

SINDROMI PARANEOPLASTICHE CUTANEE: PUNTO D'INCONTRO TRA DERMATOLOGO E ONCOLOGO

LAURA MARCONATO, FRANCESCO ALBANESE, ROSARIA LORENZO

Clinica Veterinaria L'Arca (NA)

Riassunto

Le sindromi paraneoplastiche cutanee sono raramente documentate in medicina veterinaria, mentre sono riportate spesso nell'uomo. Il loro riconoscimento e la diagnosi tempestiva consentono di trattare il tumore sottostante. In questo lavoro si segnalano tre casi di sindromi paraneoplastiche cutanee insolite: la dermatite esfoliativa da timoma in un gatto, l'alopecia da carcinoma pancreatico in un gatto e la necrosi metabolica dell'epidermide da glucagonoma in un cane. Nei casi descritti, la mancanza di un approccio corretto alle lesioni dermatologiche ha ritardato di mesi la diagnosi di tumore riducendo, pertanto, le opzioni terapeutiche e la qualità di vita dei pazienti.

Summary

Cutaneous paraneoplastic syndromes are rarely reported in veterinary medicine, whereas in people they are well documented. Awareness and a rapid diagnosis of these syndromes are essential to treat the underlying tumor. This study presents three cases of uncommon cutaneous paraneoplastic syndromes: exfoliative dermatitis in association with thymoma in one cat, alopecia associated with pancreatic carcinoma in a cat, and metabolic epidermal necrosis associated with glucagon-secreting tumor in a dog. In the cases reported here, the lack of a correct approach delayed the diagnosis of tumour for months, thus worsening prognosis and quality of life.

INTRODUZIONE

I tumori si accompagnano frequentemente a manifestazioni cliniche che non sono secondarie agli effetti locali della neoplasia, bensì ai suoi effetti remoti, spesso maggiori responsabili della sintomatologia del paziente oncologico. Tali condizioni sono definite sindromi paraneoplastiche¹⁻⁵. In alcuni casi le lesioni dermatologiche associate a tali sindromi sono sovrapponibili a molte altre malattie dermatologiche non neoplastiche; ciò può essere fuorviante per il medico veterinario e può indurlo a diagnosi errate. Le principali sindromi paraneoplastiche riconosciute negli animali domestici sono riportate in tabella 1.

Le sindromi paraneoplastiche cutanee sono ben documentate in medicina umana⁶⁻⁹, mentre ci sono poche segnalazioni in medicina veterinaria¹⁰. Spesso i pazienti vengono portati all'attenzione del veterinario per la comparsa di manifestazioni cutanee e non per i sintomi primari del tumore sottostante.

Talvolta la sindrome dermatologica precede la comparsa del tumore pertanto, in questi casi, il suo tempestivo riconoscimento consente di emettere diagnosi precoce e di intervenire sulla neoplasia ancora clinicamente occulta. In altri casi la sindrome dermatologica può essere male interpretata e non correlata alla neoplasia sottostante, ritardando notevolmente la diagnosi.

In questo lavoro segnaliamo tre casi poco frequenti di sindromi paraneoplastiche cutanee.

CASO CLINICO 1

Un gatto comune europeo, femmina, sterilizzata, di 11 anni viene valutato per una grave dermatite non responsiva ad alcun trattamento medico.

Il proprietario riferisce che da circa due mesi il gatto aveva sviluppato scaglie di colore biancastro sui padiglioni auricolari, che si sono diffuse progressivamente su tutto il corpo. Il veterinario referente aveva trattato le lesioni dermatologiche con prodotti antiparassitari locali in formulazione spot-on, senza tuttavia riscontrare alcun miglioramento delle stesse. Il proprietario riferisce che da pochi giorni il gatto è diventato inappetente e poco vivace.

Tabella 1
Principali sindromi paraneoplastiche riconosciute nel cane e nel gatto

Produzione di tumori ectopici	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico Produzione ectopica di ACTH Ipoglicemia paraneoplastica Ipercalcemia maligna Policitemia Sindrome di Zollinger-Ellison
Sindromi ematologiche	Anemia Eritrocitosi Disordini trombotici Trombocitopenia Coagulazione intravasale disseminata Leucocitosi Ipereosinofilia
Sindromi neurologiche	Neuropatia periferica Miastenia gravis Sindrome diencefalica
Sindromi muscolari e articolari	Miosite Poliartrite Osteoartropatia ipertrofica (acropachia)
Sindromi dermatologiche	Alopecia Sindrome da femminilizzazione Dermatite esfoliativa Necrosi metabolica dell'epidermide Atrofia cutanea Necrosi cutanea Dermatofibrosi nodulare Eritema cutaneo Pemfigo paraneoplastico



FIGURA 1 - Dermatite esfoliativa generalizzata.

