

Review sulla demodicosi canina



La demodicosi è una delle malattie parassitarie cutanee più studiate nel cane, ed è a tutt'oggi oggetto di continua ricerca e di pubblicazioni. L'obiettivo di questa review è quello di richiamare alla memoria alcuni vecchi concetti e di segnalare le nuove scoperte cercando di riportare le informazioni, a conoscenza dell'autore, più aggiornate. In questa review si tratteranno inoltre i concetti più rilevanti relativi agli aspetti immunologici della demodicosi canina. In questo modo l'autore spera di creare delle basi che possano aiutare il lettore a comprendere meglio eventuali futuri lavori riguardanti questa malattia, e che possano essere da stimolo per avanzare nel campo della ricerca. Negli ultimi cinque anni molti studi hanno focalizzato l'interesse sull'identificazione del DNA del *Demodex* spp. e di conseguenza sulle sue relazioni filogenetiche. Per questa ragione e per chiarire alcuni concetti, il lettore troverà nell'articolo anche una breve discussione relativa ai recenti risultati ottenuti tramite l'utilizzo delle tecniche molecolari nella caratterizzazione del DNA del *Demodex* spp.



Ivan Ravera
DVM, MSc,
resident of the
ECVD

INTRODUZIONE

La demodicosi è una delle malattie parassitarie cutanee più studiate sia nell'uomo che nel cane, in quanto oltre a rappresentare una malattia unica nel contesto del suo agente eziologico, molti dei suoi aspetti risultano ancora sconosciuti o poco chiari. La demodicosi può essere definita come una malattia infiammatoria cutanea caratterizzata dalla presenza di un elevato numero di *Demodex* spp. nella cute. Gli acari di *Demodex* spp (Figura 1) sono considerati normali abitanti della cute dei mammiferi, nei quali è stata accertata la trasmissione da madre a figlio nei primi giorni di vita, durante le cure neonatali.¹ Nonostante non sia stato ancora identificato con precisione quale sia il motivo chiave che porta allo sviluppo della demodicosi canina, svariati studi hanno associato la comparsa della malattia con uno specifico aplotipo dell'antigene leucocitario canino (DLA), che si aggiunge ad un'eventuale compromessa risposta immunitaria dell'ospite presente per malattie debilitanti concomitanti o per l'utilizzo di alcuni farmaci. L'interazione fra il sistema immunitario dell'ospite e la normale popolazione di acari o, nel caso di demodicosi, con una popolazione sovrannumeraria, sono però ancora molto lontani dall'essere chiariti e non si conosce al momento quale meccanismo stimoli la loro moltiplicazione e/o determini il malfun-

zionamento del sistema immunitario. I primi studi pubblicati sulla demodicosi canina erano essenzialmente di tipo descrittivo, e si occupavano di riportarne i principali aspetti clinici e le opzioni terapeutiche più efficaci.²⁻⁶ Negli anni '70 invece molti studi si concentrarono sulla risposta immunitaria cellulo-mediata dei soggetti affetti da demodicosi, sia tramite l'osservazione del comportamento dei linfociti nei confronti di fattori mitogeni cellulari che mediante coltura dei linfociti stessi in diversi



Figura 1 - *Demodex canis*.

substrati, inclusi sierici autologhi e omologhi.⁷⁻¹² Negli anni '80 e '90 le pubblicazioni si concentrarono invece sui nuovi approcci terapeutici e nella descrizione della malattia in nuove specie, oltre che alle review di quanto pubblicato fino a quel momento, mentre poche osservazioni vennero fatte riguardo la risposta immunitaria di cani malati.¹³⁻¹⁷ Con l'inizio del XXI secolo e lo sviluppo di nuove tecnologie, i ricercatori iniziarono ad interessarsi al DNA del *Demodex* spp e alle sue relazioni filogenetiche.¹⁸ Nonostante questo possa essere interpretato come un passo indietro nella conoscenza della patogenesi della demodicosi, le informazioni ricavate da questi studi hanno permesso sia una migliore comprensione riguardo la popolazione di *Demodex* spp., che di fornire risposte ad antiche e basilari domande. Con lo sviluppo di una tecnica estremamente sensibile come la reazione a catena della polimerasi (PCR) che ha potuto precisamente identificare il DNA del *Demodex* spp¹⁹ infatti, i ricercatori sono stati in grado di confermare per la prima volta la presenza di *Demodex canis* nel 100% dei cani inclusi in uno studio e di suggerire un nuovo punto di vista nell'analisi della diffusione e del comportamento del *Demodex* spp stesso.²⁰

Con nuove e più affinate tecnologie e con le informazioni ottenute tramite il loro utilizzo, il bisogno di nuovi studi relativi alla patogenesi e agli aspetti immunologici della demodicosi canina sono a questo punto imperativi. La ricerca sulla demodicosi canina porterà nuove e imminenti scoperte. *"These are good times for Demodex lovers"* ("Questi sono bei tempi per gli amanti del *Demodex*?").

PREVALENZA

Nel valutare la prevalenza di una malattia bisogna tenere conto di tutti i fattori che possono influenzare i dati ricavati, fra questi ricordiamo: la regione geografica considerata, gli aspetti socio economici della stessa, la lunghezza del periodo in cui viene svolto lo studio e i criteri diagnostici utilizzati. Nonostante la demodicosi sia considerata una malattia dermatologica presente a livello globale gli studi che ne documentano la sua prevalenza riportano risultati molto variabili e difficili da interpretare.²¹⁻²⁵ I motivi principali di queste variabilità sono dovuti al fatto che i criteri e i metodi diagnostici utilizzati risultano essere differenti fra i vari studi, così come i criteri di inclusione dei soggetti, ma soprattutto al fatto che ci sono differenze nella concezione relativa alla definizione di un cane malato rispetto ad un cane in cui si rileva semplicemente la presenza degli acari. Oltre a questi aspetti fondamentali nella maggior parte degli studi non è specificata la distinzione fra rogna demodettica localizzata e generalizzata né fra forme giovanili e adulte.

La demodicosi è una malattia unica nel contesto del suo agente eziologico.

Tabella 1 - Risultati degli studi più rilevanti sull'immunità cellulo-mediata nella demodicosi canina

Studio	Conclusioni	Referenza
Test intradermico con sostanze mitogene	Deprime la risposta cutanea nei confronti di fattori stimolanti i Linfociti-T	46,47
Blastogenesi in vitro	Marcata soppressione della trasformazione dei linfociti	7, 9, 10
	Presenza sierica di un fattore di soppressione per i linfociti	8, 9, 10
	Con il passare del tempo, i linfociti dei cuccioli rispondono in maniera normale alle sostanze mitogene	48
	Presenza sierica di un fattore inibente per i linfociti, presente solo in casi complicati da piodermite batterica	11, 45
	Soppressione severa della trasformazione linfocitaria a partire dalle 6 settimane di età	12
Somministrazione ALS	La soppressione della risposta immunitaria linfocitaria è causa di sviluppo della demodicosi	29, 35
Quantificazione delle citochine	Ridotta produzione di IL2 e dell'espressione dei recettori per IL2	49
	Ridotta espressione dell'mRNA di IFN γ e TNF α . Elevata espressione dell'mRNA di IL5 e TGF β	59
	Aumentata produzione di PDGF-BB e TGF β 1	60
Citometria di flusso di PBMC	Ridotto rapporto CD4+/CD8+	103, 104

ALS, siero anti-linfocitario; IL, interleuchina; PBMC, cellule circolanti periferiche mononucleate; mRNA, RNA messaggero; INF, interferone; TNF, Fattore di necrosi tumorale; TGF, fattore di crescita trasformante; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine.

