

Terapia del lupus eritematoso cutaneo nel cane



La terapia del lupus eritematoso cutaneo si basa sull'uso di molecole ad attività immunomodulatrice o immunosoppressiva, che mostrano una diversa efficacia nelle differenti forme cliniche descritte. La terapia più efficace per il lupus vescicolare sembra essere l'uso degli inibitori della calcineurina e la prognosi è buona nel 75% dei casi. Il lupus esfoliativo è la forma clinica più difficile da trattare e circa il 50% degli animali affetti viene sottoposto ad eutanasia. Recentemente sono stati ottenuti risultati incoraggianti con idrossiclorochina, leflunomide, oclacitinib e micofenolato mofetile. La maggior parte dei casi di lupus discoide, sia facciale che generalizzato, risponde bene a terapie immunomodulatrici, ma circa la metà dei pazienti va incontro a recidiva alla sospensione o riduzione dei farmaci. Infine, il lupus mucocutaneo sembra rispondere meglio e più velocemente a cortisonici a dosaggio immunosoppressivo.



Natalia Fanton,
Med Vet,
Dipl ECVD,
Milano

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso cutaneo (LEC) è una malattia infiammatoria su base autoimmune con manifestazioni cliniche eterogenee; nel cane, la patogenesi autoimmune, con presenza di autoanticorpi circolanti, è stata dimostrata solo per alcune forme cliniche¹. Attualmente le forme di LEC vengono classificate in lupus eritematoso cutaneo acuto, subacuto e cronico¹. Nel cane, le forme cliniche più comuni rientrano nella categoria del lupus cutaneo cronico, che comprende il lupus eritematoso cutaneo discoide, nella forma facciale e quella generalizzata, il lupus eritematoso mucocutaneo e il lupus eritematoso cutaneo esfoliativo. Il lupus eritematoso cutaneo vescicolare viene invece classificato come lupus subacuto¹. Sia nel cane che nell'uomo, la terapia del LEC si basa, oltre che sulla protezione dai raggi ultravioletti (UV), sull'uso di farmaci sistemici e topici, che mostrano efficacia differente a seconda del sottotipo di lupus considerato¹⁻³. L'obiettivo di questo articolo è la revisione della letteratura inerente alla terapia medica delle varie forme cliniche di LEC nel cane.

Negli anni sono stati usati numerosi farmaci per il trat-

tamento di questa malattia. Gli agenti impiegati più comunemente includono glucocorticoidi, sia topici che sistemici, azatioprina, inibitori della calcineurina quali ciclosporina e tacrolimus e tetracicline in combinazione con niacinamide^{1,4}. La maggior parte di questi agenti, con l'eccezione di alcuni glucocorticoidi, della ciclosporina e della doxiciclina, non sono al momento registrati per

Per la terapia del lupus cutaneo si impiegano farmaci immunomodulatori o immunosoppressori, tra cui glucocorticoidi, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus, tetraciclina e niacinamide, micofenolato e idrossiclorochina.

l'uso nel cane in Italia.

I glucocorticoidi hanno una azione immunosoppressiva ad ampio spettro e, dato anche il basso costo, sono considerati agenti di prima scelta per il trattamento delle patologie immunomediate e infiammatorie croniche⁵. Recentemente è stato descritto l'uso del protocollo pulsatile ad alte dosi di prednisolone (10 mg/kg per tre gior-

ni, seguito da 1 mg/kg per il mantenimento) per indurre la remissione delle lesioni di alcune malattie immuno-mediate cutanee del cane, quali il pemfigo foliaceo. Questo protocollo ha il vantaggio, rispetto al dosaggio tradizionale immunosoppressivo, di agire rapidamente e di permettere di ridurre il dosaggio complessivo di steroidi⁶. L'azatioprina è un analogo delle purine che causa un accumulo di monofosfati a livello intracellulare e, di conseguenza, inibisce la biosintesi delle purine. Agisce maggiormente sull'immunità umorale che su quella cellulo-mediata e viene generalmente somministrata in associazione ad un corticosteroide⁵. È stata impiegata nella terapia del LEC vescicolare⁷⁻⁹ ed esfoliativo^{10,11} e del lupus eritematoso mucocutaneo¹².

Tacrolimus e ciclosporina sono agenti immunomodulatori che agiscono inibendo l'azione della calcineurina, un enzima chiave per l'attivazione dei linfociti T⁵. Questi farmaci impediscono l'attivazione dei linfociti T e la sintesi di diverse citochine, in particolare l'interleuchina-2. Questa citochina è fondamentale per la proliferazione e l'attività citotossica dei linfociti T⁵. Ciclosporina e tacrolimus sono stati usati con vario successo, da soli o in combinazione con altre molecole, nella terapia di diverse varianti di LEC nel cane, incluso il lupus vescicolare^{13,14,15,16}, esfoliativo^{11,17}, mucocutaneo^{12,18} e discoidale¹⁹⁻²². La combinazione di un antibiotico della famiglia delle tetracicline con la niacinamide è stata impiegata in numerose condizioni dermatologiche nel cane, tra cui diverse forme di LEC con vario successo^{15,27,28}.

L'esatto meccanismo d'azione non è noto; le tetracicline sopprimono la blastogenesi dei linfociti in vitro e le risposte chemotattiche dei leucociti in vivo, oltre ad agire su complemento, sintesi delle prostaglandine e vari enzimi proteolitici⁵. La niacinamide blocca il rilascio di istamina e la degranolazione dei mastociti oltre a inibire le fosfodiesterasi e il rilascio di proteasi⁵. Altri antibiotici della famiglia delle tetracicline, tra cui la doxiciclina e la minociclina, sono stati impiegati in sostituzione della tetraciclina, sebbene non esistano ad oggi studi sull'equivalenza di questi farmaci¹.

