

Indagine su aspetti clinici e terapeutici del linfoma cutaneo epiteliotropo del cane

RIASSUNTO

Introduzione e scopo del lavoro - Il linfoma cutaneo epiteliotropo (LCE) è una neoplasia infrequente nella specie canina. Lo scopo del lavoro è quello di integrare i dati presenti in letteratura riguardo questa malattia con le informazioni ottenute dalle risposte ad un questionario formulato dagli autori sul LCE nel cane.

Materiali e metodi - Il questionario conteneva 16 domande relative ad aspetti clinici e terapeutici del LCE canino. I veterinari a cui è stato inviato il questionario erano rappresentati da Diplomi del College Europeo e Americano di Dermatologia Veterinaria, Diplomi del College di Medicina Interna - Oncologia e colleghi con un particolare interesse per la dermatologia non specializzati o con titoli di specializzazione riconosciuti nel Paese dove svolgono la loro attività lavorativa.

Risultati - 134 veterinari hanno risposto al questionario. I dati ottenuti, relativi agli argomenti di seguito riportati, erano per la maggior parte in accordo con quanto riportato in letteratura: prevalenza della malattia, età media di insorgenza, presentazioni cliniche del LCE, difficoltà diagnostiche e terapie più frequentemente utilizzate. Altri dati invece hanno fornito informazioni nuove sul LCE e fra questi in particolare la sovrarappresentazione di alcune razze canine affette da LCE (Golden Retriever e Labrador Retriever) e l'utilizzo di strumenti diagnostici di nuova generazione, come la PCR del riarrangiamento genico del recettore γ dei linfociti T.

Discussione - Gli autori sperano che le informazioni ottenute tramite il questionario possano contribuire alla scarsa letteratura scientifica sul LCE, fornendo un potenziale aiuto per la sua diagnosi e gestione terapeutica.

INTRODUZIONE

Il linfoma cutaneo è una neoplasia maligna poco comune nel cane che può manifestarsi con due forme istologicamente distinte, chiamate rispettivamente forma epiteliotropa e non epiteliotropa.^{1,2} Come suggerito dal nome stesso, nella forma epiteliotropa la proliferazione di linfociti T neoplastici manifesta uno spiccato epiteliotropismo sia per l'epidermide che per l'epitelio follicolare.² Ad oggi sono descritte nel cane tre varianti istologiche del linfoma cutaneo epiteliotropo (LCE) che presentano aspetti clinici sovrapponibili fra loro e vengono definite come micosi fungoide (MF), reticolosi pagetoide e sindrome di Sézary.¹

La sindrome di Sézary si distingue dalla MF per la presenza di linfociti neoplastici (cellule di Sézary) nel sangue periferico, oltre che nella cute; alcuni autori sostengono che la MF e la sindrome di Sézary rappresentino due varianti dello stesso tipo linfoma.¹ La reticolosi pagetoide invece si caratterizza istologicamente per la presenza di un infiltrato linfocitario neoplastico esclusivamente confinato all'epidermide e all'epitelio annessiale, senza che vi sia cioè un coinvolgimento del derma.^{1,2}

L'eziologia del LCE nel cane è tutt'ora sconosciuta anche se si ipotizza possano giocare un ruolo nel suo sviluppo sia eventuali predisposizioni genetiche³ che l'infiammazione e le alterazioni immunitarie in corso di malattie croniche cutanee, quali per esempio la dermatite atopica,⁴ teoria al momento dibattuta anche in medicina umana.^{5,6}

Scopo dell'articolo è quello di fornire informazioni relative ad aspetti clinici e terapeutici sul LCE nel cane tramite la pubblicazione dei risultati di un questionario sviluppato dagli autori in occasione del 1° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia (SIDEV), tenutosi a Montesilvano (PE) in data 21-23 Settembre 2012. I dati ottenuti dal questionario sono già in parte stati presentati al Congresso stesso.

MATERIALI E METODI

I dati sono stati raccolti nell'arco di 30 giorni tramite l'utilizzo di un questionario composto da 16 domande in lingua inglese (Tab. 1) di cui 15 domande a risposta multipla (4 o 5 possibili risposte per ciascuna domanda) e una (Domanda 4) con risposta aperta. Il questionario è stato inviato via e-mail a veterinari Diplomi del College Europeo e Americano di Dermatologia Veterinaria e Diplomi del College di Medicina Interna - Oncologia e a colleghi con un particolare interesse per la dermatologia non specializzati o con titoli di specializzazione riconosciuti nel Paese dove svolgono la loro attività lavorativa (es. British Veterinary Certificate in Veterinary Dermatology). Per

C. Dedola^a, L. Ordeix^b, C. Penzo^c

^a DVM, Dip ECVD, Sassari (IT)

^b DVM, Dip ECVD, Barcellona (ES)

^c DVM, PhD, Dip ECVIM-CA(Oncology), Glasgow (GB)

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 11/03/2014 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 13/05/2014”.

Parte dei dati è stata presentata al 1° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia (SIDEV), tenutosi a Montesilvano (PE) in data 21-23 Settembre 2012.