All'esame clinico si rileva una dermatite desquamativa generalizzata con scaglie secche e molto adese alla cute (Fig. 1); si riscontrano inoltre erosioni su cute delle palpebre (Fig. 2). Il gatto non presenta altri segni sistemici.

Le diagnosi differenziali considerate per questo problema sono: dermatofitosi, demodicosi, reazione a farmaco del gruppo eritema multiforme/necrosi epidermica tossica, linfoma epiteliotropo e sindrome paraneoplastica se-



FIGURA 2 - Lesioni erosive palpebrali.

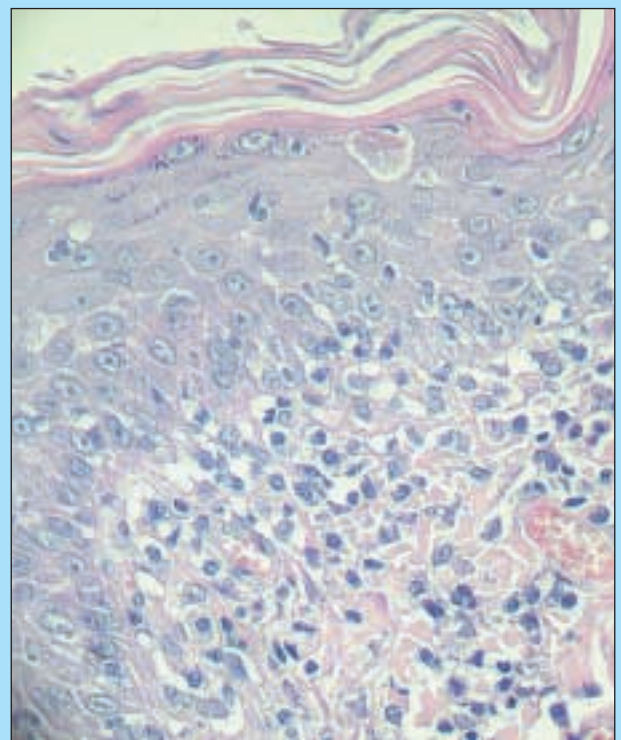


FIGURA 3 - Esame istologico delle lesioni cutanee. È osservabile marcata ipercheratosi ortocheratosica, iperplasia dell'epidermide, degenerazione idropica dello strato basale e presenza di linfociti in corrispondenza della giunzione dermo-epidermica.

condaria a timoma. Sulla base delle diagnosi differenziali si eseguono i seguenti esami: esame con lampada di Wood, esame tricoscopico e raschiato cutaneo che risultano negativi. L'esame citologico del materiale ottenuto per apposizione dalle lesioni erosive permette di osservare rari eritrociti, linfociti maturi e granulociti neutrofili, mentre è negativo per la presenza di blasti linfoidi. Vengono inoltre eseguiti l'esame emocromocitometrico, il pannello ematochimico e l'esame delle urine, che risultano normali.

Per emettere diagnosi conclusiva, viene eseguita una biopsia cutanea, che evidenzia iperplasia dell'epidermide con marcata ipercheratosi ortocheratosica e degenerazione

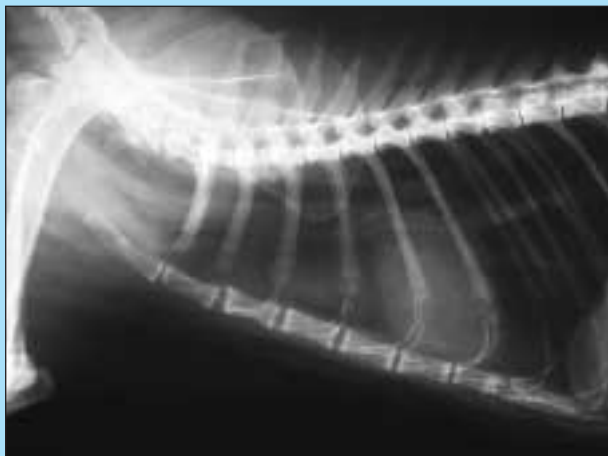


FIGURA 4 - Radiografia del torace in decubito latero-laterale destro. Si noti la massa nel mediastino anteriore.

idropica dello strato basale, apoptosi dei cheratinociti ed infiltrato linfocitario in corrispondenza della giunzione dermo-epidermica (Fig. 3).

Il quadro istopatologico è compatibile con una sindrome paraneoplastica secondaria a timoma e per confermare il sospetto diagnostico viene eseguita una radiografia toracica in decubito latero-laterale destro, che evidenzia una massa nel mediastino anteriore (Fig. 4). L'esame citologico del materiale prelevato dalla massa mediastinica mostra una popolazione cellulare costituita prevalentemente da piccoli linfociti, occasionali blasti linfoidi e mastociti, mentre sono di occasionale riscontro gli aggregati epiteliali.

Complessivamente, il quadro istologico della cute, radiografico del torace e citologico della massa mediastinica sono indicativi di una sindrome paraneoplastica cutanea (dermatite esfoliativa) secondaria a timoma.

