

LE SINDROMI PARANEOPLASTICHE CON MANIFESTAZIONE CUTANEA NEL CANE E NEL GATTO: UN CASO DI ALOPECIA PARANEOPLASTICA FELINA

ENRICA NATILI, MICHELE CORAZZA*, YORIS YURI°,
ALESSANDRO POLI°, FRANCESCA ABRAMO°

*Libero Professionista, Firenze - *Dipartimento di Clinica Veterinaria e*

°Dipartimento di Patologia Animale, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Pisa

Riassunto

Il segnalamento di un caso di alopecia paraneoplastica felina associata ad un tumore pancreatico ha fornito l'occasione per una breve rassegna sulle sindromi paraneoplastiche con manifestazione cutanea nel cane e nel gatto. Tali patologie vengono riconosciute sempre con maggior frequenza in medicina veterinaria, ma fino ad oggi manca una loro classificazione definitiva ed esauriente. Vengono sottolineati il complesso iter diagnostico a cui devono essere sottoposti i pazienti con sospetto di sindrome paraneoplastica e l'importanza dell'esame dermatologico ai fini della diagnosi, prognosi e terapia.

Summary

A case of feline paraneoplastic alopecia due to a pancreatic tumour is described and paraneoplastic syndromes with skin involvement in cats and dogs are briefly reviewed. Paraneoplastic syndromes are more often recognized in veterinary medicine but a complete and definitive classification is lacking so far. The authors underline the complex diagnostic procedure for these patients and the importance of the dermatological examination in order to obtain a prompt diagnosis, to specify the prognosis and to propose a therapy.

INTRODUZIONE

L'apparato tegumentario costituisce una barriera anatomica e fisiologica tra organismo animale ed ambiente esterno ed è soggetto quindi ai più disparati fattori patogeni ambientali, fisici, chimici e microbiologici. È inoltre strettamente connesso con altri sistemi organici quali il sistema immunitario, il sistema nervoso, il sistema endocrino ed altri apparati con cui interagisce dal punto di vista metabolico (fegato, rene, ecc.). Questa stretta connessione tra dermatologia e medicina interna è molto spesso responsabile, nella pratica clinica, dell'insorgenza di problemi dermatologici che non potrebbero essere risolti se non si tenesse conto di una loro possibile relazione con una patologia interna. In questo senso la cute può rappresentare

una testimonianza "prima facie" di varie patologie. I segni e le lesioni cutanee associate ad una patologia interna sono spesso non specifici e le alterazioni cutanee, sia strutturali che funzionali (es. ipercheratosi), possono risultare praticamente sovrapponibili a quelle tipiche di altre patologie cutanee primarie. Inoltre, diverse malattie interne possono indurre identiche modificazioni cutanee, quest'ultime quindi, nella maggior parte dei casi, rappresentano l'effetto di processi patologici di diversa origine e, solo raramente, l'effetto di una specifica malattia. I diversi processi patologici dai quali può scaturire una sintomatologia cutanea sono inquadrabili nelle seguenti categorie:

- a) malattie infettive che coinvolgono simultaneamente apparato tegumentario ed organi interni
- b) malattie immunomediatae
- c) problemi endocrino-metabolici
- d) neoplasie

Nella presente trattazione si farà riferimento solo alle problematiche dermatologiche associate alla presenza di una neoplasia. Recentemente, in medicina umana, è stata

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 19/11/2002 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 5/4/2003”.

LESIONI PIGMENTATE E CHERATOSI	LESIONI ENDOCRINE E METABOLICHE
Acanthosis nigricans	Pannicolite nodulare sistemica
Tripe palms	Sindrome di Cushing
Melanosi generalizzata	Sindrome di Addison
Segno di Leser-Trelat	Irsutismo
Sindrome di Sweet	
Malattia di Basex	LESIONI BOLLOSE ED ORTICARIOIDI
Malattia di Paget	
	Pemfigoide bolloso
	Pemfigo vulgaris
ERITEMI	Dermatite herpetiforme
	Sindrome di Muir-Torre
Eritema giratum repens	MISCELLANEA
Eritema migrante necrolitico	
Flushing	
Eritema anulare centrifugo	Ittiosi acquisita
Dermatite esfoliativa	Dermatomiosite
	Pachidermoperiostosi
	Ipertricosi lanuginosa
	Prurito

proposta una classificazione delle lesioni cutanee associate a neoplasie interne¹ che prevede una distinzione in:

- 1) coinvolgimento cutaneo per estensione diretta della neoplasia o per effetti embolico-metastatici;
- 2) genodermatosi;
- 3) *sindromi paraneoplastiche*;
- 4) carcinogeni ambientali.

