



SOCIETA'
ITALIANA DI
DERMATOLOGIA
VETERINARIA

Cremona, Palazzo Trecchi
17 Aprile 2011

ATTI

**DANNI SOLARI SULLA
CUTE DEL CANE E
DEL GATTO**

SOCIETA' ITALIANA DI DERMATOLOGIA VETERINARIA

17 APRILE 2011
PALAZZO TRECCHI, CREMONA

Sponsor



Bayer HealthCare

La SIDEV e' grata alla SCIVAC per la collaborazione organizzativa

Relatore



CRAIG GRIFFIN

*DVM, Diplomate American College of Veterinary Dermatology Animal Dermatology Clinic & Animal Allergy Specialists
San Diego, California (USA)*

Il Dr. Griffin si è laureato in Medicina Veterinaria presso la Cornell University nel 1977. Ha poi completato un internship in medicina e chirurgia dei piccoli animali presso l'Università del Missouri e un residency in dermatologia veterinaria presso l'Università di Davis, California.

È diplomato all'American College of Veterinary Dermatology dal 1981.

Ha ricevuto il premio "Outstanding Veterinary Dermatologist" della Stanford University nel 1995 e il premio "Award of Excellence" dell'American College of Veterinary Dermatology nel 2001. Dal 1981 il Dr. Griffin lavora come libero professionista nel sud della California e ha fondato le "Animal Dermatology Clinics", cliniche specializzate che si occupano esclusivamente di dermatologia, allergie e otologia. Esistono attualmente quattro cliniche nel sud della California e numerose cliniche satellite nell'ovest degli Stati Uniti. Lo staff è composto da otto diplomati dell'American College of Veterinary Dermatology, tre associati e due resident. Il Dr. Griffin ha pubblicato oltre 45 articoli scientifici e tra i libri, è co-editore di "Current Veterinary Dermatology - The Science and Art of Therapeutics" e co-autore di "Muller & Kirk's Small Animal Dermatology", 5^a e 6^a Edizione.

PROGRAMMA SCIENTIFICO

8.30	Registrazione dei partecipanti
9.00– 9.45	Patogenesi delle malattie dermatologiche foto-indotte
9.45-10.30	Malattie dermatologiche foto-indotte
10.30-11.00	Pausa caffè
11.00-11.45	<i>Presentazione casi clinici</i>
11.45-12.30	<i>Presentazione casi clinici</i>
12.30-14.30	Pausa pranzo e scelta del miglior caso clinico da parte della commissione
14.30-16.00	Malattie dermatologiche foto-aggravate
16.00-16.30	Proclamazione del vincitore per il miglior caso clinico
16.30	Valutazione dell'apprendimento e chiusura dei lavori

INDICE

Patogenesi delle malattie dermatologiche foto-indotte	Pag.6
Malattie dermatologiche foto-indotte	Pag. 10
Malattie dermatologiche foto-aggravate	Pag. 16
Piodermite profonda in un cane con dermatite solare (<i>Franca Galeotti</i>)	Pag. 19
Vicky preferisce l'inverno: un caso clinico di Lupus cutaneo complicato dall'esposizione solare (<i>Patrizia Pandolfi</i>)	Pag. 22
Dermatite solare con evoluzione a carcinoma squamocellulare in un cane (<i>Stefano Borio</i>)	Pag. 25
Dermatite solare in tre cani di razza Dogo argentino (<i>Chiara Caporali, Francesca Messeri</i>)	Pag. 28
Un caso di pemfigo eritematoso e cheratosi attinica (<i>Barbara Petrini</i>)	Pag. 31
Dermatite solare in un American Staffordshire Bull Terrier (<i>Silvia Schiavi</i>)	Pag. 34

PATHOGENESIS OF SUN INDUCED SKIN DISEASE

Craig E Griffin DVM DACVD
Animal Dermatology Clinic, San Diego, Cal, USA
www.animaldermatology.com

Solar radiation has been defined as the emission and diffusion of actinic rays from the sun.[1] Radiation is the transmission of energy by waves and electromagnetic radiation is categorized by the size of the wavelength so that the largest or longest waves are radio waves and as the size of the wave decreases they become microwaves, terahertz radiation, infrared radiation, visible light, ultraviolet (UV) radiation, X-rays, and gamma rays. Radiation has many effects on the skin and classically in medicine we think of the most damaging being related to overexposure to UV radiation. However both visible light and ultraviolet radiation reach and interact with the skin. Visible light is the wavelengths from 400 to 760 nm and each color recognized by the retina is associated with a specific wavelength. The overexposure to UV radiation though is what creates most negative effects including: sunburn, keratosis, skin cancer, accelerated aging, some lesions associated with photosensitivity, immune suppression and autoimmunity.[1-3] Even without overexposure solar radiation has significant effects on the skin, both the epidermal and dermal layers and causes many changes.

UV radiation encompasses the range of wavelengths of 200 to 400 nm. It is divided into UVA (320 to 400 nm) UVB (290 to 320 nm) and UVC (200 to 290 nm). UVC is strongly absorbed by DNA and lethal to most viable cells and these wavelengths are used to sterilize air and water. UVC also kills epidermal cells and fortunately our atmosphere filters or removes almost all UVC radiation and roughly 90% of the UVB, though this is impacted by geographic location and time of day. Typically what is considered the most damaging UV radiation is UVB, also called the sunburn spectrum as UVB is most responsible for sun burn. UVB has much more energy than UVA but it also does not penetrate the skin, due to its shorter wavelength, and mainly is absorbed in the epidermis. UVB is filtered by glass but visible light and UVA is not. UVA has been subdivided into UVA1 400-340 and UVA2 340-320 which is important considering that sunscreen ingredients may only block UVA 2 and not UVA 1 yet can be labeled UVA protective. (Table 1) This is somewhat accepted as most damage is from UVA 2. Most of what the skin is exposed to is UVA as it makes up about 95% of the UV radiation that reaches the earth. UVA penetrates deeper into the dermis of the skin because it has the longer wavelength. It is now apparent UVA also causes significant pathology in the skin though it is not as important in the production of sunburn and skin

cancer. When UV light hits the skin it is either reflected, absorbed by chromophores or transmitted through the skin with energy being absorbed along the way.