Diversi immunosoppressori sono stati recentemente impiegati nella terapia di casi refrattari di LEC. Il micofenolato mofetile è il profarmaco dell'acido micofenolico, un inibitore specifico, reversibile e non competitivo, della inosina-5'-fosfato deidrogenasi²³. La ridotta attività di questo enzima inibisce la proliferazione dei linfociti T e B e induce direttamente l'apoptosi nei linfociti T attivati³. È riportato avere una mielo- ed epatotossicità inferiore rispetto alla azatioprina¹⁶ ed è stato usato nella terapia del LEC vescicolare^{16,24} ed esfoliativo^{16,25}. I farmaci antimalarici rappresentano il trattamento di prima scelta per il LEC nell'uomo²³. Questi farmaci hanno una attività immunomodulatrice, non immunosoppressiva,

in quanto riducono la presentazione degli autoantigeni, ma non degli antigeni esterni. Hanno inoltre un effetto protettivo nei confronti del danno cellulare e dell'infiammazione indotti dai raggi UV²⁶. L'idrossiclorochina è stata usata nella terapia del LEC vescicolare¹⁴, esfoliativo¹⁶ e discoidale generalizzato^{21,29}.

Sebbene il ruolo esatto dell'esposizione ai raggi solari non sia noto per tutte le forme cliniche di LEC riportate nel cane, si raccomanda di evitare l'esposizione diretta ai raggi solari tra le ore 9 e le 17 e l'utilizzo di protettivi solari, preferibilmente con fattore di protezione (SPF) elevato⁴.

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO VESCICOLARE

I dati disponibili in letteratura sulle terapie efficaci in corso di LEC vescicolare derivano da due serie di casi^{7,8,14} e da alcuni casi singoli^{9,13,15,16,24,27} per un totale di 25 cani. I farmaci utilizzati più frequentemente sono glucocorticoidi, come unica terapia⁷ o in associazione ad azatioprina^{7,14}, ciclosporina^{13,14} o doxiciclina⁷, la combinazione tetraciclina e niacinamide^{15,27}, la ciclosporina¹⁴ e la pentossifillina⁷ (Tabella 1). Trattandosi di una malattia fotoaggravata, la protezione dai raggi UV è una parte fondamentale della terapia^{1,8}. È inoltre stata usata frequentemente una terapia antibiotica sistemica e/o antisetica topica sia all'inizio della terapia sia, in molti casi, per controllare le recidive periodicamente o a intermittenza^{7,13,14,15}.

Le pubblicazioni più recenti suggeriscono che gli inibitori della calcineurina siano i farmaci di prima scelta per la terapia del lupus eritematoso cutaneo vescicolare. La prognosi è buona nel 75% dei casi.

La prima serie raccoglie 11 casi, di cui 10 trattati con terapie immunosoppressive⁷. Tutti i cani sono stati trattati inizialmente con dosi immunosoppressive di prednisone (1.7-2 mg/kg al giorno per via orale, poi scalati in base alla risposta clinica), con risoluzione dei segni clinici in sei cani; in quattro cani, invece, è stato necessario aggiungere altri farmaci a causa dell'insufficiente risposta clinica, rispettivamente azatioprina (2 mg/kg al giorno per via orale) in tre cani e doxiciclina (5.5 mg/kg una volta al giorno per via orale) in uno⁷. Quattro cani sono stati inizialmente trattati con pentossifillina (3-30 mg/kg al giorno), in un caso associata alla combinazione tetraciclina, niacinamide e vitamina E con scarsa risposta alla terapia⁷.

Degli 11 cani considerati in questa serie di casi, uno è morto per cause sconosciute e altri tre sono stati sot-

toposti ad eutanasia a causa della scarsa risposta alla terapia. Nei restanti sette cani è stato ottenuto un miglioramento del 75%, con recidive periodiche nel periodo estivo (in tre cani), o del 100% (in tre cani) grazie a varie combinazioni di corticosteroidi (prednisone o metilprednisolone a dosi comprese tra 0.1 e 0.8 mg/kg a giorni alterni) e azatioprina (0.6-1.1 mg/kg per via orale due volte a settimana) o doxiciclina (5.5 mg/kg una volta al giorno). Un cane, con segni clinici lievi e localizzati all'addome ventrale, è rimasto in remissione con la terapia topica con fluocinolone⁷(Tabella 1). Dei quattro cani in remissione completa, uno trattato con azatioprina e prednisolone e uno trattato solo con cortisonici topici, hanno potuto sospendere le terapie rispettivamente

dopo nove mesi e 2.5 anni⁷.

Le informazioni sull'efficacia della combinazione di tetraciclina e niacinamide sono limitate; questa terapia è stata utilizzata in due casi con risultati discordanti^{15,27}. Un cane è stato trattato solo con tetraciclina e niacinamide, ciascuna alla dose di 500 mg per via orale tre volte al giorno, senza beneficio²⁷; nel secondo caso è stata invece ottenuta la remissione completa delle lesioni in due mesi di terapia con la combinazione di tetraciclina e niacinamide, 250 mg di ciascun farmaco per via orale tre volte al giorno, associata ad un unguento con 0.1% tacrolimus applicato due volte al giorno e protezione solare. Il cane è stato poi mantenuto in remissione solamente con il protettivo solare per oltre un anno¹⁵.

Tabella 1 - Farmaci utilizzati per la terapia del lupus cutaneo vescicolare nel cane.
Abbreviazioni: PO: per via orale. SID: ogni 24 ore. BID: ogni 12 ore. TID: ogni 8 ore.

