

Genodermatosi del gatto



Le genodermatosi sono malattie cutanee ereditarie che derivano dalla mutazione di un singolo tratto genetico. Nel gatto, queste condizioni sono considerate rare e osservate generalmente in una sola razza; queste malattie si manifestano solitamente alla nascita o in età giovanile e sono caratterizzate da un aspetto clinico simile. Le genodermatosi feline di cui è stato identificato con certezza il gene responsabile comprendono il nevo epidermico lineare, le diverse forme di epidermolisi bollosa, la sindrome di Ehlers-Danlos o astenia cutanea, le ipotricosi congenite, le displasie follicolari, la displasia delle ghiandole sebacee e l'acrodematite enteropatica. Si sospetta inoltre che altre malattie, inclusa la cosiddetta dermatite nasale del gatto Bengala, la seborrea idiopatica e la dermatite facciale idiopatica dei gatti Persiano e Himalayano abbiano una componente genetica.



Natalia Fanton
Med Vet, Dipl ECVD
(EBVS® European Specialist
in Veterinary Dermatology)
Libero professionista, Piacenza

INTRODUZIONE

Le genodermatosi sono malattie cutanee ereditarie che derivano dalla mutazione di un singolo tratto genetico. Nella specie felina sono considerate rare.^{1,2} Nella maggior parte dei casi, queste condizioni si osservano solo in una particolare razza, oppure in un gruppo di razze affini con antenati comuni.¹ Le genodermatosi si manifestano tipicamente alla nascita o in età giovanile e sono caratterizzate da un aspetto clinico uniforme; possono interessare qualsiasi struttura della cute, incluse l'epidermide, il derma, la giunzione dermo-epidermica e gli annessi.² Esistono inoltre alcune rare condizioni caratterizzate da alterazioni cutanee accompagnate da anomalie di altri organi e tessuti.^{3,4} Mentre nel cane si riconoscono almeno 36 malattie cutanee di cui è stata individuata l'esatta mutazione genetica,³ nel gatto il numero è decisamente inferiore.^{1,2} Per queste malattie è disponibile un test genetico presso diversi laboratori commerciali e istituti di ricerca,⁴ mentre altre sono in fase di studio.⁵

Verranno discusse le genodermatosi in cui è stato identificato con certezza il gene responsabile (tabella 1) e alcune condizioni che per le caratteristiche cliniche e

di segnalamento si sospettano avere una componente genetica.

Una mutazione del gene NSDHL, a trasmissione monogenica semidominante associata al cromosoma X, è stata associata alla comparsa di lesioni iperpigmentate verrucose che seguono una distribuzione particolare.

NEVO EPIDERMICO VERRUCOSO INFIAMMATORIO LINEARE (ILVEN, INFLAMMATORY LINEAR VERRUCOUS EPIDERMAL NEVUS)

Una particolare forma di nevo epidermico, con insolite caratteristiche di distribuzione, è stata descritta in due giovani gatti di sesso femminile di razza comune europea.^{6,7} Nel primo caso erano presenti lesioni multiple, verrucose, iperpigmentate e associate a prurito, comparse molto precocemente e distribuite lungo il lato destro del corpo;⁶ nel secondo venivano invece osservate aree alopeciche multiple, con superficie verrucosa e iperpig-

*Corresponding Author: Fanton.natalia@gmail.com

Ricevuto: 26/02/2025 - Accettato: 01/07/2025

mentate, distribuite lungo le linee di Blaschko della testa, arti, tronco e cuscinetti.⁷ L'aspetto istologico era sovrapponibile per i due casi e caratterizzato da iperplasia grave dell'epidermide con ipercheratosi e focale paracheratosi associate a infiammazione del derma superficiale.^{6,7} Non sono note terapie, ma in uno dei due casi riportati le lesioni erano rimaste invariate nel tempo e non infastidivano l'animale, eccetto che per un lieve prurito.

Le analisi di sequenziamento genomico eseguite su campioni di uno dei due gatti hanno dimostrato una mutazione del gene NSDHL, che codifica per la proteina NSDHL, coinvolta nella sintesi del colesterolo.⁷ È stata ipotizzata una trasmissione monogenica semidominante associata al cromosoma X.⁷

La variante mutata del gene NSDHL altera un passaggio essenziale nella biosintesi del colesterolo, con conseguente accumulo di molecole intermedie tossiche e assenza di colesterolo nella cute.⁷

Questa condizione è ritenuta essere una forma di mosaicismo dermico, associato a inattivazione casuale del cromosoma X che si associa a lesioni cutanee con un particolare pattern di distribuzione (cosiddetta lyonizzazione); nei soggetti maschi eterozigoti, la presenza di questa variante è associata a morte embrionale.⁸ In particolare, nell'uomo sono stati descritti tre possibili pattern cutanei: (1) lungo le linee di Blaschko, (2) a scacchiera e (3) lateralizzato.⁸ Nell'uomo, le mutazioni di questo gene causano una sindrome chiamata CHILD, caratterizzata da nevi multipli e difetti a carico degli arti.⁸

Lesioni simili sono state osservate anche nel cane, associate a mutazioni del medesimo gene NSDHL.⁹⁻¹¹

EPIDERMOLISI BOLLOSA

Con il nome di epidermolisi bollosa (EB) si identificano alcune malattie vescicolo-bollose ereditarie caratterizzate dalla formazione di vescicole e ulcere a carico della cute e delle membrane mucose.^{1,2,12}