Dogs and cats are very different from humans in that the main protection for most of the body from UVR is the haircoat. Even short coated breeds have enough hair that most UVR does not reach the skin in most body sites. In areas with a thin or no haircoat then similar to humans melanin is important to protect the skin from solar damage. Melanin is the skin's primary chromophore and absorbs both visible and UV radiation and is present in the epidermis. In humans melanin content and pattern in the skin is important in protecting the skin from solar damage it is not the only mechanism as humans with vitiligo (lack of melanin) still vary in their susceptibility to solar damage. The ability of the skin to repair solar damage is also critical. When radiation interacts with chromophores the energy is absorbed or transferred to the molecule, now with more energy it goes into an excited state and this is temporary as the molecule can emit light or heat and go back to ground state or undergo a chemical reaction and form a photoproduct. The major skin chromophores for UVB are DNA, urocanic acid, and aromatic amino acids.[3-5] DNA absorbs mainly UVB but also some UVA and the pyrimidine bases, cytosine and thymine are most affected. When they absorb energy they may bind to each other instead of across the DNA molecule, this results in formation of dipyrimidine lesions. Another inappropriate binding is the 4 member cyclobutane pyrimidine dimers (CPD's). A characteristic mutation of solar damage is C-T and CC - TT nucleotide base substitutions which are characteristic for solar damage. A gene called tumor suppressor gene p53 is critical for prevention of many tumors but especially squamous and basal cell carcinoma. Mutation in this gene also occurs in association with C-T and CC-TT. The mutated form p53 is present in over 90% of squamous cell carcinoma and 75% of actinic keratosis. These changes are important in the long term development of solar induced skin cancers. Another method of UVR damage is from production of free radicals and oxidation products. Actually it is believed that the most damage occurs from this mechanism.[4] This depletes the natural skin antioxidants that decreasing the ability of skin to prevent oxidative damage from a variety of reactive oxygen species (ROS). The depletion in these antioxidants is also associated with immunosuppression and skin cancer formation. This mechanism is also involved in indirectly damaging DNA and is believed to be an important mechanism in the induction of melanomas in humans. Acute reactions also occur with excessive UVR stimulating keratinocytes, melanocytes and endothelial cells which also is believed to primarily relate to generation of ROS. These cells are activated and they produce and release cytokines, neuropeptides, prostaglandins and nitric oxide. As a result of these and other mechanisms the skin immune system is adversely affected by UVR and in particular the Th1 cytokine response with a marked reduction in cell mediated immunity.

UVR induces depletion in epidermal langerhans cells and dermal Th1 and an influx in IL 10 secreting macrophages.[2] These effects on the immune system may impact cancer formation as well as skin infections. In addition the induction of sunburn cells which are damaged keratinocytes that are induced to become apoptotic because they are mutated result in nuclear antigens being presented to the cell surface.[2] Normally this process occurs without autoimmunity developing. However in some situations this is thought to lead to development of autoimmunity, especially systemic lupus erythematosus as the autoantigens expressed on keratinocytes are the ones that lupus patients develop autoantibodies against.

Photosensitizers are also important in the effects of UV and visible light on the skin. Photosensitizers are chemicals that reach the skin topically or systemically and absorb light energy and release it or cause chemical reactions in the skin thus making the individual more sensitive to light. This sensitivity can result in phototoxic reactions which occur in all individuals or photoallergic reactions that occur only in sensitized individuals. Phototoxic drug reactions are important in humans though are not described in dogs. Drugs known to be potent phototoxic sensitizers include, tetracyclines, doxycycline, fluoroquinolones and NSAIDs.

Table 1 Sunscreen active ingredients

Chemical name	What is blocked
Aminobenzoic acid (PABA)	UVB
Avobenzone	UVA1
Cinoxate	UVB
Dioxybenzone	UVB, UVA2
Ecamsule (Mexoryl SX)	UVA2
Ensulizole (Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid)	UVB
Homosalate	UVB
Meradimate (Menthyl Anthranilate)	UVA2
Octocrylene	UVB

Octinoxate (Octyl Methoxycinnamate)	UVB
Octisalate (Octyl Salicylate)	UVB
Oxybenzone	UVB, UVA2
Padimate O	UVB
Sulisobenzone	UVB, UVA2
Trolamine Salicylate	UVB
Titanium Dioxide (Nano particles)	UVB, UVA2
Zinc Oxide (Nano particles)	UVB,UVA2, UVA1

References

1. Mosby's Medical Dictionary. 8th ed. 2008: Elsevier.
2. Maverakis, E., et al., Light, including ultraviolet. *J Autoimmun*, 2010. **34**(3): p. J247-57.
3. Marrot, L. and J.R. Meunier, Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol*, 2008. **58**(5 Suppl 2): p. S139-48.
4. Young, A.R. and S.L. Walker, Acute and chronic effects of ultraviolet radiation on the skin, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, K. Wolff, et al., Editors. 2008, McGraw-Hill: San Francisco. p. 809-815.
5. Rigel, D.S., Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2008. **58**(5 Suppl 2): p. S129-32.

SUN INDUCED SKIN DISEASE SOLAR DERMATITIS COMPLEX

Craig E Griffin DVM DACVD
Animal Dermatology Clinic, San Diego, Cal, USA
www.animaldermatology.com

In general all solar induced skin disease has a typical pattern of involvement. Since the haircoat protects the skin from UVR lesions most commonly lesions are seen on the pinna apex or margins, nose and eyelids. In dogs, especially short coated breeds then the abdomen, groin, medial thighs and axilla are commonly involved. Since melanin is also protective solar disease occurs more in white skinned areas and therefore piebald breeds Solar lesions are more frequent in regions with greater UV light. These are areas of lower latitude, higher altitude and semi arid environments. Two main syndromes have been seen in dogs and cats related to solar exposure, certain skin tumors and solar dermatitis.

Neoplasia

The classic sun induced disease described in dogs and cats is actinic keratosis. These are epithelial plaques or papillated lesions that develop in non pigmented skin and lightly haired skin exposed to ultraviolet light. They can occur singly or as multiple lesions and often have a rough surface. The lesions may be lightly red to brown color and have a scaly surface. These lesions in dogs and cats have been associated with mutations in p53 gene and are most often found in areas of solar dermatitis. These lesions are also referred to as a form of squamous cell carcinoma in situ though not all lesions will go on to become actual squamous cell carcinoma.[1] The difference is that squamous cell carcinoma invade the dermis and pass beyond the basement membrane zone while actinic keratosis or carcinoma in situ are confined to the epithelial compartment of the skin.

Squamous cell carcinoma is the skin tumor most often induced by chronic UVR exposure. Generally these lesions arise from actinic keratosis that progress to carcinoma in situ then squamous cell carcinoma. The relationship between solar exposure, solar dermatitis and tumor development is well supported in dogs by several studies. One notable study evaluated the combination of solar and low level ionizing radiation in a lifespan study of 991 beagle dogs in Colorado housed outdoors.[2] Solar dermatitis was diagnosed in 36.6% of the dogs and 175 cutaneous tumors (hemangiomas, hemangiosarcomas, or squamous cell carcinomas) were found. There was a highly significant difference with solar dermatitis dogs having 129 tumors but only 46 tumors occurred in dogs without solar dermatitis. Additionally solar dermatitis dogs were more likely to have multiple tumors. It is also interesting that in dogs and cats basal cell carcinoma and melanoma which are

known to be solar induced in people were not reported and are not believed to be solar induced in dogs or cats.[1-3]

Solar induced dermal hemangioma is another cutaneous neoplasia that is believed to result from chronic UVR. However in contrast to actinic keratosis and squamous cell carcinoma this tumor has not been described to be solar induced in humans or cats. It most commonly is seen in dogs with solar dermatitis and because they can look identical to non solar induced hemangioma or hemangiosarcoma it is the presence of other solar lesions that leads the pathologist to make the solar diagnosis histopathologically.[1] It is believed these tumors are a progression from vascular ectasia and histopathologically they may appear as idiopathic hemangioma. However they may also have other features such as atypia of endothelial cells, small and variable vessel size or even solid clusters of neoplastic cells. They clinically act benign even when they have features suggesting hemangiosarcoma.

