

Eziopatogenesi e aspetti clinici del lupus eritematoso cutaneo nel cane



Il lupus eritematoso cutaneo (LEC) è una malattia autoimmune, cronica-ricorrente, che può manifestarsi come unica condizione o come parte di una malattia multiorgano, lupus eritematoso sistemico (LES). La patogenesi del LEC è multifattoriale e include la predisposizione genetica, fattori scatenanti ambientali e la perdita della tolleranza immunologica verso autoantigeni che porta all'autoimmunità. Nel cane sono stati descritti quadri clinici diversi (varianti) di LEC dei quali è stata recentemente proposta una nuova classificazione. Saranno revisionate le informazioni disponibili riguardo le cause, i meccanismi patogenetici, il segnalamento e i segni clinici delle varianti di LEC fino ad oggi descritte nel cane, ovvero LEC vescicolare, LEC esfoliativo, LE muco-cutaneo e LEC discoide localizzato e generalizzato.



Michela De Lucia*
Med Vet

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso (LE) è una malattia autoimmune, cronica-ricorrente, caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalle lesioni cutanee, Lupus eritematoso cutaneo (LEC), fino ai segni clinici sistemici riconducibili ad un interessamento multiorgano, Lupus eritematoso sistemico (LES) (Figura 1). La netta distinzione tra la forma cutanea e quella sistemica è in realtà una semplificazione dello spettro di malattia, perché le due forme possono anche coesistere o svilupparsi in successione nello stesso individuo.¹

Nel cane ad esempio sono stati descritti singoli casi di LEC (variante discoide generalizzata e variante bollosa) in soggetti con LES.^{2,5} Inoltre, nei Pointer tedeschi a pelo corto (GSHP) affetti da LEC esfoliativo, il sopraggiungere

di segni clinici extra-cutanei (artropatia, trombocitopenia) è un esempio di come alla forma cutanea possano seguire segni di malattia sistemica.⁶

Recentemente le conoscenze sul LEC nel cane sono state arricchite con la descrizione di nuovi quadri dermatologici ed è stata proposta una nuova classificazione clinica della malattia sulla base delle molteplici similitudini con la controparte umana (Figura 1).⁷ Saranno di seguito discussi gli aspetti eziopatogenetici e le diverse manifestazioni cliniche di LEC nel cane.

Il lupus eritematoso è una malattia caratterizzata da uno spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalle sole lesioni cutanee (LEC) alla presenza di segni sistemici (LES). La forma cutanea e quella sistemica possono anche coesistere o svilupparsi in momenti diversi in uno stesso individuo.

*Medico Veterinario, Specialista in patologia e clinica degli animali d'affezione, Specialista Europeo in Dermatologica (Diplomata ECVD).

San Marco Veterinary Clinic and Laboratory, Via Dell'Industria 3, 35030 Veggiano, Italy

Il LEC è una malattia infiammatoria autoimmune, multifattoriale, determinata dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali.

EZIOPATOGENESI

Il LEC è una malattia infiammatoria autoimmune, multifattoriale, determinata dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali scatenanti (*triggers*). Negli individui malati questa interazione causa la perdita della tolleranza immunologica verso autoantigeni e la comparsa di una risposta autoimmune a sua volta responsabile del danno tissutale e dei segni clinici.⁸⁻⁹

Meccanismi patogenetici

I meccanismi patogenetici in corso di LEC nel cane sono poco noti ma potrebbero riprodurre il modello patogenetico proposto per il LEC dell'uomo, riassumibile in 4 fasi: 1 - fase di induzione, durante la quale un evento scatenante (es. raggi

UV, virus, farmaci) induce la rottura della tolleranza immunologica nei confronti di alcuni autoantigeni (es. proteine nucleari dei cheratinociti), esponendoli all'azione del sistema immunitario innato; 2 - fase di espansione, ovvero presentazione di tali autoantigeni al sistema immunitario adattativo (linfociti T e B) e conseguente risposta autoimmune; 3 - fase del danno tissutale ad opera delle diverse componenti che partecipano alla risposta autoimmune; 4 - fase di perpetuazione del processo patologico (Figura 2).⁸⁻¹⁰

Nell'uomo sono state identificate alcune componenti chiave di ciascuna fase della malattia. Nella fase di induzione, i cheratinociti e le cellule dendritiche plasmocitoidi (cellule specializzate nell'attivazione del sistema immunitario adattativo attraverso la presentazione di antige-

La perdita della tolleranza immunologica verso autoantigeni è un evento cruciale nella patogenesi del LE.