Probabilmente i dati più affidabili relativi alla prevalenza della demodicosi canina sono stati riportati da Plant *et al.* nel 2010.²⁶ In questo studio retrospettivo vengono infatti analizzati i dati di 750 ospedali veterinari distribuiti in 43 diversi Stati USA. Di 476.635 cani di età inferiore ai 18 mesi, 2.524 venivano diagnosticati come affetti da rogna demodettica giovanile di nuova insorgenza mentre 243 venivano identificati come già affetti da tempo.²⁶ Questi risultati forniscono 2 dati molto importanti: l'incidenza delle forme giovanili di rogna demodettica nello studio è dello 0,53% e la sua prevalenza totale dello 0,58%. In conclusione è importante distinguere la prevalenza della demodicosi dalla prevalenza del *Demodex* spp, dato che molti cani possono ospitare l'acaro senza manifeste segni clinici di demodicosi. Sorprendentemente numerosi dati riportati relativi alla prevalenza ignorano questo concetto, rendendo l'interpretazione dei risultati estremamente difficile. La prevalenza di *Demodex canis* nella cute di cani sani negli studi effettuati finora sembrerebbe molto variabile e questa variabilità può essere dovuta a diversi motivi fra cui: i diversi metodi diagnostici utilizzati, le variazioni stagionali, la localizzazione geografica, le aree cutanee selezionate, la resistenza immunologica innata e, in particolare, l'età dell'animale esaminato. Cani di età inferiore ai 12 mesi, per esempio, sono più suscettibili all'infestazione da *Demodex canis* per via del contatto costante, per lo meno nei primi mesi, con la madre portatrice.²⁷

Esiste una estrema variabilità nella prevalenza della malattia, correlata a fattori intrinseci ed estrinseci all'animale.

GENETICA

Non ci sono dubbi riguardo al fatto che la rogna demodettica generalizzata abbia delle basi ereditarie che predispongono i soggetti al suo sviluppo.²⁸ Una delle prime osservazioni relative alle forme giovanili di demodicosi si riferiva al fatto che i cani più giovani sembravano più suscettibili di altri allo sviluppo della malattia.² Il fatto che gli allevatori fossero in grado di prevedere quale delle cucciolate avrebbe sviluppato la rogna demodettica⁷ rappresenta inoltre una delle prime evidenze relative alla predisposizione ereditaria di questa malattia. I primi tentativi di correlare malattia e predisposizione genetica consideravano i seguenti aspetti: età, lunghezza del mantello, stadio di sviluppo delle ghiandole sebacee e temperatura cutanea.⁶ Successivamente, esperimenti condotti con siero anti-linfociti²⁹ e metodiche di trasformazione in vitro dei linfociti T⁷⁻⁹ hanno portato, nel 1976, Scott e altri autori ad ipotizzare che la demodicosi generalizzata fosse favorita nel

suo sviluppo da uno specifico difetto dei linfociti T, probabilmente di natura ereditaria.¹⁰ In questo modo, l'importanza dell'ereditarietà e dell'immunocompetenza nella demodicosi canina fu stabilita con maggiore certezza. Ulteriori ricerche svolte su cucciolate e cani imparentati fra loro affetti da demodicosi generalizzata hanno poi mostrato che la malattia veniva comunemente riscontrata in cani di razza e nei quali poteva essere ricostruita la storia familiare.³⁰ Nel 2010,³¹ furono eseguite analisi con markers microsatelliti correlati a DLA in cani Boxer, Mastiff Argentini e meticci affetti da demodicosi giovanile e non imparentati. In questo studio fu dimostrata una significativa associazione fra alleli microsatelliti (FH2202, FH2975 and FH2054) del Complesso Maggiore di istocompatibilità II (MHC II) e lo sviluppo di demodicosi canina. Questi dati rappresentano probabilmente la più convincente evidenza mai pubblicata della presenza di una predisposizione genetica nello sviluppo delle forme giovanili di demodicosi generalizzata. Concludendo, le basi ereditarie della demodicosi canina sono confermate dai seguenti aspetti principali: la presentazione della malattia in stadi precoci di vita, l'insorgenza in più soggetti della stessa cucciolata e in cani imparentati fra loro, così come l'aumentato rischio presente in alcune specifiche razze. La conferma dell'esistenza di ereditarietà nella demodicosi canina ha permesso ai veterinari di tutto il mondo di gestire e correggere il programmi di riproduzione degli allevatori locali. In questo modo alcune razze riportate come ad alto rischio per lo sviluppo della demodicosi in studi passati sono state poi segnalate come meno frequentemente affette in studi recenti.²⁸

In uno studio,²⁶ svolto negli Stati Uniti, le seguenti razze sono state riportate come predisposte allo sviluppo di forme generalizzate di demodicosi giovanile: American Staffordshire terrier, Staffordshire bull terrier, Chinese shar-pei, Bouledogue Francese, Pit bull, Bulldog Inglese, meticci, Bulldog Americano, Boxer, Alano Tedesco, Boston terrier, Pinscher nano, Jack Russell terrier e Carlino.

La rogna demodettica ha delle basi ereditarie.

IMMUNOPATOGENESI

L'evoluzione degli acari *Demodex* spp è caratterizzata da aspetti regressivi che ne garantiscono il loro adattamento alla vita nella cute dell'ospite. Secondo Fain,³² la regressione progressiva del parassita è direttamente correlata all'efficienza del sistema immunitario dell'ospite che controlla la popolazione parassitaria. Vari studi hanno ipotizzato che sia il sistema immunitario il principale controllore della popolazione di *Demodex*

spp.^{7,8,33-36} Questa affermazione è supportata da osservazioni sia cliniche che sperimentali: (1) alcuni cani e persone sviluppano demodicosi quando sono trattati con farmaci che inducono immunosoppressione,^{29,35,37,38} (2) la demodicosi si manifesta in topi con immunodeficienza,³⁹⁻⁴² (3) esistono casi di demodicosi favoriti nel loro sviluppo da malattie che determinano immunosoppressione, come leucemia e HIV nelle persone,⁴³ e leishmaniosi,⁴⁴ filariosi cardiopolmonare, iperadrenocorticismo ed Ehrlichiosi nel cane.¹⁴ Tuttavia, alcuni studi condotti sui cani, hanno suggerito che l'immunosoppressione possa in realtà essere una conseguenza della malattia e non la causa.^{11,45}

Quest'osservazione spiegherebbe perché non tutti i cani immunosoppressi sviluppano necessariamente la demodicosi. La maggior parte degli autori ha infine concluso che il principale meccanismo di controllo degli acari viene gestito dall'immunità cellulo-mediata e che una compromissione della stessa è evidentemente presente nel caso di sviluppo della demodicosi.^{9,10,35,46-50}

Risposta immunitaria innata in corso di demodicosi canina

La risposta immunitaria di tipo innato, considerata la prima linea di difesa immunitaria dell'organismo, è stata solo raramente investigata nel suo ruolo nella demodicosi canina. I recettori Toll-like (TLR) sono uno dei più importanti recettori per il riconoscimento dei profili (PRR) dell'immunità innata, in quanto riconoscono una vastissima varietà di antigeni microbici. La chitina, uno dei componenti fondamentali dell'esoscheletro degli artropodi, si trova in molte parti corporee dell'acaro *Demodex*.^{2,51,52}

In uno studio⁵³ è stato dimostrato che frammenti di chitina di varie dimensioni possono interagire con diversi recettori dell'immunità innata dei topi fra cui i TLR2, la dectin-1 e il NF- κ B, per stimolare la produzione macrofagica di interleuchina-17 e -10 (IL-17 e IL-10) e del fattore di necrosi tumorale (TNF).⁵⁴ In un altro studio, è stato mostrato come la chitina venga riconosciuta dai TLR2 e come in questo modo induca il rilascio di chemochine e l'espressione di TLR4 in cheratinociti umani.⁵⁵ Uno studio svolto su linee cellulari di cheratinociti canini (CPEK) ha dimostrato che la chitina favorisce un marcato aumento dell'espressione dei TLR4 e del TNF- α .⁵⁶ Inoltre, uno studio immunoistochimico controllato svolto sulla cute di cani con demodicosi ha mostrato l'espressione di TLR2, associata ad iperplasia epidermica e/o spongiosi.⁵⁷

Quest'ultima risulta essere l'unica evidenza dell'espressione di TLR nella demodicosi canina, e ulteriori studi sono necessari per confermare che il *Demodex* spp stimoli effettivamente questi recettori così importanti per l'immunità innata.