Solar dermatitis

Feline solar dermatitis is seen in white- or orange-faced cats. It is also described as more prevalent in blue eyed cats. There is no sex predilection and the disease is more frequent and generally more severe in older cats as it is a progressive disease related to duration of sun exposure.[3] The initial lesions start as episodes of sunburn that result in erythema and scaling of the skin. Alopecia also occurs, though the exact mechanism is unknown, and it is associated with dermal sclerosis and edema. As alopecia occurs then the lesions may be worse with sun exposure and spread if the exposed skin is non pigmented. Overtime the erythema becomes persistent even without recent solar exposure, and plaques may form. Scaling becomes more prominent and pruritus may occur. Then areas of ill-defined keratotic papules and plaques develop within the erythematous areas. These plaques are actinic keratosis with epidermal dysplasia present histopathologically. Further progression results in crusting, ulcerations and deformities which most often is associated with squamous cell carcinoma though some crusted lesions may only be carcinoma in situ. Lesions are most commonly found affecting the ear margins, preauricular areas, periocular areas, nose, and lips. The actinic keratosis are preneoplastic and can appear identical to early neoplastic lesions. The disease progresses with more scaling, crusting, and pruritus. Histopathology of solar disease in cats is different from dogs and humans. In cats there is dermal edema, sclerosis, epidermal hyperplasia and irregularity, adnexal atrophy and telangiectasia.[3] Telangiectasia, though seen histopathologically are not described grossly. Cats do not get solar induced hemangiomas nor the follicular changes seen in some dogs.[1] In contrast to human and canine solar dermatitis feline cases typically do not have a significant dermal inflammatory infiltrate nor solar elastosis. The lack of solar elastosis may

be because cats have less and smaller elastic fibers. Cats also do not have melanocytic changes seen in humans.

Canine solar dermatitis is more variable and present differently than feline solar dermatitis. The syndrome seen in dogs chronically exposed to UVR is associated with a combination and wider variety of lesions. The lesions are most often seen in white skinned dogs with short haircoats. American Staffordshire terriers, Bull terriers, Dalmations, whippets, Italian greyhounds, and beagles are most often affected. Similar to the cat eyelids, nose, pinna and muzzle are common sites but relatively less common than cats. In dogs lesions are also seen on the abdomen, groin, flanks and axilla. This at least partly reflects the thin haircoat some dogs have in these regions. But also many dogs have a history of liking to sunbath and often spend time laying in the sun. They may have a preference to lay on one side which results in lesions being more unilateral. The disease may also be seen in other patterns in dogs prone to folliculitis that results in alopecia. The earliest lesions are erythema that is waxing and waning in course. Scaling may be seen in the early or late lesions and can be fine or large flakes. With chronicity the lesions begin to stay erythematous even without recent sun exposure and they become plaques as the dermis is thickening. When the affected areas are adjacent to or contain pigmented skin those areas remain normal thickness which makes the normal skin appear atrophic compared to the adjacent thickened plaques. This is a hallmark feature that when seen is highly suggestive of solar dermatitis. Alopecia may occur as well as follicular hyperkeratosis. The follicular hyperkeratosis can become so prominent that a syndrome of actinic comedones has been described as well as actinic furunculosis.[1] In some dogs this is the predominant feature of the disease and these dogs may not even develop typical actinic keratosis or neoplastic lesions. Why some dogs have his form of solar dermatitis and others the more dysplastic and neoplastic with minimal follicular involvement is not known. In dogs with the follicular form of solar dermatitis then secondary pyoderma as well as sterile granulomatous dermatitis makes management of the disease more difficult. How much immunosuppression contributes to the pyoderma in these cases is not known. Histopathology in dogs with solar dermatitis often shows a lichenoid to perivascular infiltrate often with significant numbers of plasma cells. Dermal laminar fibrosis and elastosis is typically present. Vascular ectasia may be seen. Follicular atrophy and hyperkeratosis is more variable. Solar vasculopathy especially of the nasal solar dermatitis is also reported in dogs.

Diagnosis of solar dermatitis, actinic keratosis

The clinical features are so typical in chronic cases that a clinical diagnosis is often sufficient. To rule out or determine the presence of carcinoma in situ versus squamous cell carcinoma then biopsy and histopathology is required.

Management solar dermatitis complex

Sun avoidance is the first and most essential aspect of treating dogs with solar dermatitis. Optimally the dogs should be kept indoors and completely out of the sun between 9 am and 4 pm, especially between March and October in the Northern Hemisphere. When sun avoidance is not possible then solar suits and sunscreens in areas solar suites do not cover are the next best method of preventing further solar damage. Sun screens are best that contain titanium dioxide and zinc oxide as they are broad spectrum reflective sunscreens. Sun protection factor is a designation that indicates the relative prevention of UVB that the skin is exposed to when a product is applied properly. The number is relative and the higher the number generally the greater the protection but it is a mistake to assume the number relates to number of hours you can stay in the sun without having sun damage or sunburn. Many variable effect the development of sunburn. Though it is recommended to use products with SPF 15 or greater it is likely that should be raised to 30 or greater.[4, 5] Also water resistant is preferable and typically repeat applications during the day are recommended for humans. Therefore emphasis should be placed on physical sun avoidance.

Once a diagnosis of solar dermatitis or actinic induced preneoplastic or neoplastic disease is made then the pet may continue to develop lesions the rest of its life, even if further sun exposure is reduced or eliminated. So counseling regarding this and at least annual or biannual examinations are indicated. Any lesion that is crusted, eroded or ulcerated following effective treatment of secondary pyoderma or yeast should be removed surgically or by laser as most often those lesions will represent neoplastic or pre neoplastic lesions.

Lasers in solar dermatitis

When multiple crusted, eroded or ulcerated lesions are present the CO₂ laser is the most efficient way to remove lots of lesions in a relatively short time. Lesions that seem superficial often will respond to partial thickness laser removal so full thickness skin excisions and resultant suture or staple are not required. In addition hemangiomas are readily vaporized and smaller lesions and prominent telangiectasia usually do not require full thickness ablation. The laser is also may be used to “paint” other areas of solar dermatitis to try and decrease future epithelial tumors. In cats especially nasal squamous cell carcinoma lesions often require nasectomy and by using the laser this is rapid almost bloodless surgery associated with much less post operative pain so that cats can go home the same day and will typically even eat that day.

Medical Management

B-Carotene has been recommended as a treatment for solar derematitis. For cats 25mg daily is recommended and for dogs 30mg q12h then taper to q24h. It is theorized that some effects from this

treatment are due to the antioxidants effects. However it is also known that carotene is a potent chromophore and may protect the skin directly from UVR as well as by antioxidant effects.[6, 7] In humans a wide variety of other antioxidants are used and are now gaining evidence that they help protect the skin from UV damage.[8-11] Their use in the dog is certainly warranted as they often are inexpensive and relatively safe though trials on effect and safety in dogs would be helpful.