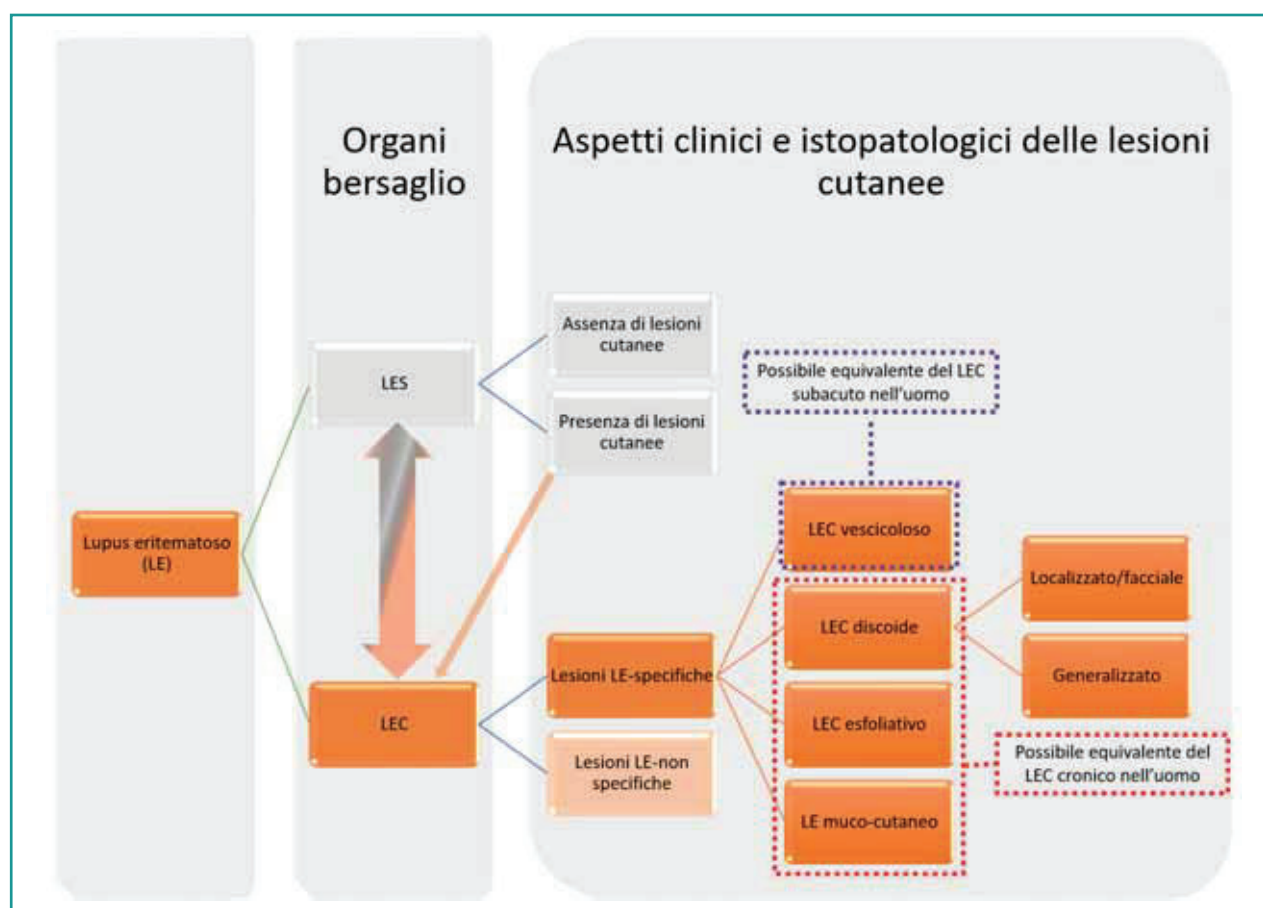


Figura 1 - Classificazione dello spettro di manifestazioni cliniche del lupus eritematoso (LE) e rappresentazione della relazione tra la forma sistemica e quella cutanea. Le lesioni cutanee possono essere l'unica o la principale manifestazione clinica di lupus eritematoso cutaneo (LEC) o presentarsi nel contesto dei segni clinici del lupus eritematoso sistemico (LES). La forma cutanea e quella sistemica possono esistere indipendentemente l'una dall'altra, coesistere o susseguirsi nel tempo in uno stesso individuo (freccie). LEC-lesioni specifiche: lesioni cutanee caratterizzate da un quadro istologico suggestivo di LEC; LEC-lesioni non specifiche: lesioni cutanee con quadro istologico riconducibile anche ad altre malattie.

ni) danno inizio alla cascata di eventi immunologici. I cheratinociti, infatti, esposti all'azione dannosa di un fattore scatenante (es. raggi UV), producono numerose chemochine e citochine pro infiammatorie (IL-1 α , IL1- β , IL-6, TNF α), soprattutto appartenenti al sistema dell'interferone (IFN α , IFN κ , IFN λ). Gli effetti di tali citochine sono molteplici e includono la morte cellulare dei cheratinociti stessi (apoptosi dei cheratinociti), con conseguente produzione ed esposizione di autoantigeni (frammenti cellulari o frammenti di acido nucleico), e l'attivazione del sistema immunitario adattativo.