Nel primo punto devono essere considerate le neoplasie cutanee che derivano dalla disseminazione embolico-metastatica di tumori in origine da organi interni (esempi comuni in patologia umana sono i carcinomi dello stomaco, polmone o mammella); il coinvolgimento cutaneo può anche verificarsi a seguito dell'estensione diretta di una neoplasia sottostante (esempio carcinoma della mammella). Tra le genodermatosi sono comprese quelle condizioni genetiche (immunodeficienze primarie, poliposi gastrointestinali, instabilità cromosomica) che costituiscono un rischio per l'individuo allo sviluppo di neoplasie. Per quanto riguarda le sindromi paraneoplastiche, il termine è stato introdotto per differenziare le neoplasie interne che inducono una sintomatologia cutanea per estensione diretta del tumore o per fenomeni embolico-metastatici da quelle che agiscono tramite "effetti a distanza". Proprio perché gli effetti a distanza non sembrano avere alcun rapporto diretto né con la neoplasia primitiva né con le sue metastasi, risultando peraltro molto difficile correlarli alla causa che li ha determinati, alcuni autori parlano di "remote effects" delle neoplasie e hanno quindi introdotto il termine "paraneoplastico"².

L'incidenza delle sindromi paraneoplastiche (SPN) è difficilmente valutabile in quanto, essendo un campo di studio relativamente recente (soprattutto in medicina veterinaria) non si dispone ancora di un numero sufficiente di casi.

La molteplicità dei quadri clinici associati alle SPN ha reso molto difficile qualsiasi tentativo di classificazione definitiva di queste sindromi. In Tabella 1 viene riportato uno schema classificativo delle SPN dermatologiche conosciute in medicina umana³. Solo recentemente in medici-

Alopecia	Timoma Tumori epatici e pancreatici Adenoma tiroideo Sertolioma Tumori ipofisari e surrenalici
Prurito	Sertolioma Infezioni parassitarie per aumentata suscettibilità in soggetti con neoplasia Sindrome ipereosinofila
Edema e tumefazione	Linfangiosarcomi Trombosi e vasculiti conseguenti a neoplasie
Eritroderma	Feocromocitomi Mastocitomi Carcinopidi Tumori emopoietici
Lesioni bollose	Linfoma
Esfoliazione e ipercheratosi	Cachessia da tumore Timoma Tumori epatici, biliari e pancreatici
Calcinosi cutanea	Cushing
Fragilità cutanea	Tumori epatici, biliari e pancreatici
Emorragie petecchiali	Tumori ematopoietici Mastocitomi
Pansteatite	Tumori pancreatici
Dermatofibrosi	Adenocarcinoma renale Leiomioma uterino
Mucinosi e mixedema	Linfoma epiteliotropo Tumori ipofisari Mastocitomi

na veterinaria sono stati proposti alcuni schemi classificativi delle SPN dermatologiche: uno di questi (Tab. 2) si basa prevalentemente sul tipo di sintomatologia evocata dalle diverse neoplasie⁴, un secondo tipo si basa invece sui meccanismi patogenetici ritenuti implicati nella genesi delle varie forme⁵. In tabella 3 viene riportato l'ultimo in quanto più recente e di più facile applicazione in campo clinico-patologico. Per ognuna delle sindromi considerate sarà fornita una breve descrizione.

SPN DERMATOLOGICHE ENDOCRINE

Atrofia cutanea per iperadrenocorticismo

È il classico esempio di sindrome paraneoplastica. Un adenoma pituitario secernente produce una quantità eccessiva di ACTH che stimola le surrenali a produrre una quantità eccessiva di cortisolo⁶. Nel 15-20% dei casi l'innalzamento del tasso di cortisolo è dovuto a neoplasie surrenaliche funzionali⁷. La sintomatologia cutanea è in parte correlabile agli alti livelli di cortisolo in circolo. I primi

cambiamenti sono a carico del mantello che appare più opaco e secco, i peli diventano più radi, grossolani od arricciati; anche il colore varia (di solito tende a schiarire da nero a ruggine o da marrone a biondo). Nelle razze a pelo corto il mantello appare più rado e sembra “mangiato”. L'alopecia è riscontrabile nei punti di maggior frizione (tuberosità ossee) ma, successivamente, assume una distribuzione simmetrica a carico del tronco. Sono di solito risparmiate dall'alopecia la testa e gli arti. Una marcata alopecia della coda può dare il cosiddetto aspetto a “coda di topo”. I soggetti colpiti possono presentare “calcinosis cutis”, cioè depositi di calcio nel derma e nel sottocute. Le lesioni sono soprattutto visibili a livello della cute di ascelle, inguine, regione dorsale e cervicale, linea mediana del dorso, aree temporali, articolazioni e tuberosità, nella bocca e sui cuscinetti plantari. Anche se osservata come patologia idiopatica nei giovani, la “calcinosis cutis” è considerata nel cane un marker di iperadrenocorticismo.