L'EB è causata da una mutazione dei geni che codificano per alcune proteine fondamentali per l'adesione dermo-epidermica, provocando una separazione tra i due tessuti, in particolare nelle aree sottoposte a frizione o a trauma.¹² Queste condizioni sono state documentate nell'uomo e in varie specie animali, inclusi il cane e il gatto; vengono classificate a seconda del livello della separazione in epidermolisi bollosa simplex (EBS), epidermolisi bollosa giunzionale (*Junctional EB*, JEB) e epidermolisi bollosa distrofica (*Dystrophic EB*, DEB).^{1,2,12}

La diagnosi di EB si basa sull'aspetto clinico, con lesioni della cute e delle giunzioni mucocutanee che si manifestano fin dalla nascita in risposta a traumi minori, e sull'esito dell'esame istologico. La conferma definitiva può essere ottenuta tra-

mite microscopia elettronica a trasmissione, immunofluorescenza o analisi genetica.¹²

La compatibilità con la vita dell'EB dipende dalla gravità della malattia, che può essere molto variabile; la prognosi è generalmente peggiore per le forme a insorgenza neonatale.¹²

Epidermolisi bollosa simplex (EBS)

Si tratta della forma più superficiale di EB ed è legata a mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine del citoscheletro dei cheratinociti basali o soprabasali.¹²⁻¹⁶

Nella specie felina è stato riportato un singolo caso di EBS associato a una variante nonsense in omozigosi del gene KRT14, che codifica per la cheratina 14, in un gatto europeo maschio di 11 mesi.¹³ Il paziente presentava disepitelizzazione di cuscinetti e ulcerazione del cavo orale e della faccia interna del padiglione auricolare.¹³ Dell'unico caso descritto non sono riportate terapie e non è noto il follow-up del paziente.¹³

Nel cane sono descritte varie forme cliniche, associate a mutazioni a carico di diversi geni in varie razze (PLEC, che codifica per la plectina¹⁴, PKP1, che codifica per la placofilina,¹⁵ KRT5, che codifica per la cheratina 5.¹⁶

Epidermolisi bollosa giunzionale (JEB)

Nella JEB, la separazione dermo-epidermica avviene all'altezza della lamina lucida, una componente della membrana basale¹². Ne sono stati descritti alcuni casi in gatti di razza Siamese e Europeo a pelo corto, in età compresa tra le poche ore dalla nascita e le 6 settimane, di cui però la mutazione genetica causale è sconosciuta.¹² Gli animali affetti sviluppano lesioni molto precocemente, talvolta entro 24 ore dalla nascita, che sono costituite da vescicole-bolle, erosioni e ulcere sui cuscinetti plantari, i punti di pressione delle estremità, la porzione concava dei padiglioni auricolari, la cavità orale e la lingua. Sono state anche riportate alterazioni a carico delle unghie come oncodistrofia, paronichia e onicomadesi.¹² Più recentemente sono stati descritti due casi in gatti non imparentati tra di loro, con lesioni cliniche identiche e associate e due varianti omozigoti a carico del gene COL17A1, che codifica le catene alfa-1 del collagene tipo XVII.¹⁷

Dei casi riportati, alcuni sono stati sottoposti a eutanasia a causa del continuo sviluppo di nuove lesioni e della scarsa qualità della vita, mentre altri hanno mostrato

L'epidermolisi bollosa è causata da mutazioni a carico delle strutture di adesione tra l'epidermide e il derma e si manifesta con vescicole, erosioni e ulcere nel cavo orale e nei punti di frizione.

Tabella 1 - Principali caratteristiche cliniche e alterazioni genetiche delle genodermatosi attualmente riconosciute nel gatto.

Malattia	Gene mutato	Trasmissione	Aspetto clinico	Razze coinvolte
Nevo epidermico verrucoso infiammatorio lineare	NSDH L	Monogenica semidominante associata al cromosoma X	Aree alopeciche verrucose, iperpigmentate, prurito variabile. Distribuzione lungo le linee di Blaschko/lateralizzata	Europeo
Epidermolisi bollosa				
• Simplex	KRT14	Autosomica recessiva	Vescicole, erosioni e ulcere, distacchi dermo-epididimici a carico del cavo orale, cuscinetti, aree di frizione	Europeo
• Giunzionale	COL17 A1	Autosomica recessiva		Siamese Europeo
• Distrofica	?	?		Europeo Persiano
Sindrome di Ehlers-Danlos			Cute fragile ed iperestensibile, di spessore normale. Ampie lacerazioni con scarso sanguinamento, ulcere.	
• Forma classica (cEDS)	COL5A 1	Autosomica recessiva/dominante		Europeo Birmano
• Dermatosparassi (dEDS)	ADAM TS2	Autosomica recessiva		Europeo
Displasie follicolari e razze nude				
• Sphynx	KRT71	Autosomica recessiva	Alopecia con alterazione della struttura follicolare	Sphynx
• Birmano (CHSLE)	FOXN1	Autosomica recessiva	Alopecia, grave immunodepressione per deplezione timica e linfonodale	Birmano
• Lykoi	HR	Autosomica recessiva	Mantello roano diradato, alterazione della struttura follicolare	Lykoi
• Displasia ectodermica ipoidrotica	EDA	Associata al cromosoma X	Alopecia del tronco, assenza del sottopelo con scaglie e manicotti follicolari. Alterazioni dentarie	Europeo
• Peli lanceolati	DSG-4	Autosomica recessiva	Alopecia, alterazioni strutturali dei peli	Europeo
Displasia delle ghiandole sebacee	SOAT1	Autosomica recessiva	Dermatite seborroica generalizzata con manicotti follicolari, croste nerastre area perioculare, periorale, arti	Europeo
Acrodermatite enteropatica nel gatto Turco Van	SLC39 A4	Autosomica recessiva	Dermatite esfoliativa generalizzata con alopecia, erosioni e ulcere nelle aree di frizione e le giunzioni mucocutanee	Turco Van

una progressiva riduzione della gravità delle lesioni e hanno potuto condurre una vita relativamente normale.^{12,17} Nel cane la malattia è stata descritta in associazione a mutazione geni che codificano la laminina 332 (precedentemente chiamata laminina-5), molecola cardine della giunzione dermo-epidermica.^{3,12}