Acitretin is a synthetic retinoid that has replaced tretinoin and is generally used at one half the recommended tretinoin dose. Tretinoin at 1mg/kg q12h for 90 days was shown to have benefit in treating solar dermatitis and solar induced skin cancer in dogs.[12] Vitamin A has also anecdotally been recommended for treating solar dermatitis and the maximum dose is 400IU/kg/day. It is certainly less expensive and more readily available than acitretin.

Imiquimod (Aldara--3M Pharmaceuticals) is a member of a relatively new class of drugs referred to as topical immunomodulators and acts by stimulating TOLL like receptor 7 which results in the upregulation of the local immune responses of keratinocytes and other skin immune functioning cells. In humans it has been shown effective for actinic keratosis and may also reverse other photoinduced aging effects on the skin.[13] Additionally it may have some long term benefits. My experience in two cases was not very rewarding.

Managing the pyoderma and foreign body reactions are also critical, especially with cases that have follicular hyperkeratosis and furunculosis. This means appropriate long term antibiotic therapy and use of topical antimicrobials to try and prevent recurrent infections. Additionally systemic glucocorticoids or cyclosporine have been helpful to manage the sterile foreign body reactions. The concern is if they increase the propensity towards neoplastic development and unfortunately information regarding this aspect is lacking at this time.

References

1. Gross, T., et al., *Skin Diseases of the Dog and Cat, Clinical and Histopathologic Diagnosis*. Second ed. 2005, Ames: Blackwell Science.
2. Nikula, K.J., et al., *Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in beagle dogs*. *Radiat Res*, 1992. **129**(1): p. 11-8.
3. Almeida, E.M., et al., *Photodamage in feline skin: clinical and histomorphometric analysis*. *Vet Pathol*, 2008. **45**(3): p. 327-35.
4. Coyner, K., *Diagnosis and Treatment of Solar Dermatitis in Dogs* *Vet Med*, 2007. **102**(8): p. 511-515.
5. Scott, D., W. Miller, and C. Griffin, *Mullers and Kirk's Small Animal Dermatology 6th ed*. 6th ed. 2001, St. Louis: WB Saunders.
6. Bouilly-Gauthier, D., et al., *Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage*. *Br J Dermatol*, 2010. **163**(3): p. 536-43.
7. Polivka, T. and H.A. Frank, *Molecular factors controlling photosynthetic light harvesting by carotenoids*. *Acc Chem Res*, 2010. **43**(8): p. 1125-34.
8. Reeve, V.E., et al., *Mice drinking goji berry juice (*Lycium barbarum*) are protected from UV radiation-induced skin damage via antioxidant pathways*. *Photochem Photobiol Sci*, 2010. **9**(4): p. 601-7.
9. Vostalova, J., A. Zdarilova, and A. Svobodova, *Prunella vulgaris extract and rosmarinic acid prevent UVB-induced DNA damage and oxidative stress in HaCaT keratinocytes*. *Arch Dermatol Res*, 2010. **302**(3): p. 171-81.
10. Shapira, N., *Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies*. *Nutr Rev*, 2010. **68**(2): p. 75-86.
11. Reelfs, O., I.M. Eggleston, and C. Pourzand, *Skin protection against UVA-induced iron damage by multiantioxidants and iron chelating drugs/prodrugs*. *Curr Drug Metab*, 2010. **11**(3): p. 242-9.
12. Marks, S.L., et al., *Clinical evaluation of tretinoin for the treatment of canine solar-induced squamous cell carcinoma and preneoplastic lesions*. *J Am Acad Dermatol*, 1992. **27**(1): p. 11-6.
13. Metcalf, S., et al., *Imiquimod as an antiaging agent*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. **56**(3): p. 422-5.

SUN AGGRAVATED SKIN DISEASE

Craig E Griffin DVM DACVD
Animal Dermatology Clinic, San Diego, Cal, USA
www.animaldermatology.com

Solar dermatitis and solar related neoplasia are the typical diseases associated with chronic UVR exposure but in reality many other disease are affected by actinic radiation. Though most documentation for this is in human medicine and laboratory animal models it is also recognized to some degree in dogs and cats.

In humans all forms of lupus erythematosus are known to be photoaggravated and it is even believed that photo damage to keratinocytes may be a source for the autoimmune response to DNA antibodies that are presented to the immune system on damaged keratinocytes.[1] In veterinary medicine the earliest recognition was likely the role light plays in discoid lupus erythematosus (DLE). This disease in dogs was originally thought to represent forms of nasal solar dermatitis so the relationship to sun exposure was very apparent. It has been described that 50% of dogs with DLE are photoaggravated.[2] It is also believed that SLE in dogs similar to humans is photoinduced or at least photomodulated. Certainly the pattern of lesions of both SLE and DLE is consistent with UV light related disease. Controlling UV exposure can have a dramatic effect on how easy it is to control DLE and in some cases complete sun avoidance may result in resolution of disease.[2]

Pemphigus in humans has several forms and some patients with endemic pemphigus foliaceus are known to feel a burning sensation when exposed to sunlight.[3] Patients with this form of pemphigus foliaceus as well as pemphigus vulgaris were shown to develop acantholytic lesions on exposure to controlled doses of UVB. All patients had their minimal erythema dose determined and then had 4cm² area on the arm free of lesions was exposed to 2MED for four days then the sites were biopsied. About 75% of both pemphigus groups and no control patients developed acantholysis at the site.[4] The role of ultraviolet light inducing disease has also been questioned in dogs with pemphigus foliaceus.[5] There was an in vitro and in vivo study that looked at the effects of UVA and UVB in canine pemphigus erythematosus.[6] In vivo study on one dog showed that UVB and not UVA did induce acantholysis. In vivo they took normal canine keratinocytes cultures and then irradiated with UVA, UVB or not irradiated. The skin cultures were then incubated with fetal calf serum, serum from a dog with pemphigus erythematosus or and normal canine serum. Skin cultured with pemphigus erythematosus serum did show acantholysis

though it was more more intense in the cultures that had been UVB and not UVA irradiated. Certainly when one considers the most typical pattern for the lesions of pemphigus erythematosus and even foliaceus a solar exposure pattern predominates at least in the initial onset of disease.

Another autoimmune disease in humans that may be solar aggravated is bullous pemphigoid.[7-9] Though it has not been proved to be the case in dogs some have anectdotally suggested that sun avoidance may be worthwhile in cases not responding to therapy.

Chronic solar radiation may also have a relationship with papillomavirus in the induction of squamous cell carcinoma in cats.[10] This has been seen in other mammals and one theory is solar damaged skin with papillomavirus may be more likely to develop squamous cell because viral infected keratinocytes may inadequately repair solar damaged keratinocytes.[11] Since solar damaged skin may also become immune suppressed, especially for delayed typer hyersensitivity one may also wonder if that skin is more susceptible to papillomavirus. Pigmented plaques are most commonly seen in the canine solar pattern of the groin and abdomen in sparsely haired areas. Papilloma virus has been seen by the author in solar dermatitis as well.