TABELLA I
Questionario sul LCE nel cane. Nella colonna a destra è indicato il numero dei colleghi (Num risposte) che ha risposto a ciascuna domanda

Domande	Risposte	Num risposte
1. Quanti casi clinici vedi nell'arco di un anno?	a) Meno di 200; b) Tra i 200 e i 300; c) Tra i 300 e i 400; d) Tra i 400 e i 500; e) Più di 500	132/134
2. Quanti casi di LCE nel cane vedi nell'arco di un anno?	a) Da 0 a 2 casi; b) Da 3 a 5 casi; c) Da 6 a 10 casi; d) Da 11 a 20 casi; e) Più di 20 casi	134/134
3. Quale è l'età media dei cani che hai visto affetti da LCE?	a) Fra i 6 e gli 8 anni; b) Fra gli 8 e i 10 anni; c) Fra i 10 e i 12 anni; d) Maggiore di 12 anni	132/134
4. Nomina almeno 3 razze canine che ti è capitato di vedere affette da LCE	Risposta aperta	126/134
5. Quale delle seguenti forme cliniche ti è capitato di vedere più frequentemente associate al LCE nel cane?	a) Eritroderma esfoliativo; b) Placche e noduli; d) Lesioni muco-cutanee; e) Una combinazione di più forme cliniche (<i>specifica quali</i>)	126/134
6. Quale delle seguenti forme cliniche ti è capitato di vedere meno frequentemente associate al LCE nel cane?	a) Eritroderma esfoliativo; b) Placche e noduli; c) Lesioni ulcerative della mucosa orale; d) Lesioni muco-cutanee	127/134
7. Con che frequenza ti è capitato di riscontrare la presenza di prurito nei cani affetti da LCE?	a) Mai; b) Qualche volta; c) Spesso; d) Sempre	133/134
8. Quando era presente prurito nei cani affetti da LCE, come ne definiresti l'intensità?	a) Lieve; c) Moderato; d) Intenso	132/134
9. Pensi che l'esame citologico sia utile nella diagnosi di LCE nel cane?	a) Mai; b) Qualche volta; c) Spesso; d) Sempre	132/134
10. Quante volte ti è capitato di dover ripetere la biopsia per confermare la diagnosi di LCE?	a) Mai; b) Qualche volta; c) Spesso; d) Sempre	134/134
11. Se la risposta alla domanda precedente non è "mai", quanto tempo dopo la prima biopsia hai eseguito la seconda?	a) Dopo 2-4 settimane; b) Dopo 1-3 mesi; c) Dopo 3-6 mesi; d) Dopo 6-12 mesi; e) Dopo 12 mesi	81/134
12. Con che frequenza ti è capitato di richiedere la PCR per la ricerca del riarrangiamento genico del recettore dei linfociti T in corso di diagnosi di LCE?	a) Mai; b) Qualche volta; c) Spesso; d) Sempre; e) Test non disponibile	134/134
13. Con che frequenza ti capita di vedere lesioni metastatiche a linfonodi o organi interni in corso di LCE nel cane?	a) Mai; b) Qualche volta; c) Spesso; d) Sempre	129/134
14. Quale è il tuo trattamento di prima scelta in corso di forme localizzate (una o due lesioni isolate) di LCE?	a) Chirurgia + radioterapia se margini incompleti; b) Radioterapia; c) Terapia sistemica (glucocorticoidi o chemioterapici); d) Chirurgia e/o radioterapia + terapia sistemica (glucocorticoidi o chemioterapici); e) Terapia medica topica; <i>Specifica i trattamenti utilizzati se possibile</i>	125/134
15. Quale è il tuo trattamento di prima scelta nei casi di LCE con lesioni generalizzate?	a) Lomustina (CCNU); b) Retinoidi; c) Radioterapia; d) Glucocorticoidi; e) Altro <i>Specifica i trattamenti utilizzati se possibile</i>	126/134
16. Quale è il tempo medio di sopravvivenza nei cani che hai visto affetti da LCE?	a) Inferiore ai 3 mesi; b) Fra i 3 e i 6 mesi; c) Fra i 6 e i 12 mesi; d) Più di 12 mesi	130/134

l'invio del questionario sono stati utilizzati gli indirizzi e-mail presenti sui siti dei rispettivi Colleghi Europei (College Europeo di Dermatologia Veterinaria e College Europeo di Medicina Interna - Oncologia) e di una mailing list (VetDerm listserv[®]) che raccoglie i contatti a livello mondiale (in particolare Europa e Stati Uniti d'America) di veterinari con titoli di specializzazione in dermatologia o che, seppur non specializzati, si occupano prevalentemente, o esclusivamente, di dermatologia veterinaria. Il questionario conteneva domande relative alla prevalenza del LCE nel cane, nonché alla sua presentazione clinica, diagnosi e terapia.

RISULTATI

Un totale di 134 colleghi ha risposto al questionario, fra cui 28 veterinari specialisti in oncologia (Dip. ECVIM oncology) e 106 dermatologi; per questioni di privacy non era possibile risalire all'identità dei colleghi che hanno risposto al questionario, e non era inoltre noto il numero esatto di colleghi che lo hanno ricevuto.

