

Sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino: un caso clinico e revisione della letteratura



La storia clinica di un gatto, comune europeo, femmina sterilizzata di circa 8 anni, affetto da Sarcoma Miofibroblastico Restrittivo Orbitale Felino (FROMS) viene riesaminata dalla prima valutazione oftalmologica, con esoftalmo, motilità palpebrale assente e cheratopatia da esposizione dell'occhio destro, fino alla estensione controlaterale ed orale e al decesso, avvenuto circa 10 mesi dopo, in seguito ad eutanasia. L'esito degli accertamenti diagnostici (esami ematobiochimici, diagnostica per immagini, visita neurologica, visita odontostomatologica) e il follow-up del caso clinico vengono presentati, assieme ad una revisione della letteratura, al fine di fornire dettagli riguardo la patogenesi di questa infrequente neoplasia felina utili a favorire la diagnosi e migliorare in futuro la prognosi per i pazienti affetti.

Roberta Corvi^{*1}
Med Vet

Cinzia Boccanera²
Med Vet

Adolfo Guandalini³
Med Vet, PhD,
Dipl. ECVO

INTRODUZIONE

Il Sarcoma Miofibroblastico Restrittivo Orbitale Felino (FROMS) è una condizione clinicamente contraddistinta da esoftalmo, riduzione dei movimenti palpebrali e del globo con conseguente cheratite da esposizione, tendenza all'estensione controlaterale e alle strutture attigue (palpebre, nittitante, tessuto ghiandolare, cavo orale, sottomucosa nasale)^{1,2,3,4}.

Nonostante sia una patologia assolutamente caratteristica, la sua presentazione iniziale, spesso subdola, può essere confusa con altre malattie orbitali (ascessi, celluliti, altre neoplasie, lesioni cistiche), neurooftalmologiche o corneali (cheratite da herpesvirus)⁴.

A causa della sua natura invasiva, della scarsa o assente risposta ai tentativi di terapia medica e della prognosi a lungo termine tendenzialmente infausta^{1,2,3,4,5,6} è essenziale riconoscere tempestivamente questa neoplasia ed instaurare immediatamente una terapia aggressiva nel tentativo di prevenire, se possibile, il coinvolgimento di altri tessuti.

Nonostante la gravità di questa condizione, attualmente ancora poco è conosciuto riguardo la patogenesi e le possibili cause sottostanti. Questo lavoro si propone di descrivere la storia clinica di un caso di FROMS, unitamente ad una revisione della letteratura oggi disponibile sull'argomento, al fine di fornire nuovi dati clinici utili alla diagnosi e alla comprensione di questa patologia la cui casistica è ancora limitata.

CASO CLINICO

Anamnesi

Un gatto, comune europeo, femmina sterilizzata di circa 8 anni, veniva portato a visita oftalmologica presso il Centro Veterinario Specialistico (Roma) a causa di una macchia di aspetto grigiastro sulla cornea dell'occhio destro (OD) presente da alcuni giorni. Il proprietario riportava, come unico dato rilevante in anamnesi remota, un trauma cranico all'età di circa 4 mesi che aveva causato la deformazione permanente della porzione sinistra del cranio e crisi convulsive psicomotorie.

¹ Università degli Studi di Teramo, Centro Veterinario Specialistico Roma

² Università degli Studi di Perugia, Centro Veterinario Specialistico Roma

³ Centro Veterinario Specialistico Roma

* Corresponding Author (robertacorvi_1980@yahoo.it)

Ricevuto: 15/04/2015 - Accettato: 23/02/2016

Quadro clinico

Il globo oculare di destra appariva esoftalmico con marcata resistenza alla retropulsione, assenza dei movimenti oculari e impossibilità di ammiccamento. La superficie corneale OD presentava, in posizione interpalpebrale, un'area con aspetto disseccato di forma ellittica ad asse maggiore orizzontale, positiva alla colorazione con fluoresceina (Fluorescein; Haag-Streit AG, Koeniz, Svizzera). La cornea dell'occhio sinistro (OS) non presentava alterazioni. I riflessi pupillari (PLR) diretto e consensuale erano normali bilateralmente (OU), mentre la reazione al gesto di minaccia e il riflesso all'abbagliamento avevano esito positivo OS e negativo OD. Il riflesso palpebrale e il riflesso corneale erano presenti e normali OS mentre erano assenti sul lato destro. Il test di Schirmer di tipo I (STT, Standardized Sterile Stripes; Schering-Plough Animal Health, Union, USA) risultava 15 mm/min OS mentre non veniva effettuato a causa della impossibilità ad ac-

Il FROMS, nella sua presentazione iniziale, spesso subdola, può essere confuso con altre problematiche orbitali, neuroftalmologiche o corneali.

cedere al fornice congiuntivale OD. Dopo applicazione topica di collirio anestetico (Benoxinato Cloridrato, Benoxinato Cloridrato Intes; Alfa Intes, Casoria, Italia), la pressione intraoculare (IOP) veniva misurata mediante tonometro ad appianazione (Tono-Pen® VET; Reichert Technologies, New York, USA) fornendo valori di 17 mmHg (OD) e 24 mmHg (OS) (valori di riferimento: 19.7 ± 5.6 mmHg)⁷. Era presente anisocoria con lieve miiosi a carico dell'occhio destro. La misurazione semi-quantitativa del flare dell'acqueo veniva valutata 0 OS e 1+ OD in una scala da 0 a 4+⁸. In seguito a dilatazione farmacologica con collirio a base di tropicamide (Visumidriatic 1%; Visufarma, Roma, Italia), mediante oftalmoscopia indiretta (Heine Omega® 500; Heine, Herrsching, Germania), a livello del fondo oculare era possibile apprezzare un'area di indentazione del globo in posizione dorso-laterale. La risposta alla dilatazione farmacologica evidenziava lieve resistenza alla dilatazione pupillare OD. Le strutture oculari OS si mostravano nella norma. All'esplorazione del cavo orale, eseguita senza evidente dolore da parte del paziente, era apprezzabile infiammazione gengivale con aree erosive-ulcerative a livello l'ultimo premolare e del primo molare dell'arcata mascellare destra.

Diagnosi differenziali

In base al quadro clinico fu emesso il sospetto diagnostico di massa retrobulbare con ulcera corneale secondaria e uveite riflessa OD. Le diagnosi differenziali

proposte furono neoformazione di origine neoplastica, sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino, ascesso o cellulite retrobulbare orbitale. Si sospettava inoltre la presenza di una lesione lungo le vie di conduzione visive post-chiasmatiche (reazione al gesto della minaccia e riflesso all'abbagliamento assenti OD). Un possibile coinvolgimento del VII Nervo Cranico (Nervo Facciale) secondario alla condizione o peggioramento non veniva escluso. Si consigliavano test ematobiochimici, test sierologici per l'Immunodeficienza Virale Felina (FIV) e la Leucemia Virale Felina (FeLV), esame ecotomografico dell'addome e studio radiologico del torace; inoltre si suggeriva di approfondire la natura delle lesioni mediante diagnostica per immagini (esame ecografico orbitale, tomografico (TC) o risonanza magnetica (RM) del cranio) e di effettuare ulteriori accertamenti neurologici e odontostomatologici.

Terapia

In attesa di una diagnosi definitiva il paziente veniva sottoposto a terapia antibiotica sistemica (associazione di Amoxicillina con Acido Clavulanico [Synulox®, Pfizer Italia, Latina, Italia: 12,5 mg/kg BID per os] e Marbofloxacina [Marbocyl®, Vétoquinol Italia, Bertinoro, Italia: 2 mg/kg SID per os] preferito ad altri fluorochinoloni nel gatto per la maggiore maneggevolezza ai dosaggi terapeutici^{9,10}) e locale ad ampio spettro (Tobramicina collirio QID: Stilbionic; Ceva Vetem, Agrate Brianza, Italia) già in possesso del proprietario, unitamente alla somministrazione topica di lubrificanti oculari (Acido poliacrilico QID: Lacrinorm® gel oftalmico; Oftagen, Pisa, Italia).