⁸⁻¹⁰ Le cellule dendritiche plasmocitoidi catturano e processano gli autoantigeni, provenienti dai cheratinociti danneggiati, per poi presentarli al sistema immunitario adattativo, attivando così i linfociti T e B. Inoltre, le cellule dendritiche plasmocitoidi, attraverso la produzione di interferone, promuovono il processo infiammatorio.

I cheratinociti, il sistema immunitario innato e quello adattativo sono tre attori chiave della patogenesi del LEC.

Il LEC è caratterizzato da un processo infiammatorio autoimmune diretto contro l'epidermide e la giunzione dermo-epidermica.

I linfociti T e B sono i protagonisti del danno tissutale attraverso l'attività citotossica (linfociti T citotossici) sui cheratinociti, la produzione di autoanticorpi (linfociti B) e la deposizione di complessi autoantigene-autoanticorpo nella cute. Questa reazione autoimmune diretta contro l'epidermide spiega l'aspetto immuno-istopatologico delle lesioni cutanee cosiddette LE-specifiche, consistenti in apoptosi dei cheratinociti basali, dermatite linfocitaria della giunzione dermo-epidermica e deposizione di immunocomplessi (*Lupus band*) lungo la membrana basale.^{8,9}

Per il clinico è essenziale ricordare che la malattia produce primariamente un danno epidermico e della giunzione dermo-epidermica perché questo spiega il tipo di lesioni dermatologiche macroscopicamente visibili (erosioni, vescicole e ulcere causate dal distacco dermo-epidermico) e giustifica la necessità di includere sempre l'epider-