Prevalenza

Le prime due domande avevano lo scopo di identificare il numero di casi di LCE visti nell'arco di un anno dai veterinari partecipanti, domanda (D)

2, in relazione alla loro casistica totale annua (D1). Il numero dei casi clinici totali poteva essere scelto fra 4 opzioni con numeri che variavano da meno di 200 a più di 500 casi annui, mentre il numero di casi affetti da LCE potevano variare da meno di 2 a più di 20 nell'arco dei 12 mesi. Le risposte alle prime due domande con le relative percentuali sono mostrate nelle Figure 1 e 2. Analizzando separatamente i dati gli autori hanno osservato come gli specialisti in oncologia vedano più frequentemente casi di LCE rispetto ai dermatologi, circa il 70% di essi infatti dichiara di vedere fino a 5 casi in un anno e quasi il 30% dai 6 ai 20 casi, l'85% dei dermatologi invece vede fino a 5 casi, mentre solo il 14% vede dai 6 ai 20 casi all'anno (dati non mostrati).

Aspetti clinici

Le domande dalla numero 3 alla numero 8 chiedevano ai partecipanti di descrivere il segnalamento e gli aspetti clinici dei casi di LCE da loro visitati. L'età media dei cani affetti da LCE (D3) secondo le 4 opzioni di risposta proposte andava da un minimo di 6 anni fino ad un'età possibile superiore ai 12 anni (non specificata), le risposte a questa domanda con relative percentuali sono mostrate nella Figura 3.

Il 74,4% dei 125/134 colleghi che hanno risposto alla domanda aperta D4 sulle razze degli animali colpiti da LCE da loro visitati ha elencato tre differenti razze canine, l'8% ne ha indicate meno di tre mentre il restante 18,4% ne ha elencate più di tre. In totale sono state segnalate 72 razze diverse. Quelle più comunemente elencate (riportate da più del 10% dei colleghi) sono il Golden Retriever nel 37,3% dei casi, seguito dal Labrador Retriever (29,3%), il Cocker Spaniel (23,8%), Boxer (19,8%) e il West Highland White Terrier (11,1%). Le D5 e D6 relative ai quadri clinici di LCE raggruppavano le possibili forme cliniche in 4 tipi principali. Il 43% dei 126/134 partecipanti che hanno risposto alla D5 sulle presentazioni cliniche di LCE più comuni ha indicato combinazioni di più forme cliniche. Nello specifico le combinazioni riportate più comunemente sono state l'eritroderma associato a placche e noduli (38,2%), l'eritroderma associato a lesioni muco-cutanee (19,1%) e le placche e i noduli associati a lesioni muco-cutanee (17%). La presenza contemporanea di 3 forme cliniche differenti, nello specifico eritroderma, placche e noduli e lesioni muco-cutanee veniva riportata dal 10,6% dei veterinari. Meno del 10% dei colleghi hanno riportato altre combinazioni di 2 o più forme cliniche. L'eritroderma esfoliativo risultava essere tra le forme cliniche più comunemente viste dai colleghi partecipanti allo studio come unica manifestazione (segnalata dal 31,3% di essi) mentre le altre forme cliniche riportate come più comuni sono rappresentate nella Figura 4.

Secondo il 54,3% dei 127/134 colleghi che hanno risposto alla domanda D6 la forma clinica meno comunemente riscontrata nei cani affetti da LCE è rappresentata dalla forma ulcerativa della mucosa

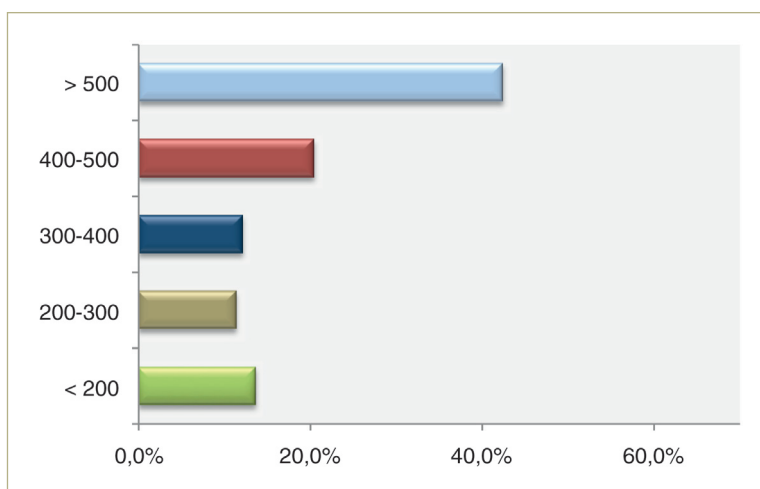


FIGURA 1 - Casi clinici visti nell'arco di un anno; risposte di 132 partecipanti su 134.