Alopecia

L'alopecia è un segno molto comune nel cane e nel gatto. Può essere congenita od acquisita; quest'ultima a sua volta può essere classificata come primaria o secondaria. L'alopecia non infiammatoria riconosce varie cause tra cui intossicazioni, carenze dietetiche, turbe endocrine e neoplasie. Riguardo a queste ultime, si può parlare di sindrome paraneoplastica in quanto l'alopecia sembra essere correlata direttamente all'effetto di ormoni o citochine prodotti da alcune neoplasie. In medicina veterinaria sono stati segnalati casi di alopecia con patogenesi endocrino-tumorale (correlate ad una eccessiva produzione di estrogeni) in soggetti con tumori delle cellule del sertoli (sertoliomi) e tumori ovarici. Il sertolioma è una neoplasia relativamente rara nei cani e rarissima nei gatti. Colpisce i soggetti di età media e avanzata (9 anni ed oltre), anche se sono stati descritti casi in soggetti più giovani. È una neoplasia che origina dalle cellule del Sertoli che tappezzano i tubuli seminiferi e che, in condizioni normali, sotto l'influsso delle gonadotropine ipofisarie (FSH), producono estrogeni ed inibina (sostanza che regola la produzione di FSH). Le manifestazioni cliniche associate a sertolioma sono, tipicamente, alopecia simmetrica e bilaterale che inizia dalla regione perineale e genitale e che progredisce, in seguito, anteriormente lungo l'addome e fino al collo. Griffin (1986) descrive, come segno clinico tipico della malattia, una “dermatosi prepuziale lineare” caratterizzata da una banda ben demarcata o da macule eritematose-melanotiche che si estendono dall'orifizio centrale del prepuzio fino allo scroto⁸. Tale manifestazione cutanea viene considerata dall'autore marker tumorale di sertolioma.

Seborrea

Le conseguenze metaboliche di uno stato ipertiroideo connesso ad una neoplasia della tiroide sono di notevole interesse dermatologico. Sono stati segnalati nel gatto casi di tumore della tiroide e seborrea grassa. Non si conosce ancora l'esatto meccanismo patogenetico e le due ipotesi proposte prendono in considerazione due meccanismi: la

seborrea potrebbe essere causata da alterazioni comportamentali del gatto dovute ad un generale mutamento endocrino-metabolico indotto dal tumore, o potrebbe invece rappresentare l'esito degli effetti metabolici diretti, a carico di cute ed annessi, indotti dallo stato ipertiroideo⁵.

SPN DERMATOLOGICHE IMMUNO-MEDIATE

Pemfigo paraneoplastico

Il pemfigo è un complesso di malattie della cute e delle mucose a patogenesi autoimmune caratterizzato da perdita di adesione tra i cheratinociti (acantolisi), con conseguente formazione di vescicole e pustole. In medicina umana⁹ è da tempo conosciuta una forma di pemfigo paraneoplastico associato a linfomi, leucemia linfatica cronica, sarcomi, carcinomi squamosi del polmone e timoma. La malattia si distingue dalle altre forme di pemfigo per la diversa sintomatologia clinica, la risposta alla terapia, l'aspetto istologico e la specificità antigenica. Le lesioni sono localizzate sia a livello cutaneo che dell'apparato respiratorio, sono resistenti a qualsiasi forma di terapia e la maggior parte dei pazienti muore in seguito alle complicanze indotte da queste lesioni. La sintomatologia cutanea spesso precede i sintomi causati dalla neoplasia ed è considerata un segno della malattia interna. In medicina veterinaria recentemente è stato segnalato un caso di pemfigo paraneoplastico associato ad un linfoma timico in un cane di razza Bouvier¹⁰. Il cane presentava dolorose eruzioni mucosali, eruzioni cutanee polimorfe con lesioni papulose, vescicole ed ulcere. Istologicamente erano evidenti acantolisi intraepidermica, necrosi singola dei cheratinociti e dermatite dell'interfaccia. Le lesioni erano risultate refrattarie a qualsiasi forma di terapia e, per grave scadimento delle condizioni fisiche generali, il cane fu sottoposto ad eutanasia. All'esame post mortem veniva rilevata la presenza di un linfoma timico. Gli antigeni cutanei bersaglio di questa sindrome, identificati mediante tecnica di immunofluorescenza indiretta, sono risultati diversi da quelli rilevati in altre forme di pemfigo.