In considerazione dell'aspetto diffuso della neoformazione orbitale e della presentazione clinica veniva emesso il sospetto diagnostico di sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino.

Procedure diagnostiche

L'esame emocromocitometrico presentava un lieve aumento dell'ematocrito (47%, valori di riferimento 27.7-46.8%), mentre l'analisi biochimica del siero evidenziava aumento della trigliceridemia (176 mg/dl, valori di riferimento: 35-95 mg/dl) e dei livelli di alanina aminotransferasi (263 IU/L, valori di riferimento: 10-50 IU/L). La creatininfosfochinasi e l'aspartato aminotransferasi erano lievemente innalzate (191 IU/L, valori di riferimento: 40-180 IU/L e 48 IU/L, valori di riferimento: 10-40 IU/L rispettivamente). Tutti gli altri valori si presentavano entro i range di riferimento. I test sierologici con metodica Elisa (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) per la FIV e la FeLV davano esito negativo.

L'ecografia addominale e le radiografie del torace erano nella norma e non mostravano anomalie riferibili a patologie neoplastiche primarie o metastatiche. Nella stessa sede veniva eseguito l'esame ultrasonografico dello spazio retro bulbare mediante il quale si evidenziava una modesta ipocogenicità diffusa dei tessuti orbitali di destra rispetto a quelli di sinistra.

Alla valutazione neurologica si evidenziava, oltre alle lesioni neuro-oftalmologiche già citate, saltuario maneggio destro e posizionamento visuale assente sul lato destro. Si decideva quindi di effettuare diagnostica RM al fine di valutare contemporaneamente l'encefalo e la lesione retrobulbare. Lo studio RM (Vet-RM, Esaote; Genova, Italia) del cranio veniva eseguito mediante scansioni condotte secondo i piani sagittale, trasverso e dorsale pesate in T1, T2, con tecnica gradient echo

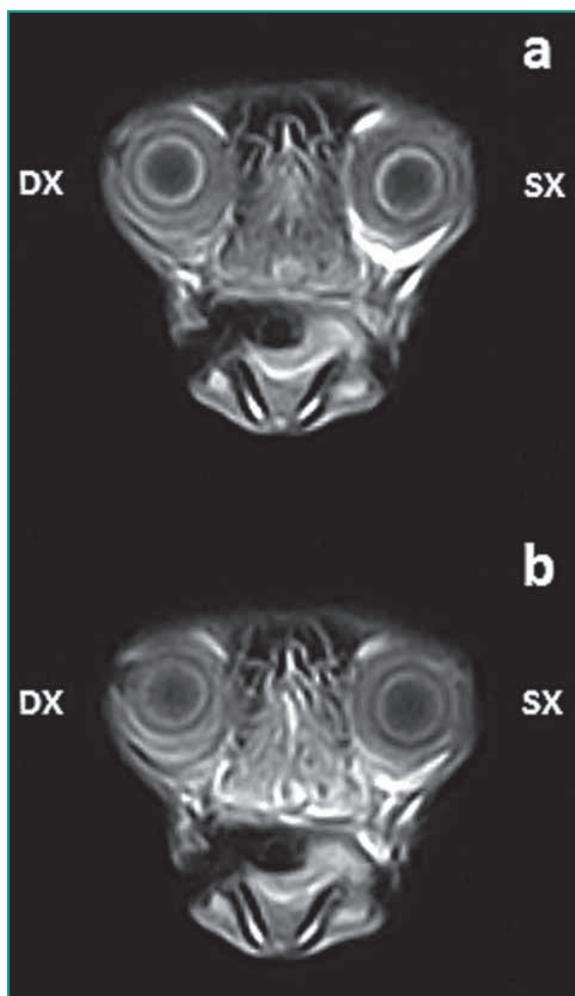


Figura 1 - Studio RM, scansioni trasversali. Immagini pesate in T1 dei globi oculari e delle orbite del paziente pre- (a) e post- (b) contrastografiche. I tessuti sclerali ed episclerali OD appaiono ispessiti ed è presente diminuzione del segnale del grasso a livello dell'orbita di destra rispetto all'orbita controlaterale (a,b). Nella immagine post-contrastografica è inoltre possibile apprezzare la presa omogenea del mdc da parte dei tessuti patologici (b).

STIR e FLAIR, prima e dopo iniezione di mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico (Acido gadopentetico sale dimegluminico 0,2 ml/kg, Magnivist, Bayer, UK). Veniva evidenziata una lesione a margini netti iperintensa nelle immagini pesate in T2, ipointensa nelle immagini pesate in T1 e con tecnica FLAIR che interessava i lobi parieto-temporo-occipitale di sinistra confluyente con il ventricolo omolaterale compatibile con cavità poroencefalica esito del trauma cranico pregresso de-

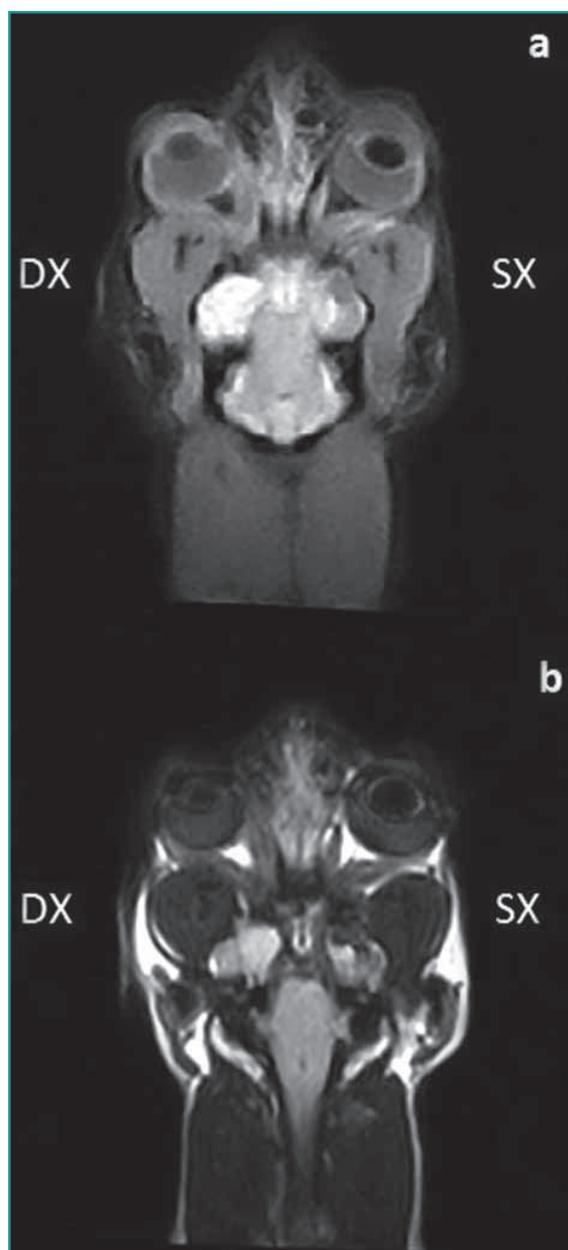


Figura 2 - Studio RM, scansioni dorsali. (a) Immagini pesate con tecnica STIR: il globo destro appare compresso ed è evidente l'iperintensità dei tessuti sclerali, episclerali ed orbitali di destra rispetto ai controlaterali. (b) Immagini acquisite con tecnica FLAIR: diminuzione del tessuto adiposo a livello dell'orbita destra rispetto alla sinistra.



Figura 3 - Immagine radiografica dell'arcata dentaria superiore destra: perdita verticale dell'osso alveolare tra la radice distale dell'ultimo premolare e il primo molare (freccia).

scritto in anamnesi (diagnosi differenziali: danno iposico-ischemico, esposizione a tossico, trauma, infezione)¹¹; si apprezzava inoltre un moderato ispessimento dei tessuti molli peribulbari e dei muscoli extraoculari di destra che acquisivano il mdc in modo omogeneo ed apparivano iperintensivi nelle acquisizioni STIR, come anche i tessuti molli circostanti le radici dei denti premolare e molare del mascellare di destra (Figure 1 e 2). Si poneva in diagnosi differenziale un processo infiammatorio-infettivo versus un processo neoplastico infiltrativo e venivano pertanto proposti prelievi per un esame citologico ed istologico che venivano al momento rifiutati dal proprietario.

