

Il pemfigo foliaceo nel cane e nel gatto

RIASSUNTO

Il pemfigo foliaceo è la malattia autoimmune cutanea più frequente del cane e del gatto. Negli animali affetti vengono prodotti autoanticorpi diretti contro i desmosomi, che causano il distacco fra i cheratinociti epidermici e la conseguente formazione di pustole. Questo articolo di revisione si propone di presentare le più recenti scoperte riguardo alla patogenesi, descrivere il caratteristico aspetto clinico, suggerire le migliori modalità diagnostiche e aggiornare sulle diverse opzioni terapeutiche in corso di pemfigo foliaceo del cane e del gatto. Verrà anche brevemente commentata la variante più lieve, detta pemfigo eritematoso.

INTRODUZIONE

Il nome "pemfigo" deriva dal greco e significa vescicola, e fu coniato già nel lontano 1768 da Boussiere de Sauvages.¹ Questo termine viene usato per definire un gruppo di malattie vescicobollose della cute, caratterizzate istologicamente da acantolisi (separazione fra cheratinociti) intraepidermica e immunologicamente dal deposito di autoanticorpi negli spazi intercellulari dell'epidermide.²

In medicina umana esistono due forme classiche di pemfigo:

- il pemfigo volgare, la forma più frequente, e la sua variante vegetante;
- il pemfigo foliaceo, e la sua variante localizzata chiamata pemfigo eritematoso.

Tra le forme di più recente inquadramento si annoverano il pemfigo associato a neoplasia (pemfigo paraneoplastico), il pemfigo ad IgA, il pemfigo erpetiforme ed il pemfigo superficiale.

Le prime segnalazioni di pemfigo volgare nel cane, simile alla malattia dell'uomo, risalgono al 1975,³ mentre il pemfigo foliaceo canino è stato descritto nel 1977.⁴ La prima segnalazione di pemfigo foliaceo nel gatto segue di pochi anni, a cura di Manning e collaboratori nel 1982.⁵ In medicina veterinaria sono attualmente ben definiti il pemfigo foliaceo, il pemfigo volgare ed il pemfigo paraneoplastico, limitatamente al cane.⁶ Le forme vegetante ed eritematosa sono controverse e non riconosciute da tutti i dermatologi veterinari.⁷

Mentre non si riconoscono nel cane e nel gatto il pemfigo ad IgA ed il pemfigo erpetiforme, il pemfigo panepidermico nel cane è stato descritto in un articolo,⁸ ma risulta essere di dubbia classificazione.⁹ Nel gatto, oltre al già citato pemfigo foliaceo, è stato descritto solo il pemfigo volgare.⁵⁻⁶

Questo articolo si concentrerà sul pemfigo foliaceo, la forma prevalente nel cane e nel gatto.⁷

EZIOPATOGENESI

Il pemfigo foliaceo provoca la produzione di autoanticorpi diretti contro antigeni situati negli spazi intercellulari dell'epidermide e più precisamente nei desmosomi, le strutture di connessione fra le cellule epiteliali.⁹ La concentrazione degli autoanticorpi rispecchia l'attività della malattia.¹⁰ Questi sono per lo più di classe IgG4 e più raramente IgA o IgM.¹¹

L'azione degli autoanticorpi induce acantolisi, definita come distacco tra le cellule dell'epidermide e la formazione di vescicole ripiene di liquido chiaro, tipiche del pemfigo volgare del cane e del gatto e di tutte le forme di pemfigo dell'uomo, o di pustole contenenti leucociti, caratteristiche di tutte le forme di pemfigo foliaceo riconosciute negli animali domestici. Le cellule che hanno perso le connessioni con quelle vicine assumono una forma rotondeggiante, sono chiamate cheratinociti acantolitici e si trovano libere all'interno della vescicola o della pustola (Figura 1).

C. Noli

DMV, Dip ECVD

Servizi Dermatologici Veterinari, Peveragno (CN)

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 12/01/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 05/07/2012".

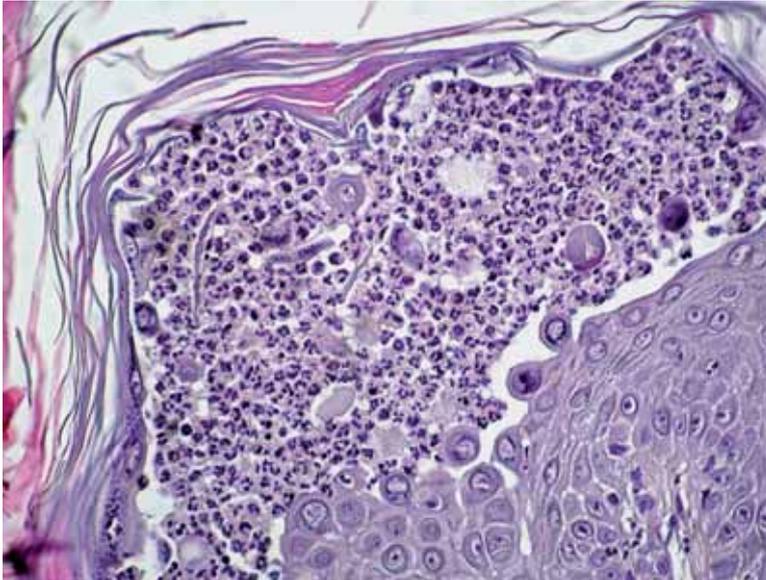


FIGURA 1 - Aspetto istologico di una pustola in corso di pemfigo foliaceo: si noti la presenza di cheratinociti acantolitici all'interno di una pustola neutrofilica nello strato granuloso dell'epidermide (Ematossilina-Eosina 40x).

Il distacco intercellulare può avvenire a differenti livelli dell'epidermide, a seconda del tipo di pemfigo: in profondità nel pemfigo volgare e più superficialmente nel pemfigo foliaceo.² Questo si verifica perché nei diversi tipi di pemfigo vengono prodotti anticorpi che colpiscono antigeni desmosomiali diversi, ciascuno con una propria differente localizzazione epidermica.²

L'antigene bersaglio nel pemfigo foliaceo dell'uomo è la glicoproteina transmembranaria desmogleina I (DsgI), di peso molecolare 148 kD.¹² Nel pemfigo foliaceo del cane è stato recentemente suggerito che il principale antigene bersaglio potrebbe essere la desmocollina I (DscI),¹³ mentre solo nel 10% dei cani sarebbe la DsgI.¹⁴

Queste proteine, entrambe appartenenti alla famiglia delle caderine, sono localizzate per lo più negli strati superficiali dell'epidermide¹⁵ ed è per questo motivo che le lesioni di pemfigo foliaceo si osservano negli strati spinoso e subcorneale (Figura 1).