Epidermolisi bollosa distrofica (DEB)

L'epidermolisi bollosa distrofica è descritta nel cane e nel gatto come conseguenza di un difetto del collagene VII, molecola che ancora la membrana basale alle fibre collagene del derma sottostante.^{12,18} Le lesioni bollose si formano al di sotto della lamina densa; questo causa la comparsa di cicatrici.¹² Nel gatto sono stati descritti alcuni casi in soggetti di razza comune Europeo e in un Persiano, che presentavano ulcere intraorali a carico della lingua, palato e gengive in giovane età, associate ad onicomadesi, ulcere dei cuscinetti. Nel gatto di razza Persiana veniva riportata la presenza di ulcere a carico dell'area dorsale.^{2,18}

La mutazione causale non è nota, ma si ritiene che interessi il gene COL7A1, che codifica per il collagene VII; uno studio ha infatti evidenziato una ridotta espressione di questa molecola in un gatto affetto.¹⁹



Figura 1 - Gatto con sindrome di Ehlers-Danlos. Si osserva una lacerazione cutanea a tutto spessore sull'area mandibolare, con cute biancastra, anelastica, con scarso sanguinamento.

SINDROME DI EHLERS-DANLOS

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS), anche conosciuta con i termini di astenia cutanea e dermatosparassi, comprende una serie di disturbi congeniti del tessuto connettivo, che si manifestano clinicamente con iperestensibilità ed eccessiva fragilità cutanea.²⁰⁻²⁵

Nell'uomo sono stati identificati 13 sottotipi, associati a mutazioni a carico di vari geni che codificano per il collagene (COL5A1, COL1A1, COL1A2, e COL3A1).²⁵ Nel gatto, questa condizione è riportata in varie razze e legata a diverse mutazioni a carico del gene COL5A1, che codifica per il collagene V (forma classica di EDS, cEDS), di cui alcune forme sono a trasmissione autosomica dominante, mentre altre sono recessive²⁰⁻²⁵, oppure a mutazioni del gene ADAMTS2 (dermatosparassi, dEDS), a trasmissione autosomica recessiva.²³

Il gene ADAMTS2 codifica una metalloproteasi che è coinvolta nell'assemblamento dei filamenti di collagene; le mutazioni di questo gene sono associate a varie forme di dermatosparassi nell'uomo e in altre specie animali.²³

Nel cane sono stati descritti vari casi in diverse razze canine in associazione a mutazioni del gene COL5A1, di cui una a trasmissione autosomica dominante, e del gene ADAMTS2.³

I soggetti colpiti presentano una eccessiva elasticità e fragilità cutanea, generalmente fin dalla nascita, per cui in seguito a traumi minori, perfino la normale manipolazione, manifestano ampie ferite poco sanguinanti (figura 1 e 2). La cute però non è più sottile, a differenza di quanto osservato in altre forme di fragilità cutanea acquisita. Le ferite cicatrizzano in tempi normali ma la consistenza del tessuto cicatriziale è ridotta; in alcuni soggetti è presente una quantità anormale di pliche cutanee e la cute è iperestensibile.^{1,2,20-25}

Per quanto riguarda i gatti con dermatosparassi, le lesioni cutanee includevano anche ampie aree ulcerate, in particolare nelle aree della testa, delle ascelle e dell'inguine. È stata inoltre descritta ridotta crescita e in un caso la presenza di ernia diaframmatica.²

Una forma particolare è stata descritta in gatti di razza Burmese, che possono presentare anche ulcere, escare e aree di necrosi con emorragie, probabilmente a causa della compromissione vascolare causata dallo stiramento della cute e potenzialmente dalla fragilità dei vasi sanguigni.^{2,24}

L'esatta mutazione genetica di questa forma non è stata descritta; esistono però notevoli somiglianze cliniche con la dermatosparassi associata a mutazione del gene ADAMTS2 descritta in Simon et al.²⁴

La diagnosi si basa su anamnesi e segnalamento, esame clinico e valutazione microscopica del collagene, che appare disorganizzato e con fibre più corte e frammentate.^{1,2} Per visualizzare al meglio le fibre collagene, si può

ricorrere alla colorazione speciale tricromica di Masson.^{1,2} Per valutare l'estensibilità della cute si può utilizzare il cosiddetto indice di estensibilità, che viene calcolato dividendo l'altezza in verticale della plica cutanea, che si ottiene tirando la cute nella regione dorso-lombare verso l'alto, per la lunghezza del gatto dal garrese alla base della coda e moltiplicando il risultato ottenuto per 100. Nei gatti sani, l'indice di estensibilità riportato è compreso tra $11 \pm 2\%$ e inferiore al 19%.²⁵ Nei gatti con EDS, questo indice è superiore a 19%.^{1,2} Questo parametro può essere utile, ma è influenzato da vari fattori, tra cui l'idratazione del paziente, l'età e il grado di distensione addominale.^{1,2} Ad oggi, non esiste un test genetico disponibile in laboratori commerciali per la diagnosi di questa condizione nel gatto.²⁵ Attualmente non sono riportate terapie efficaci, ma viene talvolta suggerita l'integrazione con vitamina C, tuttavia l'evidenza scientifica del beneficio di questa terapia è molto limitata.¹