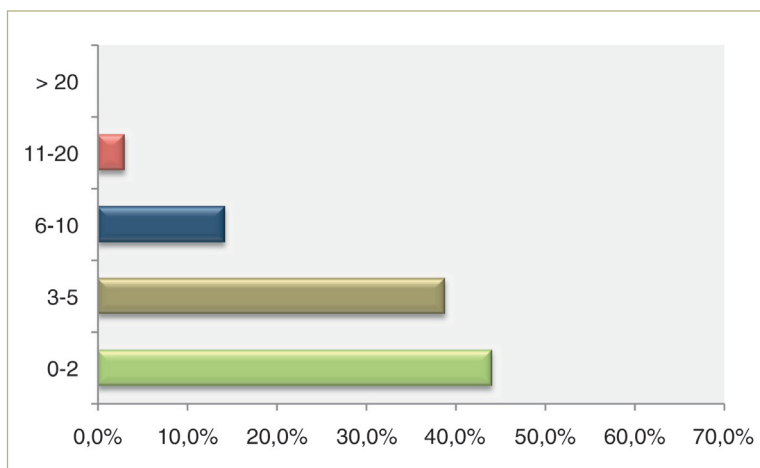


FIGURA 2 - Casi clinici di LCE visti nell'arco di un anno; risposte di 134 partecipanti su 134.

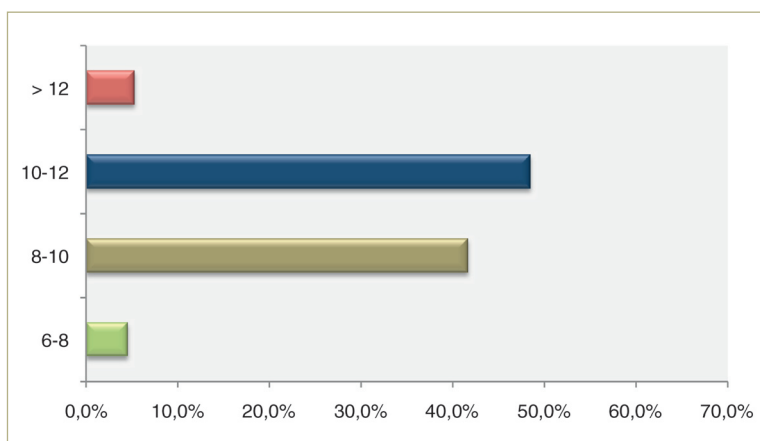


FIGURA 3 - Età media espressa in anni dei cani affetti da LCE secondo l'esperienza dei colleghi partecipanti al questionario; risposte di 132 partecipanti su 134.

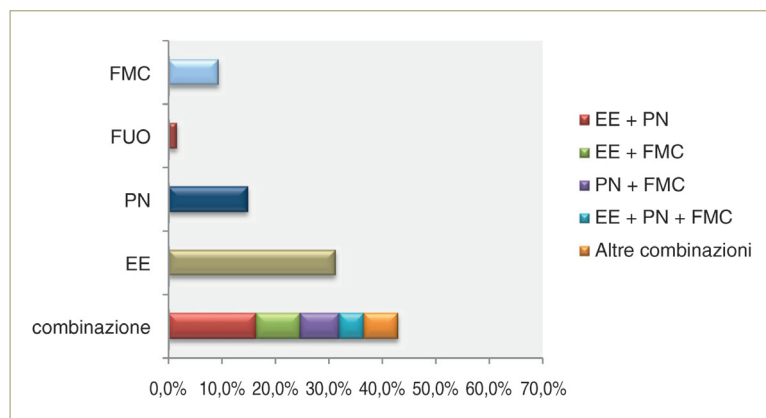


FIGURA 4 - Forme cliniche viste più frequentemente in corso di LCE nel cane; risposte di 126 partecipanti su 134. Eritroderma esfoliativo (EE); Placche e noduli (PN); Forma ulcerativa orale (FUC); Forma muco-cutanea (FMC).

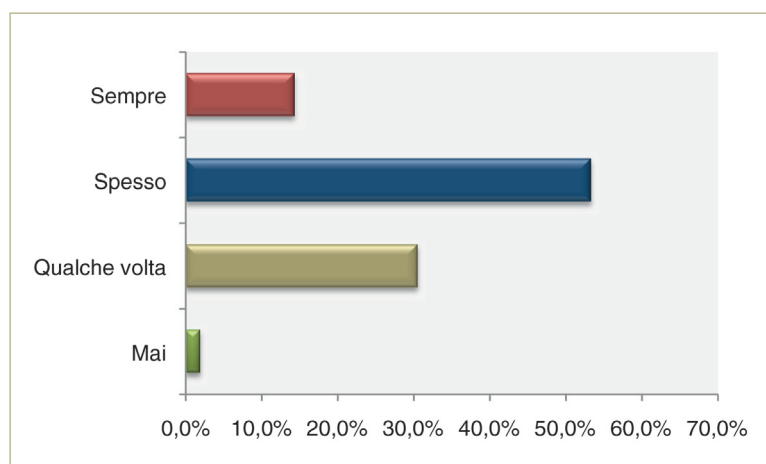


FIGURA 5 - Presenza di prurito nei cani affetti da LCE secondo l'esperienza dei colleghi partecipanti al questionario; risposte di 133 partecipanti su 134.

orale, seguita dall'eritroderma esfoliativo (19,7%), dalla forma con placche e noduli (16,5%) e dalla forma muco-cutanea (9,4%).

La D7 si prefiggeva lo scopo di identificare quanto spesso il prurito fosse associato alla diagnosi di LCE secondo l'esperienza dei colleghi partecipanti. Le risposte alla D7 con le relative percentuali sono rappresentate nella Figura 5.