Terapia utilizzata	Numero di cani trattati	% di miglioramento	Referenza bibliografica
Fluocinolone topico secondo necessità	1	100%	7
Prednisone 2 mg/kg SID PO	1	100%	7
Prednisone 0.5 mg/kg ogni terzo giorno PO e doxiciclina 5.5 mg/kg SID PO	1	100%	7
Prednisone (0.6 - 0.8 mg/kg PO SID/a giorni alterni) o metil prednisolone (0.7 mg/kg PO SID) e azatioprina (1.4-1.6 mg/kg PO SID/EOD)	4	100% (un cane) 75% (due cani) 75% e successiva eutanasia (un cane)	7
Azatioprina 2 mg/kg SID PO e pentossifillina 30 mg/kg SID PO	1	0%	7
Azatioprina 2.4 mg/kg SID PO	1	75%	14
Prednisone e azatioprina (dose non nota)	1	100%	8
Tetraciclina (250 mg PO TID) e niacinamide (250 mg PO TID)	1	0%	27
Tetraciclina (500 mg PO TID) e niacinamide (500 mg PO TID) e tacrolimus 0.1%	1	100%	15
Pentossifillina (16-30 mg/kg TID)	2	0%	7
Ciclosporina (4 mg/kg PO SID) e ketoconazolo (4 mg/kg PO SID)	1	100%	13
Ciclosporina (3.7 -6.6 mg/kg PO SID/2 volte a settimana)	10	100% (otto cani) 75% (due cani)	14
Micofenolato (8.8 mg/kg PO TID) e prednisone (5 mg/kg PO SID)	1	100%	24
Micofenolato (15 mg/kg PO BID) e ciclosporina (2.9 mg/kg PO SID)	1	100%	16

L'uso della ciclosporina, sia da sola che in combinazione a diversi altri farmaci, è stato riportato in una serie di 11 casi e in un singolo caso clinico¹³. Banovich ha utilizzato ciclosporina ad un dosaggio di 5-10 mg/kg ogni 24 ore (media 5.5 mg/kg), inizialmente in associazione a prednisone o prednisolone (0.5-2.0 mg/kg per via orale al giorno in sei cani, con somministrazione pulsatile ad alto dosaggio in altri due)¹⁴. Gli autori hanno ottenuto la remissione completa delle lesioni in otto cani (73% dei casi) entro uno o due mesi dall'inizio della terapia e il controllo dei segni clinici a lungo termine¹⁴. In due casi (18%) la remissione dalle lesioni è stata ottenuta aumentando il dosaggio della ciclosporina e aggiungendo un unguento a base di tacrolimus 0,1% o pimecrolimus

0,1%. In tre cani è stata introdotta l'idrossiclorochina ma i segni clinici si sono ripresentati in tutti i casi entro sei settimane dalla sospensione della ciclosporina; la ripresa della terapia con ciclosporina ha portato nuovamente alla risoluzione dei segni clinici in due cani, mentre il terzo è stato sottoposto ad eutanasia su richiesta dei proprietari. Con l'eccezione di tre cani che sono stati sottoposti ad eutanasia, la terapia con ciclosporina ha controllato i segni clinici a lungo termine¹⁴. Il tentativo di ridurre il dosaggio dei farmaci ha però portato nella maggior parte dei casi (otto su 11) a ricadute della malattia. La ciclosporina (4 mg/kg per via orale una volta al giorno) è stata impiegata anche nel caso descritto da Font, inizialmente associata a ketoconazolo (4 mg/kg per via

Tabella 2 - Farmaci utilizzati per la terapia del lupus cutaneo esfoliativo nel cane. Abbreviazioni: PO: per via orale. SID: ogni 24 ore. BID: ogni 12 ore. TID: ogni 8 ore.

Terapia utilizzata	Numero di cani trattati	% di miglioramento	Referenza bibliografica
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO BID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO BID)	1	75%	27
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID)	5	0%	11
Tetraciclina (500 mg totali PO TID) e niacinamide (500 mg totali PO TID)	1	90%, successiva recidiva alla sospensione con mancata risposta	10
Acidi grassi essenziali (vari prodotti e dosi)	3	0% (un cane) 50% (un cane) 100% (un cane)	10
Acidi grassi essenziali (vari prodotti e dosi), in combinazione con prednisolone, combinazione tetraciclina e niacinamide, retinolo, azatioprina, leflunomide	25, di cui 13 con decorso clinico noto	0% (11 cani) Andamento intermittente (2 cani)	11
Ciclosporina (5-10 mg/kg PO SID)	4	50%, successiva progressione della malattia	17
Leflunomide (3.5 mg/kg PO SID) e oclacitinib (0.5 mg/kg PO BID per 14 giorni, poi SID)	1	100%	31
Desametasone (1 mg/kg PO SID) e azatioprina (2 mg/kg PO SID), poi etretinato (25 mg/kg), successivamente tetraciclina (250 mg totali PO BID) e niacinamide (250 mg totali PO BID)	1	0%	10
Idrossiclorochina (8-10 mg/kg PO SID)	3	0%	17
Adalimumab	2	0%	17
Micofenolato mofetile (10.6 mg/kg PO BID)	1	Miglioramento	25

orale una volta al giorno) e prednisolone (0.2 mg/kg per via orale ogni 12 ore) ottenendo la remissione completa a lungo termine, dopo che la terapia con cortisonici e azatioprina per due mesi non aveva permesso di controllare i segni clinici¹³.

Più recentemente è stato impiegato il micofenolato mofetile per la terapia del LEC vescicolare nel cane. In un caso, il farmaco è stato impiegato ad una dose di 8.8 mg/kg tre volte al giorno per via orale, inizialmente in concomitanza a prednisone (5 mg/kg per via orale una volta al giorno e poi a scalare)²⁴, mentre nel secondo il micofenolato mofetile, 15 mg/kg due volte al giorno per via orale, è stato somministrato in associazione a ciclosporina (2.9 mg/kg una volta al giorno per via orale)¹⁶, ottenendo in entrambi i casi la remissione completa delle lesioni cutanee^{16,24}.

Dalla revisione dei dati presenti in letteratura, l'approccio terapeutico più efficace per la terapia di questa forma di lupus cutaneo risulta essere l'uso degli inibitori della calcineurina^{1,14}. I recenti dati riguardo l'efficacia della ciclosporina devono essere confermati, mentre i dati sull'utilità del micofenolato mofetile sono limitati ma incoraggianti, soprattutto per la possibilità di essere impiegato senza corticosteroidi. La prognosi è buona nel 75% circa dei casi ma è verosimilmente necessaria una terapia a lungo termine per mantenere la remissione clinica.

Per la terapia del lupus eritematoso cutaneo esfoliativo sono stati impiegati numerosi protocolli, tra cui acidi grassi, terapie topiche, antibiotici, retinoidi, corticosteroidi, azatioprina, tetraciclina e niacinamide, ciclosporina con risultati scarsi e incostanti.