In altre forme di pemfigo, altre molecole possono essere bersaglio degli anticorpi, da sole o in associazione alle caderine. Un esempio è rappresentato dalle plachine nel pemfigo paraneoplastico, sia nel cane che nell'uomo.^{9,16}

Nel gatto, mediante immunofluorescenza diretta, si sono osservati anticorpi IgG depositati negli spazi intercellulari, ma gli antigeni bersaglio non sono stati ancora caratterizzati.⁷

Il danno al desmosoma, che conduce all'acantolisi, avviene a causa dell'azione diretta dell'anticorpo,¹⁷ ma anche grazie all'azione di enzimi proteolitici (*urokinase-type plasminogen-activator*, uPA) stimolati dall'interazione antigene-anticorpo.¹⁸ L'attivazione del complemento non è necessaria

per la produzione dell'acantolisi, tuttavia è capace di potenziarla.¹⁹

In corso di pemfigo foliaceo degli animali domestici si osserva anche la presenza di neutrofili²⁰ e di eosinofili²¹ all'interno delle pustole, anche se non è ancora chiaro il loro ruolo patogenetico, poiché questi non sono presenti nella malattia umana.

FATTORI PREDISPONENTI E SCATENANTI

Nel cane si ritiene che vi sia una predisposizione genetica che ne determina una maggiore prevalenza in alcune razze, e che la luce ultravioletta (UV), i microorganismi e alcuni farmaci possano essere fattori scatenanti in soggetti predisposti.^{6,7,22}

L'acantolisi è stata infatti indotta in un cane affetto da pemfigo eritematoso, esponendo aree di cute non lesionata all'azione dei raggi UV. Questo suggerisce che i raggi UV possano causare le lesioni tipiche in un soggetto già predisposto o già affetto.²² Lo stesso gruppo di ricercatori ha anche osservato un peggioramento nella stagione estiva ed un miglioramento durante i mesi invernali della gravità delle lesioni in 10/12 cani affetti da pemfigo foliaceo.²³

Nell'uomo si pensa che una forma di pemfigo foliaceo chiamata *fogo selvagem*, endemico in alcune zone del Brasile, sia causato da un agente patogeno trasmesso da un insetto pungitore in soggetti geneticamente predisposti, che stimoli la produzione di anticorpi anti-desmosomiali.²⁴ Similmente, sono stati osservati nel cane diversi casi di pemfigo foliaceo concomitante con leishmaniosi,²⁵ senza che sia stata chiarita l'associazione fra le due malattie: un'ipotesi è che la stimolazione anticorpale policlonale indotta dalla leishmaniosi esiti nella produzione di anticorpi antidesmosomiali responsabili del pemfigo.

Nel cane sono stati riportati diversi casi di pemfigo foliaceo conseguenti alla somministrazione di farmaci.^{26,27} Si ritiene che il farmaco o un suo metabolita si leghino alla membrana cellulare e ne alterino l'antigenicità di superficie, scatenando una risposta anticorpale di natura autoimmune. In medicina umana, dove questo fenomeno è ben conosciuto, si distinguono le forme di pemfigo "indotte" da farmaci da quelle "scatenate" dai farmaci.²⁸ Le prime sono causate dal farmaco, si risolvono spesso spontaneamente e sono frequentemente associate alla somministrazione di penicillamina o di farmaci contenenti radicali sulfidrilici (SH).²⁸ Le seconde, in genere scatenate da altri farmaci, si sviluppano in persone fortemente predisposte e raramente si risolvono spontaneamente.²⁸

Recentemente è stata inoltre descritta una forma localizzata o generalizzata di pemfigo foliaceo nel cane, scatenata da un preparato antiparassitario spot on contenente amitraz e metaflumizone.²⁹ Reazioni da farmaco simil-pemfigo foliaceo sono state riportate nel gatto, ma sono molto rare.⁷

QUADRO CLINICO

Pemfigo foliaceo

Il pemfigo foliaceo è la forma più frequente di pemfigo ad insorgenza spontanea nel cane e nel gatto, e probabilmente la malattia cutanea autoimmune più comune in queste specie. Nel cane, il pemfigo rappresenta circa l'1% di tutti i casi dermatologici.^{6,30}

Segnalamento

Non vi è alcuna predilezione di sesso nel pemfigo foliaceo del cane e del gatto, mentre sembrano predisposte le razze Akita inu, Chow Chow, Doberman, Terranova, Collie, Bassotto, Shar-pei e Pastore Australiano; nel gatto non si riconosce alcuna predisposizione razziale.^{6,7} Nel cane, l'età media di insorgenza della malattia è di quattro anni e il 65% dei soggetti sviluppa la malattia prima del quinto anno di età; non vi sono dati certi sul gatto.⁶

Lesioni

In entrambe le specie le lesioni sono simili e sono rappresentate da una macula da cui si sviluppa una pustola del diametro di 1-10 mm: in seguito la pustola si essicca ed esita in una caratteristica crosta giallo-brunastra (Figura 2). A volte le croste assumono una disposizione circolare e formano grandi collaretti (Figura 3). Sotto le croste c'è spesso una superficie essudativa e umida. Le pustole possono essere follicolari o non follicolari e, data la sottigliezza dell'epidermide dei carnivori domestici, hanno vita molto breve. Se vengono coinvolti i follicoli, si possono sviluppare aree di alopecia. Nei casi più generalizzati le lesioni cutanee possono essere associate a segni sistemici quali ipertermia, depressione, zoppie,³¹ linfadenopatia ed edemi. In alcuni casi si osserva prurito, anche molto intenso.