Con una gestione che minimizzi i traumi, gli animali affetti possono avere una aspettativa di vita normale; ciò richiede una vita strettamente casalinga, ridotte interazioni con altri animali e l'utilizzo di indumenti protettivi o copriunghe.^{1,20-25}

DISPLASIE FOLLICOLARI

Il termine displasia follicolare indica le alterazioni strutturali dei follicoli piliferi e dei peli.^{1,2,27} I follicoli possono presentare alterazioni della dimensione, forma o struttura e di gravità variabile, associate alla formazione di peli displastici o all'assenza completa di peli.² Le alterazioni possono raramente associarsi a difetti di altri tessuti di origine ectodermica, quali i denti. In questo caso, si parla di displasia ectodermica.^{2,26} Nel gatto, le displasie follicolari sono molto rare e includono le forme di ipotricosi congenita, la displasia ectodermica e le rare forme di alterazioni strutturali dei peli.^{1,2}

L'ipotricosi congenita è rara ed è caratterizzata dall'assenza del mantello alla nascita, oppure alla sua perdita nel primo mese di vita; in questo caso, i gattini generalmente nascono con un mantello molto rado, con peli sottili, che vengono successivamente persi nelle prime settimane di vita.² L'ipotricosi può essere localizzata o generalizzata (figura 3). In alcuni casi sono presenti anche alterazioni a carico della dentizione, delle unghie o delle ghiandole lacrimali, il che suggerisce una displasia ectodermica.² A livello istologico, la cute presenta dei follicoli ridotti di dimensione o assenti.²

Tre razze feline sono caratterizzate da forme di ipotri-



Figura 2 - Gatto con sindrome di Ehlers-Danlos. È presente una ampia area ulcerata di aspetto irregolare sul tronco, esito di una precedente lacerazione.



Figura 3 - Gatto con displasia follicolare; questo giovane gatto ha cominciato a perdere il mantello a pochi mesi di vita e presenta alopecia sull'area dorsale e la coda.

cosi congenite non sindromiche: i gatti di razza Sphynx sono omozigoti per una forma autosomica recessiva dell'allele *hr* (hairless) del gene *KRT71* (keratin 71); altre due razze, Donskoy e Peterbald, presentano una mutazione semidominante dello stesso gene.^{2,27,28}

A livello istologico i follicoli piliferi dei gatti Sphynx sono di dimensioni inferiori rispetto ai gatti con mantello normale, e spesso curvi, ripiegati e con dilatazione e ipercheratosi infundibolare;²⁹ sono state osservate anche alterazioni a carico della guaina follicolare interna.²⁹ Inoltre, le papille dermiche presentavano una forma anomala ed erano circondate da cellule epiteliali disposte in modo disorganizzato. La densità follicolare non era invece ridotta.²⁹

Lo stesso gene *KRT71* è responsabile anche del fenotipo delle varie razze rex (tra cui Devon Rex e Selkirk Rex); sono i differenti polimorfismi del gene a conferire il tipico aspetto riccio e setoso al mantello.^{27,28}

Nel gatto Birmano è riportata una particolare for-

La sindrome di Ehlers-Danlos è una condizione caratterizzata da fragilità e iperestensibilità della cute, che si lacera con minimi traumi.

Le displasie follicolari si manifestano con alterazioni del mantello e alopecia; sono alla base del tipico aspetto delle razze nude e rex.

ma di ipotricosi congenita associata a breve aspettativa di vita (Congenital Hypotrichosis & Short Life Expectancy (CHSLE)³⁰; si tratta di una condizione a trasmissione autosomica recessiva e analoga alla sindrome “nude/SCID” (severe combined immunodeficiency) osservata nel topo.³⁰

I gattini affetti nascono con assenza completa del mantello e con pliche cutanee evidenti; nessuno dei 13 casi riportati è sopravvissuto oltre gli 8 mesi di età, a causa di infezioni respiratorie o intestinali o per altre ragioni mediche non descritte. All'esame necroscopico veniva osservata la completa assenza del timo e la deplezione del tessuto linfoide nelle regioni paracorticali della milza, delle placche del Peyer e dei linfonodi.^{2,30}

Questa sindrome è causata da una mutazione a carico del gene FOXN1 (forkhead box N1), che codifica per un fattore di trascrizione coinvolto in una grande varietà di processi biochimici e cellulari, espresso anche nei follicoli piliferi con un probabile ruolo di regolazione della differenziazione cellulare.³⁰

In uno studio, il 3.2% dei gatti Birmani era portatore asintomatico della mutazione FOXN1.³⁰

Casi sporadici di ipotricosi congenita sono descritti nel Siamese, Burmese, Devon rex e Birmano.²