Alla visita clinica odontostomatologica si rilevava la presenza di gengivite diffusa, inoltre il sondaggio effettuato con sonda periodontale tra la radice distale del quarto premolare superiore di destra e la radice del primo molare superiore di destra evidenziava una perdita verticale di osso (3 mm al sondaggio) che veniva confermata dagli esami radiografici endorali (Figura 3) riconducibile a periodontite di II grado.

Evoluzione

In considerazione dell'aspetto diffuso della neoformazione orbitale e della presentazione clinica veniva emesso il sospetto diagnostico di sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino (FROMS) e consigliata l'exenteratio dell'orbita destra, inizialmente rifiutata dal proprietario. In seguito a peggioramento della lesione corneale ed all'evidente malessere del paziente il proprietario decideva di acconsentire all'intervento che veniva eseguito circa 4 settimane dopo la presentazione alla prima visita (Figura 4). Dopo premedicazione con Metadone cloridrato (Eptadone; Molteni Farmaceutici,

Scandicci, Italia; 0,2 mg/kg) e Dexmedetomidina cloridrato (Dexdomitor[®]; Zoetis Italia, Roma, Italia; 0,002 mg/kg) somministrati per via intramuscolare, veniva posizionato un catetere venoso periferico da 22G nella vena cefalica e veniva indotta l'anestesia per via endovenosa mediante Propofol (Propofol; Merial, Milano, Italia; 4,5 mg/kg). Si eseguiva quindi la preparazione della laringe con splash di Lidocaina (Edocain Spray[®]; Molteni Dental, Milano, Italia) e il paziente veniva intubato con un tracheotubo da 4,5 mm; l'anestesia veniva mantenuta con miscela di ossigeno al 100% e Isoflurano (Isoflo[®]; Esteve, Milano, Italia). Dopo tricotomia e antisepsi del campo operatorio, l'intervento di exenteratio dell'orbita destra veniva eseguito come da tecnica standard con approccio transpalpebrale¹², rimuovendo completamente le palpebre superiore ed inferiore. La cute veniva suturata con punti a U orizzontali staccati con filo riassorbibile (Polyglactin 910, Vicryl[®]; Ethicon Inc, Johnson & Johnson Medical, Pomezia, Italia). Nel post-operatorio veniva somministrata un'associazione di Amoxicillina con

In seguito a rapida ingravescenza delle condizioni oculari [...] si decideva di eseguire l'exenteratio dell'orbita.

Acido Clavulanico (12,5 mg/kg SID per via sottocutanea per 7 giorni). Il post-operatorio si svolgeva senza complicazioni. All'esame istologico dei tessuti orbitali e del globo oculare i tessuti molli orbitali (muscoli scheletrici e tessuto fibroadiposo) risultavano infiltrati da una proliferazione di cellule fusate disposte in fasci irregolarmente intrecciati.

Le cellule mostravano margini scarsamente distinti, elevato rapporto nucleo/citoplasma, citoplasma eosinofilo, nuclei ovali con cromatina granulare finemente dispersa e nucleoli non evidenti. Le mitosi erano rare. Nel contesto della neoplasia erano presenti multifocali aggregati linfocitari. Il globo oculare era caratterizzato da una estesa ulcerazione corneale con cheratite secondaria e neovascolarizzazione ed ipopion. La diagnosi istologica della lesione neoplastica confermava il sospetto clinico di sarcoma miofibroblastico orbitale restrittivo (FROMS). Ad un controllo eseguito circa un mese dopo la chirurgia, a carico della cornea dell'occhio sinistro si rilevava una piccola area ellittica superficiale con aspetto disseccato positiva alla fluoresceina nella sua porzione centrale (Figura 5). Gli atti di ammiccamento OS erano presenti ma incompleti. Si preferiva non effettuare una nuova valutazione del cavo orale del paziente non anestetizzato a causa della sempre minore collaborazione dello stesso. In seguito a rapida ingravescenza delle condizioni oculari, circa 5 settimane dopo il primo intervento, si decideva di eseguire l'exenteratio dell'orbita di

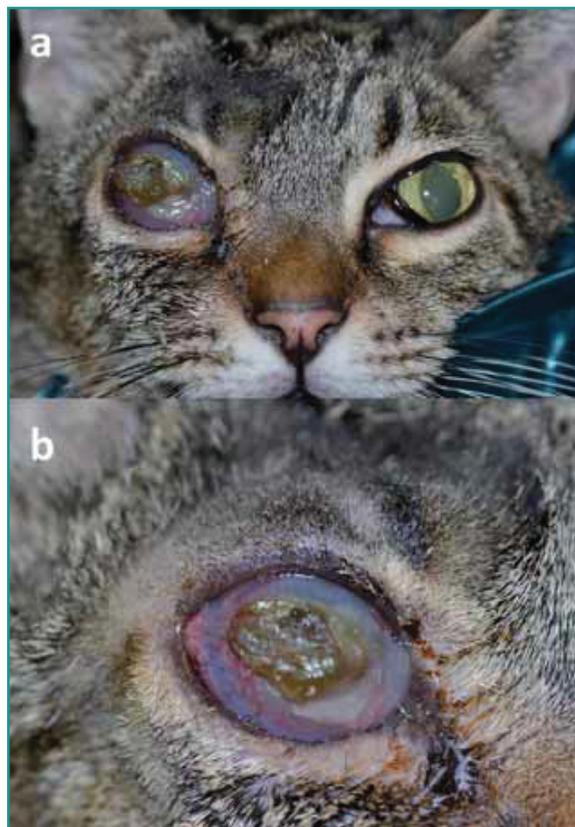


Figura 4 - Immagine frontale (a) e particolare dell'occhio destro (b) in sede pre-operatoria. È possibile apprezzare una ulcerazione corneale profonda OD sormontata da secrezioni oculari dissecate e accompagnata da edema e neovascolarizzazione.

sinistra, che veniva effettuata e con la procedura descritta in precedenza. Una nuova esplorazione del cavo orale, effettuata durante l'anestesia, permetteva di apprezzare aree di gengivite bilaterale con tessuto proliferativo a livello delle porzioni mascellari caudali di sinistra (Figura 6). Durante la chirurgia non si verificavano complicazioni e anche il post-operatorio si svolgeva senza problemi per il paziente che veniva sottoposto alla medesima terapia antibiotica scelta dopo il primo intervento. I tessuti orbitali ed il globo oculare sinistro venivano sottoposti ad esame istologico che rilevava la presenza, nei tessuti orbitali, di una neoplasia con caratteristiche sovrapponibili a quelle descritte nell'orbita controlaterale (Figura 7). I caratteri di atipia delle cellule neoplastiche erano moderati con la rara presenza di cellule binucleate e le mitosi variavano da 0 a 1 per campo microscopico a 400X. Anche in questo caso si rilevava flogosi linfocitaria intratumorale. Inoltre erano presenti segni di fibrosi interstiziale dei muscoli orbitali. Il globo oculare era caratterizzato da ulcera corneale con cheratite neutrofilica, edema e neovascolarizzazione dello stroma ed episclerite linfocitaria multifocale. La neoplasia era istologicamente