Risposta immunitaria cellulo-mediata nella demodicosi canina

La maggior parte degli autori concorda nel considerare come principale meccanismo di controllo immunitario della demodicosi l'immunità cellulo-mediata, attribuendo ad una sua compromessa attività lo sviluppo della malattia.^{9,10,35,46-50} La prima evidenza di questa affermazione deriva da studi sperimentali in cuccioli trattati con azatioprina e siero anti-linfociti.^{29,37} In questi esperimenti la demodicosi canina era stata indotta sperimentalmente. In un secondo momento vari autori si concentrarono sull'immunità cellulo-mediata attraverso studi di blastogenesi linfocitaria in vitro, test intradermici con sostanze mitogene e istopatologia cutanea. Nella tabella 1 sono riportati gli studi più rilevanti e le principali conclusioni che evidenziano il ruolo dell'immunità cellulo-mediata nella demodicosi canina. Da questi studi è difficile concludere quali possano essere i difetti immunologici fondamentali implicati nello sviluppo delle forme spontanee di demodicosi canina. Le differenze nei cani inclusi (età, razza, stato di salute, malattie concomitanti, stadio della malattia e insorgenza della demodicosi canina), l'assenza di una valutazione statistica e i differenti criteri di inclusione rendono i risultati di questi lavori inconclusivi e non comparabili. Quest'aspetto è stato rimarcato da Barriga nel 1992¹² che studiò la blastogenesi di linfociti di cani con demodicosi appartenenti alla stessa razza e di età comparabile.

Anche lui trovò valori non normalmente distribuiti e insistette sul fatto che valide comparazioni di risultati provenienti da studi di blastogenesi linfocitaria dovevano essere effettuate con analisi statistiche molto accurate. Ciò che è certo è che nella demodicosi canina è presente un malfunzionamento dell'immunità mediata dai linfociti T e che questo malfunzionamento svanisce nel momento in cui la popolazione di *Demodex* spp si riduce con l'instaurarsi di una terapia acaricida.

Risposta immunitaria umorale nella demodicosi canina

Solo pochi dei lavori presenti sulla demodicosi canina si occupano della risposta immunitaria umorale. Il motivo può essere relativo al fatto che non si conoscono antigeni dell'acaro *Demodex* spp. Al momento infatti non ci sono substrati che permettano la riproduzione del *Demodex* e di conseguenza non esistono estratti di proteine dell'acaro per lo svolgimento di analisi specifiche. I pochi studi che hanno valutato la risposta immunitaria umorale nella demodicosi canina hanno svolto pertanto esperimenti in maniera indiretta. Durante lo svolgimento di test in vitro di blastogenesi linfocitaria, gli autori si accorsero dell'esistenza di un fattore sierico sconosciuto che sopprimeva la proliferazione dei linfociti T.^{7,8,10,30,48}

Questo fattore venne chiamato fattore immunoregolatore dei linfociti sierici (SLIF).⁵⁸ Tuttavia, non era stato possibile dimostrare la presenza di SLIF in cani affetti da forme generalizzate di demodicosi, a meno che non fosse presente in concomitanza una piodermite secondaria.¹¹ Per questo motivo è stato suggerito che fosse proprio l'infezione batterica a giocare un ruolo nell'immunosoppressione in presenza di una popolazione sovrannumeraria di *Demodex* spp.⁴⁵ Con l'avvento di nuove tecnologie, ciò che era stato precedentemente definito come un fattore sierico sconosciuto, è stato identificato nella figura di citochine sieriche crollanti come IL-10/IL-14 o TGFβ.^{59,60}

Il sistema immunitario dell'ospite ha un ruolo chiave nella patogenesi della malattia.

PRESENTAZIONE CLINICA

Sono state descritte nel cane tre diverse specie di *Demodex* spp.: *Demodex canis*, *Demodex cornei*, and *Demodex injai*. *D. canis* è l'acaro follicolare del cane. La demodicosi che si sviluppa per opera di *D. canis* viene classicamente differenziata in due forme principali: la forma localizzata e quella generalizzata.²⁸ Non esistono al momento dei criteri uniformati in letteratura veterinaria per differenziare in maniera precisa una forma dall'altra. Nella tabella 2 sono riportati i criteri maggiormente utilizzati e riconosciuti.

La demodicosi localizzata (Figura 2) si manifesta più comunemente in cani giovani (3-6 mesi di età),^{28,61} solitamente di età inferiore ai 12 mesi. Le lesioni consistono nella presenza di aree alopeciche di piccole o medie dimensioni, scaglie e croste, comedoni, manicotti peripilari ed eritema; in alcuni casi può essere presente prurito di intensità variabile e piodermite superficiale secondaria. Le lesioni sono generalmente localizzate sul

muso, sulla testa e sulle zampe anteriori. Nella maggior parte dei casi le forme localizzate di demodicosi si risolvono spontaneamente, tuttavia è anche possibile che evolvano in forme generalizzate. Non è noto tuttavia se queste ultime siano dal principio fasi iniziali di forme generalizzate o se rappresentino delle reali evoluzioni a partire da forme localizzate. Anche l'otite ceruminosa bilaterale viene considerata una possibile presentazione clinica di rogna demodettica localizzata.²⁸ Le forme localizzate recidivano raramente.⁷

La demodicosi generalizzata (Figura 3) si presenta di solito in cani di età inferiore ai 18 mesi. Le lesioni sono simili a quelle che caratterizzano le forme localizzate di malattia, ma sono più numerose e più gravi. Le infezioni batteriche secondarie sono generalmente presenti e danno origine a papule, pustule, noduli, erosioni ed ulcere (follicolite e furunculosi), associate di solito a prurito intenso e/o dolore. Oltre a queste lesioni possono essere presenti linfadenopatia, letargia, febbre, anoressia e setticemia; i soggetti che presentino questi segni clinici dovrebbero essere considerati come cani in pericolo di vita e trattati di conseguenza.^{14,62} In alcuni casi di



Figura 2 - Demodicosi localizzata.

Tabella 2 - Criteri per la classificazione di rogna demodettica localizzata vs generalizzata		
Referenza	Criteri per LD	Criteri per GD
63		Coinvolgimento di intere regioni corporee, più di 5 aree focali e/o coinvolgimento podale
79		Più di 5 lesioni focali, coinvolgimento di 2 o più zampe o di un'intera area corporea
62	Non più di 4 lesioni con un diametro fino a 2,5 cm Fino a 6 lesioni cutanee	
28		Dodici o più lesioni cutanee

LD: demodicosi localizzata; GD: demodicosi generalizzata.



Figura 3 - Demodicosi generalizzata.

rogna demodettica generalizzata può essere presente un significativo edema interdigitale, raramente presente come unica presentazione.⁶³ In caso di interessamento di una o più zampe alcuni autori usano il termine di “pododemodicosi” (Figura 4).^{13,64-66} Viene generalmente accettato il concetto che cani affetti da “pododemodicosi” abbiano una prognosi peggiore e che spesso richiedano terapie alternative e prolungate prima di ottenere una remissione clinica.¹⁴ È importante notare che la “pododemodicosi” non viene considerata come un’altra forma di demodicosi generalizzata, bensì come la persistenza, in un cane curato, dei segni clinici nella regione podale. Ci sono inoltre forme generalizzate di demodicosi in cui non si sviluppano infezioni batteriche secondarie³⁰ e che per questo motivo vengono considerate più benigne. La demodicosi canina può anche essere classificata in relazione all’età di insorgenza. Le forme ad insorgenza giovanile vengono di solito diagnosticate in cani di età compresa fra i 3 e i 18 mesi, ma non è raro ritrovarle in cani di età superiore ai 2 anni, probabilmente a causa di una precedente mancata diagnosi.²⁸ Le forme che sviluppano in età adulta invece vengono segnalate in cani di età maggiore ai 4 anni.²⁸ Generalmente si sospetta in questi soggetti la presenza di una malattia sistemica concomitante che in un modo o nell’altro abbia compromesso il sistema immunitario del soggetto