Dermatite esfoliativa

La dermatite esfoliativa o eritroderma esfoliativo è un termine descrittivo di una grave dermatosi caratterizzata da presenza di scaglie ed eritema che, oltre a manifestarsi in caso di diverse malattie (ipersensibilità, malattie autoimmuni, difetti di cheratinizzazione primaria, linfoma cutaneo, avvelenamento da tallio, ipoderma, parassitosi, dermatofitosi, leucemia felina), può essere considerata una SPN associata a neoplasia interna. Mentre in medicina umana può rappresentare una manifestazione cutanea di un linfoma cutaneo a cellule-T e di altri tipi di linfomi, in medicina veterinaria è stata descritta nel gatto in associazione a timoma^{11,12}. La sintomatologia clinica è caratterizzata da dermatite esfoliativa ed ipotricosi. Dal punto di vista istopatologico le lesioni cutanee presentano analogie con quelle che si riscontrano comunemente in caso di eritema multiforme e nelle reazioni da rigetto. La patogenesi della sindrome sembra correlata ad un attacco autoimmu-

nitario diretto contro i cheratinociti. La rimozione del timoma esita nella risoluzione della sintomatologia cutanea.

SPN DERMATOLOGICHE DIS-METABOLICHE

Dermatite necrolitica superficiale (DNS)

La DNS, conosciuta anche come dermatite necrolitica metabolica, sindrome da glucagonoma, eritema necrolitico migrante (NME), sindrome epato-cutanea o dermatopatia diabetica è una rara malattia cutanea dei piccoli animali che ha qualche similitudine con l'NME dell'uomo¹³. Al contrario di quest'ultimo, che si presenta sempre associato ad una neoplasia endocrina pancreatica, nei cani e nei gatti è spesso associata anche a patologie croniche epatiche (da cui il nome sindrome epato-cutanea) e a diabete mellito (da cui il nome dermatopatia diabetica)^{14,15}. Nel cane sono stati segnalati casi di DNS associati a glucagonoma dove i segni cutanei hanno rappresentato la prima evidenza della neoplasia interna¹⁶. L'unico caso riportato nel gatto è invece risultato associato ad un tumore pancreatico¹⁷. Le lesioni cliniche, caratterizzate da eritema, croste e ulcere, sono distribuite attorno alla bocca, agli occhi, sugli arti e ai genitali. I cuscinetti plantari, in particolare, appaiono ipercheratosici, con fissurazioni e ulcere. L'esatto meccanismo patogenetico della dermatite non è ancora noto; sono state riscontrate delle anomalie nel bilancio degli acidi grassi essenziali, dello zinco e degli aminoacidi. In particolare, l'ipoadaminoacidemia, derivante dalla deplezione di triptofano per eccessiva sintesi di glucagone, può essere considerata come ipotesi patogenetica in caso di tumori delle cellule α del pancreas.

Alopecia paraneoplastica

Oltre alle forme di alopecia inquadrata nel capitolo delle sindromi paraneoplastiche endocrine e correlate a tumori delle cellule del Sertoli o dell'ovaio, l'alopecia paraneoplastica è stata segnalata nel gatto in associazione ad adenocarcinoma pancreatico e a carcinoma dei dotti biliari^{18,19,20}. La sintomatologia è caratterizzata da letargia, perdita di peso e alopecia nella regione del ventre, rapida e completa. La caratteristica di questa sindrome è l'aspetto lucido della cute ("glistening alopecia" degli autori anglosassoni) dovuta all'eccessivo leccamento da parte dell'animale, ed ai cambiamenti del turnover epidermico. La patologia è sospettabile in presenza dei segni clinici, in soggetti anziani.

SPN DERMATOLOGICHE AD EZIOLOGIA VARIA

Dermatofibrosi nodulare (DN)

La DN è stata segnalata la prima volta in Svizzera nel 1983 nel cane pastore tedesco e, più recentemente, nel retriever, in tre meticci e in un boxer^{21,22,23}. Clinicamente è caratterizzata dalla presenza di noduli cutanei di numero e diametro variabile che hanno la tendenza ad accrescersi nel tempo, e a localizzazione preferenziale nella porzione

distale degli arti. La patologia cutanea è associata ad una sottostante patologia renale di tipo cistico o neoplastico (cistoadenocarcinoma renale) e a leiomioma uterino.

Anche se non incluse nella classificazione di Power sono state segnalate come sindromi paraneoplastiche con manifestazioni cutanee anche l'amiloidosi cutanea²⁴, il flushing generalizzato²⁵, l'iperestrogenismo nella cagna⁶, la necrosi cutanea²⁶, il prurito²⁷, la steatite necrotizzante²⁸ e la sindrome ipereosinofila²⁹.

Poiché l'argomento delle SPN è di recente introduzione in medicina veterinaria e considerato che le segnalazioni, fatta eccezione per alcuni casi (es. iperadrenocorticismo), sono piuttosto rare e scarsamente documentate, si ritiene utile descrivere l'aspetto clinico, l'articolato iter diagnostico ed il quadro patologico di un caso di alopecia paraneoplastica in un gatto con carcinoma pancreatico.