Aspetti diagnostici

L'utilità dell'esame citologico come aiuto diagnostico nei casi di LCE è argomento della D9. Le 132/134 risposte indicano che il 41,7% e l'11,4% dei colleghi ritiene che l'esame citologico sia utile nella diagnosi di LCE rispettivamente qualche volta o per niente, all'opposto del 14,4% e 32,6% che lo ritiene un utile ausilio diagnostico rispettivamente sempre o spesso. Per quanto riguarda l'esame istologico in corso di LCE, i colleghi hanno riportato che sarebbe necessario ripeterlo per confermare la diagnosi solo in qualche caso (50,7%) o mai (38,1%). Solo il 7,5% dei partecipanti invece ha

dichiarato di ripetere sempre o spesso (3,7%) la biopsia prima di raggiungere una diagnosi definitiva. In risposta alla D11 il 60,5% di questi colleghi (81/134) ha riportato di eseguire la seconda biopsia a 1-3 mesi di distanza dalla prima, dopo 2-4 settimane (23,5%), dopo 3-6 mesi (13,6%) o dopo 6-12 mesi (2,5%) mentre nessuno ha ripetuto la biopsia a 12 mesi di distanza dalla prima.

Il ricorso alla PCR per l'identificazione del riarrangiamento genico dei recettori delle cellule T è argomento trattato nella D12 e le risposte con relative percentuali sono mostrate in Figura 6.

Aspetti prognostici e terapeutici

La D13 e la D16 analizzano gli aspetti prognostici del LCE. La prima delle due domande si informa sulla frequenza di metastatizzazione della neoplasia nei cani affetti. Secondo l'esperienza dei 129/134 colleghi si identificano metastasi nei soggetti con LCE solo qualche volta (58,9%), mai (28,7%) o spesso (12,4%), mentre nessuno ritiene che le metastasi siano presenti nel 100% dei casi. Nella Figura 7 sono mostrate le risposte con relative percentuali alla D16 che chiedeva quale fosse il tempo medio di sopravvivenza dei cani affetti da LCE visti dai colleghi partecipanti al questionario. La D14 chiedeva quale fosse il trattamento di scelta nei casi di LCE in corso di forme localizzate (una/due lesioni isolate): il 41,6% dei 125/134 colleghi ha riferito di usare come terapia di elezione per queste forme la sola terapia medica sistemica a base di glucocorticoidi e farmaci chemioterapici, soli o in combinazione fra di loro, il 31,2% dichiara di effettuare la chirurgia per rimuovere le masse associate alla radioterapia nel caso in cui i margini escissionali risultino incompleti, mentre il 20% dichiara di utilizzare un approccio chirurgico associato alla terapia medica sistemica con o senza l'utilizzo della radioterapia. Solo il 4% e 3,2% dei colleghi utilizza come unico strumento terapeutico rispettivamente la radioterapia (risposta b) o la terapia medica topica (es. imiquimod e retinoidi topici) (risposta d). Diciassette su 125 dei colleghi che hanno risposto hanno poi specificato il tipo di farmaci sistemici utilizzati indicando nel 41% dei casi la lomustina (CCNU) come il farmaco più utilizzato da sola o in associazione ai glucocorticoidi. Gli altri colleghi hanno invece nominato i seguenti farmaci: retinoidi sistemici, masitinib, l'olio di cartamo e l'oxitetraciclina associata alla niacinamide. La D15 infine chiedeva quale fra una serie di trattamenti sistemici elencati fosse la prima scelta nei casi di LCE con lesioni cliniche generalizzate. Tra le 126/134 risposte il 68,4% dei colleghi ha dichiarato di utilizzare la lomustina (CCNU) come prima scelta, il 15,3% i glucocorticoidi ed il 5,1% i retinoidi sistemici mentre nessuno utilizza la radioterapia. Ventinove colleghi dichiarano di utilizzare farmaci diversi da quelli presenti nelle risposte possibili e in particolare: la lomustina (CCNU) as-

sociata ai glucocorticoidi (n=10), il masitinib (n=3), i retinoidi associati ai glucocorticoidi (n=2), l'asparaginasi associata alla lomustina (CCNU) e ai glucocorticoidi (n=1), l'idrocortisone aceponato alla concentrazione di 0,584 mg/ml topicamente associato ad agenti emollienti (n=1), i retinoidi associati ai glucocorticoidi (n=2), l'olio di cartamo (n=1), gli acidi grassi essenziali con vitamina A (n=1) e protocolli chemioterapici con associazione di azatioprina, clorambucile, doxorubicina e vincristina (n=1). Sette colleghi (verosimilmente dermatologi) dichiarano di riferire i casi ad un oncologo per il trattamento.

DISCUSSIONE

Il linfoma cutaneo è nel cane una neoplasia rara, la cui prevalenza in questa specie secondo la letteratura scientifica viene riportata attorno all'1% di tutti i tumori cutanei, comprendendo in questa percentuale sia la forma epiteliotropa che quella non epiteliotropa.⁷ Come conferma della rarità di questa malattia, l'82,4% dei colleghi che hanno partecipato al nostro sondaggio ha dichiarato di vedere un massimo di 6 casi di LCE rispetto ad un numero di casi clinici totali superiore ai 500 visti nell'arco di 12 mesi. Sappiamo inoltre dalla letteratura che il LCE colpisce prevalentemente cani anziani, con età media di insorgenza che va dai 9 agli 11 anni,⁸⁻¹⁰ e anche questo dato si trova in accordo con i risultati del sondaggio.