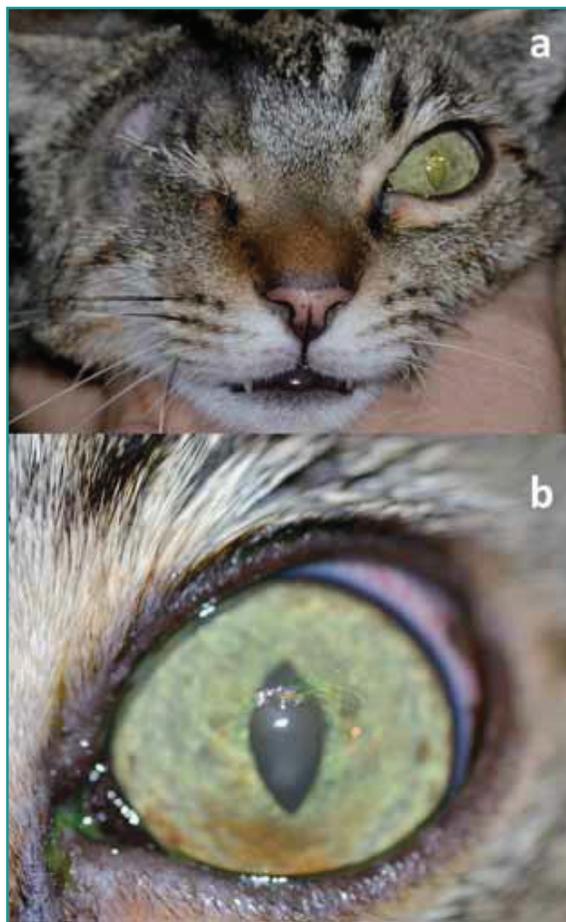


Figura 5 - Immagine frontale (a) e particolare dell'occhio sinistro (b) nella fase iniziale della sintomatologia oculare. È presente una piccola area ulcerativa centrale OS mentre sul lato destro sono visibili gli esiti della exenteratio.

Lo studio proponeva l'utilizzo della definizione "sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino" alla luce del comportamento biologico particolarmente aggressivo della neoplasia.

compatibile con sarcoma miofibroblastico orbitale restrittivo felino (FROMS).

Ad un controllo eseguito circa 6 mesi dopo il secondo intervento il paziente si presentava in buone condizioni cliniche ad eccezione di una moderata scialorrea e difficoltà all'alimentazione conseguenti all'aumento delle dimensioni delle lesioni orali (Figura 8). Alla palpazione delle orbite non erano apprezzabili recidive della neoplasia e venivano proposti con finalità di controllo al proprietario esami di diagnostica per immagini avanzata che venivano però rifiutati.

In seguito alla rapida espansione delle lesioni orali e all'impossibilità del paziente ad alimentarsi e ad abbeverare

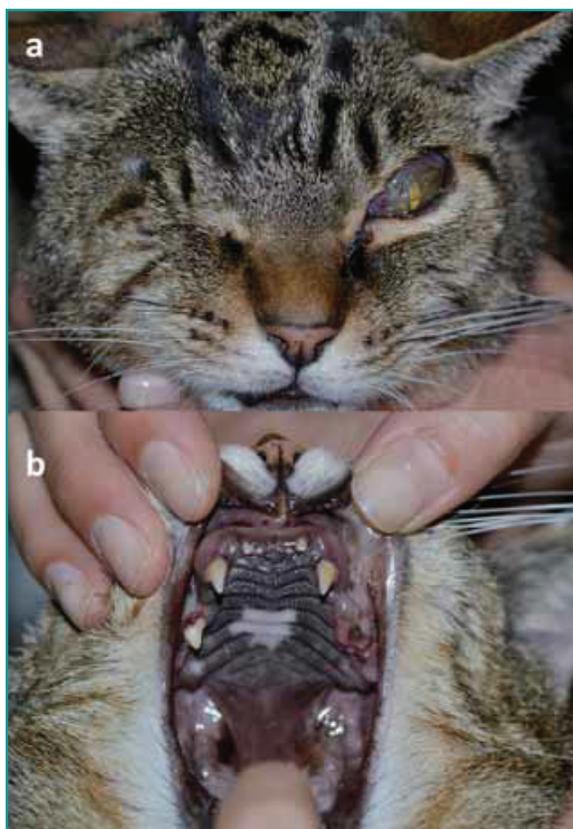


Figura 6 - Immagine frontale (a) e particolare del cavo orale (b) in sede pre-operatoria. È presente un'area di cheratopatia da esposizione con edema e neovascolarizzazione corneali OS ed è possibile apprezzare le lesioni proliferative gengivali a livello delle arcate mascellari.

rarsi, 1 mese e mezzo dopo l'ultimo controllo il proprietario decideva di effettuare l'eutanasia, che veniva comunicata agli Autori telefonicamente.

DISCUSSIONE

Il primo caso di pseudotumore orbitale felino, successivamente riclassificato come FROMS³, fu descritto da Miller *et al.*⁵ nel 2000. Il termine pseudotumore viene comunemente impiegato per definire masse di origine idiopatica caratterizzate istologicamente da fibrosi e presenza di cellule infiammatorie di varia natura senza segni riferibili a infezione o a malignità, benché la prognosi, anche in medicina umana, possa essere imprevedibile. Due casi di pseudotumore orbitale con un aspetto ed un andamento sovrapponibili all'uomo sono stati descritti nel cane^{13,14}. Nel caso descritto da Miller la neof ormazione, nonostante la somiglianza, da un punto di vista istopatologico, agli pseudotumori orbitali umani, aveva mostrato un atteggiamento clinico molto aggressivo (estensione controlaterale) facendo sospettare una correlazione a malattie sistemiche sottostanti (malattie infettive, malattie endocrine, disturbi

su base autoimmune, disordini fibrotizzanti primari, reazione a farmaci).

Una pubblicazione successiva¹, che includeva due casi di pseudotumore orbitale felino, descriveva il medesimo aspetto di fibroplasia con infiltrato infiammatorio e confermava la progressione clinica assolutamente maligna.

Nel 2006 uno studio di Billson *et al.*² che riesaminava 7 casi di pazienti felini con restrizione dei movimenti oculari utilizzò la definizione "pseudotumore sclerosante orbitale" in base alle affinità con lo "pseudotumore sclerosante orbitale idiopatico" (ISOP) umano. Lo studio identificava caratteristiche patologiche simili in tutti i casi analizzati e descriveva la neof ormazione come una fibrosi primaria. Sei pazienti avevano presentato o sviluppato la condizione anche a livello controlaterale ed in tutti questi pazienti i proprietari avevano optato per l'eutanasia. Tre pazienti avevano anche mostrato coinvolgimento orale. Anche in questa serie di casi non era stata identificata alcuna condizione descritta in medicina umana come fattore di rischio per lo sviluppo di pseudotumori.

L'inadeguatezza del termine pseudotumore fu messa in risalto nel 2011 da una revisione di Bell *et al.*³ di 12 casi archiviati presso il Comparative Ocular Pathology Laboratory of Wisconsin (COPLOW) tra i quali era incluso anche il caso descritto da Miller *et al.*⁵ nel 2000. Lo studio proponeva l'utilizzo della definizione "sarcoma miofibroblastico restrittivo orbitale felino" proprio alla luce del comportamento biologico particolarmente aggressivo della neof ormazione e della prognosi sfavorevole per i soggetti colpiti, pur riconoscendo le difficoltà interpretative dei campioni biotici.

Il più recente caso pubblicato nel 2013 da Thomasy *et al.*⁴ ha sottolineato l'importanza della riclassificazione di questa patologia da ISOP a FROMS sulla base della prognosi e delle caratteristiche immunoistochimiche.

Il FROMS è una neoplasia unica del gatto adulto/anziano (dai 7³ ai 17² anni di età) con insorgenza spesso subdola ed andamento clinico maligno. È interessante notare come gli pseudotumori nella specie felina mostrino un comportamento biologico scarsamente sovrapponibile a quello, essenzialmente benigno, degli pseudotumori descritti in altre specie, inclusa quella canina^{13,14,15,16,17,18}. Ulteriori pubblicazioni confermano questa tendenza. In un caso presentato da Volopich *et al.*¹⁹, con diagnosi biotica di pseudotumore orbitale, la neof ormazione era successivamente evoluta in fibrosarcoma, mentre in un caso di pseudotumore cutaneo secondario a micobatteriosi, descritto da Miller *et al.*²⁰, le caratteristiche microscopiche erano compatibili con un tumore a cellule fuse piuttosto che con un granuloma. Il caso clinico qui descritto ha presentato tutte le caratteristiche istologiche descritte in altri casi di FROMS.