Figura 4 - Demodicosi podalica.

favorendo l’insorgenza della demodicosi. Sono svariate le patologie riportate nel tempo in associazione a forme adulte di demodicosi: ipotiroidismo, ipercortisolismo (spontaneo o iatrogeno), leishmaniosi, neoplasie, ehrlichiosi, filariosi cardiopolmonare e trattamenti farmacologici (es. glucocorticoidi e ciclosporina).^{13,14,28,63} Tuttavia, in più del 50% dei casi, non è possibile identificare nessuna causa sottostante. Considerando inoltre che la maggior parte dei cani affetti da neoplasia, infezioni o malattie metaboliche non sviluppa demodicosi, la diagnosi di demodicosi canina in un cane adulto che presenti concomitanti malattie sistemiche potrebbe essere solo una coincidenza.¹⁴

Nel 1993, Mason ha descritto una nuova specie di *Demodex*, dal corpo accorciato, come agente causale di demodicosi in associazione a *D. canis*.⁶⁷ Questo nuovo acaro sembrerebbe risiedere nello strato corneo dell’ospite e venne chiamato *D. cornei*.⁶⁵ Negli anni successivi nuovi casi di *D. cornei* sono stati descritti,^{1,17,68-70} la maggior parte dei quali presenti in soggetti adulti affetti da demodicosi generalizzata. Al momento non esiste sufficiente evidenza per suggerire che cani affetti da demodicosi con una popolazione mista di acari (*D. canis* e *D. cornei*) abbiano una prognosi peggiore o necessitino di differenze terapeutiche rispetto a quelli in cui sia presente una sola specie. Verso la fine degli anni ’90 fu invece identificato un acaro dal corpo allungato, che venne chiamato *D. injai*.⁷¹ Contrariamente al *D. cornei*, presente negli strati più superficiali dell’epidermide, il *D. injai* vive all’interno del follicolo pilifero, delle ghiandole sebacee e nei dotti delle stesse.²⁸ La demodicosi canina associata ad una sovrappopolazione di acari *D. injai* ha una peculiare presentazione clinica: la maggior parte dei cani riportati presenta

infatti una dermatite localizzata alla regione del dorso e caratterizzata da untuosità di cute e mantello. La demodicosi da *D. injai* ha di solito insorgenza in età adulta ed è stata associata a diverse malattie sistemiche sottostanti: dermatiti allergiche, ipercortisolismo iatrogeno, ipotiroidismo e terapie immunomodulatrici o immunosoppressive.⁷² Secondo quanto riportato in letteratura i cani di razza terrier e i loro incroci sembrerebbero predisposti allo sviluppo di rogna demodettica causata da *D. injai*. Istologicamente è inoltre stata riscontrata la presenza di iperplasia delle ghiandole sebacee, suggerendo una correlazione fra la presenza di questi acari, il quadro istologico e l'evidenza clinica di untosità del dorso.⁷²

TECNICHE DIAGNOSTICHE

Per l'identificazione di *Demodex canis*, si ricorre ai seguenti esami collaterali: il raschiato cutaneo profondo, l'esame microscopico del pelo e la biopsia cutanea. Il raschiato cutaneo profondo rappresenta la tecnica d'elezione per la diagnosi di demodicosi,⁷³ e come suggerito dalla maggior parte dei testi di dermatologia veterinaria, deve essere adeguatamente eseguito. Al fine di facilitare la fuoriuscita del *Demodex* dai follicoli piliferi, si consiglia, ad esempio, di spremere la cute per qualche secondo prima di effettuare il raschiato profondo sull'area interessata.^{28,74} La manualità della "spremitura" preliminare sembrerebbe aumentare significativamente la possibilità di ottenere dei campioni positivi.⁷⁵

In più studi,^{73,75,76} l'esame microscopico del pelo è stato comparato con il raschiato profondo, ottenendo tuttavia dei risultati poco conclusivi. In generale, la sensibilità dell'esame microscopico del pelo per la diagnosi della demodicosi canina generalizzata è stata dimostrata essere del 97,3%.⁷³ Questa tecnica è stata anche utilizzata per l'identificazione di acari del genere *Demodex* nella cute dei soggetti sani.⁷⁷ Secondo questo studio, la prevalenza stimata di cani clinicamente sani ma in grado di albergare *Demodex canis*, come dimostrato a mezzo dell'esame microscopico del pelo, non eccedeva il 5,4% con un intervallo di confidenza del 95%.

Nel 2011 è stata testata l'efficacia della tecnica real-time PCR per l'identificazione di *Demodex canis*.¹⁹ Nel 17,6% dei peli provenienti da 51 cani sani, è stata rilevata la presenza del DNA di *Demodex canis*. In uno studio successivo, la stessa tecnica eseguita su un numero superiore di aree campionate, ha dato una positività del 100%.²⁰

In generale, l'esame microscopico del pelo offre alcuni vantaggi rispetto al raschiato cutaneo profondo: è una tecnica più veloce, meno traumatica e può essere applicata su qualsiasi regione cutanea, anche se di difficile accesso. La biopsia cutanea è la tecnica meno utilizzata per la diagnosi di demodicosi poiché è la più invasiva, richiede più tempo per l'ottenimento dei risultati, è costosa e non può essere facilmente applicata su qualsiasi

regione del corpo. Pertanto, non è una tecnica consigliabile anche perché vengono esaminati solo piccoli campioni di cute e la routinaria processazione del campione ne può alterare i risultati.⁷⁷

Esistono infine altre due tecniche diagnostiche. La prima, è l'esame citologico dell'essudato che in uno studio,⁷³ è stato dimostrato essere una tecnica altamente sensibile; la seconda, è l'esame citologico con nastro adesivo direttamente apposto sull'area interessata, previa spremitura della cute.⁷⁸ Quest'ultima tecnica, quando comparata con il raschiato cutaneo profondo, ha dimostrato una sensibilità elevata (100%) persino superiore a quella dello stesso raschiato (90%).

Secondo l'autore, i vantaggi dell'esame con nastro adesivo, sono rappresentati dalla possibilità di osservare il campione senza la presenza di un quantitativo eccessivo di detriti cellulari sul fondo, che ostacolano il conteggio degli acari, dal minor effetto traumatico sulla cute e dalla sua utilità nel poter campionare aree di difficile accesso come i cuscinetti plantari, la cute interdigitale, le commissure labiali e la regione perioculare.

In breve, la diagnosi di demodicosi può essere fatta se vi è evidenza clinica e microscopica di un elevato numero di acari del genere *Demodex*. Tuttavia anche la sola presenza di un solo acaro nel mantello o nel campione cutaneo, può essere suggestiva. In questo caso, la diagnosi deve essere supportata dal campionamento di altre aree cutanee.

Il raschiato cutaneo profondo, sebbene ritenuto il gold standard per la ricerca del *Demodex*, non è l'unico esame collaterale da effettuare.