In caso di timoma, la terapia d'elezione è chirurgica e consiste nell'asportazione della massa mediastinica. La rimozione della neoplasia primitiva esita nella maggior parte dei casi nella risoluzione della sindrome paraneoplastica cutanea. Il gatto viene sottoposto a timectomia, ma muore in seguito ad una complicanza intraoperatoria.

CASO CLINICO 2

Un gatto femmina, comune europeo, di 11 anni di età, che presenta lesioni dermatologiche alopeciche da quattro mesi, viene riferito al dermatologo.

Dall'anamnesi risulta che il gatto è da poco diventato depresso e anoressico; le lesioni dermatologiche consistono in alopecia simmetrica bilaterale a livello della faccia interna degli avambracci e del torace e in corrispondenza delle aree alopeciche la cute ha un aspetto lucido (Figg. 5-6).

Tra le diagnosi differenziali sono considerate: ipertiroidismo, demodicosi, dermatofitosi e sindrome paraneoplastica secondaria a carcinoma pancreatico.

Vengono eseguiti raschiati cutanei, l'esame tricoscopico e l'esame con lampada di Wood, che risultano tutti negativi. Inoltre, viste le scadenti condizioni generali del soggetto, si eseguono l'esame emocromocitometrico ed il profilo biochimico completo che risultano normali.



FIGURA 5 - Alopecia simmetrica a livello di faccia interna degli avambracci.



FIGURA 6 - Particolare della figura precedente. Si noti l'aspetto lucido della cute.

L'esame ecografico dell'addome permette di evidenziare una massa in sede pancreatica e l'esame citologico di tale massa evidenzia una popolazione di cellule marcatamente atipiche, con numerosi caratteri di malignità citologica, a disposizione pseudo-acinare. Ai fini della stadiazione, si eseguono radiografie del torace nelle tre proiezioni (decubito latero-laterale destro, sinistro e decubito ventrodorsale), che non mostrano alcuna lesione polmonare.

Per confermare il sospetto diagnostico delle lesioni cutanee, si esegue una biopsia cutanea, che mostra un quadro istologico caratterizzato da grave atrofia dei follicoli e degli annessi cutanei, con inconsistente infiltrazione linfocitica perivascolare (Fig. 7). Tale quadro è suggestivo di una sindrome paraneoplastica associata a colangiocarcinoma o adenocarcinoma pancreatico.

Il proprietario rifiuta la laparotomia esplorativa e, dopo 5 giorni dagli accertamenti, sottopone il gatto ad eutanasia per il grave deterioramento delle condizioni generali. In sede autoptica si evidenzia una massa pancreatica; l'esame istologico conferma la diagnosi di carcinoma pancreatico.

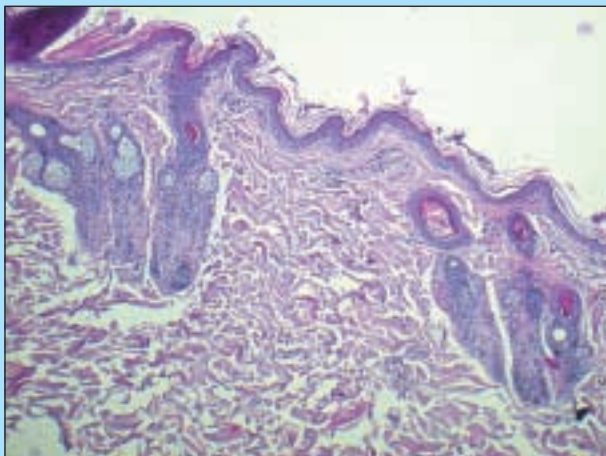


FIGURA 7 - Esame istologico delle lesioni cutanee. Si noti la grave atrofia dei follicoli.

CASO CLINICO 3

Un cane, femmina, meticcio, di 10 anni di età viene portato alla visita per un problema dermatologico; è riferito da un collega che lo segue da diversi mesi per lesioni cutanee multiple non responsive ad alcun trattamento antibiotico. Dall'anamnesi risulta che i problemi perdurano da almeno sei mesi; l'appetito è conservato, ma il cane presenta lieve poliuria e polidipsia, nonché una zoppia intermittente.

All'esame clinico si evidenzia eritema, presenza di croste ed ulcere in corrispondenza delle giunzioni mucocutanee (Figg. 8-10) ed ipercheratosi dei cuscinetti (Fig. 11). Il cane manifesta inoltre modico prurito, soprattutto alle estremità.

Tra le diagnosi differenziali vengono considerate: leishmaniosi, iperadrenocorticismo, pemfigo fogliaceo, lupus eritematoso sistemico, dermatite da alimentazione non bilanciata (generic food dermatosis), necrosi metabolica dell'epidermide, linfoma epiteliotropo ed eritema multiforme.

