

CORNER DIAGNOSTICO

Dermatologia



Roberta Sartori, Med Vet
Servizi Dermatologici Veterinari, Milano
sartori.roberta@hotmail.com

Dookie è un cane meticcio, maschio castrato di 11 anni, in trattamento con doxorubicina liposomiale pegilata (Doxil®) in seguito a splenectomia per emangiosarcoma effettuata tre mesi prima. È riferito dai colleghi di oncologia a causa di alopecia multifocale insorta 18 giorni dopo il terzo trattamento chemioterapico con Doxil®, somministrato per via endovenosa alla dose di 1 mg/kg. Nenè, un cane Cirneco dell'Etna maschio di 8 anni, viene riferito per la comparsa di alopecia multifocale, croste ed eritema sulle regioni delle cosce ed inguine, e lesioni simili a carico dello scroto, sviluppatasi 14 giorni dopo la terza somministrazione per via endovenosa di Doxil® alla dose di 1 mg/kg. Nenè riceve la doxorubicina per la recidiva di un sarcoma dei tessuti molli nella regione perineale.

Entrambi vivono in case con giardino, sono alimentati con diete commerciali per cani adulti e ricevono regolari profilassi vaccinale e trattamenti antiparassitari. L'esame obiettivo generale di entrambi non rileva alterazioni.



Figura 1 - Dookie. Distribuzione lineare dell'alopecia, non corrispondente all'area di infusione del farmaco, bilaterale e simmetrica sugli arti anteriori. La cute appare iperpigmentata.



Figura 2 - Area di alopecia parziale, focale, con cute iperpigmentata, sul dorso di Dookie.

All'esame dermatologico di Dookie si osserva alopecia multifocale con tendenza ad una distribuzione simmetrica, sul dorso, arti e coda, che assume invece una configurazione lineare sugli arti anteriori (Figura 1 e 2). La cute, nelle aree affette, è iperpigmentata.

All'esame dermatologico di Nenè si osservano alopecia multifocale con distribuzione simmetrica ed eritema localizzati sulla regione inguinale e sulle cosce, sia medialmente che lateralmente. Le lesioni crostose descritte dal proprietario sono in fase di risoluzione (Figura 3).



Figura 3 - Esiti di PPES ed alopecia multifocale sulla faccia mediale della coscia destra di Nenè.

- 1) In base ai dati anamnestici ed ai quadri clinici presentati alle visite dermatologiche, quali sono le principali diagnosi differenziali?
- 2) Quali esami complementari occorrono per formulare una diagnosi corretta?

Risposte alle pagine successive

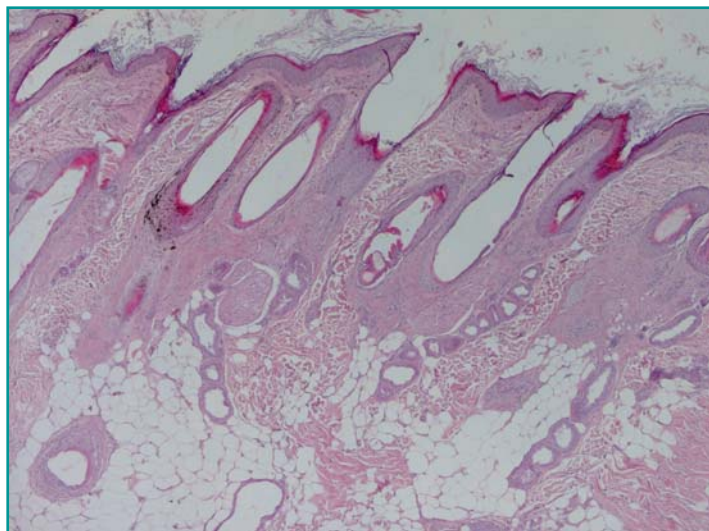


Figura 4 - Esame istopatologico della cute di Dookie. Si evidenzia iperplasia regolare dell'epidermide con ipercheratosi ortocheratosica, ed assenza di infiltrato infiammatorio. I follicoli sono in fase di arresto della crescita, gli infundiboli sono marcatamente dilatati e per la maggior parte privi di fusti. La parete è focalmente ispessita con focali aspetti di melanosi. (Ematossilina-Eosina, 4X)