TRATTAMENTO

Contrariamente ad altri argomenti sulla demodicosi canina, tutto ciò che riguarda la terapia è stato ampiamente trattato in diversi studi, revisioni e linee guida.^{61-63, 79}

Molti casi di CanD localizzata ad esempio, si risolvono spontaneamente nell'arco di 3-8 settimane, senza ricorrere ad alcuna terapia.³⁰ Tuttavia, una terapia antistettica locale può essere consigliata per prevenire o trattare un'infezione batterica secondaria.⁸⁰

Gli organofosforici sono stati tra i primi composti ad essere impiegati per il trattamento della demodicosi canina generalizzata,⁶ e tra questi, soprattutto l'O, O-dimetile 0-(2,4,5-triclorofenile) fosforotioato (Ronnel).⁷ In formulazioni dal 4% all'8%, veniva applicato su 1/3 dell'intera superficie corporea, da una volta al giorno a 2-3 volte a settimana, da solo o in combinazione alla stessa molecola ma ad uso sistemico e al dosaggio di 50-70 mg/kg per bocca. Sebbene si ottenesse un sensibile miglioramento clinico con una percentuale di successo nell'80-100% dei casi,⁶³ sono stati descritti

numerosi effetti collaterali associati alla sua somministrazione e non solo sul paziente trattato ma anche sulle persone che maneggiavano il trattamento. Tra questi, salivazione, vomito, diarrea, miiosi, bradicardia, tremori muscolari, dispnea, edema polmonare, convulsioni, fino alla morte del paziente.⁷

L'Amitraz (N⁷ - (2,4-dimetilfenil) - N - [(2,4-dimetilfenil)imino) metil] - N-metilmetanidamide) è stato il primo prodotto autorizzato per il trattamento della demodicosi canina.⁶³ Questa emulsione di acqua e solventi organici, è un acaricida ad ampio spettro della famiglia delle formamidine.⁷⁹ Prima della sua applicazione topica, si raccomanda la tosatura dell'area da trattare. Tra gli effetti collaterali si descrivono: letargia, depressione, atassia, vomito, diarrea, polifagia/polidipsia, ipotermia, prurito, bradicardia, iperglicemia e abbattimento.^{63,79} La percentuale di successo terapeutico varia dallo 0% al 100%.⁶³

L'avvento invece dei lattoni macrociclici ha rappresentato una svolta nel trattamento della demodicosi canina, soprattutto per la loro maggiore sicurezza e per l'ampio spettro d'azione come agenti antiparassitari. Le famiglie delle avermectine (come l'ivermectina, doramectina e selamectina) e delle milbemicine (come la milbemicina ossima e la moxidectina),⁸¹ rappresentano i lattoni macrociclici maggiormente utilizzati per il trattamento della demodicosi nel cane.^{17,82-86} Sebbene l'uso di alcuni di essi non sia stato autorizzato, l'ivermectina ad esempio, come somministrazione orale giornaliera, è considerata una terapia efficace.⁶² Alcune razze tuttavia, sono suscettibili a reazioni tossiche post somministrazione di ivermectina. Nel 2001, una mutazione nel gene ABCB1-Δ (o MDR1- Δ) è stata descritta nei cani di razza Collie sensibili all'ivermectina.⁸⁷ Ai cani con genotipo omozigote per la delezione mutata è stato associato il fenotipo sensibile all'ivermectina; i soggetti omozigoti normali o eterozigoti non manifestano invece una aumentata sensibilità all'ivermectina. Negli anni successivi, una sensibilità al principio attivo è stata descritta anche in altre razze⁸⁸ sebbene non tutti i casi siano stati associati a una mutazione del gene ABCB1-Δ,⁸⁹ questo suggerisce che possano essere coinvolti altri meccanismi.

In generale, i segni di tossicità all'ivermectina sono per lo più neurologici e includono: letargia, tremori, midriasi fino alla morte del soggetto. La % di successo terapeutico post somministrazione di ivermectina si aggira attorno al 67,5%.⁶³ La milbemicina ossima è autorizzata per il trattamento della CanD solo in alcuni paesi.⁶²

In vari studi, la milbemicina è stata valutata in due dosi orali giornaliere: terapia a basse dosi e terapia ad alte dosi. Quest'ultima, sebbene con alcune controversie, ha la più alta percentuale di successo (67%)⁶³ che tuttavia sembrerebbe ridursi nei cani con CanD che si manifesta in età adulta.⁶² Si consiglia inoltre di testare i pazienti per l'ABCB1-1Δgene anche prima della som-

ministrazione di milbemicina e questo perché sono stati evidenziati effetti avversi nei cani omozigoti per la mutazione;⁹⁰ tuttavia in uno studio,⁹¹ 17 Collie omozigoti che ricevevano elevate dosi (*off-label*) di milbemicina, non hanno mostrato segni di tossicità. Tra i segni di tossicità alla milbemicina riportati in letteratura, l'atassia, i tremori, la letargia, il vomito, la midriasi, il disorientamento e l'ipersalivazione, sono i più documentati.⁸¹

La moxidectina è stata somministrata per il trattamento della CanD come formulazione orale⁹² e sottocutanea⁹³ *off-labeled*. La percentuale di successo terapeutico è paragonabile all'ivermectina.⁵⁰ Di recente è stata introdotta anche una formulazione *spot-on*^{66,94-97} della quale è stata valutata l'efficacia. I risultati di uno studio pilota⁹⁶ hanno evidenziato che l'applicazione mensile di una formulazione combinata di moxidectina e imidacloprid può essere efficace come terapia di mantenimento nei casi di recidiva di demodicosi nel cane. Gli effetti collaterali sono simili a quelli descritti per l'ivermectina e persino più comuni.⁶² Tuttavia, in uno studio effettuato su topi CF1 deficienti della glicoproteina-P, è stato invece dimostrato che la moxidectina ha un potenziale neurotossico 2,7 volte più basso della stessa ivermectina.⁹⁸

DEMODEX DNA

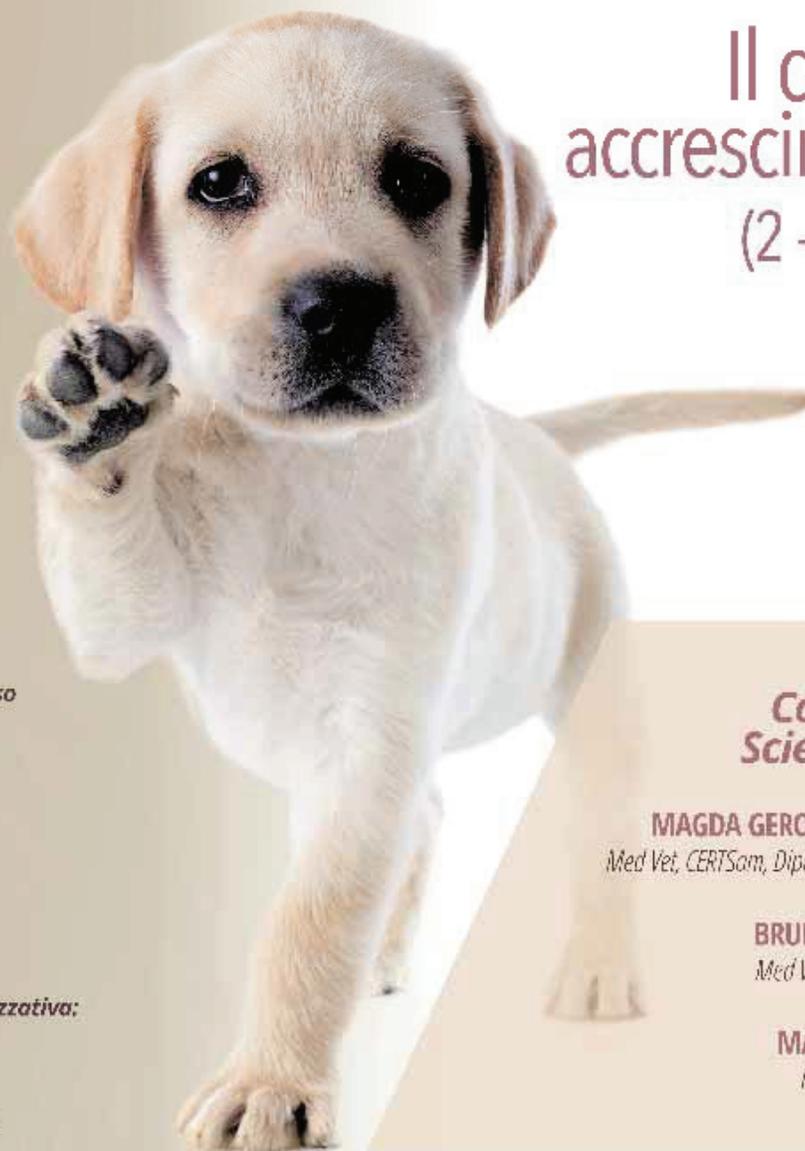
Nel 2011, è stata messa a punto una tecnica PCR per l'identificazione del DNA del *Demodex*.¹⁹ Sono stati utilizzati degli appositi *primers* con amplificazione di un frammento a 166 paia di basi (bp), abbinato al gene della chitin sintasi del *Demodex canis*.