A form of chronic pruritus has also been associated with sun damaged skin. The syndrome, brachioradial pruritus, is normally seen in more tropical climates though it has also been reported in Sweden.[12, 13] This syrndrome of chronic pruritus is considered due to solar dermatopathy and is poorly responsive to glucocorticoids. Its mechanism is not undertood but it is known that UVR does stimulate nerver endings in the skin to realease neruopeptides some of which are involved in the sensation of itch.[14] How often solar changes may augment pruritus is unknown and this has not yet been described in dogs.

References

1. Maverakis, E., et al., *Light, including ultraviolet*. J Autoimmun, 2010. **34**(3): p. J247-57.
2. Scott, D., W. Miller, and C. Griffin, *Mullers and Kirk's Small Animal Dermatology 6th ed.* 6th ed. 2001, St. Louis: WB Saunders.
3. Diaz, L.A., et al., *Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology*. J Am Acad Dermatol, 1989. **20**: p. 657-669.
4. Reis, V.M., et al., *UVB-induced acantholysis in endemic Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and Pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(4): p. 571-6.
5. Olivry, T., *A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - Superficial pemphigus*. Veterinary Dermatology, 2006. **17**(5): p. 291-305.
6. Iwasaki, T. and Y. Maeda. *The effect of ultraviolet (UV) on the severity of canine pemphigus erythematosus*. in *Proc Annu Memb Meet Am Acad Vet Dermatol Am Coll Vet Dermatol*. 1997.
7. Kayashima, K., et al., *Activation of bullous pemphigoid antigen gene in mouse ear epidermis by ultraviolet radiation*. Cell Biochem Funct, 1998. **16**(2): p. 107-16.
8. Mitsuhashi, Y., et al., *Bullous pemphigoid sera induce bullous-pemphigoid-like lesions in neonatal mice pretreated with a limited dose of ultraviolet B irradiation*. Dermatology, 1994. **189 Suppl 1**: p. 76-81.
9. Pfau, A., et al., *UV-A-provoked localized bullous pemphigoid*. Acta Derm Venereol, 1994. **74**(4): p. 314-6.
10. Munday, J.S., et al., *Amplification of papillomaviral DNA sequences from a high proportion of feline cutaneous in situ and invasive squamous cell carcinomas using a nested polymerase chain reaction*. Vet Dermatol, 2008. **19**(5): p. 259-63.
11. Munday, J.S. and C.G. Knight, *Amplification of feline sarcoid-associated papillomavirus DNA sequences from bovine skin*. Vet Dermatol, 2010.
12. Wallengren, J., *Brachioradial pruritus: A recurrent solar dermatopathy*. J Am Acad Dermatol, 1998. **39**(5): p. 803-806.
13. Yosipovitch, G., A.G. Dawn, and M.W. Greaves, *Pathophysiology and clinical aspects of pruritus*, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, K. Wolff, et al., Editors. 2008, McGraw-Hill: San Francisco. p. 902-911.
14. Young, A.R. and S.L. Walker, *Acute and chronic effects of ultraviolet radiation on the skin*, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, K. Wolff, et al., Editors. 2008, McGraw-Hill: San Francisco. p. 809-815.

PIODERMITE PROFONDA IN UN CANE CON DERMATITE SOLARE

Franca Galeotti
Studio Veterinario Corsi-Galeotti, viale Montegrappa 298/A, Prato

Segnalamento

Clara, cane Dogo argentino, femmina sterilizzata, 6 anni.

Anamnesi

Due anni prima della visita erano comparse papule eritematose, aumentate poi di numero e progredite come noduli, con coinvolgimento del tronco ventrale e laterale. Negli ultimi 6 mesi le lesioni si erano ulcerate. Erano stati eseguiti esami emato-chimici, con risultati compresi negli intervalli di referenza, e il titolo anticorpale anti-*Leishmania* (IFAT) era risultato negativo. Con l'esame batteriologico era stato isolato *Staphylococcus intermedius* e con l'antibiogramma era risultato sensibile a tutti gli antibiotici testati. All'esame istopatologico della biopsia di un nodulo si era osservata una flogosi nodulare piogranulomatosa conseguente a foruncolosi. Il cane era stato trattato con diversi antibiotici tra cui cefazolina 27 mg/Kg, SC ogni 12 ore per 1 settimana, amoxicillina/acido clavulanico 13,8 mg/Kg PO ogni 12 ore per 3 settimane ed enrofloxacin 6,25 mg/Kg PO ogni 24 ore per 10 giorni. Le varie terapie avevano prodotto solo un lieve miglioramento temporaneo.

Quadro clinico (generale e dermatologico)

Il cane era in buone condizioni generali di salute. All'esame dermatologico presentava alopecia multifocale con aspetto lucido e liscio della cute, comedoni, papule, placche, bolle emorragiche e noduli fistolizzati da cui fuoriusciva materiale sieropurulento. Le lesioni coinvolgevano la parte ventrale del tronco, il lato sinistro e soprattutto il lato destro del torace con andamento lineare ed era evidente una netta demarcazione tra la parte dorsale del tronco, integra, e quella ventrale, coinvolta.

Quadro riassuntivo dei problemi

Dermatite papulo-nodulare con fistole, bolle emorragiche, comedoni e alopecia multifocale.

Diagnosi differenziali

Le diagnosi differenziali comprendevano piodermite profonda (da stafilococchi), un'infezione batterica profonda causata da batteri diversi dagli stafilococchi (bacilli, micobatteri, actinomiceti) e demodicosi, micosi e processi infiammatori sterili (pannicolite nodulare, pioderma gangrenoso) con o senza piodermite secondaria. Come possibili condizioni favorevoli la piodermite si consideravano un danno attinico, l'ipotiroidismo e malattie infettive (leishmaniosi, ehrlichiosi).

Esami collaterali

L'esame microscopico di peli e di scarificati cutanei dava esito negativo. L'esame citologico era suggestivo di un'inflammatione piogranulomatosa con alcuni batteri di forma coccoide sia liberi che fagocitati da neutrofili. Venivano inoltre eseguiti dosaggi per gli ormoni tiroidei (TSH, TT₄), che risultavano nell'intervallo di referenza, e ripetuto l'esame istopatologico con biopsie asportate con punch da sedi multiple. Nell'epidermide si osservava la presenza di iperplasia con cheratosi e aree focali di discheratosi dei cheratinociti. Nel derma erano presenti due tipologie di lesione indicative del danno solare: fibrosi ed elastosi. La fibrosi è di tipo laminare subepidermica e si presenta come fasci di collagene ipocellulari separati da un materiale pallido e amorfo. L'elastosi, che indica degenerazione e compattamento delle fibre elastiche nel derma superficiale si mostra con fibre elastiche (normalmente non evidenziabili in condizioni normali con la colorazione E-E) visibili come spesse fibre basofile ad andamento ondulato e di diversa lunghezza (materiale elastotico)^(1,3). Erano inoltre rilevabili focolai confluenti di foruncolosi con rilascio di materiale cheratinico, intensa reazione flogistica e tragitti fistolosi. In altre sedi di evidenziava una fibrosi perifollicolare caratteristica di danno solare (comedoni attinici), in altre fibrosi di tutto il derma (possibile esito cronico di precedente evento infiammatorio).