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO ESFOLIATIVO

Le informazioni in letteratura derivano da singoli casi e da alcune serie di casi clinici^{10,11,17,25,27,30,31}. Le prime segnalazioni riportavano un certo beneficio, sebbene variabile tra i diversi cani, con cambio di dieta, supplementazione con acidi grassi, shampoo antiseborroici, antibiotici e/o retinoidi per via orale¹⁰. Non si sono invece osservate risposte alla terapia con corticosteroidi (desametasone), azatioprina e la combinazione di tetraciclina e niacinamide¹⁰. Un singolo cane aveva inizialmente risposto alla terapia con la combinazione tetraciclina e niacinamide associata ad acidi grassi ma dopo la sospensione le lesioni erano recidivate e non ha più avuto alcun beneficio con la medesima terapia¹⁰. Un singolo case report riporta invece un miglioramento del 75% alla

terapia con la combinazione di tetraciclina e niacinamide²⁷. Uno primo studio retrospettivo ha valutato le caratteristiche cliniche e la risposta alla terapia in 25 casi di lupus eritematoso cutaneo esfoliativo¹¹. La maggior parte dei cani aveva ricevuto un trattamento combinato che comprendeva shampoo cheratolitici/cheratoplastici o antimicrobici ed emollienti più agenti immunomodulatori e antibiotici per via orale. I principi attivi impiegati, da soli o in combinazione, includevano l'associazione tetraciclina o doxiciclina e niacinamide in cinque cani, prednisolone in 18, azatioprina in cinque, retinolo e retinoidi sintetici in tre, ciclosporina e leflunomide in un cane ciascuno, oltre ad acidi grassi essenziali in 13 cani. La maggior parte dei cani ha mostrato una risposta scarsa e temporanea alle terapie. Dei 13 cani di cui era noto il decorso clinico, 11 sono stati sottoposti ad eutanasia per la mancata risposta o per problemi legati alla somministrazione dei farmaci¹¹. Nei restanti due cani, rispettivamente trattati uno con prednisolone per via orale a 2 mg/kg una volta a dì, associato a terapia cheratolitica, cheratoplastica ed emollienti, e l'altro con prednisolone 2 mg/kg una volta a dì e azatioprina a 2 mg/kg per via orale una volta al giorno, la malattia è stata mantenuta sotto controllo con fasi periodiche di peggioramento¹¹.

La serie di casi più recente include sei cani che sono stati sottoposti a diversi trattamenti. Purtroppo, nessuna terapia è stata in grado di fermare la progressione della malattia, anche in ambiente controllato con riduzione dell'esposizione ai raggi UV o ad altri fattori ambientali esacerbanti¹⁷.

Quattro cani sono stati trattati con ciclosporina, ad un dosaggio compreso tra 5 e 10 mg/kg una volta al giorno, in alcuni casi in associazione a ketoconazolo, mostrando una remissione parziale nelle fasi iniziali del trattamento¹⁷.

Uno dei cani trattati aveva mostrato un miglioramento marcato la prima settimana di trattamento, con riduzione dei segni clinici sistemici, ma dopo alcuni mesi il quadro clinico si era deteriorato nonostante gli autori avessero aumentato la dose di ciclosporina e associato ketoconazolo e una breve terapia con prednisone. Gli autori concludono perciò che la terapia con ciclosporina, per quanto abbia dato un certo beneficio iniziale in alcuni pazienti, non ha fermato l'evoluzione della malattia e due cani sono stati sottoposti ad eutanasia¹⁷.

In tre cani, di cui due che erano stati trattati con ciclosporina, è stata somministrata idrossiclorochina solfato a 5-10 mg/kg per bocca una volta al giorno¹⁷. Di questi, uno aveva ricevuto l'idrossiclorochina solo per otto settimane prima di essere rimosso dallo studio per altri motivi, ma in questo intervallo di tempo le lesioni erano rimaste stabili. Gli altri due sono stati trattati rispettivamente per sette e nove mesi con idrossiclorochina

a 8-10mg/kg una volta al giorno; in questo intervallo di tempo le lesioni non si erano risolte ma non si erano aggravate¹⁷.

Alcune pubblicazioni riportano l'efficacia del micofenolato, della combinazione leflunomide oclacitinib e dell'idrossiclorochina nella terapia del lupus eritematoso cutaneo esfoliativo, ma questi dati necessitano di ulteriori conferme.

Infine, due cani, di cui uno trattato in precedenza sia con ciclosporina che con idrossiclorochina, e uno che aveva ricevuto solamente l'idrossiclorochina, sono stati trattati con adalimumab, un anticorpo monoclonale contro tumour necrosis factor (TNF)- α , registrato per la terapia dell'artrite reumatoide nell'uomo, alla dose di 0.5 mg/kg per via sottocutanea ogni due settimane per 8 settimane e poi una volta a settimana per otto settimane. Gli antagonisti del TNF- α sono molto promettenti nella terapia di malattie infiammatorie e autoimmuni nell'uomo, tra cui anche il LEC³². Entrambi i cani hanno mostrato un lieve miglioramento dopo poche settimane dall'inizio della terapia, con un successivo ulteriore peggioramento. Gli autori hanno ipotizzato che, trattandosi di un anticorpo monoclonale umano, i cani abbiano montato una risposta anticorpale nei confronti dell'adalimumab con inattivazione della molecola. Alla fine dei vari trattamenti, i due cani sono stati mantenuti per un anno in buone condizioni con idrossiclorochina e occasionali cicli di prednisone secondo necessità; l'idrossiclorochina ha permesso di rallentare la progressione della malattia in alcuni cani affetti da lupus eritematoso cutaneo esfoliativo. Al contrario, la ciclosporina ad alte dosi non ha fermato il peggioramento¹.