La popolazione cellulare tumorale è costituita da cellule fusate disposte in lunghi fasci irregolarmente intrecciati immersi in una sostanza extracellulare eosinofila (collagene) in quantità variabile, con infiltrazione degli spazi orbitali ed invasione delle strutture attigue. L'anisocitosi e l'anisocariosi cellulare sono lievi o modeste e le figure mitotiche rare. Una componente infiammatoria di tipo linfoplasmocitario è spesso presente ma non è l'aspetto dominante, a confermare la natura non flogistica del FROMS, ed è per lo più concentrata a livello perivascolare, come confermato dalle sezioni istologiche esaminate in questo caso clinico. In entrambi i campioni esaminati la neoplasia si è mostrata estesamente infiltrante e non è stato possibile identificare istologicamente un'area orbitale con una maggiore concentrazione di tessuto neoplastico. Anche nei casi precedentemente descritti questo tumore non ha dimostrato la predisposizione a svilupparsi in determinate aree dello spazio periorbitale ma il tessuto neoplastico è apparso spesso più abbondante a livello dell'episclera anteriore e superiore, della sostanza propria congiuntivale, dell'ipoderma e del derma profondo

Le strutture circostanti come osso mascellare, palato duro, gengive e cavità nasali possono essere coinvolte in maniera variabile.

delle palpebre^{3,21}. Eventuali campionamenti biotici dovrebbero, pertanto, prediligere il prelievo in queste aree nel tentativo di ottenere campioni diagnostici³. Le strutture circostanti come osso mascellare, palato duro, gengive e cavità nasali possono essere coinvolte in maniera variabile mentre la muscolatura e il grasso orbitale appaiono solamente compresse. Nel secondo campione del paziente qui in esame sono state evidenziate porzioni di cartilagine orbitale intrappolate dalla crescita neoplastica mentre porzioni di muscolatura scheletrica, anche esse compresse, erano interessate moderatamente da fibrosi interstiziale. Nuovi esami di diagnostica per immagini avanzata o un esame istopatologico completo del cranio avrebbero potuto rilevare il coinvolgimento di strutture circostanti ma sono stati declinati dal proprietario. In caso di FROMS gli esami immunoistochimici evidenziano forte immunoreattività principalmente per vimentina e, in modo variabile, per α SMA (α actina muscolare liscia) e proteina S-100^{3,4}. L'indagine immunoistochimica è intesa eventualmente a caratterizzare l'origine della lesione il cui aspetto microscopico è altresì caratteristico. Nei campioni istologici dei pazienti affetti da FROMS sono inoltre reperibili occasionalmente modificazioni riferibili a lesioni corneali (es: ulcerazioni, edema, neova-

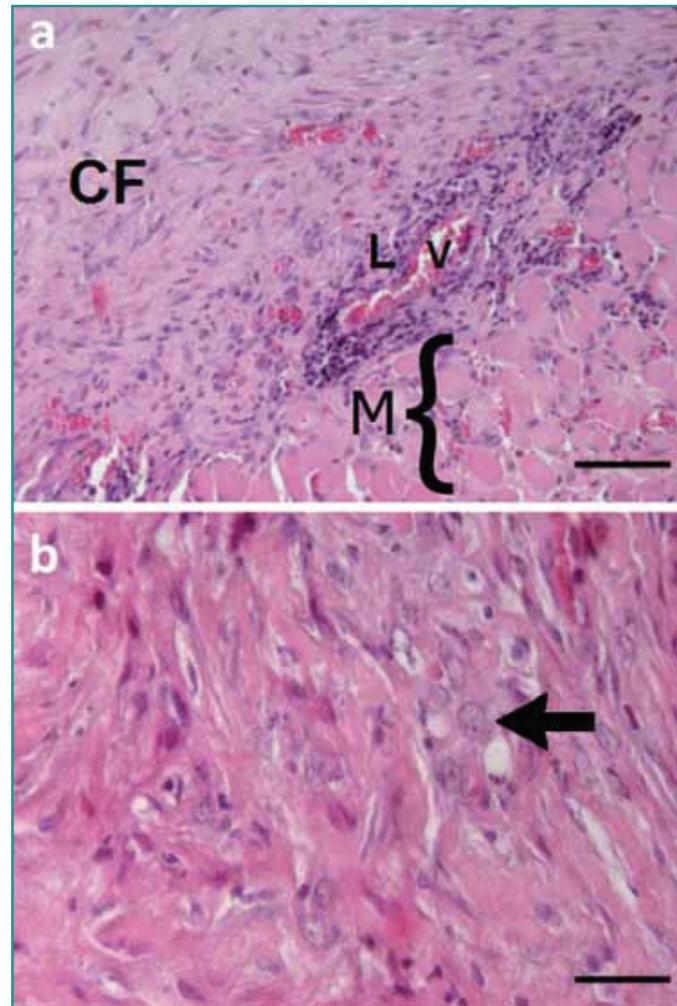


Figura 7 - Sezioni istologiche dei tessuti orbitali ottenuti in seguito ad exenteratio dell'orbita di sinistra (Ematossilina-Eosina). **(a)** Si può notare, a raddio del tessuto muscolare (M), la presenza di una neoplasia infiltrante composta da cellule fusate (CF); un infiltrato linfocitario (L) è attorno ad un vaso (V). **(b)** Particolare del tessuto neoplastico: il nucleo di una cellula fusata è evidenziato da una freccia. (A bar 100 micron, B bar 50 micron).

scolarizzazione) e a iridociclite (es: presenza di cellule infiammatorie nella camera anteriore e a livello dei processi ciliari) secondari^{2,3,4}.

Il caso clinico di FROMS descritto in questo studio conferma l'insidiosità nella diagnosi di questa neoplasia. Benché si tratti infatti di una vera e propria patologia oncologica, in essa si possono distinguere le caratteristiche di una sindrome con un ventaglio di sintomi che vanno valutati singolarmente per evitare interpretazioni errate. Il FROMS è una neoplasia della specie felina con una presentazione clinica caratterizzata da esoftalmo, riduzione dei movimenti palpebrali e del globo, lesioni corneali secondarie all'esposizione e tendenza alla estensione all'orbita controlaterale e alle strutture attigue, in particolare al cavo orale.

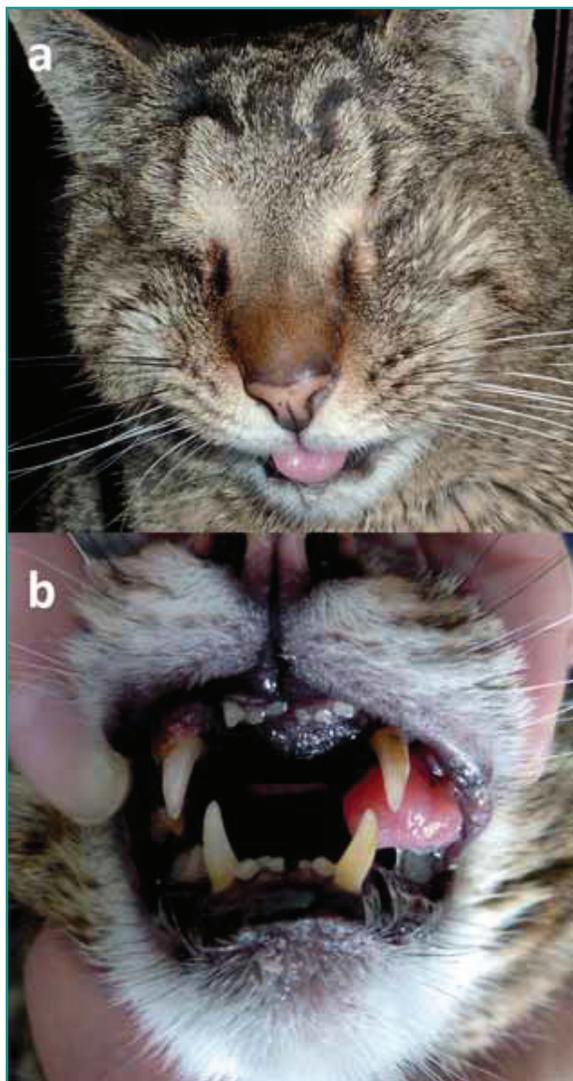


Figura 8 - Immagine frontale (a) e particolare del cavo orale (b) a circa 8 mesi dalla prima manifestazione clinica. Si può notare l'aumento di dimensioni delle lesioni gengivali e la conseguente difficoltà di occlusione dentale con scialorrea profusa.