Dopo sequenziamento del prodotto di amplificazione, il *Demodex cornei* è risultato identico al *Demodex canis*. Il frammento amplificato del *Demodex injai* ha invece mostrato variazioni in 7 dei 166 nucleotidi. Questa tecnica ha così permesso di rilevare la presenza del DNA del *Demodex* da 2 diverse regioni cutanee dopo campionamento a mezzo dell'esame microscopico. La prevalenza del *Demodex* nel gruppo di cani sani è poi risultata del 17,6% e quindi molto più alta di quanto precedentemente riportato. Infine una PCR convenzionale è stata messa a punto per identificare il DNA del *Demodex injai*.⁹⁹ Da questo momento in poi sono state utilizzate altre tecniche quali il DNA polimorfico amplificato casualmente o lo studio di regioni amplificate a sequenza caratterizzata, al fine di poter tra loro distinguere tre specie di *Demodex* (*canis*, *brevis* e *folliculorum*).¹⁰⁰ La distanza genetica, opportunamente trasformata in un grafico diagramma ad albero (dendogramma), è stata dimostrata più corta tra *Demodex folliculorum* e *Demodex canis* rispetto a quella esistente tra *Demodex folliculorum* e *Demodex brevis*. In uno studio condotto in Cina, basato su sequenze parziali di 16S rDNA mitocondriale di *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* e *Demodex canis* hanno poi cercato di valutare le variazioni intraspecifiche tra due regioni geografiche (Cina e Spagna) del solo *Demodex fol-*

87° CONGRESSO NAZIONALE
MONTESILVANO

25-27 SETTEMBRE 2015

2015



**Il cane in
accrescimento
(2 - 8 mesi)**

ORGANIZZATO DA:



E.V. Soc. Cons. a.r.l. è una Società con
sistema qualità certificato ISO 9001:2008

Per informazioni:

Segreteria iscrizioni al Congresso

Paola Gambarotti

Tel. +39 0372 403508

Fax +39 0372 403512

Email: info@scivac.it

Sito: www.scivac.it

www.facebook.com/scivac

Segreteria scientifica ed organizzativa:

Monica Villa

Tel. +39 0372 403504

Email: commscientifica@scivac.it

**Comitato
Scientifico:**

MAGDA GEROU-FERRIANI

Med Vet, CERTSam, Dipl ECVIM, Bologna

BRUNO PEIRONE

Med Vet, Dr Ric, Torino

MARCO POGGI

Med Vet, Imperia



lidocaina
zinco solfofenato
olio essenziale di Niaouli



rifaximina
miconazolo
triamcinolone
carbaryl
colistina

LINEA OTOLOGICA **OTOPET®**

il colore dell'efficacia

OTOPET® TERAPIA
sospensione otologica
per il **trattamento**
delle otiti esterne del
cane e del gatto.



OTOPET®
soluzione otologica per
la **pulizia** dell'orecchio
e la **prevenzione** ed il
trattamento delle otiti
esterne.

ATI, animali in salute.

www.ativet.it / info@ativet.it



Azienda Terapeutica Italiana A.T.I.
40064 Ozzano Emilia (BO)
Tel. 051 791546 - Fax 051 6512714
www.ativet.it - ati.pets@ativet.it



liculorum e le differenze interspecifiche di tutte e tre le specie di *Demodex*.¹⁰¹ I risultati di questo studio hanno messo in evidenza che non vi è differenza significativa nella distanza genetica intraspecifica tra il *Demodex folliculorum* cinese e quello spagnolo. In altre parole, il *Demodex folliculorum* spagnolo e cinese sono la stessa specie. Al contrario, la distanza interspecifica tra il *Demodex folliculorum*, il *Demodex brevis* e il *Demodex canis*, è risultata molto significativa e ciò indica che la distanza genetica delle tre specie di *Demodex* ha raggiunto un livello interspecie. In altre parole, le tre specie sono tra loro differenti. Sebbene questa conclusione possa risultare ovvia, questo è il primo studio in cui le specie di *Demodex* sono state tra loro differenziate sulla base del loro materiale genetico piuttosto che sul solo fenotipo. In uno studio successivo è stata poi confermata l'utilità del 16S rDNA mitocondriale per il confronto a livello di interspecie.¹⁰² Ovvero *Demodex canis*, *Demodex injai* e *Demodex cornei*, rappresenterebbero un polimorfismo della stessa specie. Tuttavia in un altro studio in cui sono stati utilizzati la stessa tecnica e gli stessi primers dello studio condotto in Cina, il *Demodex injai* è risultato essere una specie diversa dal *Demodex canis* con una distanza interspecifica 14.5 volte più grande di quella intraspecifica¹⁸ con conseguente conferma dei risultati previamente riportati.¹⁹ Infatti, il *Demodex injai* è geneticamente più vicino al *Demodex folliculorum* di quanto possa esserlo il *Demodex canis*. Infine, la sequenza isolata del *Demodex cor-*

nei è risultata per il 99,5% identica a quella del *Demodex canis*, suggerendo che *Demodex cornei* altro non è che una variante morfologica di *Demodex canis*.

In un altro studio condotto su un ampio numero di cani, è stata utilizzata la real-time PCR per ricercare *Demodex canis* e dimostrarne la sua normale presenza sulla cute del cane.²⁰ Sono stati campionati, a mezzo dell'esame microscopico del pelo, 5 aree cutanee: nell'8% dei soggetti esaminati è stato identificato il DNA di *Demodex*. Quando però le aree esaminate sono state portate a 20, in tutti i cani testati è stato identificato il DNA di *Demodex*. Tale osservazione ha pertanto portato alla conclusione che *Demodex* colonizza tutti i cani, indipendentemente da età, sesso, razza o tipo di mantello ma che la popolazione generale di *Demodex* è molto bassa, poiché è necessario aumentare il numero di campionamenti delle aree cutanee per poter rilevare tracce del suo DNA. Al contrario di quanto evidenziato in medicina umana, in cui gli acari *Demodex* si localizzano preferenzialmente sulla cute facciale, nei cani non vi è differenza statisticamente significativa in merito alla localizzazione cutanea.

L'utilizzo di nuove tecniche molecolari ha permesso di acquisire nuove conoscenze sulla tassonomia filogenetica del *Demodex*.

PUNTI CHIAVE

- La demodicosi può essere definita una malattia cutanea infiammatoria caratterizzata da un elevato numero di acari del genere *Demodex* sulla cute.
- È importante saper distinguere la prevalenza della demodicosi dalla prevalenza degli acari del genere *Demodex*, poiché molti cani possono ospitare il *Demodex* senza per questo manifestare una demodicosi.
- I punti cardine sull'ereditarietà della demodicosi sono: l'insorgenza in giovane età, in cani della stessa cucciolata o della stessa famiglia e in determinate razze.
- Molti studi hanno evidenziato il ruolo del sistema immunitario nel controllo della popolazione del *Demodex*.
- In letteratura veterinaria non esistono dei criteri uniformi che differenzino la forma localizzata di demodicosi dalla generalizzata.
- Il raschiato cutaneo profondo è la tecnica diagnostica più comunemente utilizzata per l'identificazione del *Demodex* ed è considerata il *gold standard* per la diagnosi della demodicosi canina.
- L'avvento dei lattoni macrociclici ha consentito di compiere dei passi avanti nel trattamento della demodicosi canina, poiché dotati di relativa sicurezza e ampio spettro antiparassitario.

Review on canine demodicosis

Summary

Being one of the most studied parasitic skin disease of dogs, canine demodicosis (*CanD*) is still the object of many research and publications. In this way, the main objective of this review is to refresh some old concepts, and bring up some new ones. Obviously, and to my knowledge, with the most updated information in this matter. This work, also contain a discrete review of the most relevant aspect of *CanD* immunology. This will set the pillars for the understanding of future works that will attempt to enlighten this topic, and as an intention to encourage all veterinarians to make a step forward in the research field. In the past five years, many studies focused on Demodex DNA identification, and consequently, phylogenetic relations. For this reason, and in order to clarify some concepts, the reader will find a short discussion of the recent results obtained using molecular techniques to detect Demodex DNA.