Recentemente sono stati riportati due casi con buona risposta a terapie immunomodulatrici. Un cane ha ottenuto la remissione completa delle lesioni cutanee e dei sintomi sistemici quali dolore e depressione con leflunomide, 3.5 mg/kg per un totale di 80 mg totali una volta al giorno per via orale, associato a oclacitinib (0.5 mg/kg per via orale, somministrato ogni 12 ore per le prime due settimane e successivamente ogni 24 ore) per il controllo del prurito, con controllo dei segni clinici a lungo termine³¹. Infine, un'unica pubblicazione riporta l'uso del micofenolato mofetile²⁵. Si trattava di un bracco tedesco con gravi sintomi cutanei e dolore articolare. Il farmaco è stato somministrato per via orale, inizialmente alla dose di 21.7 mg/kg, due volte al giorno, ridotta a 10.6 mg/kg, due volte al giorno per insorgenza di diarrea dopo una settimana. Gli autori riportano un significa-

tivo miglioramento delle condizioni dermatologiche e generali dopo quattro settimane dal trattamento associato anche a una riduzione dell'espressione di diverse citochine e chemochine di tipo Th1 e proinfiammatorie²⁵. Il cane è stato mantenuto in remissione per oltre un anno con la somministrazione di micofenolato mofetile a 10 mg/kg due volte al giorno²⁵.

Dalla revisione della letteratura emerge che alcuni animali hanno avuto dei periodi di remissione con terapie farmacologiche ma oltre la metà di tutti i cani affetti da lupus eritematoso cutaneo esfoliativo di cui è noto il decorso a lungo termine sono stati sottoposti ad eutanasia per la scarsa risposta alla terapia^{1,17}. Ciò rende ad oggi il LEC esfoliativo la variante di lupus cutaneo più complessa da trattare¹. I dati mostrano una efficacia limitata di diversi farmaci ad attività immunomodulatrice o immunosoppressiva, sia da soli che in combinazione^{10,14}. Le segnalazioni riguardo l'efficacia del micofenolato, della leflunomide in associazione ad oclacitinib e dell'idrossiclorochina sono promettenti ma necessitano di ulteriori conferme.

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO DISCOIDE

Il lupus discoide facciale può essere facilmente controllato, spesso senza necessità di immunosoppressivi potenti³³. Attualmente le terapie utilizzate per il lupus eritematoso discoide facciale canino sono la protezione dai raggi solari associata all'uso di cortisonici e a immunomodulatori topici o sistemici^{1,19,22,27,33} (Tabella 3).

La combinazione di tetraciclina e niacinamide è generalmente efficace, con risposta buona o eccellente in 14 cani su 20 (70%)²⁸ e in otto cani su 12²⁷.

Un unguento a base di tacrolimus è stato usato con successo, da solo o in associazione a glucocorticoidi per via orale, per la terapia del lupus discoide facciale. In un primo studio, utilizzando tacrolimus 0,1%, 8 cani su 10 con diagnosi di LEC discoide hanno risposto con un miglioramento delle lesioni, di cui tre con risposta definita eccellente e cinque parziale, nel corso di 8 settimane di terapia, con sospensione delle terapie concomitanti in sei cani¹⁹. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco verso placebo ha valutato l'efficacia di un unguento con tacrolimus allo 0.03% in 19 cani con LEC discoide facciale²². Gli autori hanno osservato un miglioramento clinico evidente in 13 su 18 (72%) dei cani trattati e in tre di quelli che avevano ricevuto il placebo²².

Il lupus eritematoso cutaneo discoide facciale può essere facilmente controllato con l'uso di protettivi solari associati a cortisonici, tacrolimus o alla combinazione di tetraciclina e niacinamide.

I dati in letteratura suggeriscono che il tacrolimus topico e/o l'associazione tetraciclina e niacinamide siano opzioni terapeutiche efficaci per il lupus eritematoso discoide facciale nel cane^{1,33}.

Per il trattamento della forma generalizzata di LEC discoide sono stati impiegati glucocorticoidi per via orale, ciclosporina, idrossiclorochina e la combinazione tetraciclina e niacinamide^{20,21,29,34} (Tabella 3). Una serie di casi descrive dieci cani che sono stati trattati con diverse terapie²¹. Sei cani sono stati trattati con prednisolone per via orale, 1-2 mg/kg al giorno poi progressivamente ridotto in un mese, associato a ciclosporina per via orale, ad una dose compresa tra 3.3 e 6 mg/kg, media 4.8 mg/kg una volta al giorno, in tre casi in combinazione con ketoconazolo. La terapia

La terapia con ciclosporina per via orale associata ad un breve trattamento con corticosteroidi sembra essere quella associata ad una migliore risposta clinica nei casi di lupus eritematoso cutaneo discoide generalizzato.

ha portato un miglioramento dei segni clinici del 100% in due cani e del 75% negli altri quattro²¹. Un singolo cane è stato trattato con la combinazione tetraciclina e niacinamide alla dose di 45 mg/kg ciascuna, somministrate tre volte al giorno, con risoluzione completa delle lesioni²¹. Altri tre cani hanno ricevuto tacrolimus topico allo 0.1% due volte al giorno associato a idrossiclorochina, 5 mg/kg per via orale una volta al giorno, con ri-

Tabella 3 - Farmaci utilizzati per la terapia del lupus eritematoso cutaneo discoide facciale (LECDF) e generalizzato (LECDG) nel cane. Abbreviazioni: PO: per via orale. SID: ogni 24 ore. BID: ogni 12 ore. TID: ogni 8 ore.