L'esoftalmo e i movimenti limitati del globo, rilevati nel caso qui descritto già alla prima presentazione clinica, sono stati descritti in quasi tutti i casi pubblicati^{1,2,3,4,5}. La presenza variabile di questi sintomi può essere attribuita all'estensione della neoplasia al momento della visita o, eventualmente, al suo nucleo di partenza; nel FROMS infatti la definizione di una vera e propria massa può stabilirsi solo nel tempo³ e il punto di partenza può essere variabile, anche a livello orbitale anteriore^{2,3}.

L'esoftalmo può instaurarsi negli animali d'affezione in caso di patologie infiammatorie come ascessi e celluliti o in caso di neoplasie (primarie o secondarie) e, più raramente, in caso di patologie cistiche (ex: mucocoele zigomatico), difetti dello sviluppo e traumi^{22,23}.

In particolare, nella specie felina, i tumori orbitali sono un'evenienza relativamente comune e rappresentano la più frequente affezione dell'area retrobulbare degli animali d'affezione in genere²³. Nella specie felina è stato descritto anche un caso di esoftalmo secondario ad infiltrazione eosinofila²⁴. Nell'uomo è stata ipotizzata una correlazione tra degranolazione degli eosinofili e sviluppo locale di fibrosi² ma in nessun caso di FROMS descritto in letteratura, incluso quello qui presentato, è stata evidenziata la presenza di granulociti eosinofili nelle sezioni istologiche o un aumento significativo degli eosinofili circolanti^{1,2}. Ulteriori studi in questa direzione sono comunque giustificati.

L'esoftalmo dovuto a lesioni occupanti spazio è caratterizzato da resistenza alla retrospulsione del globo e può essere accompagnato, oltre che da complicazioni corneali, da dolore alle manipolazioni e all'apertura della bocca²². Anche l'oftalmoscopia può essere di aiuto perché, in particolare nei fenomeni neoplastici retrobulbari, può essere presente una indentazione del fondo^{22,23}. Nel caso clinico qui descritto è stato possibile evidenziare un'area di indentazione del globo mai descritta precedentemente in un FROMS. La carenza di questo reperto in letteratura è probabilmente da attribuire all'opacizzazione corneale che può rendere impossibile questa valutazione^{4,5}. Nei campioni istologici può essere altresì evidenziato un aspetto di compressione e distorsione del globo responsabile, assieme alla diminuzione del flusso ematico locale, anche di distacco retinico².

La cheratite è il più frequente motivo di presentazione a visita oftalmologica in caso di FROMS.

In caso di esoftalmo può essere di grande aiuto la diagnostica per immagini, in particolare la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC). L'esame ecografico in caso di FROMS ha mostrato una certa iperecogenicità dei tessuti orbitali^{1,2} e, raramente, un vero e proprio effetto massa³. Nel caso clinico qui presentato è stata invece evidenziata una certa ipoecogenicità e disomogeneità dei tessuti orbitali. Il risultato dell'esame ecografico ha pertanto confermato i suoi limiti nella caratterizzazione e visualizzazione delle neoplasie orbitali^{25,26}. Al contrario, la diagnostica per immagini avanzata (TC ed RM) si è mostrata in grado di rilevare dettagli anatomici tipici del FROMS come l'ispessimento di sclera ed episclera^{3,5,6}, aumento di densità dei tessuti retroorbitali², acquisizione di mdc, lisi delle strutture ossee adiacenti, ispessimento gengivale, del palato duro e della cute dell'area periorbitale e invasione delle cavità nasali³. L'esame RM in questo studio

ha fornito dati simili a quelli ottenuti nello studio di Thomasy *et al.*⁴ evidenziando un modico ispessimento dei tessuti molli peri- e retrobulbari senza alterazioni di segnale nelle immagini pesate in T1 e T2 mentre era apprezzabile iperintensità nelle acquisizioni nelle immagini STIR e nelle T1 post-contrastografiche. Nel caso da noi esaminato la diagnostica per immagini avanzata è servita anche alla definizione delle lesioni intra-assiali (poroencefalia sinistra di probabile origine traumatica) determinanti l'assenza di reazione al gesto di minaccia OD e le crisi psicomotorie del paziente.

La cheratite è il più frequente motivo di presentazione a visita oftalmologica in caso di FROMS e può variare dalle ulcerazioni^{2,3}, alla cheratopatia bollosa⁴. Quando le lesioni corneali sono secondarie a un difetto nell'ammiccamento, come in questa condizione, è necessario valutare sia la presenza di limitazioni meccaniche che di deficit neurologici. Nel FROMS la cheratite da esposizione ha sempre una componente meccanica, con limitazione dei movimenti palpebrali dovuti a esoftalmo e infiltrazione palpebrale, ma è possibile anche una componente neurologica, per intrappolamento delle fibre nervose orbitali e degenerazione assonica³. Anche nel caso clinico qui descritto l'alterazione del normale aspetto corneale è stata la prima modificazione evidenziata dal proprietario; inoltre la progressione particolarmente rapida nonostante le terapie delle lesioni corneali ha indotto il proprietario ad acconsentire alla exenteratio orbitale dopo poche settimane dalla comparsa dei primi sintomi.

Uno degli aspetti più drammatici e caratteristici del FROMS è il coinvolgimento orbitale bilaterale come evidenziato da tutte le pubblicazioni ed in particolare dai due studi retrospettivi effettuati. Nello studio di Billson *et al.*² 6 pazienti su 7 presentavano o avevano sviluppato la condizione anche a livello dell'orbita controlaterale in un tempo variabile dalle 6 settimane ai 7 mesi. Nei casi clinici dello studio di Bell *et al.*³ questo tempo oscillava invece tra i 4 e gli 8 mesi³. È interessante però sottolineare come in questo studio ben 5 pazienti su 12 abbiano mostrato la condizione esclusivamente a livello monolaterale di cui 4 in associazione a coinvolgimento orale. Ad oggi il periodo di latenza più lungo prima del coinvolgimento controlaterale è stato di circa 1 anno e mezzo⁶. In tutti i casi con coinvolgimento orbitale bilaterale i proprietari hanno infine optato per l'eutanasia^{1,2,3,4,5,6} benché lo stato clinico generale fosse complessivamente buono. Nel caso clinico qui descritto il tempo intercorso tra la presentazione alla prima visita e la comparsa dei primi sintomi clinici riferibili ad un coinvolgimento dell'orbita controlaterale (cheratite superficiale e ammiccamento incompleto) è stato di circa 8 settimane. Sussiste quindi una grande variabilità nella rapidità di espansione del FROMS a livello controlaterale

ed una prognosi sui tempi di evoluzione risulta difficile. Il coinvolgimento del cavo orale è stato descritto in quasi tutti gli studi sul FROMS, spesso già alla prima presentazione^{1,2,3} e ciò può rendere ancora più complessa la diagnosi generando quadri clinici sovrapponibili a patologie odontostomatologiche. Negli animali d'affezione, a causa della struttura aperta dell'orbita, con separazione dello spazio retro orbitale dal cavo orale costituita esclusivamente da tessuti molli (ghiardola zigomatica, muscolo pterigoideo e grasso orbitale), è relativamente frequente che patologie a carico di una di queste porzioni si diffondano all'altra. Patologie dentali dell'arcata superiore possono essere responsabili di problemi infiammatori orbitali, mentre lesioni occupanti lo spazio retrobulbare possono diffondersi ed invadere il cavo orale o generare lisi secondaria delle strutture ossee attigue^{23,27}. Le alterazioni odontostomatologiche nel FROMS variano dalla gengivite generalizzata⁴ all'iperplasia gengivale^{2,3}, ed un certo grado di ispessimento di gengive e palato molle può essere apprezzato anche alla diagnostica per immagini avanzata³.