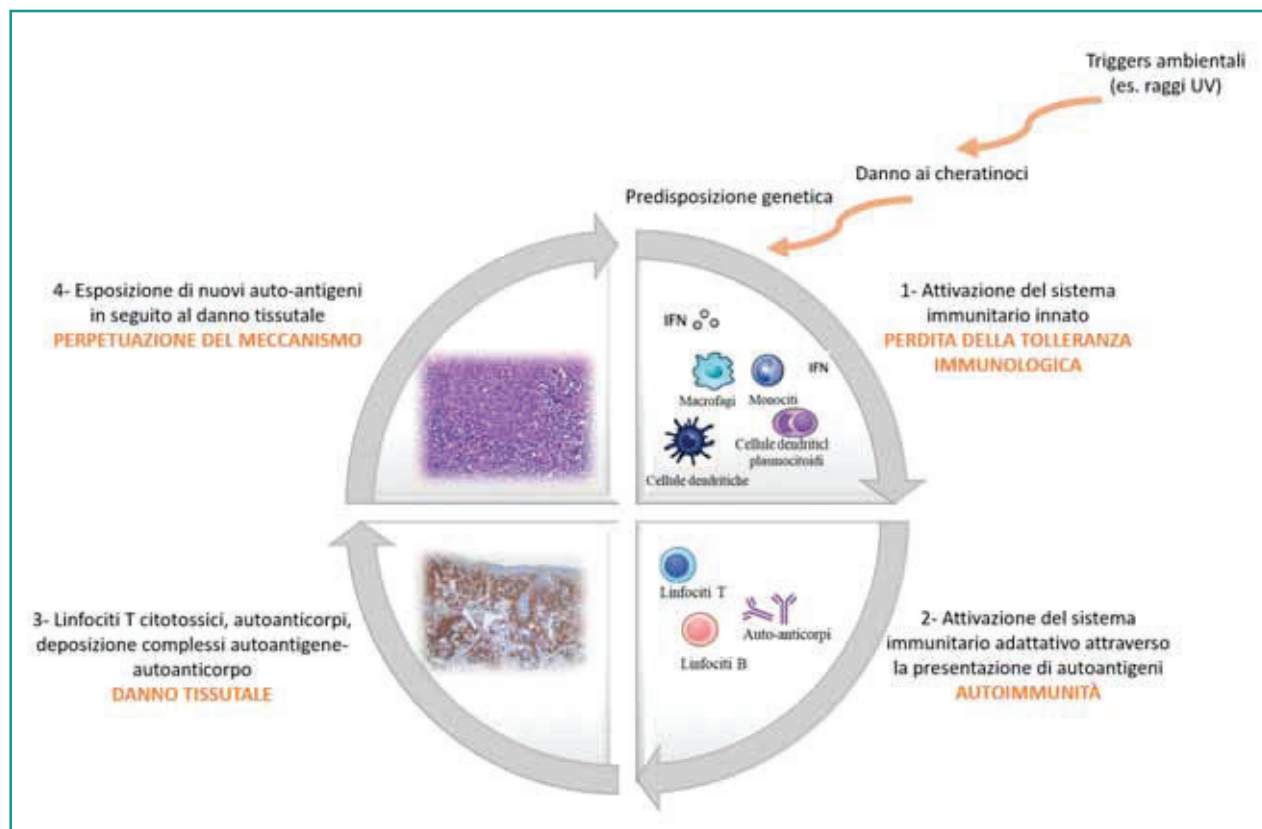


Figura 2 - Rappresentazione schematica del possibile modello patogenetico del LEC. L'immagine raffigura l'interazione tra le componenti del sistema immunitario innato e quello adattativo nella patogenesi del LEC. Le citochine appartenenti al gruppo degli interferoni (IFN) hanno un ruolo predominante nell'orchestrare la risposta immunologica. Il meccanismo è rappresentato come un circolo vizioso in cui i cheratinociti danneggiati vanno incontro a morte esponendo autoantigeni e rilasciando citochine pro-infiammatorie (1) che richiamano e attivano gli elementi del sistema immunitario adattativo (2). L'attivazione immunologica che ne deriva produce il danno tissutale (3) che favorisce l'ulteriore esposizione di autoantigeni (4) e la riattivazione del sistema immunitario innato (1).

mide nei campioni biotici quando si sospetti una delle malattie appartenenti al complesso del LEC.