BIBLIOGRAFIA

- Greve JH, Gaafar SM. Natural transmission of *Demodex canis* in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 148:1043-1045, 1965.
- Hirst S. Studies on Acari. No. 1. The Genus *Demodex*, Owen. *British Museum (Natural History)*, 1919.
- Unsworth K. Studies on the clinical and parasitological aspects of canine demodectic mange 56:114-127, 1946.
- Kirk H. Demodectic Mange. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 13:255-257, 1949.
- El-Gindy H. The presence of *Demodex canis* in lymphatic glands of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 121:181-182, 1952.
- Baker KP. Observations on demodectic mange in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 9: 621-625, 1968.
- Scott DW, Farrow BRH, Schultz RD. Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 10: 233-244, 1974.
- Hirsh DC, Baker BB, Wiger N, *et al.* Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. *American Journal of Veterinary Research* 36: 1591-1595, 1975.
- Corbett R, Banks K, Hinrichs D *et al.* Cellular immune responsiveness in dogs with demodectic mange. *Transplantation Proceedings* 7:557, 1975.
- Scott DW, Schultz RD, Baker E. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 12: 203-213, 1976.
- Barta O, Waltman C, Oyekan P *et al.* Lymphocyte transformation suppression caused by pyoderma - Failure to demonstrate it in uncomplicated demodectic mange. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 6: 9-17, 1983.
- Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S *et al.* Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 32:37-46, 1992.
- Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204:616-619, 1994.
- Lemarié SL, Hosgood G, Foil CS. A retrospective study of juvenile - and adult - onset generalized demodicosis in dogs (1986-91). *Veterinary Dermatology* 7:3-10, 1996.
- Mason IS, Mason KV, Lloyd DH. A review of the biology of canine skin with respect to the commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malassezia pachydermatis*. *Veterinary Dermatology* 7:119-132, 1996.
- Chesney CJ. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice* 40:58-61, 1999.
- Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Papadogiannakis E *et al.* Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal of Small Animal Practice* 40:529-532, 1999.
- Sastre N, Ravera I, Villanueva S *et al.* Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. *Veterinary Dermatology* 23:509-e101, 2012.
- Ravera I, Altet L, Francino O *et al.* Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitology Research* 108:305-308, 2011.
- Ravera I, Altet L, Francino O *et al.* Small *Demodex* populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 24:168-e37, 2013.
- Mishra SC, Mohapatra GS. Prevalence of arthropod parasites of cattle, buffaloes and dogs in Orissa: I. lice, ticks, mites and fleas. *O.U.A.T.J. Res* 1: 168-172, 1972.
- Sischo WM, Ihrke PJ, Franti CE. Regional distribution of ten common skin diseases in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195: 752-6, 1989.
- Scott DW, Paradis M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Canadian Veterinary Journal* 31: 830-835, 1990.
- Rodriguez-Vivas RI, Ortega-Pacheco A, Rosado-Aguilar JA, *et al.* Factors affecting the prevalence of mange-mite infestations in stray dogs of Yucatán, Mexico. *Veterinary Parasitology* 115:61-65, 2003.
- Solanki JB, Hasnani JJ. Clinico-prevalence of canine demodicosis in Gujarat. *Indian Journal of Field Veterinarians* 1: 11-13, 2006.
- Plant JD, Lund EM, Yang M. A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary Dermatology* 22:95-99, 2010.
- Nayak DC, Tripathy SB, Dey PC *et al.* Prevalence of canine demodicosis in Orissa (India). *Veterinary Parasitology* 73:347-352, 1997.
- Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Parasitic diseases. In: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*, 7th edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co, 2013, pp. 284-342.
- Owen LN. Demodectic mange in dogs immunosuppressed with antilymphocyte serum. *Transplantation* 13:616-617, 1972.
- Scott DW. Canine demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 9:79-92, 1979.
- It V, Barrientos L, López Gappa J *et al.* Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue Antigens* 76:67-70, 2010.
- Fain A. Adaptation, specificity and host-parasite coevolution in mites (*Acar*). *International Journal for Parasitology* 24:1273-1283, 1994.
- Bell T, Farris R. A discourse and proposal on the genesis of generalized demodectic mange. A theory of production of lesions through an immunosuppressive mechanism. *Western Vet* 1: 21-30, 1973.
- Gaafar S. Immunology and allergy of demodectic mange. *Veterinary Clinics of North America* 4: 125-131, 1974.
- Healey M, Gaafar S. Immunodeficiency in canine demodectic mange. I. Experimental production of lesions using antilymphocyte serum. *Veterinary Parasitology* 3: 121-131, 1977.
- Singh SK, Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. *Veterinary Parasitology* 203:1-5, 2014.
- Owen L. Transplantation of canine osteosarcoma. *European Journal of Cancer* 5:615-20, 1969.
- Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *British Journal of Dermatology* 170:1219-1225, 2014.
- Caswell JL, Yager JA, Barta JR *et al.* Establishment of *Demodex canis* on canine skin grafted onto SCID-beige mice. *Journal of Parasitology* 82: 911-915, 1996.