Diagnosi definitiva

La diagnosi definitiva era di piodermite profonda favorita dall'esposizione ai raggi ultravioletti (foruncolosi attinica).

Terapia ed evoluzione clinica

Venivano prescritti enrofloxacin 5,9 mg/Kg PO ogni 24 ore e lavaggi quotidiani con clorexidina al 2% ⁽⁴⁾. Si raccomandava di tenere il cane al riparo dalla luce solare, facendogli indossare magliette di lycra e confinandolo in casa ⁽²⁾. La piodermite profonda si risolveva dopo 2 mesi di terapia. Al controllo telefonico dopo 1 anno dalla visita il proprietario riferiva che il cane presentava placche alopeciche lucide ed indurite, probabile esito cicatriziale del danno solare, ma non erano più insorte complicazioni batteriche.

Discussione

Nel caso in esame, il segnalamento, cane Dogo argentino, l'anamnesi, abitudine del cane ad esporsi al sole, nonché la localizzazione delle lesioni, portavano a considerare come prima causa delle lesioni la rottura di comedoni attinici con infezione batterica secondaria (foruncolosi attinica)^(1,2,5). L'esame istologico ha potuto confermare tale sospetto per la presenza di fibrosi laminare subepidermica, elastosi e fibrosi periannessiale, lesioni considerate caratteristiche del danno cutaneo attinico^(1,2,3,5). Nella prima biopsia, prelevata dal veterinario referente, le lesioni attiniche erano complicate da una severa foruncolosi, pertanto non determinabili istologicamente, da cui la necessità di eseguire ulteriori esami per chiarire la causa favorente la piodermite profonda.

Bibliografia

- 1) Abramo F, Albanese F, Masserdotti C: Malattie Dermatologiche. Guida alla diagnosi clinica, citopatologica e istologica. Indicazioni terapeutiche. Cane e Gatto. UTET, 1° ed., 2009, 315-317.
- 2) Burrows AK. Canine actinic dermatitis. Proc. WCVD. 2008.
- 3) Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ: Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis, 2TH ed. London : Blackwell Science 2005.
- 4) Guardabassi L & Fondati A. Uso prudente e razionale degli antibiotici nel trattamento delle piodermiti nel cane e nel gatto. Veterinaria 23: 11-22; 2009.
- 5) Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Environmental skin diseases. In Muller & Kirk's Small animal dermatology, 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Company 2001, pp.1073-1080.

VICKY PREFERISCE L'INVERNO: CASO CLINICO DI LUPUS CUTANEO COMPLICATO DALL'ESPOSIZIONE SOLARE.

Patrizia Pandolfi
Jesi (Ancona)

Segnalamento

Vicky cane maschio Pastore Maremmano Abruzzese di anni 8, 30 kg di peso. Vive in giardino con un cane meticcio di 4 anni che non presenta lesioni. Viene alimentato con dieta mista, non è vaccinato e d'estate a scadenza più o meno regolare vengono effettuati trattamenti antiparassitari spot on.

Anamnesi

Da un paio di anni durante l'estate il tartufo che è sempre stato chiaro si screpola e sanguina: durante l'inverno migliora leggermente. Quest'anno la presentazione clinica è più manifesta con fuoriuscita di sangue soprattutto da una narice: i proprietari decidono di rivolgersi a colleghi per risolvere il problema i quali eseguono alcuni esami di sangue ed un test rapido Leishmania il cui risultato è negativo. Sulla base dei loro accertamenti viene effettuata una trasfusione di sangue, un' iniezione di un corticosteroide (dose e tipo non noto) e prescritta una terapia antibiotica con cefalessina 20 mg/kg bid per 15 giorni. Tre settimane dopo un iniziale miglioramento il quadro è peggiorato.

Quadro clinico (generale e dermatologico)

Vicky viene portato in Clinica e sedato: alla visita sono presenti lesioni ulcerose sulle narici, croste sul dorso del tartufo che appare depigmentato ed eritematoso. Il sanguinamento proviene dall'interno della narice sinistra. Indagata tutta la superficie corporea non si rileva alcun tipo di lesione. Vengono eseguiti un prelievo di sangue ed un prelievo bioptico dal tartufo.

Quadro riassuntivo del problema

Dermatite ulcerosa con croste ed eritema del tartufo.

Diagnosi differenziali

Pemfigo, Lupus, sindrome uveodermatologica, malattie fungine (Aspergillosi, Sporotricosi), malattie parassitarie (Leishmania, Erlichia), malattie neoplastiche (linfoma cutaneo e carcinoma squamo cellulare).

Esami collaterali

Valori ematici alterati: alt: 149 (22-78); globuline alfa: 20.7 (11.7-17,3); ps specifico urinario: 1008; acidi biliari urinari: 6.3 (0,7-4.,4).

Istologico: lupus cutaneo con complicazioni suppurative secondarie.

Diagnosi definitiva

Lupus eritematoso cutaneo.

Terapia

In attesa dell'esito dell'esame istologico la terapia con amoxicillina e acido clavulanico a 30 mg/kg intrapresa prima degli esami viene mantenuta invariata. Sulla base dell'istologico tale terapia è stata sostituita doxiciclina 10 mg/kg sid, itraconazolo 5 mg/kg sid e prednisolone 2,5 mg/kg sid associato a ranitidina 2 mg/kg bid.

Evoluzione clinica

2 settimane dopo il cane viene condotto in clinica per la visita di controllo: le lesioni appaiono più asciutte ma sono presenti ancora croste ed eritema. Viene sospettata un'attivazione solare per cui si consiglia l'applicazione locale di una crema dermoprotettiva che porta in soli 15 giorni ad un ulteriore importante miglioramento. Si decide allora di aumentare il dosaggio di prednisolone e portarlo a 3,75 mg/kg sid. All'ultimo controllo effettuato dopo un mese dall'aumento del dosaggio di prednisolone le lesioni sono completamente guarite.