Nella fase di perpetuazione del processo infiammatorio-autoimmune, i complessi autoantigene-autoanticorpo e i frammenti di RNA e DNA, originati dalla morte cellulare dei cheratinociti, attivano di nuovo il sistema immunitario innato (fase di induzione) alimentando così un circolo vizioso (Figura 2).^{8,9}

Sfortunatamente gli studi volti ad indagare la patogenesi delle lesioni nel LEC del cane sono ancora limitati ma sono disponibili dati che suggeriscono l'analogia con alcuni dei meccanismi patogenetici descritti nell'uomo. In particolare, sono stati proposti nel cane 1- la rilevanza dell'esposizione ai raggi UV in soggetti (razze) geneticamente predisposti; 2- il possibile ruolo predominante delle citochine appartenenti al sistema dell'interferone; 3- la risposta infiammatoria cellulare dominata dalle cellule dendritiche dermiche CD1 positive e dai linfociti T (prevalentemente linfociti T alpha-beta) e 4- la produzione di autoanticorpi diretti contro l'epidermide.¹¹⁻¹⁷

Di seguito saranno discusse la predisposizione genetica e il ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi del LEC, comparando le conoscenze disponibili nell'uomo con quanto fino ad oggi scoperto nel cane.

I fattori genetici contribuiscono in maniera determinante alla comparsa e progressione della malattia.

Genetica

Nell'uomo la predisposizione genetica sembra essere un fattore determinante per lo sviluppo di LE, come suggerito dalla ricorrenza della malattia in certe linee familiari e in gemelli omozigoti.¹⁸ In particolare al LEC nell'uomo sono state associate numerose mutazioni e variazioni genetiche (polimorfismo genetico) perlopiù inerenti a diversi aspetti dell'attività del sistema immunitario innato e adattativo (produzione e regolazione del INF-1, morte cellulare, presentazione degli antigeni, clearance del DNA danneggiato, produzione anticorpale etc.).^{19,20} Al momento però solo per una variante di LEC, il cosiddetto lupus gelone (*lupus chilblain*), è stata individuata una causa monogenica, ovvero la mutazione del gene *TREX1*.²¹ Tale mutazione è responsabile della deficienza di DNasi citoplasmatica con conseguente accumulo nel citoplasma di singoli filamenti di DNA verso i quali poi è diretta la risposta autoimmune.²¹

Anche per il cane la predisposizione genetica è chiaramente un fattore determinante per lo sviluppo del LEC, come suggerito dal fatto che alcune varianti della malattia ricorrono principalmente o esclusivamente in determinate razze e loro

incroci. È questo il caso del LEC vescicolare nei cani di razza collie o Shetland sheepdog e di quello esfoliativo nei cani di razza GSHP. In particolare per la variante esfoliativa del GSHP, studi di genetica hanno prima stabilito che la malattia viene trasmessa in maniera autosomica recessiva e successivamente hanno permesso di identificare un gene (*UNC93B1*) la cui variante (*UNC93B1:pPro480Thr*) sarebbe responsabile della predisposizione della razza alla malattia.^{22,23} Nei soggetti malati la presenza in omozigosi dell'allele mutato predisporrebbe al meccanismo autoimmune attraverso l'eccessiva attivazione del TLR7, un importante recettore che riconosce i filamenti singoli di RNA nel citoplasma.²³ La variante del gene *UNC93B1* è presente in eterozigosi, oltre che nei cani sani di razza GSHP, anche in quelli appartenenti a due razze che con la prima condividono gli antenati, il Pointer tedesco a pelo lungo e il Magyar vizsla.²³ Questo spiega la possibilità che la malattia possa manifestarsi anche in queste due razze.⁷

Nell'uomo, è nota una maggiore frequenza di LEC nel genere femminile rispetto a quello maschile. Recentemente si è fatta largo l'ipotesi che la maggiore frequenza di LEC nelle donne possa essere legata a fattori genetici, quali ad esempio l'aumentata attività rispetto agli uomini di fattori di trascrizione (VGLL3) che favoriscono l'espressione di geni pro-infiammatori.^{24,25}

Nel cane una possibile differenza nella frequenza di LEC tra maschi e femmine ed eventuali legami con fattori genetici non sono stati indagati, anche se un rischio maggiore per le femmine intere o sterilizzate è stato ipotizzato per la variante muco-cutanea.⁷