Vengono richiesti l'esame emocromocitometrico ed un profilo biochimico completo che mostrano innalzamento degli enzimi epatici e della fosfatasi alcalina, lieve ipoalbuminemia e lieve iperglicemia. L'esame delle urine evidenzia glicosuria.

L'esame citologico delle lesioni cutanee mostra una popolazione cellulare costituita essenzialmente da cheratinociti nucleati e nei prelievi eseguiti dagli spazi interdigitali si osserva la presenza di numerosi lieviti (*Malassezia pachydermatis*) e batteri coccoidi fagocitati da granulociti neutrofili. Considerata l'elevata prevalenza di leishmaniosi in territorio campano si effettua anche l'esame citologico dei linfonodi e del midollo, che risultano entrambi negativi per la ricerca del parassita.

Si esegue inoltre un'ecografia addominale, che evidenzia una massa pancreatica e lesioni diffuse del parenchima epatico. L'ago-aspirato ecoguidato della massa pancreatica evidenzia una popolazione costituita essenzialmente da nuclei nudi di varie dimensioni; il quadro citologico è compatibile con una neoplasia endocrina o neuro-endocrina (Fig. 12).

Le radiografie del torace nelle tre proiezioni (decubito latero-laterale destro, sinistro e decubito ventrodorsale), eseguite ai fini della stadiazione, non mostrano alcuna lesione polmonare.



FIGURA 8 - Lesioni ulcerativo-crostate delle palpebre e delle giunzioni mucocutanee.



FIGURA 9 - Lesione ulcerativo-crosta palpebrale.



FIGURA 10 - Lesioni ulcerativo-crostate delle giunzioni mucocutanee.



FIGURA 11 - Ipercheratosi dei cuscinetti plantari.

L'esame istologico delle lesioni cutanee evidenzia iperplasia dei cheratinociti basali, marcata degenerazione vacuolare dello strato intermedio dell'epidermide e ipercheratosi paracheratosica superficiale (Fig. 13). Tale quadro è altamente suggestivo di necrosi metabolica dell'epidermide.

Dal momento che nei soggetti con questa condizione la prognosi è infausta, si opta per una terapia medica palliativa con amoxicillina-clavulanico (25 mg/kg bid) per controllare la piodermite, e con clorexidina al 4% ad uso topico per il trattamento dell'infezione da lieviti; inoltre si consiglia di alimentare il cane con una dieta supplementata con tuorlo d'uovo, zinco ed acidi grassi essenziali. Nonostante un iniziale miglioramento, le condizioni cliniche del cane peggiorano rapidamente ed il proprietario richiede l'eutanasia. In sede autoptica si evidenziano una massa pancreatica e numerose lesioni diffuse epatiche; l'esame istologico conferma la diagnosi di tumore pancreatico endocrino con metastasi epatiche. La positività al glucagone delle cellule neoplastiche non viene valutata.

DISCUSSIONE

Il tempestivo riconoscimento di una sindrome paraneoplastica segnala precocemente al clinico la presenza di un tumore occulto; viceversa, la mancata familiarità con queste manifestazioni cliniche può ritardare la diagnosi ed il trattamento del tumore sottostante.

Tipicamente le sindromi paraneoplastiche hanno un'evoluzione parallela a quella del tumore: si risolvono se il tumore primitivo è rimosso, si ripresentano se il tumore recidiva o metastatizza. L'identificazione di una sindrome paraneoplastica è particolarmente utile, se questa precede la comparsa del tumore.

I meccanismi che portano alla manifestazione delle sindromi paraneoplastiche sono in parte ancora sconosciuti; tuttavia, negli ultimi anni, la patogenesi di alcune di esse è diventata più chiara, come la produzione di sostanze metabolicamente attive da parte del tumore oppure la deplezione di ormoni o sostanze ormone-simili.

In medicina umana le sindromi paraneoplastiche cutanee sono ben documentate e numerose⁶⁻⁹; tra le più importanti,

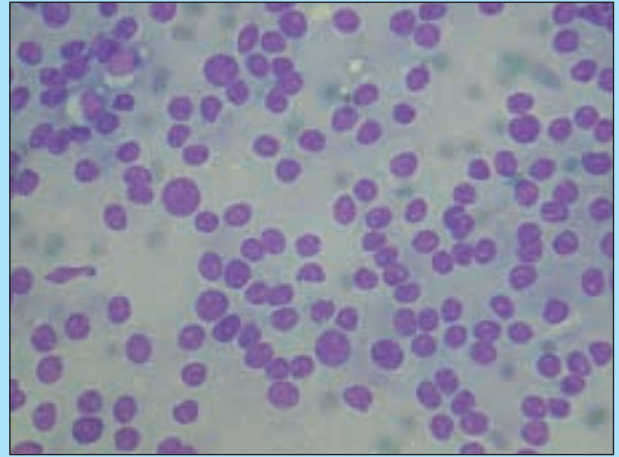


FIGURA 12 - Esame citologico ecoguidato della massa pancreatica. Il campione è ben cellulare ed è costituito unicamente da nuclei nudi di diverse dimensioni.