Discussione

Il Lupus Eritematoso Cutaneo (o Discoide) è una malattia autoimmune relativamente comune nel cane che coinvolge solitamente tartufo, muso, vulva e scroto e la cui eziopatogenesi non è ancora ben chiarita.⁽¹⁾ Le razze più predisposte sono il pastore scozzese, il pastore tedesco, il pastore belga, il pastore dello Shetland, il siberian husky, Brittany spaniel e il pointer tedesco a pelo corto. Non sono state descritte predisposizioni di sesso ed età.⁽²⁾ Negli stadi iniziali il Lupus Eritematoso Discoide è caratterizzato da desquamazione, eritema e depigmentazione del naso. La grossolana architettura ad acciottolato del tartufo si trasforma in una superficie liscia. Meno comunemente si presenta una depigmentazione della cute attorno agli occhi e alle labbra. In seguito si riscontrano erosioni, ulcerazioni e formazioni di croste che si possono estendere dalle narici e dal tartufo fino alle parti laterali del muso coperte di peli.⁽³⁾ A differenza di ciò che accade nell'uomo in cui questa patologia può essere foto-indotta nel cane sarebbe foto-aggravata.⁽¹⁾ Possibile riscontrare depigmentazioni ed ulcerazioni nel cavo orale.⁽⁴⁾ Nel caso di Vicky le lesioni erano limitate al tartufo, senza coinvolgimento del cavo orale: al fine di poter escludere qualsiasi causa complicante la patologia primaria sono state effettuate tutte le terapie del caso ma solo un alto dosaggio di prednisolone (3,75 mg/kg sid) ha permesso la remissione sintomatologica.

La riflessione a questo punto è la seguente: cosa accadrà con l'arrivo dell'estate???

Bibliografia

1. Gross T.L., Ihrke J. P., Walder J. E., Affolter K. V. Skin Disease of the Dog and Cat Blackwell 2005, pp 52-55.
2. Medleau L.& Hnlika K. Small Animal Dermatology A color atlas and a therapeutic guide Elsevier Masson 2007, pp 204-205.
3. Mueller S. R. Malattie cutanee autoimmuni Proceedings of 50° Congresso Multisala SCIVAC 1-3 giugno 2007.
4. Scarpella F., Noli C. Dermatologia del cane e del gatto Poletto Editore 2002, pp 288-289, 298-300.

DERMATITE SOLARE CON EVOLUZIONE A CARCINOMA SQUAMOCELLULARE IN UN CANE

Stefano Borio
Clinica Veterinaria San Martino, via Bonoldi 1, 28100 Novara

Segnalamento

Babe, Pitbull, femmina sterilizzata, 9 anni, peso 36 kg.

Anamnesi

Il cane viene portato alla visita per lesioni cutanee eritematose ed erosivo-ulcerative multiple non pruriginose sull'addome. Circa quattro anni prima, il soggetto era stato visitato per lesioni eritematose e crostose nella stessa regione, e l'esame istopatologico di biopsie cutanee aveva consentito di diagnosticare una dermatite solare con piodermite secondaria cronica. La piodermite era stata trattata con cefadroxil al dosaggio di 25 mg/kg al giorno per via orale per un mese. Le lesioni erano però progressivamente peggiorate, vista l'abitudine del cane a trascorrere molto tempo all'aperto e il mancato uso delle protezioni solari suggerite dopo la diagnosi da parte dei proprietari. Un anno prima della visita, il soggetto era stato visitato nuovamente per una lesione erosivo-ulcerativa sull'addome, e l'esame istopatologico di biopsie cutanee aveva fornito una diagnosi di carcinoma squamocellulare. La lesione era stata asportata chirurgicamente ed era stato nuovamente consigliato ai proprietari di non consentire al cane di esporsi al sole nelle ore più calde e di utilizzare protezioni solari.

Quadro clinico

L'esame obiettivo generale risulta essere nella norma. L'esame dermatologico consente di osservare alopecia, eritema multifocale con aree di erosione/ulcerazione, croste, comedoni e alcuni noduli proliferativi ed ulcerati. Le lesioni coinvolgono tutto l'addome e le regioni ascellari e la cute risulta ispessita al tatto.

Quadro riassuntivo del problema

Dermatite erosiva/ulcerativa e crostosa con noduli.

Diagnosi differenziali

Vengono prese in considerazione le seguenti diagnosi differenziali: dermatite solare, cheratosi attinica e carcinoma squamocellulare, da soli o in combinazione; demodicosi con piodermite profonda; emangioma/emangiosarcoma indotto dal sole; linfoma cutaneo; linfangiosarcoma.

Esami collaterali

Si eseguono raschiati cutanei multipli, che risultano negativi, ed un esame citologico per apposizione dalla superficie sottostante una crosta, che risulta ematico e pertanto non conclusivo. In seguito al forte sospetto clinico di lesione pre-neoplastica o neoplasia, si eseguono prelievi bioptici

multipli con punch da 6 millimetri, in sedazione. L'esame istologico rivela una combinazione di cheratosi attinica e carcinoma squamocellulare, con fibrosi ed elastosi dermica.

Diagnosi e terapia

Il referto istologico consente di diagnosticare cheratosi attinica e carcinoma squamocellulare. Si propongono ai proprietari diverse opzioni terapeutiche per la neoplasia cutanea, tra cui chemioterapia sistemica con carboplatino e bleomicina o imiquimod topico. I proprietari, visto l'esteso interessamento cutaneo, decidono però per l'exeresi chirurgica delle sole lesioni di aspetto nodulare e ulcerativo. Si consiglia inoltre nuovamente l'uso di protezioni solari ad elevato fattore di protezione o di una maglietta.

Evoluzione clinica

In seguito all'exeresi chirurgica delle lesioni proliferative ulcerate, le altre lesioni sono rimaste invariate nei mesi invernali.

Discussione

Il caso descritto è di particolare interesse in quanto consente di osservare tutti i diversi stadi della malattia dermatologica foto-indotta (dermatite solare, cheratosi attinica e carcinoma squamocellulare), sia dal punto di vista clinico che istopatologico, in un solo paziente; di raro riscontro è anche l'estrema diffusione delle lesioni, che coinvolgono quasi tutta la parte ventrale dell'animale. Le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili sono varie e la scelta dipende dalla profondità e dall'estensione della lesione. Nel caso di lesioni superficiali è suggerito l'uso di retinoidi o di imiquimod, ampiamente utilizzato in medicina umana^(1,2). Nel caso di lesioni localizzate più profonde, che coinvolgono il derma, l'opzione di prima scelta è l'exeresi chirurgica^(1,2). I limiti di questa opzione terapeutica sono prettamente chirurgici, in quanto deve essere disponibile cute sufficiente per permettere la chiusura della ferita; nel nostro caso, l'asportazione chirurgica completa delle lesioni era impossibile e si è optato per l'exeresi delle aree ulcerate, come richiesto dal proprietario a causa delle continue perdite ematiche. Vista la difficoltà nel trattare la malattia, la prevenzione è di fondamentale importanza. La raccomandazione più facilmente applicabile è di non consentire al cane l'esposizione al sole durante le ore più calde della giornata, in modo particolare dalle 11 del mattino alle 3 del pomeriggio^(1,2). Il trattamento dei soggetti a rischio con protezioni solari specifiche è un'opzione vantaggiosa e facilmente percorribile. Un'ulteriore possibilità consiste nel proteggere dall'esposizione alle radiazioni solari le parti del corpo a rischio con una maglietta.

Bibliografia

1. Coyner KS: Diagnosis and treatment of solar dermatitis in dogs. *Veterinary Medicine*, 2007, 8:511-515.
2. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, 1073-1111, 1236-1414.