Per poter identificare una predisposizione di razza relativa ad una malattia bisognerebbe mettere a confronto i dati relativi alla prevalenza di una determinata razza nel luogo (Ospedale/Clinica Veterinaria o Paese) di provenienza dei dati clinici della malattia stessa. Come spesso capita, anche nel nostro caso non si possono trarre conclusioni definitive riguardo un'eventuale predisposizione di razza nello sviluppo del LCE a causa della mancanza di dati specifici riguardo l'esatta provenienza geografica di ciascun partecipante. Le risposte al nostro questionario si trovano tuttavia in parziale accordo con la letteratura scientifica, secondo cui il Boxer e il Cocker Spaniel inglese sembrerebbero tra le razze più comunemente colpite dal LCE,⁸⁻¹⁰ anche se le due razze più frequentemente nominate dai partecipanti risultano essere il Golden Retriever ed il Labrador Retriever. Il LCE può avere differenti manifestazioni cliniche che si possono presentare isolatamente o contemporaneamente in combinazioni diverse nello stesso soggetto causando, soprattutto durante i primi stadi della malattia, delle ovvie difficoltà diagnostiche e richiedendo l'utilizzo di esami diagnostici complementari (es. esame istologico, esami ematici, PCR) per raggiungere una diagnosi finale. Fra le varie presentazioni cliniche possibili si riconoscono: l'eritema e la dermatite desquamativa genera-

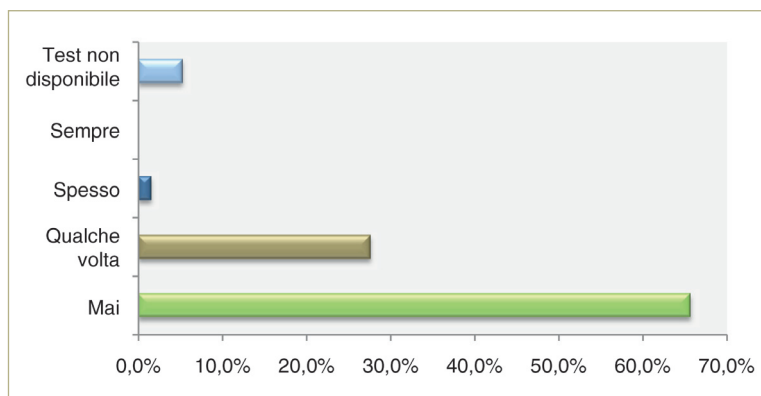


FIGURA 6 - Utilizzo della PCR per la ricerca del riarrangiamento genico del TCR γ per la diagnosi di LCE nel cane secondo l'esperienza dei colleghi partecipanti al questionario; risposte di 134 partecipanti su 134.

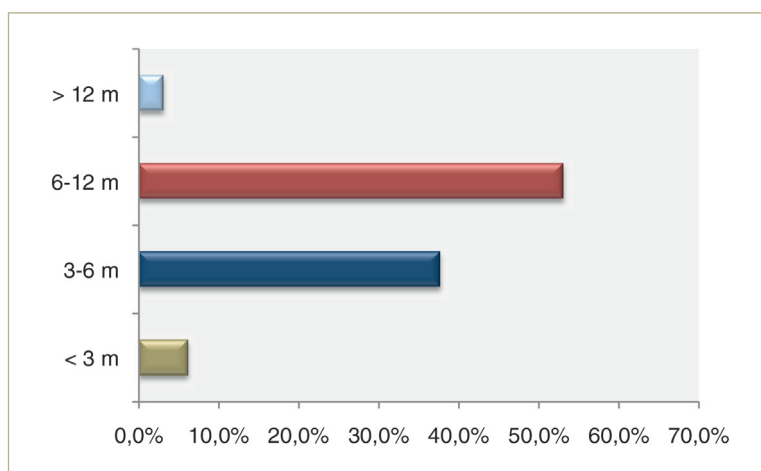


FIGURA 7 - Tempo medio di sopravvivenza espresso in mesi (m) dei cani affetti da LCE dal momento della diagnosi secondo l'esperienza dei colleghi partecipanti al questionario; risposte di 134 partecipanti su 134.