Localizzazione

In entrambe le specie le lesioni si sviluppano frequentemente sulla testa: sul dorso del naso, nelle aree periorbitali e sulla faccia interna dei padiglioni auricolari (Figura 4).^{6,32} Altre localizzazioni frequenti sono i cuscinetti plantari, con croste, ipercheratosi e possibili pustole (Figura 5) e i genitali (scroto).^{6,32} A volte si osservano una forma generalizzata esfoliativa o una forma localizzata esclusivamente ai cuscinetti plantari.³³

Nel gatto si osservano spesso lesioni anche intorno ai capezzoli e nelle pliche ungueali, in cui si raccoglie un essudato caseoso di colore chiaro, citologicamente costituito da neutrofili e cheratinociti acantolitici (Figura 6).⁵⁻⁷

Nel pemfigo foliaceo del cane e del gatto è rarissimo il coinvolgimento delle mucose.⁷

In uno studio è stato inoltre osservato che nel cane il 60% delle lesioni localizzate generalizzarono entro 6 mesi, mentre nel restante 30% si mantennero localizzate per un periodo di 1-3 anni.³³



FIGURA 2 - Cane Corso affetto da pemfigo foliaceo: croste giallo-brunastre sul dorso.

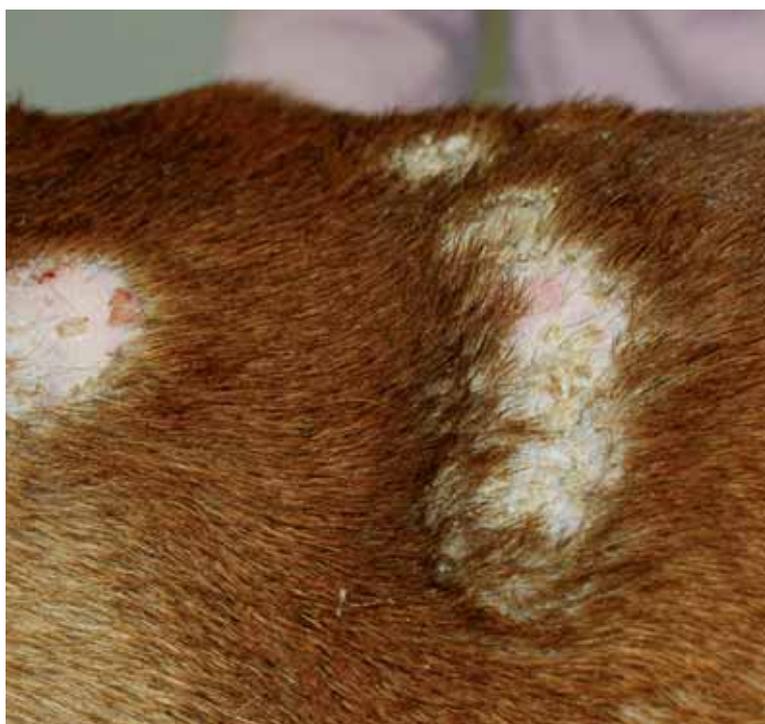


FIGURA 3 - Bulldog inglese affetto da pemfigo foliaceo: ampie lesioni tondeggianti con alopecia al centro e croste giallastre alla periferia.



FIGURA 4 - Gatto Siamese affetto da pemfigo foliaceo: pustole e croste sulla faccia interna del padiglione auricolare.



FIGURA 5 - Gatto Comune Europeo affetto da pemfigo foliaceo: presenza di pustole sui cuscinetti plantari e croste alla periferia.

Pemfigo eritematoso

Il pemfigo eritematoso è una variante localizzata e lieve del pemfigo foliaceo, riportata sia nel cane sia nel gatto.^{6,7,34} Si distingue da quest'ultimo per la sua localizzazione in genere limitata al piano e alla canna nasale, e più raramente in poche altre zone del corpo. Per l'aspetto clinico e per la presenza, all'esame di immunofluorescenza diretto, di depositi di immunoglobuline sia in sede intercellulare fra i cheratinociti che a banda, in corrispondenza della membrana basale, questa forma è stata ritenuta una malattia di transizione fra il pemfigo foliaceo e il lupus eritematoso discoide; tuttavia questa ipotesi è ora fortemente messa in discussione.⁷

Segnalamento

Non sono state riportate predilezioni di sesso o di età. È possibile invece che le razze Pastore Scozzese e Pastore Tedesco siano predisposte.⁶

Lesioni e localizzazione

Le lesioni sono simili a quelle del pemfigo foliaceo ma tendono ad essere localizzate solo al muso (Figura 7).^{6,7,34} Oltre ad una dermatite pustolosa-crostosa localizzata alla canna nasale, in corso di pemfigo eritematoso si possono avere lesioni del planum nasale simili a quelle osservate nel lupus eritematoso cutaneo nasale quali depigmentazione, tumefazione, perdita della superficie irregolare, erosioni e croste. Queste lesioni del piano nasale non sono presenti in corso di pemfigo foliaceo e ne permettono la differenziazione. Raramente possono essere coinvolte anche altre parti del corpo, quali ad esempio i genitali e i cuscinetti plantari.⁶ Non si osservano invece segni sistemici né coinvolgimento delle mucose. Le lesioni possono peggiorare dopo esposizione alla luce UV.²²

DIAGNOSI

Diagnosi differenziali

La principale diagnosi differenziale del pemfigo foliaceo nel cane è la piodermite, per la caratteristica lesione primaria che le accomuna: la pustola. Per differenziare una piodermite da un pemfigo foliaceo si possono eseguire un esame citologico o istologico del contenuto della pustola: l'osservazione di numerosi cheratinociti acantolitici in un essudato neutrofilico in assenza di elementi batterici è diagnostico di pemfigo foliaceo, mentre l'osservazione di batteri intracellulari in granulociti neutrofili è diagnostico di piodermite.