CASO CLINICO

Il caso si riferisce ad un gatto comune europeo, maschio sterilizzato, di 14 anni di età. Il soggetto viveva esclusivamente in casa senza alcun contatto con altri animali e la sua dieta era mista e costituita sia da cibo casalingo che da preparazioni commerciali. Il proprietario riferiva che il soggetto non aveva mai presentato in precedenza problemi dermatologici e che, nell'arco di circa un mese, aveva iniziato a manifestare una progressiva perdita di peso ed un'alopecia ventrale, accompagnata da prurito moderatamente intenso e da frequente leccamento. Per questo problema, era stata somministrata al gatto una unica dose i.m. di corticosteroidi che aveva determinato una temporanea scomparsa del prurito. Quest'ultimo si era ripresentato però dopo poco tempo. Da qualche giorno il quadro clinico si era aggravato e il gatto rifiutava completamente di alimentarsi.

All'esame obiettivo generale il gatto si presentava letargico con segni evidenti di perdita di peso e disidratazione. La temperatura rettale era nella norma così come le mucose apparenti. Alla palpazione dell'addome, a livello in particolare dell'ipocondrio, era possibile apprezzare una massa irregolare di circa 10 cm di diametro. L'esame particolare della cute rilevava alopecia del dorso del naso e delle regioni sopraorbitali ed una alopecia della regione del collo, della regione ascellare, addominale, inguinale e della faccia mediale di tutti gli arti. La cute delle regioni alopeciche si presentava lucida (Figg. 1 e 2) e nella regione mediale degli arti erano evidenti scaglie e lieve eritema focale (Fig. 3). Il pelo risultava facilmente epilabile ovunque. In base alla localizzazione e all'aspetto clinico delle lesioni, alla rapida evoluzione della malattia ed alla presenza della massa addominale veniva emesso un primo sospetto diagnostico di sindrome paraneoplastica (alopecia paraneoplastica felina); venivano comunque considerati nella diagnostica differenziale la demodicosi, la dermatofitosi, l'ipertiroidismo, l'iperadrenocorticismo e l'alopecia autoindotta.

Venivano pertanto eseguiti un raschiato cutaneo, che risultava negativo per la presenza di parassiti, ed un tricotogramma, che non rilevava la presenza di spore fungine. L'esame microscopico del pelo consentiva inoltre di accertare l'integrità delle punte e la presenza di tutti i peli in fase telogena. L'esame emocromocitometrico metteva in evi-



FIGURA 1 - Regione ascellare. Alopecia con particolare aspetto lucido della cute.



FIGURA 3 - Regione mediale dell'arto posteriore. Presenza di alopecia con papule e croste.



FIGURA 2 - Regione addominale ventrale e inguinale. Alopecia con particolare aspetto lucido della cute.



FIGURA 4 - Esame istologico da biopsia cutanea. Presenza di numerosi "miniature bulbs" (freccie) e ghiandole sebacee di dimensioni normali.

denza una lieve anemia non rigenerativa ed un profilo biochimico completo evidenziava un aumento dell'attività degli enzimi epatici (ALT 145 U/l con valori di riferimento di 10-80 U/l, ALP 118 U/l con valori di riferimento di 30-100 U/l, GGT 11 U/l con valori di riferimento di 1,5-5 U/l) ed ipoproteinemia (4,1 g/100 ml con valori di riferimento di 5,5-7,8 g/100 ml). L'esame delle urine non mostrava alcuna alterazione. L'ecografia addominale evidenziava una massa ad ecogenicità mista a livello della parte del limbo destro del pancreas. Venivano inoltre eseguite biopsie cutanee con punch da 6 mm di diametro in alcune aree alopeciche dell'addome. I campioni biotici venivano fissati in formalina tamponata al 10%, inclusi in paraffina e processati come di routine. Le sezioni venivano colorate con ematossilina ed eosina. L'esame istopatologico evidenziava un'iperplasia irregolare dell'epidermide, sulla cui superficie erano presenti solo i primi strati di cheratina e localmente croste sierocellulari di piccole dimensioni. A livello del derma si osservava edema superficiale con infiltrato mistocellulare perivascolare comprendente mastociti e rari focolai di foruncolosi. La lesione più caratteristica si evidenziava a carico degli annessi che si presentavano atrofici e con miniaturizzazione dei bulbi piliferi (Fig. 4).

Dato l'aggravarsi delle condizioni generali del soggetto e visti i referti sia ecografici che istopatologici, il proprietario optava per l'eutanasia. L'esame necroscopico del soggetto confermava la presenza di una massa nodulare di 8 cm a carico del pancreas (Fig. 5) che, all'esame istopatologico, veniva classificata come carcinoma pancreatico esocrino (Fig. 6).