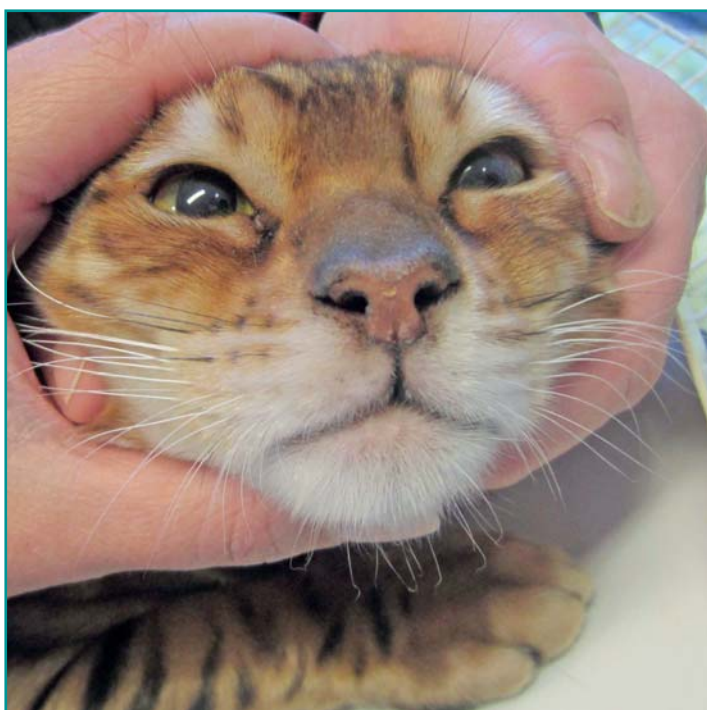


Figura 4 - Giovane gatto Bengala con dermatite nasale in fase iniziale. Si osservano scaglie sulla superficie del tartufo.

Un'altra razza di recente selezione, chiamata Lykoi (“lupo mannaro”), è stata ottenuta accoppiando gatti con caratteristiche particolari: mantello rado e roano, cioè con una commistione di peli colorati e bianchi.³¹ Questo fenotipo è una forma di ipotricosi, caratterizzata da mantello poco folto e aree francamente alopeciche, in particolare sulla testa e gli arti.³¹ Il sequenziamento genomico ha evidenziato la presenza di diverse varianti del gene HR (HR lysine demethylase and nuclear receptor corepressor).³¹

Uno studio ha poi esaminato le caratteristiche e l'aspetto dermatoscopico della cute di questa razza, osservando una significativa riduzione del numero di follicoli per gruppo (14.7 ± 2.9 contro 23.4 ± 5.4 dei gatti comuni europei con mantello normale) e del numero di peli per gruppo follicolare (1.3 ($0.4-5.7$) contro 18.8 ($10.6-26.6$) dei gatti comuni europei con mantello normale).³² Inoltre, gli autori hanno osservato follicoli miniaturizzati, dilatati o displastici e la presenza di un infiltrato linfocitario murale da lieve a grave nel 77% dei complessi follicolari.³²

La displasia delle ghiandole sebacee è una rara malattia caratterizzata da croste e manicotti follicolari.

Sebbene ad oggi non esistano dati pubblicati, nella razza sono stati aneddoticamente riportati la formazione di cisti follicolari diffuse e la presenza di abbondanti comedoni con successiva foruncolosi, in maniera simile a quanto riportato per le razze nude canine.

Un singolo caso di displasia ectodermica è stato descritto in un gatto europeo che presentava alopecia del tronco diffusa con assenza completa del sottopelo, scaglie e manicotti follicolari, associata ad alterazioni dentarie.²⁶ L'analisi genetica ha evidenziato una mutazione a carico del gene EDA, che codifica per l'ectodisplasia A, sul cromosoma X.²⁶ Si tratta del primo caso segnalato di displasia ectodermica legata al cromosoma X o X-linked, anche nota come displasia ectodermica ipoidrotica, una rara forma sindromica di displasia ectodermica generalmente osservata in soggetti di sesso maschile e riportata in numerose altre specie animali.^{2,26}

Infine, in letteratura sono riportati rarissimi casi di alopecia associati ad alterazioni strutturali dei peli, anche note come tricomalacie, tra i quali la presenza di *pili torti*,³³ ossia di peli appiattiti e torti, e di tricoressi nodosa, riportata in una famiglia di gatti Abissini come la presenza di uno o più ispessimenti lungo il fusto pilifero.² Recentemente, sono state identificate alcune mutazioni a carico del gene DSG-4, che codifica per la desmogleina-4, in gatti con alopecia associata alla presenza di

peli lanceolati, che presentavano una dilatazione bulbosa sul fusto dei peli.^{34,35}

DISPLASIA DELLE GHIANDOLE SEBACEE

Una rara condizione caratterizzata da scaglie, croste e alopecia progressiva, di grado variabile, è stata descritta in gattini tra le 4 e le 12 settimane di età.³⁶ Le lesioni iniziavano sulla testa per poi estendersi sul resto del corpo ed erano caratterizzate da dermatite seborroica generalizzata di grado moderato, spesso con manicotti follicolari prominenti.³⁶ In alcuni casi, era presente grave dermatite crostosa nell'area periorbitale, periorale, dei padiglioni e dei condotti auricolari. In due gattini la cute si presentava spessa e rugosa.³⁶ Altri autori hanno riportato la presenza di detrito nerastro molto aderente attorno agli occhi, al naso e alle orecchie, oltre alla presenza di croste nerastre sugli arti.³⁷

A livello istologico, la lesione prominente era una alterata morfologia delle ghiandole sebacee, che si presentavano costituite da cellule basaloidi indifferenziate, disposte in modo casuale, di cui alcune vacuolizzate o con globuli eosinofili.³⁶

Raramente, erano osservate anche follicolite murale linfocitaria e lieve adenite sebacea.³⁶

Uno studio ha recentemente identificato in due gatti affetti una mutazione a carico del gene *SOAT1*, che codifica per l'enzima sterol O-aciltransferasi 1³⁷; questa proteina è localizzata nel reticolo endoplasmatico e catalizza la formazione di esteri del colesterolo, componenti essenziali del sebo. Entrambi i gattini affetti erano sottoposti ad eutanasia per la gravità delle lesioni.