Terapia utilizzata	Numero di cani trattati	% di miglioramento	Referenza bibliografica
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID)	12 (LECDF)	100% (otto cani) 0% (quattro cani)	27
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID)	20 (LECDF)	50-100% (14 cani) 0-25% (sei cani)	28
Tetraciclina (45 mg/kg PO TID) e niacinamide (45 mg/kg PO TID)	1 (LECDG)	100%	21
Tacrolimus 0.1% associato o meno a glucocorticoidi per via orale (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno)	10 (LECDF)	100% (tre cani) 75% (cinque cani)	19
Tacrolimus 0.03%	18 (LECDF)	Miglioramento in 13 cani, % non riportata	22
Tacrolimus 0.1% (BID) e idrossiclorochina (5 mg/kg PO SID)	3 (LECDG)	100% (due cani) 75% (un cane)	21
Tacrolimus 0.1% (BID) e idrossiclorochina (5 mg/kg PO SID)	1 (LECDG)	100%	29
Glucocorticoidi (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno) e ciclosporina (3.3-6 mg/kg PO SID)	6 (LECDG)	100% (due cani) 75% (quattro cani)	21
Prednisolone (10 mg/kg PO SID per 3 giorni, poi 1 mg/kg PO SID) e ciclosporina (5 mg/kg PO SID)	1 (LECDG)	100%	34
Desametasone (0.2 mg/kg PO SID) e ciclosporina (5 mg/kg PO SID)	1 (LECDG)	100%	20
Prednisolone (1 mg/kg PO SID), doxiciclina (5 mg/kg PO BID) e ciclosporina (4.8 mg/kg PO SID)	1 (LECDG)	100%	34

soluzione completa delle lesioni in due casi e del 75% nel terzo. Le lesioni sono recidivate in sei cani quando i farmaci sono stati interrotti o la dose ridotta, ma la reintroduzione del trattamento, anche ad una frequenza inferiore, ha portato al controllo dei segni clinici in cinque di essi. In uno dei cani trattati con idrossiclorochina, che aveva peggioramenti di grave entità, è stata successivamente introdotta la ciclosporina con una completa remissione clinica nell'arco di quattro mesi²¹.

La combinazione di tacrolimus topico applicato due volte al giorno e idrossiclorochina, 5 mg/kg per via orale una volta al giorno, è stata utilizzata con successo anche in un altro caso²⁹.

La combinazione di desametasone, alla dose di 0.2 mg/kg per via orale una volta al giorno e progressivamente ri-

dotto nell'arco di un mese, ciclosporina, 5 mg/kg per via orale una volta al giorno e ketoconazolo, 1 mg/kg una volta al giorno, è stata utilizzata con successo in un cane con LEC discoide generalizzato, che non aveva risposto alla terapia con prednisone e la combinazione doxiciclina e niacinamide²¹. Gli autori hanno riportato remissione del prurito e dell'eritema in 4 mesi e completa risoluzione delle lesioni in 6. Il cane è stato successivamente mantenuto in remissione con la combinazione di ketoconazolo e ciclosporina ogni tre giorni²¹.

Recentemente sono stati segnalati due casi di cani affetti contemporaneamente da LEC discoide generalizzato e pemfigo foliaceo³⁴. Uno dei due ha risposto completamente, eccezion fatta per la leucotrichia, entro un mese dall'inizio del trattamento con ciclosporina, 5 mg/kg

Tabella 4 - Farmaci utilizzati per la terapia del lupus mucocutaneo nel cane.
Abbreviazioni: PO: per via orale. SID: ogni 24 ore. BID: ogni 12 ore. TID: ogni 8 ore.

Terapia utilizzata	Numero di cani trattati	% di miglioramento	Referenza bibliografica
Prednisolone (2 mg/kg PO SID)	4 (di cui 3 hanno completato il trattamento)	100% (due cani) 0% (un cane)	12
Glucocorticoidi (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno)	2	100%	18
Prednisone (1 mg/kg PO SID)	1	100%	35
Prednisolone (2 mg/kg PO SID) e azatioprina (1 mg/kg PO SID) o clorambucile (0.1 mg/kg PO a giorni alterni)	4	100%	12
Glucocorticoidi (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno) e tacrolimus topico	2	100%	18
Glucocorticoidi (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno) e glucocorticoidi topici	1	100%	18
Glucocorticoidi topici (molecola non specificata)	1	100%	18
Glucocorticoidi (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno), tacrolimus topico e ciclosporina (5 mg/kg PO SID)	1	100%	18
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID)	3	100%	27
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) oppure doxiciclina (10 mg/kg PO BID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID)	7	100%	18
Tetraciclina (250 o 500 mg totali PO TID) oppure doxiciclina (10 mg/kg PO BID) e niacinamide (250 o 500 mg totali PO TID) e glucocorticoidi per via orale (molecola non specificata) (1-2 mg/kg PO al giorno)	2	100%	18

una volta al giorno per bocca, in combinazione a terapia pulsatile con prednisolone a dosi elevate (10 mg/kg al giorno per bocca) per tre giorni, seguito da un mese a 1 mg/kg. Il cane è stato mantenuto in remissione con la ciclosporina una volta al giorno³⁴. L'altro cane è stato invece trattato con prednisolone, 1 mg/kg al giorno per via orale, e doxiciclina, 5 mg/kg due volte al giorno per bocca per 30 giorni, con miglioramento di circa l'80% entro tre settimane. La remissione completa è stata ottenuta con l'aggiunta di ciclosporina, 4,8 mg/kg al giorno³⁴.

Anche le lesioni del lupus discoide generalizzato sembrano rispondere a un'ampia gamma di trattamenti ma circa la metà dei pazienti va incontro a recidive quando vengono ridotti i dosaggi dei farmaci^{1,4}. Sebbene i dati in letteratura siano ancora limitati, la terapia con ciclosporina per via orale associata ad un breve trattamento con corticosteroidi sembra essere quella associata ad una migliore risposta clinica^{4,21}.

LUPUS ERITEMATOSO MUCOCUTANEO

Il lupus mucocutaneo è la variante di LEC descritta più recentemente¹⁸. Sono state impiegate diverse molecole per la terapia di questa forma clinica, tra cui cortisonici topici e sistemici, la combinazione tetracicline e niacinamide, azatioprina e tacrolimus topico^{12,18,35} (Tabella 4).