lizzata, placche e/o noduli singoli o multipli, la depigmentazione delle giunzioni mucocutanee, le lesioni ulcerative della mucosa orale, l'ipercheratosi, l'ulcerazione e la depigmentazione dei cuscinetti plantari o del piano nasale.^{1,2,8-10} I partecipanti hanno riportato come forme cliniche che si presentano come singola manifestazione più comunemente l'eritroderma esfoliativo e meno comunemente le ulcerazioni nella mucosa orale. A conferma dei dati presenti in letteratura, buona parte dei colleghi partecipanti (43%) riscontra più spesso l'associazione di quadri clinici diversi indicando l'associazione di eritroderma esfoliativo e placche e noduli come la più frequente. Una review del 2009 riporta che il prurito è presente nel 40% dei cani affetti da LCE con intensità variabile da moderata a grave.¹⁰ Più della metà dei colleghi ha confermato la frequente presenza di prurito nei cani affetti da LCE da loro visitati con una gravità da moderata ad intensa nella maggior parte dei casi. Gli stadi precoci di LCE rappresentano spesso una sfida diagnostica sia in medicina umana che

veterinaria dato che sia clinicamente che istologicamente possono essere del tutto sovrapponibili ad una malattia infiammatoria (es. allergia, rogna sarcoptica) o immunomediata.^{11,12} Esami complementari quali l'esame citologico possono aiutare nella diagnosi finale di LCE, tuttavia anche linfociti provenienti da una lesione neoplastica possono non presentare spiccati caratteri di atipia, soprattutto negli stadi iniziali.^{8,9} In linea con questa affermazione, la maggior parte dei colleghi partecipanti reputa che l'esame citologico in corso di LCE sia inutile o utile solo in qualche caso. Anche l'esame istologico di stadi iniziali di LCE in alcuni casi può presentare notevoli difficoltà interpretative potendo essere caratterizzato da aspetti microscopici sovrapponibili a quelli di malattie dermatologiche infiammatorie (es. reazioni da ipersensibilità, eritema multiforme, lupus eritematoso cutaneo).² I dati del nostro questionario indicano invece che raramente nella pratica quotidiana si incontrano difficoltà tali da rendere necessario il ripetersi delle biopsie nello stesso soggetto al fine di confermare la diagnosi di LCE. Sono state messe a punto nuove tecniche diagnostiche attualmente in uso con lo scopo di fornire un valido aiuto diagnostico nei casi di LCE durante le fasi iniziali o in casi citomorfologicamente dubbi. L'analisi tramite PCR (PARR) del riarrangiamento genico del recettore γ dei linfociti T (TCR γ) per esempio permette di distinguere una popolazione linfocitaria monoclonale, suggestiva di un processo neoplastico, da una policlonale, più compatibile invece con una forma infiammatoria benigna.^{2,13} Le risposte fornite al nostro questionario indicherebbero tuttavia che il PARR non sia ancora un esame entrato a far parte della routine diagnostica nei casi di LCE, non essendo oltretutto ancora disponibile in alcuni laboratori di riferimento. La prognosi dei cani affetti da LCE è nella maggior parte dei casi riservata con tempi di sopravvivenza media da poche settimane a 2 anni.^{1,10} Questi dati sono confermati dai partecipanti al questionario con tempi di sopravvivenza dal momento della diagnosi riportati tra i 3 e 12 mesi dalla maggior parte di essi ed una bassa frequenza di pazienti con sopravvivenze prolungate.

L'approccio terapeutico oncologico di pazienti con LCE dipende dallo stadio clinico della neoplasia e dallo stato di salute generale del soggetto affetto. Data la frequente presentazione come forma generalizzata l'opzione di elezione è la terapia sistemica, mentre i trattamenti locali quali la chirurgia e/o la radioterapia trovano applicazione principalmente nella gestione delle più rare forme di LCE localizzate.¹⁴ Le terapie topiche vengono spesso utilizzate in medicina umana in pazienti affetti da LCE,¹⁵ ma vengono considerate poco efficaci e di difficile esecuzione in medicina veterinaria. Dalle risposte ottenute nel nostro questionario la chirurgia si conferma come

l'approccio terapeutico più frequente nelle lesioni isolate associata ad interventi sia di tipo farmacologico sistemico (farmaci chemioterapici e glucocorticoidi) che alla radioterapia. Tuttavia una minoranza di colleghi dichiara di utilizzare farmaci topici come unico trattamento delle forme localizzate, in particolare spray o soluzioni a base di glucocorticoidi, retinoidi e mostarde azotate. Il farmaco che ha dimostrato risultati più promettenti sia come monoterapico che in associazione con i glucocorticoidi nelle forme generalizzate è la lomustina (CCNU),^{14,16,17} un agente alchilante orale che è risultato anche il farmaco di prima scelta da circa due terzi dei partecipanti all'indagine. I glucocorticoidi vengono indicati sia in letteratura che nel nostro studio come il secondo farmaco più utilizzato in associazione alla lomustina o come monoterapia palliativa; tuttavia una porzione significativa di colleghi partecipanti (15,3%) ha dichiarato di utilizzarli come prima scelta. Solo 7 colleghi hanno indicato come opzione terapeutica di prima scelta altri farmaci dalla efficacia meno comprovata;¹⁸⁻²⁰ interessanti tre colleghi hanno dichiarato di utilizzare l'inibitore delle tirosine chinasi (masitinib), una terapia emergente con risultati preliminari promettenti nel trattamento del LCE.^{21,22}

Gli autori sono consapevoli del basso livello di evidenza scientifica (grado IV dell'Evidence-Based Medicine) dei dati riportati, essendo gli stessi costituiti da informazioni aneddotiche e opinioni personali di esperti raccolte tramite un database che non permette di verificare né l'origine né la validità dei dati.