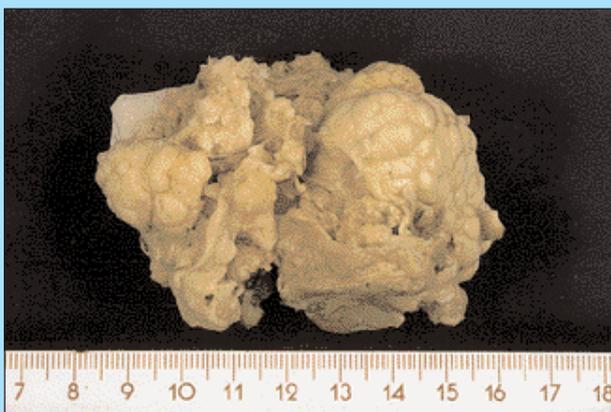


FIGURA 5 - Pancreas. Neoplasia multinodulare bozzellata di 7x5x4 cm di dimensione.

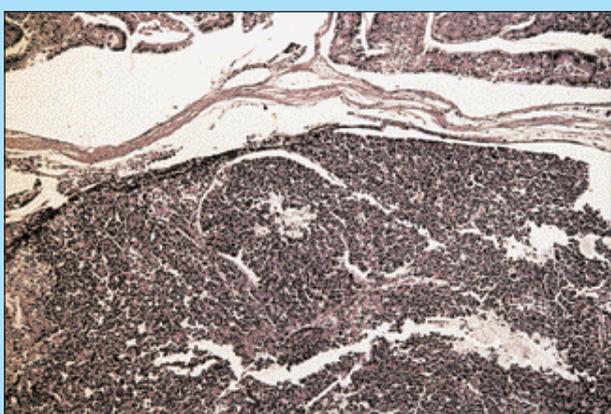


FIGURA 6 - Esame istologico del pancreas. Neoplasia multilobulare costituita da proliferazione di cellule della componente esocrina.

DISCUSSIONE

Anche se le SNP vengono riconosciute con maggior frequenza in medicina veterinaria, e alcuni dei loro effetti a distanza sulla cute sono già stati descritti (iperadrenocorticismo, sertolioma ormone produttivo, necrosi tossica epidermica) restano ancora molti i lati oscuri che riguardano il meccanismo patogenetico alla base della loro insorgenza. È forse per tale motivo che ancora ad oggi manca una loro classificazione definitiva ed esauriente. Come già accennato nella parte introduttiva, la classificazione di Kenneth Mason, presentata al Congresso ESVD-ECVD nel 1997⁴, si è basata sul tipo di manifestazione clinica predominante causata da una specifica neoplasia. Tale classificazione è piuttosto complessa e molti dei tumori considerati possono manifestare i loro effetti cutanei a distanza con più di un sintomo clinico (Tab. 2). Il timoma si manifesta infatti in modo caratteristico con alopecia ma anche con eritoderma esfoliativo; il tumore pancreatico può essere responsabile di alopecia e pansteatite; l'iperadrenocorticismo si manifesta con alopecia e, nel cane, con calcinosi cutanea. Poiché le stesse manifestazioni possono anche essere indotte da cause non neoplastiche, il veterinario si trova di fronte a "liste" di diagnosi differenziali piuttosto lunghe e complesse. Più recente è la classificazione delle SPN dermatologiche proposta da Power nel 2001 al congresso AAVD e ACVD⁵, basata, più che altro, su nuove acquisizioni sulla patogenesi di queste sindromi. Anche se non definitiva in quanto suscettibile di cambiamenti dovuti alle conoscenze sempre più approfondite su questo argomento, la classificazione proposta sembra, a nostro parere, di più facile comprensione e meglio adattabile ad un inquadramento nosologico di tali patologie. Le SNP vengono suddivise in base al presunto meccanismo patogenetico responsabile della loro insorgenza e ad ogni capitolo vengono assegnate

Tabella 3
Classificazione delle SPN dermatologiche (da Power, 2001)

Meccanismo patogenetico	Sindrome paraneoplastica	Neoplasie
Produzione ormonale	Alopecia Atrofia cutanea Seborrea	Sertolioma Tumori ipofisi e surrene Tumori tiroidei (gatto)
Meccanismo autoimmune	Pemfigo paraneoplastico Dermatite esfoliativa	Linfoma (cane) Timoma (gatto)
Anormalità metaboliche	SND Alopecia paraneoplastica	Glucagonoma (cane) Carcinoma pancreatico (gatto) Adenocarcinoma pancreatico (gatto) Carcinoma dotti biliari (gatto)
Altro	Dermatofibrosi nodulare Necrosi cutanea Eritema Prurito	Adenocarcinoma renale (cane) Leiomioma uterino (cane) Linfoma (gatto) Neoplasia intratoracica (cane) Linfoma splenico (cane)

le neoplasie che esplicano il loro effetto con quel particolare meccanismo patogenetico, anche se con diversa manifestazione clinica. Quest'ultimo tipo di classificazione tiene conto, oltre che dell'aspetto clinico, anche dei rilievi istopatologici della cute. È infatti in base a questi che possono essere emesse alcune ipotesi patogenetiche quali un sospetto meccanismo immunomediato nel caso di una dermatite dell'interfaccia (dermatite esfoliativa da timoma) o di una dermatite pustolosa con cellule acantolitiche (pemfigo paraneoplastico) o, ancora, di tipo endocrino nel caso di atrofie cutanee.