- 1) Le diagnosi differenziali considerate in relazione all'aspetto clinico dei pazienti sono: demodicosi, follicolite batterica, alopecia indotta da doxorubicina, dermatopatia ischemica e, meno probabilmente, dermatofitosi. Per Dookie si considera anche l'alopecia areata.
- 2) Gli esami dermatologici necessari comprendono: esame microscopico del pelo, raschiato profondo, esame citologico, esame colturale per funghi dermatofiti ed esame dermatopatologico.

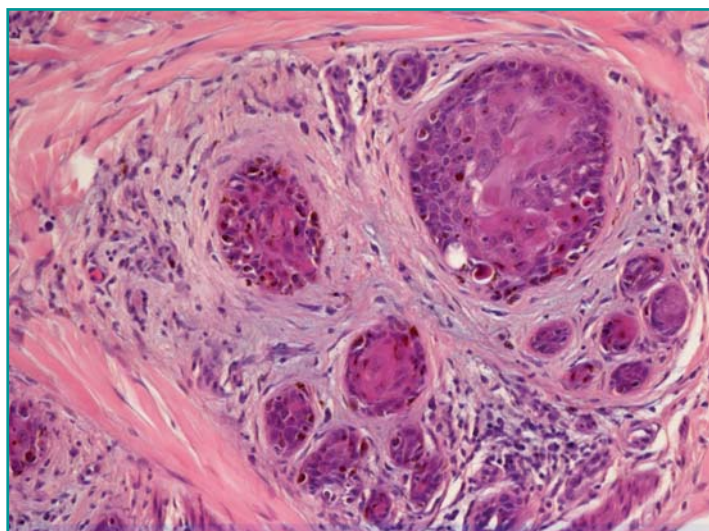


Figura 5 - Esame istopatologico della cute di Nenè. Si evidenziano follicoli in arresto della crescita. Nel follicolo più grande, aspetti marcati di discheratosi e presenza di numerose apoptosi nello strato basale. Piccoli linfociti infiltrano la parete. Infiltrato linfocitario e ispessimento della guaina connettivale con interposizione di materiale granulare e fibrillare di colore blu riferibile a mucina. Periannessite con infiltrato di linfociti, plasmacellule, istiociti e rari granulociti. (Ematossilina-Eosina, 20X)

L'esame microscopico del pelo di Dookie consente di osservare radici in fase telogena. I raschiati profondi di entrambi i casi non consentono di osservare parassiti follicolari. Vengono anche effettuati degli esami ematologici che risultano nella norma. Si richiedono per entrambi fT4, tT4 e TSH, che risulteranno nella norma.

Si decide quindi di effettuare biopsie cutanee da sottoporre a esame dermatopatologico: in Dookie si evidenziano unità follicolari in fase telogena e prive di fusti piliferi con infundiboli dilatati ed accumuli focali di melanina nella parete follicolare e nell'epidermide. Nel derma si osservano lieve infiltrato eosinofilo ed incontinenza pigmentaria. Le ghiandole apocrine appaiono ectasiche (Figura 4).

In Nenè si evidenzia arresto della crescita dei follicoli piliferi, la cui parete è ispessita ed ipercheratosica. La guaina perifollicolare è anch'essa ispessita. L'epidermide è moderatamente iperplastica con aree di discheratosi ed è presente uno scarso infiltrato infiammatorio dermico nelle aree periannessiali (Figura 5).

Le alterazioni istopatologiche di entrambi sono compatibili con alopecia associata alla somministrazione di doxorubicina (DAA). Per entrambi, si suggerisce la sospensione del trattamento, in accordo con gli oncologi. Dopo sei mesi dalla sospensione della chemioterapia, nei due casi il pelo risulterà completamente ricresciuto.