In base alla possibile origine secondaria degli pseudotumori orbitali nell'uomo numerosi sono stati i tentativi di identificare malattie sottostanti questa neoplasia anche nella specie felina.

A livello istologico le lesioni orali corrispondono ad infiltrazione neoplastica della lamina propria e del palato³. Nei gatti che hanno sviluppato espansione orale del tumore questa si è resa clinicamente evidente in un periodo che è andato dai 3 ai 14 mesi^{2,3,4} di distanza dai sintomi oftalmologici. Le proliferazioni gengivali possono arrivare a rendere difficoltosa l'alimentazione fino a spingere i proprietari a scegliere l'eutanasia³. Questo studio descrive per la prima volta l'aspetto radiologico delle arcate dentarie di un gatto affetto da FROMS in uno stadio precoce del coinvolgimento orale della neoplasia. L'esame odontostomatologico del paziente ha confermato l'assenza di lesioni proliferative e di alterazioni specifiche a livello osseo al momento del primo coinvolgimento orbitale, mentre attraverso lo studio RM i tessuti molli circostanti le radici dei denti sottostanti l'orbita affetta hanno mostrato alterazioni compatibili sia con un processo flogistico che neoplastico. Una esplorazione clinica del cavo orale successiva (meno di due mesi dalla prima visita oculistica) ha invece evidenziato inequivocabilmente la presenza di tessuto neoformato a livello gengivale. Questi dati evidenziano come l'estensione del FROMS possa essere imprevedibile e molto rapida e come la presenza clinica di lesioni buccali possa essere di aiuto ma non essenziale nella formulazione della diagnosi. È impor-

tante sottolineare come, in questo caso clinico, la diagnostica per immagini avanzata abbia comunque fornito l'indicazione per eseguire campionamenti biotici mirati che sarebbero stati utili a stabilire una diagnosi e una prognosi per il paziente ma che sono stati rifiutati dal proprietario.

In base alla possibile origine secondaria degli pseudotumori orbitali nell'uomo, numerosi sono stati i tentativi di identificare malattie sottostanti questa neoplasia anche nella specie felina.

In medicina umana l'Herpes Zoster può associarsi a forme di miosite orbitale²⁸ ma tutti i tentativi di isolare o identificare l'herpesvirus felino (FHV-1) nei campioni citologici² o biotici^{2,4} di gatti affetti da FROMS hanno dato finora esito negativo. Ulteriori test occasionalmente effettuati per valutare la positività dei soggetti ad altre malattie infettive virali (FIV, FeLV, Coronavirus)^{1,2}, hanno ad oggi scartato un ruolo di questi agenti eziologici nella patogenesi. Anche il caso clinico qui presentato non ha mostrato positività ai test sierologici effettuati per FIV e FeLV. In ogni caso futuri studi sono raccomandati per escludere definitivamente una possibile correlazione tra queste condizioni patologiche nel gatto e il FROMS.

Una delle principali diagnosi differenziali in caso di malattie orbitali fibrosclerosanti nell'uomo è l'orbitopatia

Tutti i tentativi terapeutici intrapresi per contrastare la progressione del FROMS hanno portato a risultati deludenti.

tiroidea in cui disturbi endocrini su base autoimmune sono responsabili dell'infiammazione, rigonfiamento e fibrosi dei tessuti retrobulbari, con coinvolgimento principale dei muscoli extraoculari²⁹. Benché alcuni soggetti affetti da FROMS abbiano presentato alterazioni a carico della tiroide (un caso di aumento del T4², e un caso di adenoma tiroideo e tiroidite alla necropsopia⁴) nessun inequivocabile legame tra queste malattie è stato rilevato nel gatto anche alla luce della diversa presentazione istopatologica⁵.

Anche la presenza di corpi estranei e traumi pregressi possono causare orbitopatie infiammatorie e formazione locale di granulomi²⁹ nell'uomo e negli animali²². Questa patogenesi deve essere oggetto di attenzione in particolare nella specie felina dove è da tempo riconosciuta la relazione tra eventi traumatici o presenza di corpi estranei e sviluppo di sarcomi^{30,31}. L'anamnesi remota dei casi clinici di FROMS pubblicati finora e gli esiti degli esami istologici effettuati non hanno mai messo in luce questa relazione.

Tutti i tentativi terapeutici intrapresi per contrastare la progressione del FROMS hanno portato a risultati de-

ludenti. Terapie sistemiche con antibiotici^{2,3}, antinfiammatori steroidei^{1,2,3} e immunosoppressori^{1,4} sono state instaurate singolarmente o in combinazione ma senza successo evidente. Anche la terapia con antivirali non ha portato benefici nei pazienti trattati^{3,4,32}.

La terapia locale con antibiotici e lubrificanti può dare sollievo ma non è da considerarsi risolutiva come confermato dal caso clinico qui descritto. In alcuni casi la tarsoraffia temporanea o le tecniche di correzione dell'entropion sono state eseguite per preservare l'integrità corneale ma anche questi approcci chirurgici rappresentano solo un palliativo^{2,4,5}. Neanche l'impiego della radioterapia ha registrato sostanziali miglioramenti^{1,2} se non in un caso nel quale è stata segnalata la riduzione della sintomatologia clinica⁶. Si attendono risultati di ulteriori studi in questa direzione. Ad oggi l'unico approccio terapeutico consigliato in caso di FROMS è rappresentato dall'exenteratio orbitale precoce la quale, nonostante non abbia ancora dimostrato una sicura efficacia nell'arrestare la diffusione di questa neoplasia, può potenzialmente ritardarne la progressione⁴ e fornire un certo miglioramento delle condizioni cliniche dei soggetti affetti.

CONCLUSIONI

Il FROMS è un tumore a cellule fusate relativamente raro ed unico della specie felina. Questa neoplasia coinvolge tipicamente i tessuti orbitali provocando un corteo sintomatologico sovrapponibile a quello di altre lesioni occupanti spazio dell'area retrobulbare (resistenza alla retropulsione, severa diminuzione della motilità palpebrale, cheratopatia da esposizione) ma con un andamento molto rapido ed aggressivo. Nonostante un aspetto istopatologico sovrapponibile agli pseudotumori di altre specie animali, il FROMS mostra un comportamento clinico maligno, con frequente estensione bilaterale e ai tessuti attigui. Benché non siano mai state evidenziate lesioni metastatiche ad altri organi, la prognosi per i pazienti colpiti da questo tumore è spesso infausta e porta ad eutanasia per impossibilità dei pazienti ad alimentarsi a causa del coinvolgimento orale. Il FROMS ha dimostrato una risposta scarsa alle terapie mediche tentate finora e l'approccio terapeutico consigliato rimane quello chirurgico con exenteratio completa dell'orbita sebbene anche questo non garantisca una attestata efficacia nell'arrestare l'espansione del tumore. Il caso qui presentato va a supporto delle conoscenze acquisite finora e descrive l'estensione orale di questa neoplasia.

Poiché un approccio chirurgico aggressivo e rapido può potenzialmente migliorare la prognosi dei pazienti, risulta evidente l'importanza di una diagnosi clinica tempestiva e corretta. La distinzione tra FROMS ed altre neoformazioni orbitali verte sull'andamento cli-

nico, la diagnostica per immagini e l'istopatologia. A tale scopo, in caso di sospetto, il campionamento biotico dovrebbe essere effettuato con accuratezza prediligendo l'episclera anteriore e superiore, la sostanza propria congiuntivale, l'ipoderma e il derma profondo delle palpebre³.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la collaborazione ed il materiale fornito il Prof. Massimo Mariscoli, la Prof.ssa Maria Teresa Mandara, la Dott.ssa Chiara Giudice, la Dott.ssa Valentina Andreani, la Dott.ssa Ilaria Pitzorno, il Dott. Luigi Settimi, la Dott.ssa Annalisa Piomponi.