Altri gatti con un aspetto clinico e istopatologico simile sono però risultati negativi per la mutazione, suggerendo una eterogeneità genetica per questa malattia.³⁷

Una malattia sovrapponibile all'acrodermatite enteropatica è stata descritta nel gatto Turco Van e associata a una grave carenza di zinco.

ACRODERMATITE ENTEROPATICA NEL GATTO TURCO VAN

In una cucciolata di gatti di razza Turco Van è stata riportata la presenza di lesioni cutanee associate a gravi segni clinici gastro-intestinali e stentata crescita; tre gattini su sei erano affetti da questa condizione.³⁸ I gattini avevano manifestato le prime alterazioni a circa 6-8 settimane di età, con segni sistemici sovrapponibili ma alterazioni cutanee di gravità variabile. Tutti mostravano un ritardo nella crescita e la presenza di diarrea³⁸. A livello cutaneo, era presente una dermatite esfoliativa ge-



Figura 5 - Gattino di razza Persiana con dermatite facciale idiopatica; si osserva detrito nerastro conglutinato ai peli, in particolare nell'area periorbitale e perinasale e nelle pliche facciali, con erosioni.

neralizzata con alopecia, essudazione e numerose erosioni e ulcere, con una distribuzione prevalentemente ventrale e distale; le lesioni si concentravano nelle aree di frizione e le giunzioni mucocutanee, la faccia concava dei padiglioni auricolari e i cuscinetti.³⁸

Erano inoltre presenti croste ed erosioni interdigitali e a carico della plica ungueale, in assenza però di lesioni alle unghie; erano inoltre presenti infezioni batteriche secondarie diffuse.³⁸

I segni clinici sistemici includevano anoressia, febbre, disidratazione, diminuzione del peso corporeo (40% in meno rispetto ai fratelli non affetti).³⁸

Due gattini erano sottoposti ad eutanasia data la gravità delle alterazioni, mentre un terzo era deceduto spontaneamente. A livello dermatopatologico si osservava iperplasia dell'epidermide con paracheratosi e infiltrato dermico con linfociti e plasmacellule³⁸, alterazioni simili a quanto osservato in malattie metaboliche quali l'acrodermatite letale e la dermatosi responsiva allo zinco o l'eritema necrolitico migrante nel cane.³⁸

Il sequenziamento genetico nei gattini affetti ha rivelato la presenza in omozigosi di una mutazione a carico del gene *SLC39A4*, che codifica una molecola responsabile dell'assorbimento dello zinco nell'intestino, determinando quindi una grave carenza di questo minerale.³⁸

Questa condizione rappresenta un omologo della acrodermatite enteropatica (AE) osservata nell'uomo e nel bovino. Da un punto di vista clinico, è molto simile a quanto osservato in corso di acrodermatite letale (LAD), una malattia monogenica a trasmissione auto-

Altre malattie con una sospetta base genetica sono la dermatite ulcerativa nasale del Bengala, la dermatite facciale idiopatica del gatto Persiano e Himalayano e la seborrea idiopatica.

somica recessiva osservata nel Bull terrier, causata da una mutazione del gene MKLN1. A differenza di quest'ultima però, l'acrodermatite enteropatica dell'uomo è trattabile tramite somministrazione di zinco.³⁸

Poiché si tratta dell'unica segnalazione, non è attualmente noto se anche l'AE del gatto risponda alla medesima terapia.

ALTRE DERMATOSI CON UNA SOSPETTA COMPONENTE GENETICA

Dermatite ulcerativa nasale del gatto Bengala

Una rara condizione che interessa esclusivamente il tartufo è stata descritta in giovani gatti di razza Bengala; la malattia insorge generalmente prima dell'anno di età e inizialmente è caratterizzata da lieve esfoliazione del piano nasale (figura 5).³⁹ In seguito, insorgono croste aderenti con ipercheratosi, fissurazioni o erosioni; le lesioni non sono apparentemente pruriginose né dolorose.^{2,39} Trattandosi di una condizione osservata solo in una razza e in soggetti giovani, si ritiene possa essere una genodermatosi, ma la mutazione genetica è sconosciuta. È stata descritta la risposta a diverse terapie, compresi farmaci immunomodulatori.^{2,39}

Dermatite facciale idiopatica del Persiano e Himalayano e Seborrea idiopatica

Questa condizione, nota colloquialmente con il nome di "Dirty face disease", o malattia della faccia sporca, è una dermatite facciale progressiva idiopatica riconosciuta in gatti di razza Persiano o Himalayano, che si suppone possa avere una componente ereditaria.^{2,40}

L'eziopatogenesi è sconosciuta; i gatti sviluppano fin dalla giovane età abbondante materiale sebaceo, di colore scuro e molto aderente, in particolare nelle regioni periorbitali, perinasali, nell'area periorale e il mento (figura 5); frequentemente si associa anche otite esterna ceruminosa. Raramente è descritto il coinvolgimento di altre aree corporee quali quella genitale.²