Altre importanti diagnosi differenziali nel cane sono le malattie vescicolobollose che colpiscono la giunzione dermo-epidermica, il lupus eritematoso cutaneo nasale (per il pemfigo eritematoso), la dermatosi che risponde allo zinco, la dermatomiosite, il linfoma epiteliotropo, la necrosi metabolica dell'epidermide (eritema necrolitico migratorio o

sindrome epatocutanea), la necrolisi tossica dell'epidermide, la (pio)demodicosi, la leishmaniosi pustolosa e le malattie pustolose sterili; in tutte queste malattie si osservano pustole, collaretti epidermici, erosioni, esfoliazione e croste simili a quelle del pemfigo foliaceo. Per differenziare il pemfigo da tutte queste malattie è necessario eseguire raschiati superficiali e profondi (per le malattie parassitarie), un esame citologico (per la piodermite, il linfoma, la leishmaniosi) e un esame istologico (utile in tutte le malattie sopra citate), esami ematochimici ed ecografici (per la necrosi metabolica dell'epidermide) o esami sieroimmunologici (per la leishmaniosi).

Anche la dermatofitosi può rappresentare una importante diagnosi differenziale nel cane e recentemente sono stati segnalati alcuni casi sostenuti da *Trichophyton mentagrophytes* con lesioni esfoliative e crostose localizzate sul muso e presenza di cheratinociti acantolitici nell'essudato e nelle croste, in tutto e per tutto simili a quelle osservate nel pemfigo eritematoso.^{35,36} Si consiglia pertanto di eseguire sempre un esame colturale per dermatofiti e di richiedere colorazioni speciali delle sezioni istologiche per l'evidenziazione di elementi fungini.

Alcune forme di pemfigo foliaceo generalizzato nel cane, molto pruriginose e con pustole ricche di eosinofili, possono essere confuse con la rogna sarcoptica.⁶ In questi casi si consiglia di eseguire numerosi raschiati e, se negativi, di valutare la risposta alla terapia parassiticida.

Le principali diagnosi differenziali nel gatto sono le malattie con coinvolgimento facciale, quali le malattie allergiche, la rogna notoedrica, la malattia "della faccia sporca" (*dirty face disease*) del gatto persiano, le malattie cutanee virali e la dermatofitosi. Le modalità diagnostiche per differenziare queste forme sono le stesse già citate per il cane.

Esami collaterali

Con l'esame citologico si possono osservare i cheratinociti acantolitici (Figura 8). Il prelievo va preferibilmente effettuato da pustole intatte, dopo averle aperte con un piccolo ago. In assenza di pustole intatte si può eseguire l'apposizione di un vetrino sull'essudato presente sotto le croste, anche se questo potrebbe contenere batteri originati da una infezione secondaria (se all'interno dei neutrofili) o responsabili di una semplice contaminazione (se extracellulari). I cheratinociti acantolitici sono cellule rotonde, piccole e spesso basofile, singole o a gruppi. Oltre a questi, nelle pustole sono presenti numerosi granulociti neutrofili ben segmentati e non degenerati e occasionalmente granulociti eosinofili, più o meno numerosi a seconda dei casi. Nell'essudato di una piodermite, al contrario, si osservano neutrofili poco segmentati, degenerati, con nuclei rigonfi, alcuni dei quali contenenti batteri. Poiché i neutrofili possono



FIGURA 6 - Gatto persiano affetto da pemfigo foliaceo: edema del letto ungueale con essudato purulento.



FIGURA 7 - Cane meticcio affetto da pemfigo eritematoso: lesioni pustolose-crostate a carico del dorso del naso e depigmentazione, erosioni e croste a carico del piano nasale. Il cane non presentava lesioni in altre zone del corpo.

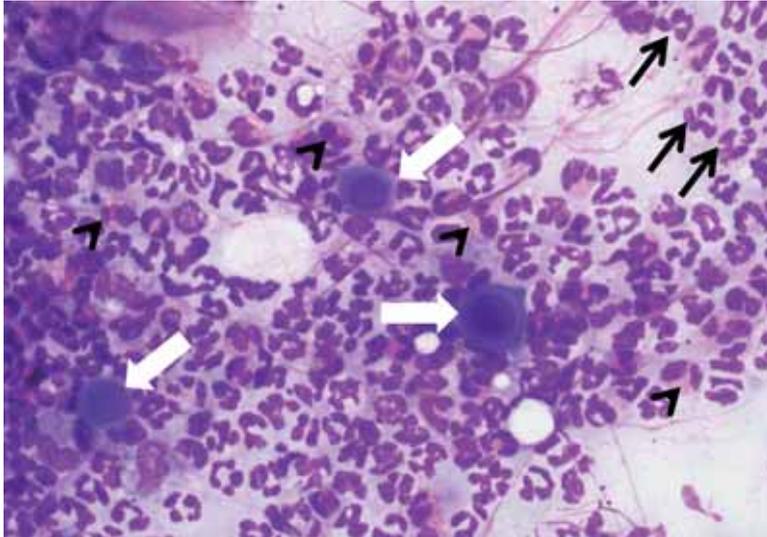


FIGURA 8 - Aspetto citologico dell'essudato in corso di pemfigo: tappeto di granulociti neutrofili (frecce nere) ed eosinofili (testa di frecce) e alcuni cheratinociti acantolitici tondi (frecce bianche) (Diff Quick 40x).

produrre enzimi proteolitici, che causano il distacco dei cheratinociti, a volte si osservano cheratinociti acantolitici anche nel materiale prelevato da una piodermite.^{9,37} In questo caso però i cheratinociti liberi sono spesso singoli e non sono sempre rotondi e piccoli come quelli che si osservano nel pemfigo.

L'esame istologico è indispensabile per la conferma della diagnosi, che è bene che sia certa, dato che la terapia è di natura immunosoppressiva e spesso è necessaria per tutta la vita dell'animale. Le lesioni preferibili per il prelievo sono le pustole; in loro assenza, si possono ottenere campioni utili anche dalle croste, avendo l'accortezza di raccogliere le più recenti e di includere grandi quantitativi di croste. In queste ultime infatti rimangono intrappolati numerosi cheratinociti acantolitici, che permettono comunque la diagnosi istologica (osservazione personale).