FIGURA 13 - Esame istologico delle lesioni cutanee. Si noti il caratteristico aspetto "a bandiera francese".

si ricordano l'*acanthosis nigricans* secondaria a linfoma e adenocarcinoma gastrico, l'ipertricosi o lanuginosi acquisita secondaria a carcinoma uroteliale, adenocarcinoma polmonare, mammario o intestinale, l'eritroderma da linfoma, il pioderma gangrenoso secondario a disordini mieloproliferativi, mieloma multiplo o linfoma, le eruzioni bollose da linfoma, l'alopecia o l'ittiosi secondaria a linfoma di Hodgkin, l'irsutismo secondario a tumori surrenalici od ovarici.

Le sindromi paraneoplastiche cutanee sono invece riportate e documentate con minor frequenza in medicina veterinaria: si ricordano l'alopecia nei gatti con colangiocarcinoma o adenocarcinoma pancreatico¹¹⁻¹⁴ o nelle cagne

con neoplasie ovariche funzionali¹⁵, la sindrome da femminilizzazione nei cani con sertolioma¹⁶⁻¹⁸, la necrosi metabolica dell'epidermide, descritta nei cani con glucagonoma¹⁹⁻²⁴ e riportata in un gatto con carcinoma pancreatico²⁵, la dermatite esfoliativa nei gatti con timoma²⁶⁻²⁹, la necrosi cutanea nel linfoma o mieloma multiplo³⁰, la dermatofibrosi nodulare nei cani con adenocarcinoma o adenoma cistico renale³¹⁻³³, il pemfigo paraneoplastico descritto in un cane con linfoma timico³⁴ e in un cane con sarcoma splenico³⁵, l'eritema cutaneo generalizzato nei cani con feocromocitoma³⁶ e l'eritema localizzato o segno di Darier nei cani con mastocitoma³⁷.

In questo lavoro segnaliamo tre sindromi paraneoplastiche cutanee che non sono state prontamente riconosciute ma, al contrario, trattate come lesioni cutanee primarie, ritardando la diagnosi di neoplasia e peggiorando notevolmente la prognosi dei pazienti.

La dermatite esfoliativa da timoma è una rara sindrome paraneoplastica riconosciuta nella specie felina e recentemente segnalata in un coniglio³⁸. In genere sono interessati i gatti anziani o, più raramente, soggetti di media età. Le lesioni dermatologiche sono caratterizzate dalla formazione di scaglie biancastre che iniziano sui padiglioni auricolari e sulla testa per poi diffondersi²⁶⁻²⁹ al resto della superficie cutanea e talvolta ai cuscinetti plantari. La biopsia delle lesioni cutanee evidenzia iperplasia dell'epidermide con marcata ipercheratosi, degenerazione idropica dello strato basale e un infiltrato linfocitario in corrispondenza della giunzione tra derma ed epidermide.

I sintomi respiratori secondari alla presenza del timoma possono comparire soltanto in un secondo momento; il riconoscimento della dermatite esfoliativa è quindi cruciale per emettere diagnosi di timoma e per intervenire chirurgicamente.

Nel caso da noi descritto, il gatto presentava lesioni cutanee da due mesi, mentre non aveva alcun sintomo respiratorio. Non appena emessa diagnosi, il paziente veniva sottoposto a chirurgia, ma, a seguito di una complicanza anestesiológica, non superava l'intervento.

L'alopecia secondaria a carcinoma pancreatico è descritta solo nella specie felina¹¹⁻¹⁴; l'alopecia compare improvvisamente e può interessare, oltre ad arti e torace, anche la parte ventrale del collo, l'addome, i cuscinetti plantari ed il perineo. I peli si estirpano con facilità e la cute appare lucida e sottile, ma non fragile. In genere non c'è prurito, ma le infezioni secondarie a *Malassezia* spp. e l'infestazione da pulci possono complicare le lesioni e favorirne l'insorgenza. L'esame istologico delle lesioni cutanee è caratteristico ed evidenzia una grave atrofia dell'epidermide e degli annessi cutanei. L'ecografia addominale a volte è molto utile per emettere la diagnosi, perché consente di visualizzare la massa pancreatica e prelevare dei campioni per la valutazione citologica, tuttavia a volte è necessaria la laparotomia esplorativa.

La terapia d'elezione consiste nell'asportazione chirurgica della neoplasia, anche se il più delle volte il tumore appare avanzato e pertanto inoperabile. Appare dunque ovvio come una diagnosi precoce possa migliorare la prognosi di questi pazienti.