La cute nelle regioni interessate è spesso infiammata e con importante prominente sovracrescita microbica che complica il quadro clinico e si associa a prurito. Le terapie con agenti sebolitici e antimicrobici, topici e se necessario sistemici, sono fondamentali. Altre terapie che sono state impiegate con risultati variabili includono cortisonici, ciclosporina e tacrolimus.^{2,40}

Una forma di seborrea idiopatica, che si distingue dalla dermatite facciale per la distribuzione generalizzata, è stata descritta in giovani Persiani, Himalayani ed Exotic, a trasmissione autosomica recessiva.^{2,40,41}

La mutazione genetica alla base di questa condizione non è stata descritta. La presentazione clinica è caratterizzata da seborrea generalizzata, con abbondante materiale di colore scuro aderente alla cute e ai peli, con gravità variabile. I casi di lieve entità possono essere gestiti con terapie topiche antiseborroiche.²

PUNTI CHIAVE

- Le genodermatosi sono malattie ereditarie associate alla mutazione di un singolo gene e sono rare in medicina felina; si manifestano alla nascita o subito dopo.
- Le genodermatosi possono interessare qualsiasi struttura cutanea: epidermide, derma, membrana basale, follicoli piliferi e ghiandole.
- Le epidermolisi bollose sono genodermatosi causate da un difetto nelle strutture di ancoraggio dell'epidermide al derma; sono suddivise in tre categorie a seconda della profondità della separazione e si manifestano con vescicole, erosioni e ulcere, soprattutto nei punti di frizione
- La sindrome di Ehlers-Danlos si manifesta con fragilità cutanea, talvolta associata a iperelasticità, ed è causata da una mutazione dei geni del collagene o di molecole coinvolte nel suo metabolismo.
- Le displasie follicolari si manifestano con alopecia e alterazione della struttura follicolare.
- Alcune genodermatosi comportano anche segni clinici sistemici, tra cui l'acrodermatite enteropatica descritta nel Turco Van o l'ipotricosi congenita del Birmano.

Genodermatoses in cats

Summary

Genodermatoses are inherited cutaneous diseases due to a single-gene mutation. In cats, these conditions are rare and are typically observed in a single breed; they generally affect young animals at birth or in the first few weeks or months of life and have a uniform clinical aspect. Feline genodermatosis with a recognized mutation includes inflammatory linear verrucous epidermic nevus, the various forms of epidermolysis bullosa, Ehlers-Danlos syndrome, also called cutaneous asthenia, sebaceous glands dysplasia, congenital hypotrichosis, follicular dysplasias and acrodermatitis enteropathica. Other diseases, such as ulcerative nasal dermatitis of Bengal cats, primary seborrhea and idiopathic facial dermatitis of Persian and Himalayan cats, are suspected to have a genetic basis.