All'esame istologico, la presenza di pustole neutrofiliche contenenti cheratinociti acantolitici nell'epidermide o nell'infundibolo del follicolo pilifero è fortemente indicativa di pemfigo foliaceo (Figura 1).³⁷⁻³⁸ In corso di pemfigo eritematoso, unitamente alla presenza di pustole con cheratinociti acantolitici e neutrofili (a volte anche eosinofili) nello strato granuloso o in sede subcorneale, si può osservare un infiltrato dermico superficiale a banda linfocellulare simile a quello del lupus eritematoso cutaneo.^{6,7,34}

I test di immunofluorescenza diretta e indiretta, eseguiti comunemente per la diagnosi del pemfigo nell'uomo, non vengono utilizzati di routine in medicina veterinaria. Come nell'uomo, anche nel cane l'immunofluorescenza diretta rivela la presenza di IgG che si legano alle membrane dei cheratinociti^{7,38} e con quella indiretta si evidenzia la presen-

za di IgG circolanti anti-cheratinociti,³⁹ soprattutto della classe IgG4.¹¹

L'immunofluorescenza è soggetta purtroppo a numerosi falsi negativi (spesso per la somministrazione di glucocorticoidi) e di falsi positivi, poiché in molte altre malattie cutanee si possono osservare depositi di immunoglobuline fra le cellule epidermiche. Fino a pochi anni fa, anche le tecniche di immunofluorescenza indiretta davano risultati deludenti; recentemente si è però osservato che i risultati variano molto a seconda del substrato utilizzato.⁴⁰ Mentre solo una parte dei sieri danno risultati positivi utilizzando l'esofago di bovino, la maggior parte danno risultati positivi su tessuti canini, quali il cuscinetto plantare.⁷ Oggi sono a disposizione anche tecniche di immunistochemica, per l'identificazione sia degli antigeni del pemfigo, sia degli anticorpi anti-desmosomiali presenti negli spazi intercellulari dell'epidermide, che offrono il vantaggio di funzionare ottimamente anche su pezzi conservati in formalina e inclusi in paraffina.⁴¹

Recentemente sono stati prodotti gli antigeni ricombinanti della Dsg1 e della Dsg3 del cane.^{42,43} Con questi sono stati allestiti alcuni test, fra cui un test ELISA per la diagnosi del pemfigo volgare e del pemfigo paraneoplastico, che permette di identificare anticorpi circolanti anti-Dsg3 nel siero dei cani.⁴³ È auspicabile che, a seguito del recente riconoscimento della Dsc1 come principale antigene del pemfigo foliaceo del cane, vengano prodotti dei test ELISA anche per la diagnosi di questa malattia. Non vi sono a tutt'oggi studi che abbiano determinato la natura degli autoantigeni nel gatto, né vi sono articoli che riportino un uso proficuo delle tecniche di immunofluorescenza diretta o indiretta per questa malattia in questa specie.

TERAPIA

La terapia delle malattie del complesso pemfigo si protrae in genere per tutta la vita, con l'eccezione dei casi di pemfigo indotti da farmaco, nei quali il trattamento si può sospendere dopo la risoluzione dei sintomi.²⁶ In genere si tenta di individuare la dose minima di farmaci in grado di controllare la malattia,⁴⁴ anche se si possono osservare esacerbazioni soprattutto nella stagione estiva.²³ Nel cane sono segnalati alcuni casi di remissione prolungata dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva.⁴⁵

Poiché nel cane le lesioni cutanee sono spesso complicate da infezioni batteriche secondarie e poiché la terapia della malattia autoimmune si basa sull'uso di farmaci immunosoppressori si raccomanda di somministrare un antibiotico nel periodo iniziale di trattamento; questa misura consente di aumentare significativamente l'aspettativa di vita.⁴⁶ Poiché nel gatto le infezioni secondarie sono poco frequenti e per l'assoluta mancanza di dati

sul valore aggiunto della terapia antimicrobica in corso di pemfigo foliaceo, non si consiglia l'uso di antibiotici unitamente alla terapia immunosoppressiva in questa specie.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi sistemici vanno somministrati a dosi immunosoppressive sino alla regressione della sintomatologia (scomparsa delle pustole con formazione di croste secche o collaretti, assenza di nuove lesioni e remissione del prurito, se presente). I protocolli consigliati nel cane si basano sull'utilizzo di prednisone o prednisolone (alla dose di 2,2-4,4 mg/kg) o di metilprednisolone per un periodo di circa due settimane.⁴⁴ Quando si è raggiunto un risultato soddisfacente, è importante diminuire gradualmente la dose e portarla a giorni alterni, sino a all'individuazione della dose minima in grado di controllare la sintomatologia, che dovrebbe situarsi idealmente al di sotto di 1 mg/kg ogni 48 ore di prednisone o prednisolone.⁴⁴ Nel gatto si utilizzano in genere dosaggi doppi e si preferiscono il prednisolone (4-6 mg/kg) o il triamcinolone (0,6-2 mg/kg).⁴⁷

Nel caso in cui un cane non risponda come desiderato, è possibile ricorrere ad altri glucocorticoidi come il desametasone (dose iniziale 0,2-0,4 mg/kg) o il triamcinolone (0,2-0,6 mg/kg).⁴⁴ Per questi ultimi due principi attivi la terapia di mantenimento va però preferibilmente somministrata ogni 72 ore e ad un dosaggio se possibile non superiore a 0,1 mg/kg.⁴⁴

Sono descritti anche protocolli ad altissimi dosaggi per i casi molto gravi o refrattari alle normali terapie, in cui si somministrano 10 mg/kg di prednisolone o metilprednisolone sodio succinato o 1 mg/kg di desametasone per via endovenosa per uno o due giorni consecutivi, seguiti poi dalla normale terapia cortisonica per via orale.^{44,48} Con questi protocolli sono più frequenti gli effetti collaterali quali ulcera ed emorragia gastrica o diabete,^{44,49} per cui si consigliano la valutazione della glicemia pre- e post terapia e l'uso di protettori gastrici.