Nel caso descritto, l'alopecia era presente da quattro mesi, ma solo ultimamente erano comparsi sintomi di malessere generale, come depressione, inappetenza ed anoressia. Ecograficamente si era evidenziata una massa in se-

de pancreatica e la citologia ecoguidata aveva consentito di visualizzare cellule di probabile origine neoplastica. In sede autoptica si confermava l'origine dell'alopecia.

La necrosi metabolica dell'epidermide (NME) o dermatite necrolitica superficiale o eritema migratorio necrolitico è una sindrome paraneoplastica che nell'uomo è solitamente associata a neoplasie secernenti glucagone a partenza dalle cellule alfa-pancreatiche (glucagonoma) in associazione a diabete mellito³⁹, oppure ad un tumore neuroendocrino gastroenterico funzionale. Nel cane e nel gatto tale sindrome si associa, nella maggior parte dei casi, ad epatopatie di natura non neoplastica (tra cui la cirrosi e le epatiti croniche da accumulo di rame, anticonvulsivanti o micotossine), prendendo nome di sindrome epatocutanea⁴⁰⁻⁴⁴. La NME secondaria a glucagonoma è solo sporadicamente descritta in medicina veterinaria¹⁹⁻²⁵.

Clinicamente si osservano lesioni eritematose ed ulcerativo-crostose che interessano le giunzioni muco-cutanee (palpebre, labbra, genitali ed area perianale) ed ipercheratosi dei punti di pressione, dei cuscinetti plantari e lesioni allo scroto. All'origine delle lesioni cutanee sembra esservi la secrezione eccessiva di glucagone o altri peptidi ormonali prodotti dalle cellule alfa-pancreatiche neoplastiche, che favorirebbero il catabolismo proteico e dunque l'ipoadminoacidemia, determinando a livello epidermico la necrosi secondaria dei cheratinociti.

Nell'uomo le lesioni cutanee precedono la diagnosi di glucagonoma di circa 6-8 anni, pertanto è possibile intervenire precocemente sul tumore primitivo³⁹. Nel caso descritto, le lesioni cutanee erano presenti da almeno sei mesi, ma al momento della diagnosi il glucagonoma aveva già metastatizzato diffusamente al fegato. Un riconoscimento più rapido avrebbe potuto migliorare la prognosi del cane.

L'esame istologico delle lesioni cutanee è patognomonico di NME: nei preparati l'epidermide assume una caratteristica tintoriale peculiare, ovvero rossa negli strati superficiali (ipercheratosi paracheratosica), bianca negli strati intermedi (degenerazione vacuolare) e blu in quelli profondi (iperplasia dei cheratinociti basali).

I soggetti con glucagonoma sono tipicamente sintomatici al momento della diagnosi: sono riportati sintomi di malessere generale, inappetenza, anoressia e dimagrimento, quest'ultimo secondario ai noti effetti catabolici del glucagone. Gli esami laboratoristici mostrano in genere anemia, ipoadminoacidemia, ipocolesterolemia, iperglicemia e glicosuria. I dati di laboratorio riflettono l'attività del glucagone, che stimola la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi e la secrezione di insulina.

L'ecografia addominale in alcuni casi consente di visualizzare la massa pancreatica e di prelevare dei campioni per la valutazione citologica, ma spesso è necessaria la laparotomia esplorativa. Si ricorda che anche nel cane, seppur raramente, il glucagonoma può prendere origine dal tratto gastroenterico, che deve pertanto essere ispezionato con attenzione.

La terapia d'elezione consiste nell'asportazione del tumore, che coincide con il miglioramento fino alla risoluzione delle lesioni cutanee. Il cane descritto presentava metastasi diffuse al momento della diagnosi, pertanto veniva sottoposto unicamente a terapia medica palliativa. In sede autoptica si visualizzavano una massa pancreatica e lesioni epatiche diffuse e l'esame istologico confermava un tumore neuroendocrino a partenza dalle cellule alfa-pan-

creative. Nel caso descritto, la diagnosi di glucagonoma non è stata confermata con tecniche di immunohistochimica, tuttavia il quadro clinico, ecografico ed istologico delle lesioni cutanee, del pancreas e del fegato erano altamente compatibili con questa malattia.

Nei tre casi descritti la diagnosi di neoplasia non è stata tempestiva. La mancanza di un approccio corretto alle lesioni dermatologiche ha ritardato di mesi la diagnosi di tumore riducendo, pertanto, le opzioni terapeutiche e la qualità di vita dei pazienti.

Concludendo, la diagnosi di una sindrome paraneoplastica cutanea offre al clinico la possibilità di poter intervenire precocemente sulla neoplasia primitiva scatenante. La cute è, infatti, immediatamente visibile e facilmente accessibile al prelievo biotico che consente in molti casi al clinico di formulare un fondato sospetto diagnostico del tumore sottostante.

Parole chiave

Sindrome paraneoplastica, dermatite esfoliativa, alopecia, necrosi metabolica epidermide, cane, gatto.

Key words

Paraneoplastic syndrome, exfoliative dermatitis, alopecia, metabolic epidermal necrosis, dog, cat.