Fattori ambientali

I raggi UV (UVB e UVA2) rappresentano il "prototipo" di fattore ambientale in grado di scatenare il LEC nell'uomo. L'esposizione ai raggi UV determina nei cheratinociti la liberazione di radicali liberi o ROS (*reactive oxygen species*) e un danno del DNA cellulare che porta a morte cellulare ed esposizione di autoantigeni (frammenti di acido nucleico) che diventano il bersaglio del sistema immunitario innato e adattativo. Il risultato è una risposta infiammatoria-autoimmune dominata da un'elevata produzione di IFN-1.⁸⁻¹⁰

Il ruolo dei raggi UV nello sviluppo e progressione del LEC è riconosciuto anche per il cane, in particolare per la variante vescicolare.¹⁷ In questa variante le lesioni sono distribuite nelle aree con poco pelo e compaiono o si aggravano con l'esposizione al sole. Al contrario, la pro-

L'esposizione ai raggi UV è l'unico fattore ambientale fino ad oggi correlato con la comparsa di LEC nel cane.

tezione dai raggi UV sembra contribuire al successo terapeutico e alla prevenzione delle recidive della malattia.^{7,26,27} Jackson e collaboratori (2006) hanno dimostrato la presenza di autoanticorpi diretti contro gli antigeni nucleari (*extractable nuclear antigens* o ENA) Ro/SSA e La/SSB in circa la metà dei cani di razza Collie e Shetland sheepdog con LEC vescicolare testati.¹⁷ Questi antigeni nucleari vengono esposti nel citoplasma e sulla superficie cellulare dei cheratinociti in seguito all'azione dei raggi UV e diventano bersaglio di autoanticorpi e linfociti T citotossici.⁸⁻¹⁰

Nell'uomo anche i farmaci (antifungini, antiipertensivi, diuretici, statine, inibitori della pompa protonica, antinfiammatori non steroidei, ACE-inibitori e fluorouracile) possono comportarsi come *trigger* di LEC (soprattutto la forma subacuta e cronica). Alcuni farmaci possono infatti attivare il sistema immunitario direttamente o indirettamente, promuovendo l'esposizione di autoantigeni intracellulari, come ad esempio materiale nucleare.⁸ Più recentemente anche terapie biologiche in grado di modificare direttamente l'azione del sistema immunitario, come gli inibitori del Tumor Necrosis Factor (TNF), sono state associate alla comparsa di lesioni LEC-simili.²⁸

Il ruolo dei farmaci come possibile causa di LEC nel cane è al momento sconosciuto. L'idralazina, un farmaco antiipertensivo che può causare segni clinici di LES nell'uomo, sembra essere in grado di provocare la comparsa di autoanticorpi nel cane non associati però a segni clinici di LE.²⁹ Infine, il ruolo del fumo di sigaretta, fattore di rischio

importante per la malattia nell'uomo, e quello potenziale degli agenti infettivi, rimangono da indagare per il cane.⁸

CLASSIFICAZIONE DEL LEC

Sia nell'uomo che nel cane il LEC può manifestarsi con quadri dermatologici diversi tra loro, alcuni dei quali caratterizzati da lesioni cosiddette LE-specifiche e altri da lesioni LE-non specifiche.^{8,9,30} Le lesioni LE-specifiche vengono definite tali principalmente sulla base delle caratteristiche istologiche (dermatite dell'interfaccia linfocitaria con apoptosi delle cellule basali). Tuttavia anche l'aspetto macroscopico delle lesioni (tipo, configurazione e distribuzione), e l'associazione con altre alterazioni clinico-patologiche (es. anticorpi anti nucleari circolanti) contribuiscono a questa definizione.^{8,30} Nell'uomo i quadri clinici di LEC caratterizzati da lesioni LE-specifiche vengono classificati in sottotipi (acuto, subacuto e cronico) a loro volta suddivisi in varianti (Tabella 1).^{8,30} L'identificazione della variante è rilevante da un pun-

Le manifestazioni cutanee di LE possono essere caratterizzate da lesioni LE-specifiche e lesioni LE-non specifiche. Queste ultime si osservano in individui con LES e hanno caratteristiche macroscopiche e istologiche che non suggeriscono immediatamente il LE perché osservabili anche in altre malattie.