40. Hill LR, Kille PS, Weiss DA *et al.* *Demodex musculi* in the skin of transgenic mice. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 38: 13-18, 1999.
41. Liu Q, Arseculeratne C, Liu Z *et al.* Simultaneous deficiency in CD28 and STAT6 results in chronic ectoparasite-induced inflammatory skin disease. *Infection and Immunity* 72:3706-3715, 2004.
42. Tani K, Une S, Hasegawa A *et al.* Infestivity of *Demodex canis* to hamster skin engrafted onto SCID mice. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 67:445-448, 2005.
43. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Dermato-Venerologica* 82:3-6, 2002.
44. Mozos E, Pérez J, Day MJ *et al.* Leishmaniosis and generalized demodicosis in three dogs: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology* 120:257-268, 1999.
45. Toman M, Svoboda M, Rybník J *et al.* Immunosuppression in dogs with pyoderma and/or demodicosis. *Veterinarni Medicina-Czech* 10: 299-306, 1997.
46. Healey MC, Gaafar SM. Immunodeficiency in canine demodectic mange. II. Skin reactions to phytohemagglutinin and concanavalin A. *Veterinary Parasitology* 3: 133-140, 1977.
47. Wilkie BN, Markham RJF, Hazlett C. Deficient cutaneous response to PHA-P in healthy puppies from a kennel with a high prevalence of demodicosis. *The Canadian Journal of Comparative Medicine* 43: 415-419, 1979.
48. Krawiec D, Gaafar S. Studies on the immunology of canine demodicosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 16: 669-676, 1980.
49. Lemarié S, Horohov D. Evaluation of interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in dogs with generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 7: 213-219, 1996.
50. Mojžišová J, Paulík Š, Baranová D. Impairment of neutrophil and lymphocyte functions in dogs with uncomplicated and pyoderma complicated demodicosis. *Veterinarni Medicina-Czech* 44: 19-24, 1999.
51. Shipley AE. Insects and War: VIII.-Mites (Part II) (*Demodex*; *Sarcoptes*; Endoparasitic Mites). *British Medical Journal* 2:784-786, 1914.
52. Stromberg BE, Nutting WB. Adaptive features of the exoskeleton and pigment deposits in *Demodex spp.* (*Demodicidae*). *Acarologia* 14: 605-611, 1972.
53. Da Silva CA, Chalouni C, Williams A *et al.* Chitin is a size-dependent regulator of macrophage TNF and IL-10 production. *The Journal of Immunology* 182:3573-3582, 2009.
54. Da Silva CA, Hartl D, Liu W *et al.* TLR-2 and IL-17A in chitin-induced macrophage activation and acute inflammation. *The Journal of Immunology* 181:4279-4286, 2008.
55. Koller B, Müller-Wiefel AS, Rupec R, *et al.* Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. Schaubert J, ed. *PLoS ONE* 6:e16594, 2011.
56. Bardagi M, Cuscó A, Ravera I *et al.* Chitin and lipopolysaccharide modulate innate immune responses of the canine keratinocyte cell line CPEK. *ESVD-ECVD Annual Meeting, Valencia, 2013*, p. 179.
57. Rivas AK, Solano-Gallego L, Ferrer L *et al.* Toll-like receptor 2 is overexpressed in dogs with demodicosis, *Malassezia* dermatitis and cutaneous bacterial infection. *ESVD-ECVD Annual Meeting, Valencia, 2013*, p. 213.
58. Barta O. Serum's lymphocyte immunoregulatory factors (SLIF). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 4:279-306, 1983.
59. Tani K, Morimoto M, Hayashi T *et al.* Evaluation of cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from dogs with canine demodicosis. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 64:513-518, 2002.
60. Yarim GF, Yagci BB, Ciftci G. Increased circulating concentrations of PDGF-BB and TGF- β 1 in canine generalised demodicosis. *Revue de Medecine Veterinaire* 164:13-17, 2013.
61. Gortel K. Update on Canine Demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36:229-241, 2006.
62. Mueller RS, Bensignor E, Ferrer LM *et al.* Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology* 23:86-e21, 2012.
63. Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology* 15:75-89, 2004.
64. Paradis M, Pagé N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 9:55-59, 1998.
65. Shiptone MA. Generalised demodicosis in dogs, clinical perspective. *Australian Veterinary Journal* 78:240-242, 2000.
66. Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, *et al.* Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Veterinary Dermatology* 20:447-455, 2009.
67. Mason KV. A new species of *Demodex* mite with *D. canis* causing canine demodicosis: a case report. *AAVD-ACVD Annual Meeting, San Diego, 1993*, p. 92.
68. Chen C. A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a Chihuahua dog. *Veterinary Dermatology* 6:227-229, 1995.
69. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I *et al.* Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis spp.* *Veterinary Dermatology* 12:275-278, 2001.
70. Izdebska JN. *Demodex sp.* (*Acari, Demodicidae*) and Demodocosis in dogs: characteristics, symptoms, occurrence. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 54:335-338, 2010.
71. Mueller RS, Bettenay SV. An unusual presentation of canine demodicosis caused by a long-bodied *Demodex* mite in a Lakeland terrier. *Australian Veterinary Practitioner* 29:128-131, 1999.
72. Ordeix L, Bardagi M, Sacarampella F *et al.* *Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Veterinary Dermatology* 20:267-272, 2009.
73. Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Farmaki R, *et al.* Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 18:138-141, 2007.
74. Littlewood JD. Core investigative and laboratory techniques. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology*, 3rd edition. Quedgeley, GL: BSAVA 2012, pp. 24-30.
75. Beco L, Fontaine J, Bergvall K *et al.* Comparison of skin scrapes and hair plucks for detecting *Demodex* mites in canine demodicosis, a multicentre, prospective study. *Veterinary Dermatology* 18: 380-383, 2007.
76. Besignor E. Comparison of skin scrapings, trichograms and skin surface biopsy for the diagnosis of demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology* 14: 237-267, 2003.
77. Fondati A, De Lucia M, Furiani N *et al.* Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Veterinary Dermatology* 21:146-151, 2010.
78. Pereira AV, Pereira SA, Gremião IDF *et al.* Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian Veterinary Journal* 90:448-450, 2012.
79. Ghubash R. Parasitic Miticidal Therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 21:135-144, 2006.
80. Mueller RS. An update on the therapy of canine demodicosis. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 34:E1-4, 2012.
81. Merola VM, Eubig PA. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of p-glycoprotein in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42:313-333, 2012.
82. Garfield RA, Reedy L. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor®) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 3:231-235, 1992.
83. Fondati A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology* 7:99-104, 1996.
84. Holm BR. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology* 14:189-195, 2003.
85. Murayama N, Shibata K, Nagata M. Efficacy of weekly oral doramectin treatment in canine demodicosis. *Veterinary Record* 167:63-64, 2010.
86. Schnabl B, Bettenay SV, Glos N *et al.* Oral selamectin in the treatment of canine generalised demodicosis. *Veterinary Record* 166:710-714, 2010.
87. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 11: 727-33, 2001.

88. Mealey KL, Meurs KM. Breed distribution of the ABCB1-1Δ (multi-drug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233:921-924, 2008.
89. Bissonnette S, Paradis M, Daneau I *et al.* The ABCB1-1Δ mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 20:60-66, 2009.
90. Barbet JL, Snook T, Gay JM *et al.* ABCB1-1Δ (MDR1-1Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology* 20:111-114, 2009.
91. Sherman JG, Paul AJ, Firkins LD. Evaluation of the safety of spinosad and milbemycin 5-oxime orally administered to Collies with the MDR1 gene mutation. *American Journal of Veterinary Research* 71:115-119, 2010.
92. Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes spp.*, *Demodex spp.* and *Psoroptes spp.* mites. *Veterinary Parasitology* 93:149-158, 2000.
93. Sushma C, Khahra, SS, Nauriyal DC. Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs. *Indian Journal of Veterinary Medicine* 21: 91-92, 2001.
94. Heine J, Krieger K, Dumont P *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitology Research* 97:S89-S96, 2005.
95. Mueller RS, Meyer D, Bensignor E *et al.* Treatment of canine generalized demodicosis with a "spot-on" formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate, Bayer Healthcare). *Veterinary Dermatology* 20:441-446, 2009.
96. Colombo S, Leone F, Vercelli A *et al.* Monthly application of 10 per cent moxidectin and 2.5 per cent imidacloprid spot-on to prevent relapses in generalised demodicosis: a pilot study. *Veterinary Record* 2012;171:272-272.
97. Huang H-P, Lien Y-H. Treatment of canine generalized demodicosis associated with hyperadrenocorticism with spot-on moxidectin and imidacloprid. *Acta Veterinaria Scandinavica* 55:1-1, 2013.
98. Janko C, Geyer J. Moxidectin has a lower neurotoxic potential but comparable brain penetration in P-glycoprotein-deficient CF-1 mice compared to ivermectin. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36:275-284, 2012.
99. Sastre N, Ravera I, Ferreira D *et al.* Development of a PCR technique specific for *Demodex injai* in biological specimens. *Parasitology Research* 112:3369-3372, 2013.
100. Zhao Y-E, Wu L-P. RAPD-SCAR marker and genetic relationship analysis of three *Demodex* species (*Acarina: Demodicidae*). *Parasitology Research* 110:2395-2402, 2011.
101. Zhao Y-E, Wu L-P. Phylogenetic relationships in *Demodex* mites (*Acarina: Demodicidae*) based on mitochondrial 16S rDNA partial sequences. *Parasitology Research* 111:1113-1121, 2012.
102. Rojas M, Riazco C, Callejón R *et al.* Molecular study on three morphotypes of *Demodex* mites (*Acarina: Demodicidae*) from dogs. *Parasitology Research* 111:2165-2172, 2012.
103. Fukata T, Aoki S, Yoshikawa H *et al.* Significance of the CD4/CD8 lymphocytes ratio in dogs suffering from demodicosis. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association* 58:113-6, 2005.
104. Singh SK, Crombé F, Sharma MC *et al.* Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis. *Parasitology* 137:1921-1924, 2010.

ev

CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE

Editoria Scientifica



NELSON-COUTO

Medicina interna del cane e del gatto

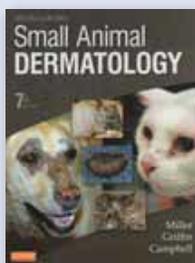
5° ed., 1537 pagg., 1000 ill., Edra-Masson-EV, Giugno 2015

Codice Articolo: MEDIN197

ISBN: 9788821438622

Listino euro 199,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 169,00



MILLER-GRIFFIN-CAMPBELL

Muller & Kirk's Small animal dermatology

7° ed., 938 pagg., 1300 ill., Elsevier, Gennaio 2013

Codice Articolo: DERMA81

ISBN: 9781416000280

Listino euro 158,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 134,00

Per ordinare: www.evsnl.it / distribuzione - Fax 0372-457091 - E-mail: editoria@evsnl.it