Uno studio ha descritto la risposta alla terapia in otto cani con diagnosi di lupus eritematoso mucocutaneo: quattro sono stati trattati con prednisolone, 2 mg/kg al giorno per via orale e poi a scalare a seconda della risposta clinica, di cui due hanno risposto molto velocemente alla terapia, mentre uno è stato soppresso per altri motivi e uno non ha risposto¹². Altri quattro cani dello studio, che presentavano lesioni più gravi o croniche, sono stati invece trattati con prednisolone con il medesimo protocollo (2 mg/kg al giorno per bocca) e azatioprina, 1 mg/kg per bocca una volta al giorno e poi a giorni alterni, o clorambucile, 0,1 mg/kg per via orale a giorni alterni, tutti con ottima risposta. In entrambi i cani che hanno avuto beneficio dalla monoterapia con prednisolone e in uno dei cani trattati con azatioprina e cortisonico il trattamento è stato poi interrotto, mentre gli altri sono stati mantenuti in remissione solo con azatioprina o con prednisolone a giorni alterni¹². In alcuni casi, la combinazione di tetraciclina, con o senza niacinamide, è di beneficio da sola o in combinazione; è stata riportata la remissione completa dei

segni clinici in tre cani trattati con questa terapia²⁷.

In un'altra serie di 21 casi sono stati impiegati vari trattamenti, tra cui la combinazione tetraciclina o doxiciclina e niacinamide in sette cani, in associazione anche a un glucocorticoide per via orale in altri due cani, in due cani glucocorticoidi in monoterapia per via orale, in due cani glucocorticoidi e tacrolimus topico, in due glucocorticoidi topici e sistemici, in uno solo glucocorticoidi topici, in uno glucocorticoidi orali, tacrolimus topico e ciclosporina per via orale¹⁸. Dei 19 cani di cui gli autori hanno riportato il decorso clinico, in nessun caso si è osservata remissione spontanea, ma tutti i casi tranne uno, che è morto per cause non correlate alla patologia, hanno avuto una remissione completa dei segni clinici con il trattamento. In media, il trattamento ha richiesto 30 giorni per la remissione completa se il protocollo prevedeva l'uso di glucocorticoidi per via orale, da soli o in combinazione, mentre circa il doppio (60 giorni) se non venivano utilizzati. In quattro casi su otto in cui i farmaci sono stati interrotti o scalati, i segni clinici ci sono ripresentati¹⁸. In tre casi su 17 è stato possibile in un secondo momento sospendere completamente i farmaci senza recidive, mentre nei restanti 14 su 17 trattati (82%) è stato necessario mantenere una bassa dose di farmaci¹⁸.

Le lesioni del lupus eritematoso mucocutaneo rispondono meglio a dosi immunosoppressive di glucocorticoidi.

Alcuni autori suggeriscono pertanto di utilizzare, per la terapia di questa forma clinica, glucocorticoidi per via orale, da soli o in combinazione, almeno nella fase di induzione. Le lesioni sembrano infatti rispondere meglio a dosi immunosoppressive di glucocorticoidi^{1,4,12}. La dose può poi essere ridotta una volta che le lesioni sono andate incontro a remissione completa, ma la probabilità di recidive è elevata. Nella maggior parte dei pazienti, infatti, le lesioni recidivano quando viene ridotta la dose di cortisonici^{1,4}. In questi casi, è possibile considerare l'uso di terapie adiuvanti, quali la combinazione di una tetraciclina e niacinamide o un inibitore della calcineurina¹⁸. Data la localizzazione perimucosale, le lesioni sono soggette a colonizzazione o infezione batterica ed è perciò necessario utilizzare antimicrobici topici, eventualmente in associazione ad antibiotici sistemici, se si osserva la presenza di pus e batteri intracellulari all'esame citologico⁴.

PUNTI CHIAVE

- Le diverse forme cliniche del lupus eritematoso cutaneo rispondono diversamente ai trattamenti immunomodulatori.
- Il LEC vescicolare ha una buona prognosi nel 75% dei casi. Le pubblicazioni più recenti suggeriscono che gli inibitori della calcineurina siano i farmaci di prima scelta per questa forma clinica.
- Il LEC esfoliativo è la forma che risponde meno alle terapie e circa il 50% dei soggetti affetti viene soppresso.
- Esistono segnalazioni promettenti sull'efficacia del micofenolato, della leflunomide e dell'idrossiclorochina nella terapia del lupus esfoliativo, ma questi dati necessitano di ulteriori conferme.
- Il LEC discoide, sia nella forma facciale che nella variante generalizzata, risponde bene a varie terapie immunomodulatrici inclusi cortisonici, inibitori della calcineurina, idrossiclorochina, tetraciclina e niacinamide, ma la maggior parte dei cani richiede una terapia continuativa.
- I glucocorticoidi a dosaggio immunosoppressivo sono la terapia più efficace per il lupus mucocutaneo e permettono di ridurre il tempo necessario a mandare in remissione le lesioni.

Therapy of cutaneous lupus erythematosus in dogs

Summary

Immunomodulatory and immunosuppressive molecules are used for the therapy of cutaneous lupus, with various success rates depending on the different clinical form considered. Currently, the most effective therapy for vesicular lupus appears to be calcineurin inhibitors, with a good prognosis in 75% of cases. Exfoliative lupus is the most challenging clinical form and around 50% of all affected animal undergoes euthanasia. Recently, promising results have been obtained with hydroxychloroquine, leflunomide, oclacitinib and mycophenolate mofetil. Most cases of discoid lupus, both facial and generalised, respond well to immunomodulatory therapies, but approximately half of the patients experience a relapse when drugs are tapered or suspended. Mucocutaneous lupus tend to respond best to treatment with immunosuppressive corticosteroids.