Gli autori pensano tuttavia che le informazioni ottenute dal questionario compilato da specialisti o esperti in dermatologia e in oncologia veterinaria possano comunque contribuire, in associazione alla scarsità di pubblicazioni scientifiche, a documentare le caratteristiche di questa malattia. Mentre la maggior parte dei dati ottenuti è in accordo con quanto riportato nella precedente letteratura scientifica, i risultati del nostro studio forniscono anche nuove informazioni sulle razze canine maggiormente rappresentate, frequenza dell'utilizzo della PARR e tipologie terapeutiche più comunemente adottate.

Parole chiave

Cane, linfoma epiteliotropo cutaneo, indagine.

Survey on clinical and therapeutic aspects of canine epitheliotropic lymphoma

Summary

Aim of the study - Cutaneous epitheliotropic lymphoma (CEL) is a rare neoplastic condition of the dogs. The aim of the study is to add some mo-

re data to the one already known from the literature, using the information obtained from the answers to a survey on canine CEL created by the authors.

Materials and methods - The survey was composed of 16 questions related to clinical aspects and therapeutic options in canine CEL. Veterinarians to which the survey was sent were American and European Veterinary Dermatology Diplomates, European Veterinary Internal Medicine - Oncology Diplomates and colleagues with special interests in veterinary dermatology, both not specialized or specialized with title of specialization recognized in the country where they work.

Results - A total of 134 veterinarians answered to the survey. Data relative to the following aspects of

CEL were in accordance with what reported in the literature: prevalence of the disease, age of the dogs affected, type of clinical presentations, difficulty in diagnostic and therapy more frequently used. Other data highlighted new information on CEL such as breed over-representation (Golden Retriever and Labrador Retriever) and use of new diagnostic tools like PCR for the detection of the T-cell receptor gamma (TCR γ).

Conclusion - With the information obtained from the answers to the survey the authors hope to contribute to add knowledge to the limited scientific literature about CEL and a further aid in its diagnosis and therapeutic management.

Key words

Dog, cutaneous epitheliotropic lymphoma, survey.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL: Small Animal Dermatology. Missouri, Elsevier, 2013: 810-15.
2. Gross TL, Ihrke PJ, Wlader EJ, et al.: Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathological Diagnosis. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2005: 876-88.
3. Uveodermatologic lymphoma in two young related Portuguese water dogs. *Veterinary Ophthalmology* 15(5): 345-50, 2012.
4. 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. *Veterinary Dermatology*, 18: 101-6, 2007.
5. Burg G, Kempf W, Haeflner A et al. From inflammation to neoplasia. *Archives of Dermatology* 137: 949-52, 2001.
6. Meharany K, El-Azhary RA, Bouwhuis SA et al. Cutaneous T-cell lymphoma and atopy: is there association? *British Journal of Dermatology* 149: 1013-27, 2003.
7. Goldschmidt NH, Shofer FS. Skin Tumors of the Dog and Cat. Pergamon Press, Oxford, 1992: 2-3; 265-70.
8. Fontaine J, Heimann M, Day MJ. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology*, 21: 267-75, 2010.
9. Choueri R, Albanese F, Corazza M et al. Linfoma cutaneo epiteliotropo: aspetti clinico-patologici in 20 cani. *Veterinaria*, 24(83): 35-45, 2010.
10. Fontaine J, Bovens C, Bettany S et al. Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(1): 1-14, 2009.
11. Murphy KM, Olivry T. Comparison of T-lymphocyte proliferation in canine epitheliotropic lymphosarcoma and benign lymphocytic dermatoses. *Veterinary Dermatology* 11: 99-105, 2000.
12. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 64:1-6, 2011.
13. Chaubert P, Chaubert ASB, Sattler U et al. Improved polymerase chain reaction-based method to detect early-stage epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsy specimens of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22: 20-29, 2010.
14. De Lorimer LP. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 36: 213-28, 2006.
15. Li YJ, Horwitz S, Moskowitz A. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Management and Research* 4: 75-89, 2012.
16. Williams LE, Rassnick KM, Power HT et al. CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 136-143, 2006.
17. Ribson RE, de Lorimer LP, Skorupski K et al. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 1389-97, 2006.
18. de Mello Souza CH, Valli VE, Selting KA, Kiupel M, Kitchell BE. Immunohistochemical detection of retinoid receptors in tumors from 30 dogs diagnosed with cutaneous lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 1112-7, 2010.
19. White SD, Paradis M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 200: 1497-500, 1992.
20. White SD, Rosychuk RA, Scott KV et al. Use of isotretinoin and etretinate for the treatment of benign cutaneous neoplasia and cutaneous lymphoma in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 202: 387-91, 1993.
21. Jagielski D, Chapuis T, Bruneau J, Hermine O. Positive response in the treatment of epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with masitinib. *Proceedings of the 2011 ESOVONC Annual Congress 24th-26th March 2011, Glasgow.*
22. Holtermann N, Teske E, Kessler M, et al. Efficacy and tolerability of monotherapy with masitinib for canine epitheliotrophic T-cell lymphoma and histiocytic sarcoma. *Proceedings of the 22nd ECVIM-CA Congress, 6th-8th September 2012, Maastricht, Netherlands, pp 260.*