Proprio per la complessità delle SPN dermatologiche l'approccio diagnostico ad una di queste malattie deve essere il più possibile completo e, all'esame dermatologico, devono essere affiancati accertamenti diagnostici volti a rilevare eventuali neoplasie. Nel caso che abbiamo riportato di alopecia paraneoplastica felina, il tumore pancreatico era di dimensioni ragguardevoli e tale da risultare rilevabile già ad una semplice palpazione dell'addome. Nei casi in cui la neoplasia non abbia ancora raggiunto dimensioni così cospicue da essere rilevata con i metodi diagnostici attualmente a disposizione, il coinvolgimento di ascelle, inguine ed addome e l'aspetto lucido che assume la cute sono elementi che dovrebbero indurre il clinico ad intraprendere con estrema tempestività indagini atte al riscontro di una neoplasia pancreatico. Essendo l'evoluzione della neoplasia pancreatico molto rapida, l'asportazione del tumore deve essere effettuata tempestivamente. Purtroppo, come segnalato in letteratura, anche nei casi in cui la neoplasia è stata asportata chirurgicamente, alla remissione della sintomatologia cutanea è seguita una recrudescenza dei segni clinici per disseminazione metastatica del tumore pancreatico (prova inconfutabile del legame stretto tra alopecia e tumore). Nel caso di alopecia paraneoplastica felina, la biopsia cutanea si rivela di estrema importanza nella diagnostica per la particolarità dell'aspetto istologico caratterizzato dalla presenza dei "bulbi miniaturizzati". La valutazione delle dimensioni dei follicoli piliferi è comunque piuttosto soggettiva e deve essere eseguita da un patologo esperto in dermatologia. Follicoli atrofici, e quindi di dimensioni ridotte, sono infatti anche presenti in corso di iperadrenocorticismo.

Concludendo, le SPN possono essere definite, in medicina veterinaria, delle sindromi emergenti. Sono patologie estremamente rare ma, se presenti, possono causare una sintomatologia addirittura più grave di quella della neoplasia alla quale sono collegate. Il loro rilievo è quindi di fondamentale importanza ai fini di prognosi e terapia. Le SPN dermatologiche assumono una particolare importanza in quanto la cute è facilmente visibile ed esplorabile e si presta all'effettuazione di test poco invasivi rispetto ad altri organi. La lesione cutanea rilevabile in associazione a neoplasia interna può essere considerata un vero e proprio "marker" di tumore. Diverso naturalmente è il concetto di "marker tumorale", denominazione che si attribuisce a quelle sostanze, prodotte e rilasciate in circolo dalle cellule neoplastiche che, se identificate nel circolo vascolare, risultano altamente indicative di determinate neoplasie. Inoltre, alcuni autori hanno introdotto i termini di "marker" *obbligati*, quando le lesioni sono costantemente associate a neoplasie di organi interni, e di "marker" *facoltativi* quando le lesioni inducono solo al sospetto della

presenza di una neoplasia ma non dell'organo coinvolto². In medicina umana un certo numero di lesioni cutanee può essere considerato marker obbligato (o specifico) di neoplasie interne. La dermatite necrolitica migrante è indicativa di un glucagonoma e l'ittiosi acquisita di linfogramuloma maligno³. È considerata invece marker facoltativo la sindrome di Muir-Torre, nella quale la presenza di adenomi sebacei multipli sul viso e sul tronco è messa in relazione a tumori maligni viscerali. Al contrario, in medicina veterinaria, non è possibile considerare la DNM un marker obbligato di glucagonoma, in quanto è legata, nel 90% dei casi, ad una patologia epatica e, solo raramente, a glucagonoma¹⁶. Tale lesione cutanea deve quindi essere considerata un marker facoltativo. Al gruppo di marker obbligati potrebbe invece appartenere, in medicina veterinaria, l'alopecia paraneoplastica felina, per l'aspetto peculiare di cute estremamente lucida tipico della malattia.

Parole chiave

Alopecia paraneoplastica felina, cute, gatto, sindrome paraneoplastica, tumori.

Key words

Feline paraneoplastic alopecia, skin, cat, paraneoplastic syndrome, tumours.