I principali effetti collaterali dei glucocorticoidi nel cane sono poliuria, polidipsia, polifagia, addome a botte e aumentata sensibilità alle infezioni (sindrome di Cushing iatrogena).⁴⁶ Nel gatto è stato riportato lo sviluppo di diabete mellito conseguente alla somministrazione di glucocorticoidi.⁵⁰

Terapia combinata

Nell'intento di diminuire il più possibile o di sospendere la somministrazione dei glucocorticoidi, si associano frequentemente dei farmaci, quali l'azatioprina (nel cane a 1,5-2,5 mg/kg ogni 24-48 ore), il clorambucile (nel cane e nel gatto a 0,1-0,2 mg/kg ogni 24-48 ore) o la ciclosporina (5-10 mg/kg ogni 24 ore, nel cane, 7 mg/kg nel gatto).⁴⁴ Si sconsiglia vivamente l'uso dell'azatioprina nel gatto, poiché può causare una soppressione fatale

dell'attività del midollo osseo.⁴⁴ Azatioprina, clorambucile e ciclosporina hanno un periodo di latenza di 2-4 settimane prima di mostrare una efficacia terapeutica.⁴⁴ Si consiglia quindi la loro associazione ai glucocorticoidi sin dall'inizio del trattamento farmacologico. Gli effetti collaterali dell'azatioprina e del clorambucile sono rappresentati da neutropenia, anemia e trombocitopenia e, più raramente, da diarrea, vomito, anoressia e maggiore suscettibilità alle infezioni.⁴⁴ Si consiglia quindi di effettuare un esame emocromocitometrico completo ogni 2-4 settimane per i primi mesi di terapia, poi ogni 2 mesi. Se il numero dei leucociti scende al di sotto dei 5000/mm³ e quello dei linfociti al di sotto di 800/mm³ si consiglia di sospendere il farmaco per una o due settimane e poi riprenderlo a dose dimezzata e di ripetere gli esami dopo due settimane. Sono stati segnalati casi di pancreatite⁵¹ e di epatotossicità⁵² indotti dall'azatioprina.

Anche per i farmaci usati in associazione ai cortisonici si può gradatamente ridurre la dose, sino a raggiungere la dose minima efficace, che non provochi eccessiva soppressione del midollo osseo, e che possa venire somministrata a lungo termine, eseguendo esami di controllo ogni 3-6 mesi.

I dosaggi citati sono quelli proposti dai principali libri di testo e da articoli di revisione sul pemfigo;^{6,44} sono tuttavia spesso associati ad effetti collaterali, a volte più gravi della malattia stessa. Uno studio sulla prospettiva di vita di 43 cani affetti da pemfigo foliaceo ha riportato che la maggior parte dei cani venivano soppressi nel primo anno di terapia per la mancata risposta alla terapia, la scarsa qualità della vita o per gli effetti collaterali causati dai farmaci.⁴⁶ Per evitare i gravi effetti collaterali della terapia, l'autrice utilizza da anni con successo un protocollo a dosaggio più basso, e cioè l'associazione azatioprina a 1-2 mg/kg al giorno e prednisone a 1-2 mg/kg al giorno per 10-14 giorni. Il prednisone viene poi ridotto alla somministrazione ogni 48 ore per 10-14 giorni e poi diminuito di un quarto di dose ogni 10-14 giorni. In molti cani, grazie alla terapia di mantenimento con l'azatioprina è possibile diminuire notevolmente la dose di glucocorticoidi e in alcuni anche a sospendere la somministrazione.

Tetraciclina e nicotinamide

La combinazione di tetraciclina e nicotinamide può essere d'aiuto nelle forme meno gravi di pemfigo, per esempio nel pemfigo eritematoso del cane.^{44,53} Il dosaggio normalmente utilizzato nel cane è di 500 mg totali per ciascun principio attivo ogni 8 ore in cani di peso superiore a 10 kg e di 250 mg negli animali più leggeri. Se dopo 1-2 mesi di trattamento si è osservato un miglioramento si possono lentamente diminuire la frequenza di somministrazione e/o il dosaggio. È descritto anche l'uso aneddótico di doxiciclina, sia nel cane

che nel gatto, (10 mg/kg una o due volte al giorno) in sostituzione alla tetraciclina o da sola.

Ciclosporina

La ciclosporina ha una tossicità relativamente bassa e una buona attività immunosoppressiva. Il suo uso come monoterapia a 5-10 mg/kg ha dato scarsi risultati nel pemfigo foliaceo del cane,⁵⁴ mentre viene proposta (al dosaggio di 5 mg/kg al giorno) in combinazione con cortisone e azatioprina nei casi recalcitranti o come agente capace di indurre una diminuzione della dose di glucocorticoidi.⁴⁴ Gli effetti collaterali più frequenti, osservati sia nel cane che nel gatto, sono vomito e diarrea, mentre più rare sono l'iperplasia gengivale e lo sviluppo di lesioni cutanee (infezione da papillomavirus e, nel cane, placche linfocitarie e dermatite psoriasiforme).⁵⁵ Nel gatto sono state anche descritte la perdita di peso e in casi rari la lipidosi epatica.⁵⁶

Altre terapie

Altre terapie, non in commercio in Italia o per esclusivo uso ospedaliero, includono i sali d'oro, il dapson e la sulfasalazina.⁴⁴ Come la tetraciclina PO, il cloramibucile e l'azatioprina nessuno di questi farmaci è registrato per l'uso nel cane o nel gatto in Italia. Il mofetil micofenolato, registrato in Italia e utilizzato in medicina umana in molte malattie autoimmuni, è stato somministrato in cani con pemfigo foliaceo in associazione al cortisone con buoni risultati nel 50% dei casi circa (22-39 mg/kg PO al giorno divisi in tre somministrazioni).⁵⁷ Questa terapia non sembra causare effetti collaterali nel cane.

Terapia topica

La terapia topica a base di glucocorticoidi si può utilizzare nelle forme più leggere e localizzate (pemfigo eritematoso) o come adiuvante alla terapia sistemica, sia nel cane sia nel gatto. Si consigliano prodotti a base di idrocortisone al 2,5%, betametassone allo 0,1% o fluocinolone o amcinonide allo 0,1%, da applicare inizialmente due volte al giorno (con i guanti!), poi riducendo la frequenza di somministrazione sino a una volta ogni 48 ore.⁴⁴ L'uso prolungato causa atrofia cutanea, alopecia e infezioni cutanee localizzate (inclusa la demodicosi) e se applicati su superfici estese possono portare all'iperadrenocorticismi iatrogeno per assorbimento sistemico.⁵⁸ Si consiglia in questi casi di passare a prodotti di nuova concezione, quali quelli a base di idrocortisone aceponide, quasi privi di questi effetti collaterali.⁵⁹

Il tacrolimus è stato utilizzato sotto forma di unguento allo 0,1% per il trattamento delle malattie immunomediate di lieve entità (pemfigo eritematoso), da solo o in associazione a terapia sistemica, con discreto successo.⁶⁰ L'unico effetto collaterale riportato è una possibile sensazione di bruciore nei primi giorni di somministrazione. Il tacrolimus non è registrato per uso veterinario.