Tabella 1 - Sono riassunti i sottotipi e le varianti di LEC riconosciute nell'uomo (classificazione di Gilliam-Sontheimer). Nell'ultima colonna sono elencate le varianti descritte nel cane e il tentativo di assimilazione con quelle nell'uomo.

Sottotipi di LEC nell'uomo	Varianti di LEC nell'uomo	Aspetti clinici chiave delle diverse varianti nell'uomo	Forme analoghe di LEC nel cane
Acuto (ACLE)	Localizzata	Rash a farfalla	/
	Disseminata	Rash maculopapulare	/
	Bollosa	Bolle subepidermiche	Lupus eritematoso sistemico bolloso ⁵
Subacuto (SCLE)	Anulare	Lesioni circolari	LEC vescicolare (collie e Shetland sheepdog) ^{17,33-36}
	Papulosquamosa	Lesioni eritrosquamose	
	Sindrome di Rowell	Lesioni a bersaglio simil EM	
	Neonatale	Forma dei neonati	/
Cronico (CCLE)	Discoide	Lesioni cicatriziali localizzate o generalizzate	Discoide localizzato e generalizzato ^{2, 11-13, 39, 41-43}
	Iperτροφico	Ipercheratosi diffusa	Esfoliativo del GSHP? ^{6,10,15, 36}
	Chilblain	Lesioni acrali (geloni)	/
	Profondo	Noduli sottocutanei	/
	Mucocutaneo	Placche e ulcere orali	Muco-cutaneo ^{14, 37, 38}

to di vista prognostico perché predittiva della presenza o della futura comparsa di LES.³¹ In generale le varianti con andamento cronico e minore estensione delle lesioni cutanee (es. LEC discoide) sembrano nell'uomo associate ad una minore probabilità di sviluppare LES rispetto alle forme acute. Infatti, la frequenza di LES in corso di LEC acuto (es. rash a farfalla) è molto elevata (90%) mentre appare bassa (<5%) nel caso di LEC cronico (es. variante discoide localizzata).^{31,32} Le lesioni LE-non specifiche rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni, spesso di natura vascolare, che non solo non mostrano le alterazioni istopatologiche caratteristiche delle lesioni LE-specifiche ma vengono comunemente osservate in malattie diverse dal LE (per questo definite "non specifiche"). Le lesioni LE-non specifiche si osservano in individui con LES.^{8,9}

Anche nel cane si riconoscono lesioni LE-specifiche e lesioni LE-non specifiche. Nell'ambito delle lesioni LE-specifiche sono state descritte delle varianti cliniche [LEC vescicolare, LEC esfoliativo, LE muco-cutaneo e LEC discoide (localizzato o generalizzato)], possibili controparte di quelle dell'uomo (Tabella 1), e come queste ultime caratterizzate da una diversa probabilità di essere associate a segni di malattia sistemica.^{3,4,7} Ad esempio i cani di razza GSHP affetti dal LEC esfoliativo presentano invariabilmente nel tempo segni di malattia sistemica (artropatia, trombocitopenia) suggestivi di LES, mentre i cani affetti dalle varianti discoide localizzata (faciale) e muco-cutanea non mostrano di solito segni di

malattia sistemica.⁶

Le lesioni LE-non specifiche si osservano nei cani affetti da LES e possono coinvolgere la cute (30-60%) o il cavo orale (10%).³⁻⁵ Ne sono un esempio l'alopecia, la dermatite desquamativa, le ulcere muco-cutanee, l'ipercheratosi e le ulcere dei cuscinetti digitali, la pannicolite sterile e le dermatiti vescicolo-bollose.³⁻⁵ Al momento le lesioni LE-non specifiche non sono state ben descritte né classificate nel cane, pertanto non saranno ulteriormente discusse.

Di seguito verranno descritti nel dettaglio gli aspetti clinici delle forme di LEC del cane caratterizzate da lesioni LE-specifiche.

ASPETTI CLINICI DELLE DIVERSE FORME DI LEC NEL CANE

Le diverse forme (varianti) di LEC nel cane differiscono tra di loro sotto molteplici punti di vista, inclusi la predilezione per alcune razze e il quadro dermatologico che le caratterizza.