La DAA in medicina veterinaria è poco caratterizzata sia dal punto di vista clinico che dermatopatologico, in quanto raramente si effettuano le biopsie delle aree affette. La doxorubicina è un chemioterapico senza specificità di fase del ciclo cellulare che agisce direttamente intercalandosi al DNA ed inibendo la sintesi proteica. Le principali reazioni avverse includono vomito, diarrea, mielosoppressione, cardiotoxicità ed alopecia, causata dall'apoptosi delle cellule del follicolo pilifero anageno.^{1,2} La doxorubicina liposomiale microincapsulata, utilizzata in entrambi i casi descritti, è causa di minori effetti collaterali rispetto alla doxorubicina nativa, pur mantenendo la tossicità cutanea.¹ Nell'uomo e nel cane in seguito al suo utilizzo è descritta l'eritrodisestesia palmo-plantare (PPES), ovvero una reazione cutanea consistente inizialmente in eritema, edema, alopecia che può evolvere in dermatite crostosa ed erosivo-ulcerativa, localizzata alle regioni ascellare, inguinale, interdigitale e plantare.¹ Si suppone che Nenè abbia sviluppato la PPES dopo il terzo trattamento con Doxil®. Le lesioni crostose si sono risolte spontaneamente in tre settimane.

La DAA può presentarsi secondo diversi *pattern*: alopecia da multifocale a generalizzata con ad esempio coinvolgimento facciale o della regione del tronco, associata o meno a perdita delle vibrisse e ad iperpigmentazione delle aree interessate.^{2,3} Un recente studio retrospettivo di 28 casi ha evidenziato una probabilità di insorgenza di alopecia in seguito al trattamento chemioterapico con

doxorubicina direttamente proporzionale alla dose cumulativa somministrata. Inoltre, i cani a pelo duro/ondulato risultavano avere rispetto ai cani con mantello liscio, un rischio di sviluppare alopecia 22 volte maggiore², anche se nei casi qui riportati i cani erano un meticcio a pelo semilungo ed un Cirneco dell'Etna, a pelo raso. La dose cumulativa di doxorubicina al momento dello sviluppo dell'alopecia in entrambi era circa 70 mg/m², corrispondente al dosaggio riportato: da 22,5 a 182 mg/m².² Nei casi qui descritti le alterazioni cutanee erano insorte 14 e 18 giorni dopo la terza somministrazione di doxorubicina. In letteratura è riportata una insorgenza delle lesioni da 7 a 120 giorni (mediana 35) dopo la somministrazione del farmaco². Il pelo in entrambi i pazienti è completamente ricresciuto dopo sei mesi dalla sospensione della chemioterapia, e la cute stessa non ha mostrato alterazioni. In letteratura, la completa risoluzione delle lesioni è descritta da 42 a 150 giorni dopo l'interruzione del farmaco.²

I riscontri dermatopatologici di questi due casi inoltre non si discostano da quanto riportato nella seppur esigua letteratura a riguardo³.

In conclusione, nonostante la doxorubicina sia un chemioterapico di frequente uso in medicina veterinaria, l'alopecia associata alla sua somministrazione non è ancora ben caratterizzata da un punto di vista clinico né dermatopatologico e pertanto occorrerebbero ulteriori studi per poterne approfondire la patogenesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Small animal clinical oncology. St Louis: Saunders, 2007, pp. 178-180.
2. Falk EB, Lam ATH, Barber LG, Ferrer L. Clinical characteristics of doxorubicin-associated alopecia in 28 dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(2): 207-e48, 2017.
3. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and the cat. Clinical and histopathologic diagnosis. Oxford: Blackwell, 2005, pp. 510-512.



Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna



XV
Edizione

Endoscopia Flessibile e Rigida dell'Apparato Digerente, Respiratorio, Urinario e Genitale nei Piccoli Animali

23-24 Novembre 2018 - Ozzano dell'Emilia (BO)

Presidente del Corso Prof. Marco Pietra



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
HT Eventi e Formazione srl
Via D'Azeglio 39 - 40123 Bologna
Tel. 051 473911 - Fax 051 331272
E-mail: fabiola@htcongressi.it
www.htcongressi.it

Si ringrazia

ALCYON
ITALIA

STORZ
KARL STORZ - ENDOSKOPE



3trebifarma