PROGNOSI

La prognosi del pemfigo foliaceo è estremamente variabile e dipende dalla gravità della malattia, dal protocollo terapeutico utilizzato e dalla sensibilità dell'animale agli effetti collaterali dei farmaci. Negli articoli pubblicati sul cane il tasso di successo della terapia varia dal 53% all'88%,^{32,61} con una percentuale di sopravvivenza dal 40% al 71% dopo 5-6 anni di follow up a seconda delle pubblicazioni.^{44,48}

L'articolo più recente e con il maggior numero di cani analizzati riporta la remissione completa della sintomatologia nel 52% dei casi, la remissione parziale nel 35% e l'eutanasia nel 13%.⁶²

CONCLUSIONI

Il pemfigo foliaceo è la malattia dermatologica autoimmuna più frequente nel cane e nel gatto, descritta in queste specie da più di trent'anni. Tuttavia si sa ancora poco della sua patogenesi nel cane e quasi nulla nel gatto. La diagnosi si ottiene in genere con il quadro clinico e con l'esame istologico, mentre i test sierologici ELISA già in uso nell'uomo non sono a disposizione in medicina veterinaria.

Le terapie sono per lo più ancora basate sull'uso di glucocorticoidi a dosi immunosoppressive, spesso con importanti effetti collaterali, e sarebbero auspicabili nuove forme di trattamento più efficaci e tollerate. Questa revisione ha voluto raccogliere le informazioni pubblicate sul pemfigo foliaceo nei carnivori domestici, con l'auspicio che il progredire della ricerca porti a nuove conoscenze nei prossimi anni.

Parole chiave

Pemfigo foliaceo, cane, gatto, cute, dermatologia.

■ Pemphigus foliaceus in the dog and cat

Summary

Pemphigus foliaceus is the most frequent cutaneous autoimmune skin disease. In affected animals anti-desmosomal antibodies are produced. These cause the detachment between epidermal keratinocytes and the formation of pustules. The aim of this review is to present the most recent findings on pathogenesis, describe the clinical presentation, suggest the best diagnostic tools and provide an update on the treatment options for pemphigus foliaceus in dogs and cats. The less severe variant pemphigus erythematosus will also be briefly described.

Key words

Pemphigus foliaceus, dog, cat, skin, dermatology.