PUNTI CHIAVE

- Il FROMS è caratterizzato istologicamente dalla presenza di cellule fusate disposte in fasci irregolari con indice mitotico basso e moderata deposizione di collagene. Questa neoplasia tende ad infiltrarsi lungo i piani fasciali circondando i tessuti orbitali e causandone la compressione.
- Il coinvolgimento del cavo orale è presente in quasi tutti i casi FROMS, spesso già alla prima presentazione, e la sua evoluzione può essere il principale motivo di eutanasia dei pazienti colpiti.
- Il FROMS ha mostrato una scarsa risposta alle terapie.

Feline restrictive orbital myofibroblastic sarcoma: a clinical case and review of literature

Clinical history of a 8-year-old, Domestic Shorthair, spayed female cat, affected by Feline Restrictive Orbital Myofibroblastic Sarcoma (FROMS) is re-examined, from the first ophthalmologic evaluation, with exophthalmos, absent palpebral motility and exposure keratitis of the right eye, to the controlateral and oral extension and death induced, 10 months later, through euthanasia. Results of further investigations (haematological tests, imaging, neurologic examination, odontostomatologic examination) and follow-up are presented, within a review of the literature, in order to provide details about the pathogenesis of this unusual feline neoplasm beneficial in improving the diagnosis and prognosis for affected patients in the future.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller-Michau T, Nadelstei B, Gilger BC *et al.* Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in 2 cats. 33rd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Denver, 2002. *Veterinary Ophthalmology* 5,4:283-301, 2002.
2. Billson FM, Miller-Michau T, Mould JRB *et al.* Idiopathic sclerosing orbital pseudotumor in seven cats. *Veterinary Ophthalmology* 9,1:45-51, 2006.
3. Bell CM, Schwarz T, Dubielzig RR. Diagnostic features of feline restrictive orbital myofibroblastic sarcoma. *Veterinary Pathology* 48:742-750, 2011.
4. Thomasy SM, Cissell DD, Arzi B *et al.* Restrictive orbital myofibroblastic sarcoma in a cat - Cross-sectional imaging (MRI & CT) appearance, treatment, and outcome. *Veterinary Ophthalmology* 16(1):123-129, 2013.
5. Miller SA, van der Woerd A, Bartick TE. Retrobulbar pseudotumor of the orbit in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216:356-358, 2000.
6. Van der Woerd A. Orbital inflammatory disease and pseudotumor in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 38:389-401, 2008.
7. Miller PE, Pickett JP, Majors LJ *et al.* Evaluation of two applanation tonometers in cats. *American Journal of Veterinary Research* 52:1917-1921, 1991.
8. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior Uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 47:155-170, 1959.
9. Ishak AM, Dowers KL, Cavanaugh MT *et al.* Marbofloxacin for the treatment of experimentally induced *Mycoplasma haemofelis* infection in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:288-292, 2008.
10. Wiebe VJ. Marbofloxacin. In: *Drug Therapy for Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 1st ed. Ames, Iowa: Wiley, Blackwell 2015, pp.176-177.
11. MacKillop E. Magnetic resonance imaging of intracranial malformations in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasounds* 52,1:42-51, 2011.
12. Slatter DH, Basher T. Orbit. In: Slatter. Ed. *Textbook of Small Animal Surgery*, Vol. 2. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2003, pp.1430-1454.
13. Gross S, Aguirre G, Harvey C. Tumors involving the orbit of the dog. 10th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, 1979, pp.229-240.
14. Knight C, Fan E, Riis R *et al.* Inflammatory myofibroblastic tumors in two dogs. *Veterinary Pathology* 46:273-276, 2009.
15. Williams DL, Long RD, Barnett KC. Lacrimal pseudotumor in a young bull terrier. *Journal of Small Animal Practice* 39:30-32, 1998.
16. Gartner F, Santos M, Gillette D *et al.* Inflammatory pseudotumor of the spleen in a dog. *Veterinary Record* 150:697-698, 2002.
17. Bohme B, Ngendahayo P, Hamaide A *et al.* Inflammatory pseudotumors of the urinary bladder in dogs resembling human myofibroblastic tumors: a report of eight cases and comparative pathology. *The Veterinary Journal* 183:89-94, 2010.
18. Kuniya T, Shimoyama Y, Sano M *et al.* Inflammatory pseudotumor arising in the epidural space of a dog. *Veterinary Record Case Reports* 2:e000095, pubblicato online: 1 Settembre 2014.
19. Volpich S, Stummer P, Nell B. Orbital fibrosarcoma - arising from a pseudotumor in a cat? Annual Meeting of the European College of Veterinary Ophthalmologists, Genova, 2007. *Veterinary Ophthalmology* 10,5:323-335, 2007.
20. Miller MA, Fales WH, McCracken WS *et al.* Inflammatory pseudotumor in a cat with cutaneous mycobacteriosis. *Veterinary Pathology* 36:161-163, 1999.

21. Dubielzig RR, Bell CM, Schobert CS. Feline orbital pseudotumor: a morphologic review of 14 cases. 39th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Boston. *Veterinary Ophthalmology* 11,6:413-429, 2008.
22. McCalla TL, Moore CP. Exophthalmos in dogs and cats. Part II. Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian 11,8: 911-923, 1989.
23. Spiess BM, Pot SA. Diseases and surgery of the canine orbit. In: Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Ed. *Veterinary Ophthalmology*, 5th ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc, 2013, pp.793-831.
24. Dziezic J, Barton CL, Santos AJr. Exophthalmia in a cat caused by an eosinophilic infiltrate. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* 2,2:91-93, 1992.
25. Dennis R. Use of magnetic resonance imaging for the investigation of orbital disease in small animals. *Journal of Small Animal Practice* 41: 145-155, 2000.
26. Attili-Soussay K, Jegou JP, Clerc B. Retrobulbar tumors in dogs and cats: 25 cases. *Veterinary Ophthalmology* 4:19-27, 2001.
27. Ramsey DT, Marretta S, Hamor RE *et al.* Ophthalmic manifestation and complication of dental disease in dogs and cats. *Journal of American Animal Hospital Association* 32:215-224, 1996.
28. Volpe NJ, Shore JW. Orbital myositis associated with herpes zoster. *Archives of Ophthalmology* 109:471-472, 1991.
29. Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eye* 20: 1196-1206, 2006.
30. Dubielzig RR, Everitt J, Shaddock JA *et al.* Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Veterinary Pathology* 27:62-65, 1990.
31. Groskopf BS, Dubielzig RR, Beaumont SL. Orbital extraskeletal osteosarcoma following enucleation in a cat: a case report. *Veterinary Ophthalmology* 13(3):179-183, 2010.
32. Thomasy SM, Maggs DJ. Treatment of ocular, nasal, and dermatologic disease attributable to feline herpesvirus 1 with oral famciclovir: 23 cases. 39th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Boston. *Veterinary Ophthalmology* 11,6:413-429, 2008.



CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE

Editoria Scientifica



GEROU et al.

**MANUALE DI EMATOLOGIA VETERINARIA E
MEDICINA TRASFUSIONALE**

1^a ed., 155 pagg., 250 ill., Edizioni Veterinarie, Maggio 2013

Codice Articolo: EMATO27 - ISBN: 9788880590156

Listino euro 60,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 45,00



RASKIN - MEYER

CITOLOGIA DIAGNOSTICA DEL CANE E DEL GATTO

3^a ed. it a cura di W. Bertazzolo e C. Masserdotti, 544 pagg., 1200 ill., EDRA -

Edizioni Veterinarie, Agosto 2016

Codice Articolo: CITO25 - ISBN: 9788821441356

Listino euro 109,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 93,00



HEBERT - BULLIOT

**GUIDA PRATICA DI MEDICINA INTERNA VETERINARIA -
CANE, GATTO E NAC**

4^a ed. it, a cura di M. Avanzi e A. Tamborini, 738 pagg., 80 ill., EDRA -

Edizioni Veterinarie, Agosto 2016

Codice Articolo: MEDIN207 - ISBN: 9788821440274

Listino euro 89,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 76,00

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