BIBLIOGRAFIA

- Miller WH, Griffin CE, Campbell K. Congenital and hereditary defects. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, VII ed. Mosby, St Louis, Elsevier, 2013, pp. 573-613.
- Outerbridge C. Genetic diseases. In: Noli C, Colombo S (eds), Feline Dermatology. Springer Nature Switzerland, 2020, pp 547-565.
- Leeb T, Roosje P, Welle M. Genetics of Inherited Skin Disorders in Dogs. The Veterinary Journal 279: 105782, 2022.
- Rokhsar JL, Canino J, Raj K *et al.* Web resource on available DNA variant tests for hereditary diseases and genetic predispositions in dogs and cats: An Update. Human Genetics 140(11):1505-1515, 2021.
- Università di Berna, Istituto di Genetica, progetti di ricerca in corso sulle malattie genetiche del gatto. Available at Accesso al sito 25/02/2025.
- Sato M, Kariya K, Matsumoto M *et al.* Feline epidermal nevi resembling human inflammatory linear verrucous epidermal nevus. Journal of Veterinary Medicine and Science 74(10):1337-9, 2012.
- De Lucia M, Bauer A., Spycher M *et al.* Genetic variant in the NSDHL gene in a cat with multiple congenital lesions resembling inflammatory linear verrucous epidermal nevi. Veterinary Dermatology 30: 64-e18, 2019.
- Vreeburg M, van Steensel MA. Genodermatoses caused by genetic mosaicism. European Journal of Pediatrics 171(12):1725-35, 2012.
- Bauer A., De Lucia M., Jagannathan V *et al.* A large deletion in the NSDHL gene in Labrador Retrievers with a congenital cornification disorder. G3: Genes, Genomes, Genetics 7(9), 3115-3121, 2017.
- Christen M, Austel M, Banovic F *et al.* NSDHL Frameshift Deletion in a Mixed Breed Dog with Progressive Epidermal Nevi. Genes (Basel) 30;11(11):1297, 2020.
- Leuthard F, Lehner G, Jagannathan V *et al.* A missense variant in the NSDHL gene in a Chihuahua with a congenital cornification disorder resembling inflammatory linear verrucous epidermal nevi. Animal Genetics 50(6):768-771, 2019.
- Medeiros GX, Riet-Correa F. Epidermolysis bullosa in animals: a review. Veterinary Dermatology 26(1):3-13, 2015.
- Dettwiler M, Leuthard F, Bauer A *et al.* A nonsense variant in the KRT14 gene in a domestic shorthair cat with epidermolysis bullosa simplex. Animal Genetics 51(5):829-832, 2020.
- Mauldin EA, Wang P, Olivry T *et al.* Epidermolysis bullosa simplex in sibling Eurasier dogs is caused by a PLECK non-sense variant. Veterinary Dermatology 28(1):10-e3, 2017.
- Olivry T, Linder KE, Wang P *et al.* Deficient plakophilin-1 expression due to a mutation in PKP1 causes ectodermal dysplasia-skin fragility syndrome in Chesapeake Bay retriever dogs. PLoS One. 7(2):e32072, 2012.
- Kiener S, Mauldin EA, Jagannathan V *et al.* KRT5 missense variant in a Cardigan Welsh Corgi with epidermolysis bullosa simplex. Animal Genetics 53(6):892-896, 2022.
- Kiener S, Troyer H, Ruvolo D *et al.* Independent COL17A1 Variants in Cats with Junctional Epidermolysis Bullosa. Genes. 14(10):1835, 2023.
- White S, Dunstan R, Olivry T *et al.* Dystrophic (Dermolytic) Epidermolysis Bullosa in a Cat. Veterinary Dermatology, 4: 91-95, 1993.
- Olivry T, Dunston S, Marinkovich M. Reduced anchoring fibril formation and collagen VII immunoreactivity in feline dystrophic epidermolysis bullosa. Veterinary Pathology 36(6):616-618, 1999.
- McElroy A, Gray-Edwards H, Coghill LM *et al.* Precision medicine using whole genome sequencing in a cat identifies a novel COL5A1 variant for classical s-Danlos syndrome. Journal of Veterinary Internal Medicine 37(5):1716-1724, 2023.
- Spycher M, Bauer A, Jagannathan V *et al.* A frameshift variant in the COL5A1 gene in a cat with Ehlers-Danlos syndrome. Animal Genetic 49(6): 641-644, 2018.
- Kiener S, Apostolopoulos N, Schissler J *et al.* Independent COL5A1 Variants in Cats with Ehlers-Danlos Syndrome. Genes (Basel). 29;13(5):797, 2022.
- Simon R, Kiener S, Thom N *et al.* Identification of an ADAMTS2 frameshift variant in a cat family with Ehlers-Danlos syndrome. G3 (Bethesda) 30;13(9):152, 2023.
- Hansen N, Foster SF, Burrows AK *et al.* Cutaneous asthenia (Ehlers-Danlos-like syndrome) of Burmese cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 17(11):954-963, 2015.
- Kim J, Sul Y, Lee J *et al.* Ehlers-Danlos Syndrome with Classical Subtype in a Cat. Journal of Veterinary Clinics 41:101-105, 2024.
- Rietmann S, Cochet-Faivre N, Dropsy H *et al.* EDA Missense Variant in a Cat with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. Genes 15(7):854, 2024.
- Gandolfi B, Outerbridge CA, Beresford LG *et al.* The naked truth: Sphynx and Devon Rex cat breed mutations in KRT71. Mammalian Genome 21(9-10):509-515, 2010.
- Gandolfi B, Alhaddad H., Joslin S *et al.* A splice variant in KRT71 is associated with curly coat phenotype of Selkirk Rex cats. Scientific Reports 3, 2000, 2013.
- Genovese DW, Johnson TL, Lamb KE *et al.* Histological and dermatoscopic description of sphynx cat skin. Veterinary Dermatology 25(6):523-9, e89-90, 2014.
- Abitbol M, Bossé P, Thomas A *et al.* A deletion in FOXN1 is associated with a syndrome characterized by congenital hypotrichosis and short life expectancy in Birman cats. PLoS One. 17;10(3):e0120668, 2015.
- Buckley RM, Gandolfi B, Creighton EK *et al.* Werewolf, There Wolf: Variants in Hairless Associated with Hypotrichia and Roaning in the Lykoi Cat Breed. Genes (Basel) 22;11(6):682, 2020.
- LeRoy M, Senter D, Kim D *et al.* Clinical and Histologic Description of Lykoi Cat Hair Coat and Skin. The Japanese Journal of Veterinary Dermatology 22;3: 179-191, 2016.
- Maina E, Colombo S, Abramo F *et al.* A case of pili torti in a young adult domestic short-haired cat. Veterinary Dermatology 24(2):289-e68, 2013.
- Rostaher A, Bettenay S, Specht L *et al.* Hair follicle dystrophy in a litter of domestic cats resembling lanceolate hair mutant mice. Veterinary Dermatology 32(1):74-e14, 2021.
- Kiener S, Rostaher A, Rüfenacht S *et al.* Independent DSG4 frameshift variants in cats with hair shaft dystrophy. Molecular Genetics and Genomics 297(1):147-154, 2022.
- Yager JA, Gross TL, Shearer D *et al.* Abnormal sebaceous gland differentiation in 10 kittens ('sebaceous gland dysplasia') associated with generalized hypotrichosis and scaling. Veterinary Dermatology 23(2):136-144, 2012.
- Kiener S, McMahill BG, Affolter VK *et al.* SOAT1 missense variant in two cats with sebaceous gland dysplasia. Molecular Genetic and Genomics 298(4):837-843, 2023.
- Kiener S, Cikota R, Welle M *et al.* A Missense Variant in SLC39A4 in a Litter of Turkish Van Cats with Acrodermatitis Enteropathica. Genes (Basel) 25;12(9):1309, 2021.
- Bergvall, K. FC-25 A novel ulcerative nasal dermatitis of Bengal cats. Veterinary Dermatology 15: 28-28, 2004.
- Bond R, Curtis C, Ferguson E *et al.* An idiopathic facial dermatitis of Persian cats. Veterinary Dermatology 11(1):35-41, 2000.
- Paradis M, Scott D. Hereditary primary seborrhea oleosa in Persian Cats. Feline Practice 18:17-20, 1990.