BIBLIOGRAFIA

1. King DF, Holubar K: History of pemphigus. *Clin Dermatol* 1(2):6-12, 1983.
2. Amagai M: The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. *Vet Dermatol* 20(5-6):308-12, 2009.
3. Hurvitz AI, Feldman E: A disease in dogs resembling human pemphigus vulgaris: Case reports. *J Am Vet Med Assoc* 166:585-90, 1975.
4. Halliwell REW, Goldschmidt MH: Pemphigus foliaceus in the canine: A case report and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc* 13:431-6, 1977.
5. Manning TO, Scott DW, Slater MR et al: Pemphigus diseases in the feline: Seven case reports and discussion. *J Am Anim Hosp Assoc* 18: 433-443, 2006.
6. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: *Small Animal Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 678-93.
7. Olivry T: A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I – Superficial pemphigus. *Vet Dermatol* 17: 291-305, 2006.
8. Wurm S, Mattise AW, Dunstan RW: Comparative pathology of pemphigus in dogs and humans. *Clin Dermatol* 12:515-24, 1994.
9. Olivry T, Linder KE: Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. *Vet Dermatol* 20(5-6):313-26, 2009.
10. Nishifuji K, Yoshida-Yamakita K, Iwasaki T: A canine pemphigus foliaceus case showing parallel relationship of disease activity and titer of serum anti-keratinocyte cell surface antibodies. *J Vet Med Sci* 67(9):943-5, 2005.
11. Olivry T, Dunston SM, Walker RH et al: Investigations on the nature and pathogenicity of circulating antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 20: 42-50, 2009.
12. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 67: 869-77, 1991.
13. Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T: Desmocollin I is a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. 26^o American Veterinary Dermatology Forum, Galveston 2011, p 217.
14. Olivry T, LaVoy A, Dunston SM, et al: Desmoglein-I is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 110: 245-55, 2006.
15. Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-I as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol*. 2012 149(3-4):197-207, 2012.
16. De Bruin A, Muller E, Wyder M et al: Periplakin and envoplakin are target antigens in canine and human paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 40:682-5, 1999.
17. Olivry T, Dunston SM, Warren SJ et al: Canine pemphigus autoantibodies are pathogenic in neonatal mice (Abstract). *J Invest Dermatol* 119:301, 2002.
18. Xue W, Hashimoto K, Toi Y: Functional involvement of urokinase-type plasminogen activator receptor in pemphigus acantholysis. *J Cutan Pathol* 25(9):469-74, 1998.
19. Lessey E, Li N, Diaz L, Liu Z: Complement and cutaneous autoimmune blistering diseases. *Immunol Res* 41(3):223-32, 2008.
20. Yabuzoe A, Nishifuji K, Sekiguchi M, et al: Neutrophils contact to plasma membrane of keratinocytes including desmosomal structures in canine pemphigus foliaceus. *J Vet Med Sci* 70(8):807-12, 2008.
21. Vaughan DF, Hodgins EC, Hosgood GL, Bernstein JA: Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: a retrospective evaluation of 40 dogs. *Vet Dermatol* 21:166-174, 2010.
22. Iwasaki T, Maeda Y: The effect of ultraviolet light (UV) on the severity of canine pemphigus erythematosus. 13th Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology, Nashville, 1997, p 86.
23. Iwasaki T, Yamakita-Yoshida K: Time course of autoantibodies and clinical signs in canine pemphigus foliaceus. 18^o Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology, Monterey, 2003, p 240.
24. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, et al: Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *J Invest Dermatol* 9(1):34-40, 2004.
25. Ginel PJ, Mozos E, Fernández A, et al: Canine pemphigus foliaceus associated with leishmaniasis. *Vet Rec*. 133(21):526-7, 1993.
26. Noli C, Koeman JP, Willemsse T: A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulfonamide combinations in dogs and cats. *Vet Quart*, 17:123-8, 1995.
27. White SD, Carlotti DN, Pin D et al: Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. *Vet Dermatol* 13:195-202, 2001.
28. Wolf R, Tamir A, Brenner S: Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica*, 182:207-10, 1991.
29. Oberkirchner U, Linder KE, Dunston S, et al: Metaflumizone-amitraz (Promeris)-associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug-triggered pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 22(5):436-48, 2011.
30. Noli C, Candian M, Scarpa P: Analisi di una casistica specialistica dermatologica nel Nord Italia: 1188 casi (1995-2002). *Veterinaria* 20(2):39-52, 2006.
31. August JR, Chickering WR: Pemphigus foliaceus causing lameness in four dogs. *Compendium Cont Ed* (11):894-902, 1985.
32. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA et al: Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *J Am Vet Med Assoc* 186(1):59-66, 1985.
33. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, et al: Pemphigus foliaceus of the footpads in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 186(1):67-9, 1985.
34. Bennet D, Kelly DF, Kirkham D, et al: Two cases of pemphigus erythematosus (the Senear-Usher syndrome) in the dog. *J Small Anim Pract* 26:219-27, 1985.
35. Parker WM, Yager JA: Trichophyton dermatophytosis - a disease easily confused with pemphigus erythematosus. *Can Vet J* 38(8):502-5, 1997.
36. Peters J, Scott DW, Erb HN, Miller WH Jr: Comparative analysis of canine dermatophytosis and superficial pemphigus for the prevalence of dermatophytes and acantholytic keratinocytes: a histopathological and clinical retrospective study. *Vet Dermatol* 18(4):234-40, 2007.
37. Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH: Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet Pathol* 31:19-27, 1994.
38. Werner LL, Brown KA, Halliwell REW: Diagnosis of autoimmune skin disease in the dog: correlation between histopathologic, direct immunofluorescent and clinical findings. *Vet Immunol Immunopathol* 5:47-64, 1983.
39. Honda R, Nishifuji K, Olivry T et al: Detection of circulating autoantibodies using living keratinocyte staining on MCA-B1 method in dogs with pemphigus foliaceus. *Res Vet Sci* 77:105-13, 2004.
40. Iwasaki T, Shimizu M, Obata H et al: Effect of substrate on indirect immunofluorescence test for canine pemphigus foliaceus. *Vet Pathol* 33:332-6, 1996.
41. Miragliotta V, Coli A, Ricciardi MP, et al: Immunohistochemical analysis of the distribution of desmoglein 1 and 2 in the skin of dogs and cats. *Am J Vet Res* 66(11):1931-5, 2005.
42. Nishifuji K, Amagai M, Nishikawa T, et al: Production of recombinant extracellular domains of canine desmoglein 1 (Dsg1) by baculovirus expression. *Vet Immunol Immunopathol*. 95(3-4):177-82, 2003.
43. Nishifuji K, Tamura K, Konno H, et al: Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of circulating IgG autoantibodies against canine desmoglein 3 in dogs with pemphigus. *Vet Dermatol* 20(5-6):331-7, 2009.
44. Rosenkrantz WS: Pemphigus: Current therapy. *Vet Dermatol* 15(2):90-98, 2004.
45. Olivry T, Bergvall KE, Atlee BA: Prolonged remission after immune-suppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 15(4):245-252, 2004.
46. Gomez SM, Morris DO, Rosenbaum MR, et al: Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994-2000). *J Am Vet Med Assoc* 224(8): 1312-1316, 2004.
47. Preziosi DE, Goldschmidt MH, Greek JS et al: Feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 57 cases. *Vet Dermatol* 14:313-21, 2003.
48. White SD, Stewart LJ, Bernstein M: Corticosteroid (methylprednisolone sodium succinate) pulse therapy in five dogs with autoimmune skin disease. *J Am Vet Med Assoc* 191(9):1121-4, 1987.
49. Jeffers JG, Shanley KJ, Schick RO: Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *J Am Vet Med Assoc* 199(1):77-80, 1991.

50. Lien YH, Huang HP, Chang PH: Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. *J Am Vet Med Assoc* 42(6):414-23, 2006.
51. Houston DM, Taylor JA: Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can Vet J* 32(8):496-497, 1991.
52. Rosenkrantz WS: Pemphigus foliaceus. In: *Current Veterinary Dermatology*. Eds CE Griffin, K Kwochka, J MacDonald. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, pp 141-148.
53. White SD, Rosychuk RA, Reinke SI et al: Use of tetracycline and niacinamide for the treatment of autoimmune skin diseases in 20 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 20:1497-500, 1992.
54. Olivry T, Rivierre C, Murphy KM: Efficacy of cyclosporine for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. *Vet Rec* 152:53-54, 2003.
55. Robson D: Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Vet Rec* 14; 152(24):739-48, 2003.
56. Heinrich NA, McKeever PJ, Eisenschenk MC: Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. *Vet Dermatol* 22(6): 511-20, 2011.
57. Katz KH, Marks JG, Helm KF: Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as steroid sparing agent. *J Am Anim Hosp Assoc* 42:514-515, 2000.
58. Moriello KA, Fehrer-Sawyer SL, Meyer DJ, et al: Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 193: 329-31, 1988.
59. Nuttall TJ, Mueller RS, Bensignor E, et al: Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 20(3):191-8, 2009.
60. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS et al: Topical 0,1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus. *J Am Anim Hosp Assoc* 40:29-41, 2004.
61. Scott DW, Walton DK, Slater MR et al: Immune-mediated dermatoses in domestic animals: ten years after – Part I. *Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 9:425-35, 1987.
62. Mueller RS, Krebs I, Power HT et al: Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 42:189-96, 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.**

Dal 1° gennaio al 30 giugno 2010 sono state inviate n. 37 newsletter per un totale di n. 392 inserzioni.

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/>

 **VET-EXCHANGE**
IL MERCATO ITALIANO DELLE ATTREZZATURE
PROFESSIONALI VETERINARIE
Servizio on-line dell'A.N.M.V.I.