Bibliografia

1. Chung HHL e WK Fung. Cutaneous manifestation of internal diseases. In: "Handbook of Dermatology & Venereology" 2nd Ed, KK Lo, LY Chong, YM Tang (eds), Social Hygiene Service, Department of Health, DSH Hong Kong, 1997.
2. Herzberg JJ. Cutaneous markers of internal malignancy: paraneoplastic dermatoses. In "Paraneoplastic Syndromes" Ruther U, Nunnensiek C, Bokemeyer C (eds). Contrib Oncol Basel, Karger 1998, vol 52, pp 201-231.
3. John WJ, Foon KA, Patchell RA. Paraneoplastic Syndromes. In "Cancer: Principle & Practice of Oncology, 5th Ed DeVita VT, Helman S, Rosenberg A (eds), Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, cap 46, pp 2397-2421.
4. Mason K. Malattie paraneoplastiche. 14° Congresso Annuale ESVD-ECVD, Pisa 5-7 settembre 1997, pp: 127-130.
5. Power HT. Cutaneous paraneoplastic disorders. Proceedings of the 16th Annual AAVD & ACVD Meeting, april 4-8, 2001 Norfolk, Virginia.
6. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001 pp 798-815.
7. Reusch CE, Feldman EC. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. J Vet Int Med 5:3, 1991.
8. Griffin CE. Linear preputial erythema. Proc. Ann Memb Meet Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol 2:35, 1986.
9. Anhalt GJ, Kim Sch, Stanley JR, Jats DH, Kory M, Izumi H, Mutasim D, Arris-Abdo L, Labib RS. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Eng J Med 323: 1729-1735, 1990.
10. Lemmens P, De Bruin A., De Meulemeester J, et al. Paraneoplastic pemphigus in a dog. Vet. Dermatol. 9: 127-134, 1998.
11. Foster Van Huft, Curtis MA, White RN. Resolution of exfoliative dermatitis and Malassezia pachydermatis overgrowth in a cat after surgical thymoma resection. J Sm An Prac 38: 451-454, 1997.
12. Godfrey DR. Dermatitis and associated systemic signs in a cat with thymoma and recently treated with an imidacloprid preparation. J Sm An Prac 40: 333-337, 1999.
13. Mullans EA, Cohen PR. Iatrogenic necrolytic migratory erythema: a case report and a review of nonglucagonoma-associated necrolytic migratory erythema. J Am Acad Dermatol 38: 886-873, 1998.
14. Byrne KP. Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. Vet CI North Am, Sm An Prac 29: 1337-1335, 1999.

15. Outerbridge CA, Marks SL, Rogers QR. Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Vet Dermatol* 13: 177-186, 2002.
16. Allenspach K, Arnold P, Glaus T, Hauser B, Wolff C, Eberle C, Komminoth P. Glucagon-producing neuroendocrine tumour associated with hypoaminoacidaemia and skin lesions. *J Small Anim Pract* 41: 402-6, 2000.
17. Patel A, Whitbread TJ, McNeil PE. A case of metabolic epidermal necrosis in a cat. *Vet Dermatol* 7: 221-226, 1996.
18. Brooks DG, Campbell KL, Dennis JS, Dunstan RW. Pancreatic paraneoplastic alopecia in three cats. *J Am An Hosp Ass* 30: 557-563, 1994.
19. Pascal Tenorio AP, Olivry T, Gross TL, Atlee BA, Ihrke PJ. Paraneoplastic alopecia associated with internal malignancies in the cat. *Vet Dermatol* 8: 47-52, 1997.
20. Godfrey DR. A case of feline paraneoplastic alopecia with secondary Malassezia-associated dermatitis. *J Sm An Prac* 39: 394-396, 1998.
21. Lium M, Moe L. Hereditary renal adenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog: macroscopic and histopathological changes. *Vet Pathol*, 22: 447-455, 1985.
22. Marks SL, Farman CA, Peaston A. Nodular dermatofibrosis and renal cystadenomas in a Golden Retriever. *Vet Dermatol*, 3: 133-137, 1993.
23. White SD, Rosychuk RAW, Schultheiss P, Scott KV. Nodular dermatofibrosis and cystic renal disease in three mixed-breed dogs and a Boxer dog. *Vet Dermatol*, 9: 119-126, 1998.
24. Schwartzman RM. Cutaneous amyloidosis associated with a monoclonal gammopathy in a dog. *JAVMA* 185: 102, 1984.
25. Miller WA. Cutaneous flushing associated with intrathoracic neoplasia in a dog. *IAAHA* 28: 217-219, 1992.
26. Ashley PF e Bowman LA. Symmetric cutaneous necrosis of the hind feet and multicentric follicular lymphoma in a cat. *JAVMA* 214: 211-214, 1999.
27. Anderson RK e Carpenter, JL. Severe pruritus associated with lymphoma in a dog. *JAVMA* 207: 445-456, 1995.
28. Brown P, Mason KV, Merrett D, Mirchadani S, Miller RI. Multifocal necrotizing steatitis associated with pancreatic carcinoma in three dogs. *J Sm An Prac* 35: 129-132, 1994.
29. Barrs VR, Beatty JA, McCandlish IA, Kipar A. Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma. *J Small Anim Pract* 43: 401-5, 2002.