BIBLIOGRAFIA

1. Olivry TL, Linder KE, Banovic F. Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 14:132, 2018
2. Chasset F, Francès C. Current Concepts and Future Approaches in the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Drugs*, 79:1199-1215, 2019.
3. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus Review and Assessment of Treatment Benefits Based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine Criteria. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 6:27-38, 2013.
4. Banovic F. Canine Cutaneous Lupus Erythematosus: Newly Discovered Variants. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49:37-45, 2019.
5. Gregory C. Immunosuppressive agents. In J. D. Bonagura, *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, WB Saunders, 2013, pp 268-274.
6. Bizikova P, Olivry T. Oral glucocorticoid pulse therapy for induction of treatment of canine pemphigus foliaceus - a comparative study. *Veterinary Dermatology*, 26:354-e77, 2015.
7. Jackson H. Eleven cases of vesicular cutaneous lupus erythematosus in Shetland sheepdogs and rough collies: clinical management and prognosis. *Veterinary Dermatology*, 15:37-41, 2004.
8. Jackson, H. Vesicular cutaneous lupus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36 :251-255, 2006.
9. Gibson IR, Barnes J. Vesicular cutaneous lupus erythematosus in a border collie in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 59:153-154 (abstract), 2011.
10. Vroom MW, Theaker MJ, Rest JR *et al*. Lupoid dermatosis in 5 German short-haired pointers. *Veterinary Dermatology*, 6:93-98, 1995.
11. Bryden S, White SD, Dunston SM *et al*. Clinical, histopathological and immunological characteristics of exfoliative cutaneous lupus erythematosus in 25 German short-haired pointers. *Veterinary Dermatology*, 16: 239-252, 2005.
12. Schrauwen E, Junius G, Swinnen C *et al*. Dyschezia in dogs with discrete erosive anal disease and histological lesions suggestive of mucocutaneous lupus erythematosus. *Veterinary Record*, 154:752-754, 2004.
13. Font A, Bardagi M, Mascort J *et al*. Treatment with oral cyclosporin A of a case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a rough collie. *Veterinary Dermatology*, 17:440-442, 2006.
14. Banovic F, Robson D, Linek M *et al*. Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus. *Veterinary Dermatology*, 28:493-e115, 2017.
15. Lehner GM, Linek M. A case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a Border collie successfully treated with topical tacrolimus and

- nicotinamide-tetracycline. *Veterinary Dermatology*, 24:639-e160, 2013.
16. Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin disease in 14 dogs - a retrospective evaluation. *Veterinary Dermatology*, 28:195-e44, 2017.
 17. Mauldin EA, Morris DO, Brown DC *et al.* Exfoliative cutaneous lupus erythematosus in German shorthaired pointer dogs: disease development, progression and evaluation of three immunomodulatory drugs (ciclosporin, hydroxychloroquine, and adalimumab) in a controlled environment. *Veterinary Dermatology*, 21:373-382, 2010.
 18. Olivry T, Rossi MA, Banovic F *et al.* Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases). *Veterinary Dermatology*, 26:256-e55, 2015.
 19. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS *et al.* Topical 0.1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40:29-41, 2004.
 20. Banovic F, Olivry T, Linder KE. Ciclosporin therapy for canine generalized discoid lupus erythematosus refractory to doxycycline and niacinamide. *Veterinary Dermatology*, 25:483-e79, 2014.
 21. Banovic F, Linder KE, Uri M *et al.* Clinical and microscopic features of generalized discoid lupus erythematosus in dogs (10 cases). *Veterinary Dermatology*, 27:488-e131, 2016.
 22. Messinger L, Strauss T, Jonas L. A randomized, double-blinded, placebo controlled crossover study evaluating 0.03% tacrolimus ointment monotherapy in the treatment of discoid lupus erythematosus in dogs. *SOJ Veterinary Sciences*, 3:1-6, 2017.
 23. Strathie PS, Tait CP. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australasian Journal of Dermatology*, 56:77-83, 2015.
 24. Manzuc PJ, Koch SN, Benzoin L *et al.* Mycophenolate mofetil in the therapy of vesicular cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Veterinary Dermatology*, 27 (Suppl. 1):87 (abstract), 2016.
 25. Ferrigno A, Hoover K, Blubaugh A *et al.* Treatment of exfoliative cutaneous lupus erythematosus in a German shorthaired pointer dog with mycophenolate mofetil. *Veterinary Dermatology*, 30:350-e102, 2019.
 26. Kuznik A, Bencina M, Svajger U *et al.* Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *Journal of Immunology*, 186:4794-4804, 2011.
 27. Adolph ER, Scott DW, Miller WH *et al.* (2014). Efficacy of tetracycline and niacinamide for the treatment of cutaneous lupus erythematosus in 17 dogs (1997-2011). *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology*, 20:9-15, 2014.
 28. White SD, Rosychuk RAW, Reinke SI *et al.* Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200: 1497-500, 1992.
 29. Oberkirchner U, Linder KE, Olivry T. Successful treatment of a novel generalized variant of canine discoid lupus erythematosus with oral hydroxychloroquine. *Veterinary Dermatology*, 23:65-70, 2012.
 30. Theaker AJ, Rest JR. Lupoid dermatosis in a German short-haired pointer. *Veterinary Record*, 21:495, 1992.
 31. Werner A. All in the family: chronic dermatitis & German shorthaired pointers. *Clinician Brief*, (November):18-22, 2015.
 32. Scheinfeld, N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *Journal of Dermatological Treatment*, 15:280-94, 2004.
 33. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Discoid lupus erythematosus. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013, pp 459-460.
 34. Levy BJ, Linder KE, Mamo LB *et al.* Cutaneous polyautoimmunity in two unrelated dogs: pemphigus foliaceus and generalized discoid lupus erythematosus. *Veterinary Dermatology*, 31:325-e84, 2020.
 35. Gerhauer I, Strothmann-Lüerssen A, Baumgärtner W. A case of interface perianal dermatitis in a dog: is this an unusual manifestation of lupus erythematosus? *Veterinary Pathology*, 43:761-764, 2006.

COMPRAVENDITA DI ATTREZZATURE PROFESSIONALI VETERINARIE

VET-EXCHANGE è il servizio telematico, libero e gratuito riservato ai soli medici veterinari. Questo servizio ha l'unico scopo di consentire un più facile contatto tra soggetti interessati alla compravendita di attrezzature professionali veterinarie. **Non è consentito l'accesso alle aziende del settore.**

Il portale registra più di 20.000 visite mensili, con una media di 200 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta è necessaria la registrazione al servizio tramite un modulo on-line. Al ter-

mine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/cancellare la propria scheda prodotti e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:
<http://www.vetexchange.it/>