Bibliografia

1. Bergman PJ: Paraneoplastic Syndromes. In: Small Animal Clinical Oncology. Ed by SJ Withrow, EG Mac Ewen. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 35-53.
2. Finora K: Common Paraneoplastic Syndromes. Clin Tech Small Anim Pract. 18(2):123-126, 2003.
3. Morrison WB: Paraneoplastic Syndromes and the Tumors that Cause Them. In Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management. Ed by WB Morrison. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1998, pp 763-777.
4. Ogilvie GK: Paraneoplastic Syndromes. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ed by SJ Ettinger, EC Feldman. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 498-506.
5. Ogilvie GK, Moore AS: Paraneoplastic Syndromes. In: Feline Oncology. Ed by GK Ogilvie, AS Moore. Trenton, NJ, Veterinary Learning Systems, 2001, pp 167-189.
6. Sabir S, James WD, Schuchter LM: Cutaneous Manifestations of Cancer. Curr Opin Oncol. 11(2):139-144, 1999.
7. Weiss P, O'Rourke ME: Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. Clin J Oncol Nurs. 4(6):257-262, 2000.
8. Boyce S, Harper J: Paraneoplastic Dermatoses. Dermatol Clin. 20(3):523-532, 2002.
9. Thomas I, Schwartz RA: Cutaneous Paraneoplastic Syndromes: Uncommon Presentations. Clin Dermatol. 23(6):593-600, 2005.
10. Turek MM: Cutaneous Paraneoplastic Syndromes in Dogs and Cats: a Review of the Literature. Vet Dermatol. 14(6):279-296, 2003.
11. Brooks DG, Campbell KL, Dennis JS: Pancreatic Paraneoplastic Alopecia in Three Cats. J Am Anim Hosp Assoc. 30:557-563, 1994.
12. Godfrey DR: A Case of Feline Paraneoplastic Alopecia with Secondary Malassezia-Associated Dermatitis. J Small Anim Pract. 39(8):394-396, 1998.
13. Pascal-Tenorio A, Olivry T, Lee Gross T, et al: Paraneoplastic Alopecia Associated with Internal Malignancies in the Cat. Vet Dermatol. 8:47-52, 1997.
14. Tasker S, Griffon DJ, Nuttall TJ, Hill PB: Resolution of Paraneoplastic Alopecia Following Surgical Removal of a Pancreatic Carcinoma in a Cat. J Small Anim Pract. 40(1):16-19, 1999.