Lupus eritematoso cutaneo vescicolare

La variante vescicolare del LEC è rara ed è stata descritta nei cani, generalmente adulti, di razza Pastore scozzese a pelo lungo (rough collie), Pastore dello Shetland (Shetland sheepdog), Border collie e loro incroci.^{17,33-36} Questa variante di LEC condivide caratteristiche cliniche, istologiche e immunologiche con la forma subacuta di LEC nell'uomo.^{17,35}

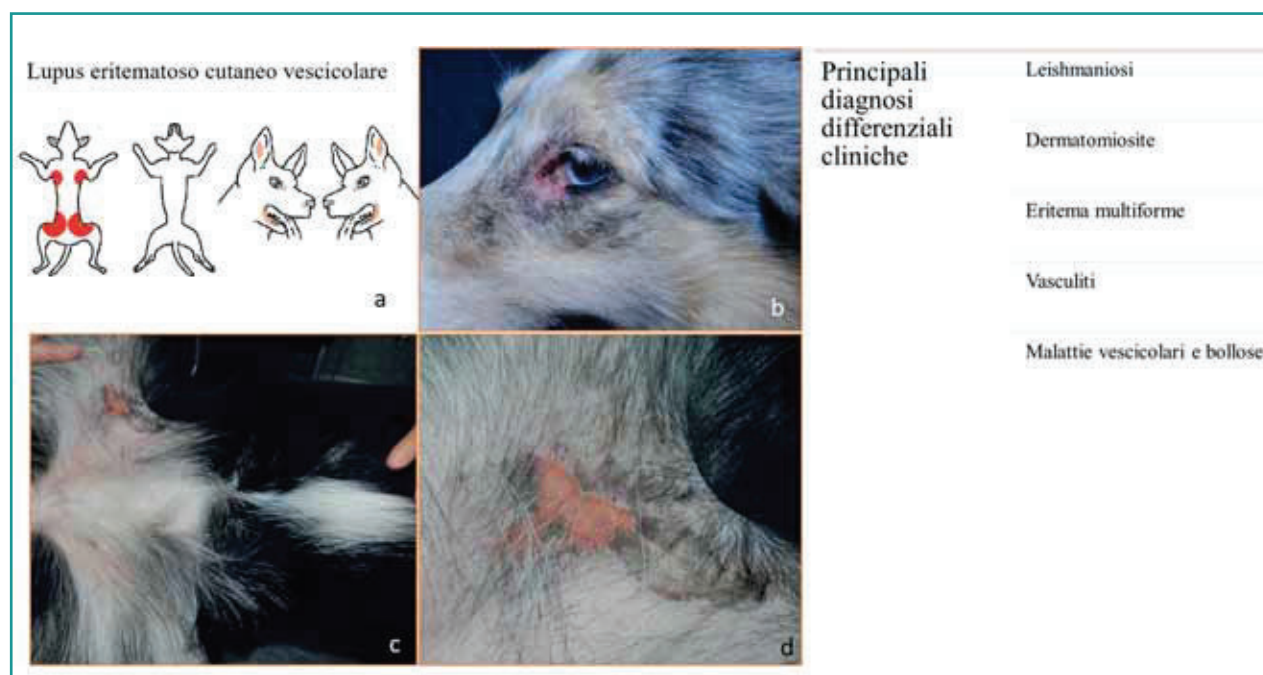


Figura 3 - Lupus eritematoso cutaneo vescicolare. a) Rappresentazione schematica delle aree del corpo più spesso interessate. In rosso le aree dove le lesioni vengono osservate più frequentemente. b-d) Lesioni di moderata gravità in uno Shetland sheepdog affetto da LEC vescicolare. Le lesioni, localizzate nella regione perioculare (b) e inguinale (c e d) sono in fase di risoluzione. Notare la configurazione serpiginosa e i margini netti della lesione inguinale e l'iperpigmentazione residua nelle aree dove erano precedentemente presenti erosioni e ulcere (d).