L'otologico di prima scelta

amode.it

MARCHIO REGISTRATO

● **Potente azione antimicotica e battericida su gram + e gram -**

● **Basso rischio di resistenza e non ototossico**

● **Attività acaricida**

● **Azione rapida: remissione dei sintomi in soli 7 giorni**



Via M. Buonarroti, 23
Cologno Monzese - MI

JANSSEN
Divisione della Janssen-Cilag SpA

15. Schmeitzel LP: Sex Hormone-Related and Growth Hormone-Related Alopecias. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 20(6):1579-1601, 1990.
16. Lindberg R, Jonsson OJ, Kasstrom H: Sertoli Cell Tumours Associated with Feminization, Prostatitis and Squamous Metaplasia of the Renal Tubular Epithelium in a Dog. *J Small Anim Pract.* 17(7):451-458, 1976.
17. Edwards DF: Bone Marrow Hypoplasia in a Feminized Dog with a Sertoli Cell Tumor. *JAVMA* 178(5):494-496, 1981.
18. Davis G: A Report on Three Cases of Feminising Syndrome in the Dog. *J S Afr Vet Assoc.* 55(1):33-34, 1984.
19. Gross TL, O'Brien TD, Davies AP, Long RE: Glucagon-Producing Pancreatic Endocrine Tumors in Two Dogs with Superficial Necrolytic Dermatitis. *JAVMA* 197(12):1619-1622, 1990.
20. Bond R, McNeil PE, Evans H, Srebernik N: Metabolic Epidermal Necrosis in Two Dogs with Different Underlying Diseases. *Vet Rec.* 136:466-471, 1995.
21. Torres SM, Caywood DD, O'Brien TD, et al: Resolution of Superficial Necrolytic Dermatitis Following Excision of a Glucagon-Secreting Pancreatic Neoplasm in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 33(4):313-319, 1997.
22. Torres S, Johnson K, McKeever P, Hardy R: Superficial Necrolytic Dermatitis and a Pancreatic Endocrine Tumour in a Dog. *J Small Anim Pract.* 38(6):246-250, 1997.
23. Byrne KP: Metabolic Epidermal Necrosis-Hepatocutaneous Syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 29(6):1337-1355, 1999.
24. Allenspach K, Arnold P, Glaus T, et al: Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumour Associated with Hypoaminoacidaemia and Skin Lesions. *J Small Anim Pract.* 41(9):402-406, 2000.
25. Patel A, Whitbread TJ, McNeil PE: A Case of Metabolic Epidermal Necrosis in a Cat. *Vet Dermatol.* 7:221-226, 1996.
26. Scott DW, Yager JA, Johnson KM: Exfoliative Dermatitis in Association with Thymoma in Three Cats. *Feline Practice* 23:8-13, 1995.
27. Forster-Van Hijfte MA, Curtis CF, White RN: Resolution of Exfoliative Dermatitis and Malassezia Pachydermatis Overgrowth in a Cat after Surgical Thymoma Resection. *J Small Anim Pract.* 38(10): 451-454, 1997.
28. Godfrey DR: Dermatoses and Associated Systemic Signs in a Cat with Thymoma and Recently Treated with an Imidacloprid Preparation. *J Small Anim Pract.* 40(7):333-337, 1999.
29. Rottenberg S, von Tscharner C, Roosje PJ: Thymoma-Associated Exfoliative Dermatitis in Cats. *Vet Pathol.* 41(4):429-433, 2004.
30. Ashley PF, Bowman LA: Symmetric Cutaneous Necrosis of the Hind Feet and Multicentric Follicular Lymphoma in a Cat. *JAVMA* 214(2):211-214, 204, 1999.
31. Cosenza SF, Seely JC: Generalized Nodular Dermatofibrosis and Renal Cystadenocarcinomas in a German Shepherd Dog. *JAVMA* 189(12):1587-1590, 1986.
32. Lium B, Moe L: Hereditary Multifocal Renal Cystadenocarcinomas and Nodular Dermatofibrosis in the German Shepherd Dog: Macroscopic and Histopathologic Changes. *Vet Pathol.* 22(5):447-455, 1985.
33. Moe L, Lium B: Hereditary Multifocal Renal Cystadenocarcinomas and Nodular Dermatofibrosis in 51 German Shepherd Dogs. *J Small Anim Pract.* 38(11):498-505, 1997.
34. Lemmens P, De Bruin A, De Meulemeester J: Paraneoplastic Pemphigus in a Dog. *Vet Dermatol.* 9:127-134, 1998.
35. Elmore SA, Basseches J, Anhalt GJ, et al: Paraneoplastic Pemphigus in a Dog with Splenic Sarcoma. *Vet Pathol.* 42(1):88-91, 2005.
36. Tams TR, Macy DW: Canine Mast Cell Tumors. *Compend Cont Educ Pract Vet.* 27:259-263, 1981.
37. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al: Pheochromocytoma in Dogs: 61 Cases (1984-1995). *JVIM* 11:272-278, 1997.
38. Florizoone K: Thymoma-Associated Exfoliative Dermatitis in a Rabbit. *Vet Dermatol.* 16(4):281-284, 2005.
39. Hashizume T, Kiryu H, Noda K, et al: Glucagonoma Syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 19:377, 1988.
40. Gross TL, Song MD, Havel PJ, Ihrke PJ: Superficial Necrolytic Dermatitis (Necrolytic Migratory Erythema) in Dogs. *Vet Pathol.* 30(1):75-81, 1993.
41. Jacobson LS, Kirberger RM, Nesbit JW: Hepatic Ultrasonography and Pathological Findings in Dogs with Hepatocutaneous Syndrome: New Concepts. *JVIM* 9(6):399-404, 1995.
42. Hill PB, Auxilia ST, Munro E, et al: Resolution of Skin Lesions and Long-Term Survival in a Dog with Superficial Necrolytic Dermatitis and Liver Cirrhosis. *J Small Anim Pract.* 41(11):519-523, 2000.
43. Kimmel SE, Christiansen W, Byrne KP: Clinicopathological, Ultrasonographic, and Histopathological Findings of Superficial Necrolytic Dermatitis with Hepatopathy in a Cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 39(1):23-27, 2003.
44. March PA, Hillier A, Weisbrode SE, et al: Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 Dogs with a History of Phenobarbital Administration (1995-2002). *JVIM* 18(1):65-74, 2004.

PERCHÉ SCEGLIERE VET-MED-LAB?



**...TANTI
ARGOMENTI
PARLANO A
NOSTRO FAVORE!**

Qualità comprovata:
Accreditato secondo la DIN EN
ISO/EN 17025.

Competenza:
Tutte le sezioni sono guidate da
medici veterinari specializzati.

Esperienza:
Presenti da più di 10 anni in Germania,
siamo ora leader in Europa.

Consulenza:
Il nostro servizio di consulenza è lieto
di aiutarvi in ogni vostro dubbio.

LABORATORI PER MEDICI VETERINARI

Vet-Med-Lab

Vet-Med-Lab
Divisione di IDEXX Laboratories Italia s.r.l.
Piazza S. Pio X, 2/1 - 31030 Casier (TV)
Tel. 0422-670651 - Fax: 0422-670680
italia@vetmedlab.com - www.vetmedlab.com