DERMATITE SOLARE IN TRE CANI DI RAZZA DOGO ARGENTINO

Chiara Caporali
Clinica Veterinaria San Clemente, Arezzo
Francesca Messeri
Clinica Veterinaria San Marziale, Colle Val d'Elsa (SI)

Segnalamento

Emma, Caos e Simba sono tre cani di razza Dogo argentino; Simba è una femmina intera di 9 anni, Caos un maschio di 7 anni ed Emma è una femmina intera di 6 anni, figlia di Caos e Simba.

Anamnesi

Da anni i cani avevano sviluppato lesioni dermatologiche localizzate sulle aree glabre della regione ventrale dell'addome, del tronco e dei fianchi, parzialmente migliorate con brevi cicli terapeutici a base di cortisonici sistemici ed antibiotici.

Esame clinico

All'esame obiettivo generale i soggetti si presentavano in ottime condizioni di salute. All'esame dermatologico si osservava una dermatite simmetrica, di gravità variabile, che interessava le aree glabre della regione ventrale dell'addome, del tronco e dei fianchi con lesioni eritematose con cute indurita al tatto, comedoni, papule e lesioni nodulari. Due soggetti erano contemporaneamente affetti da una piodermite profonda caratterizzata da papule, pustole emorragiche, noduli, fistole, ulcere e croste ematiche sia nelle suddette aree che in quelle del tronco ricoperte di peli.

Diagnosi differenziali

Il segnalamento, l'anamnesi nonché la distribuzione delle lesioni suggerivano una dermatite/cheratosi attinica complicata, in due soggetti, da piodermite profonda. Tra le diagnosi differenziali erano incluse la demodicosi e la dermatite atopica.

Esami complementari

Gli esami collaterali di base quali l'esame micologico completo, i raschiati cutanei e l'esame microscopico del pelo risultavano negativi. L'esame citologico evidenziava numerosi corneociti e una popolazione flogistica di tipo piogranulomatoso, nonché rarissimi batteri coccoidi fagocitati dai granulociti neutrofili. L'esame citologico confermava il sospetto clinico di piodermite profonda, per la quale veniva prescritta una terapia antibiotica per 8 settimane (cefalessina 30 mg/kg BID). Dopo circa due mesi i cani erano notevolmente migliorati anche se erano ancora presenti lesioni eritematose, comedoni e indurimenti cutanei non riconducibili ad infezione batterica. Venivano pertanto eseguite alcune biopsie cutanee. Nei campioni esaminati provenienti dai tre cani si osservavano lesioni di diversa tipologia e severità, riferibili a dermatite solare. In particolare erano presenti fibrosi sublaminae, elastosi e comedoni solari esitanti, in Emma, in focolai di foruncolosi. L'epidermide (non valutabile in Emma per problemi di orientamento nella fase di prelievo)

mostrava iperplasia con cheratosi, focolai di discheratosi con disordine architetturale per perdita della normale stratificazione cutanea nonché, nella cute di Simba, una placca di cheratosi attinica (carcinoma *in situ*). Dal momento che in letteratura è segnalato il ruolo delle cicloossigenasi (COX) nella patogenesi delle lesioni indotte dall'esposizione ai raggi solari e, in particolare, l'isoforma 2 (COX-2) risulta sovraespressa nella cheratosi attinica (uomo) e nel carcinoma squamoso (uomo e cane), alcune sezioni di cute di Simba e Caos sono state sottoposte ad indagine immunistochemica con anticorpo monoclonale anti-COX-2 (UCS diagnostic sr.l.). Come controllo positivo è stato utilizzato un campione di carcinoma squamoso canino, mentre l'omissione dell'anticorpo primario e la negatività in una porzione di cute adiacente al carcinoma squamoso sono state utilizzate come controllo negativo. In entrambi i cani, la positività citoplasmatica al COX-2 è stata riscontrata nei cheratinociti delle aree di iperplasia epidermica, con intensa espressione citoplasmatica da granulare a diffusa.

Terapia

Sulla base dei risultati degli esami istologici e immunistochemici e dei risultati positivi riportati in letteratura umana circa l'utilizzo di anti COX-2 topici nelle dermatiti solari si è optato per l'utilizzo di una terapia a base di anti COX-2. Dal momento che le lesioni presenti sui tre soggetti erano molto estese e talvolta coperte parzialmente da peli si è preferito utilizzare una molecola sistemica a base di firocoxib, un anti COX-2 selettivo, somministrato al dosaggio consigliato dalla casa produttrice per la gestione del dolore e dell'infiammazione associati ad osteoartrite del cane. A tutti e tre i soggetti sono stati pertanto somministrati 340,5 mg di farmaco al giorno.

Evoluzione clinica

Dopo 50 giorni di terapia il quadro clinico di tutti e tre i cani era notevolmente migliorato e venivano ripetuti i prelievi bioptici dalle stesse aree cutanee dei primi campionamenti. L'esame istopatologico ha rilevato la persistenza della fibrosi sublaminaire e dell'elastosi in tutti i soggetti. In Simba e Caos l'iperplasia epidermica si era ridotta notevolmente; non sono stati più rilevati gli aspetti di discheratosi e la cheratosi attinica precedentemente osservati. All'esame immunistochemico la positività dei cheratinociti era di intensità inferiore e prevalentemente localizzata negli strati superficiali.

Discussione

In questo lavoro viene segnalata, per la prima volta nel cane, l'espressione e la localizzazione della COX-2 nella cute con lesioni da dermatite/cheratosi attinica prima e dopo il trattamento con un anti-COX2 selettivo. I risultati ottenuti, per quanto preliminari, confermano il ruolo dell'enzima nella patogenesi dei danni indotti dall'esposizione solare, come riportato nell'uomo. Il follow up clinico ha rilevato un miglioramento delle lesioni cutanee che istologicamente sembra correlato ad una regolarizzazione della proliferazione epidermica.

Bibliografia

1. EM Pestili de Almeida, C Piché, J Jean Sirois, Soré et al. Expression of Cyclo-oxygenase-2 in Naturally Occurring Squamous Cell Carcinomas in Dogs. *J Histochemistry and Histochemistry* 2001, 49: 867-875.
2. E Campione, L Diluvio, EJ Paterno` et al. Topical Treatment of Actinic Keratoses with Piroxicam 1% Gel A Preliminary Open-Label Study Utilizing a New Clinical Score. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11:45-50.
3. KH Kim, EJ Park, YJ Seo et al. Immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 and p53 expression in skin tumors. *J Dermatol* 2006, 33: 319-325.
4. D de Berker, JM McGregor, BR.Hughes. Guidelines for the management of actinic keratoses. *British Journal of Dermatology* 2007, 156:222–230.
5. MJ Patel, E Stockfleth. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *British Journal of Dermatology* 2007, 156 (Suppl. 3): 53–56.

UN CASO DI PEMFIGO ERITEMATOSO E CHERATOSI ATTINICA

Barbara Petrini
Centro Veterinario Monviso, S.Secondo di Pinerolo (TO)

Segnalamento

Birba, cane meticcio, femmina sterilizzata, 5 anni, 25 kg.

Anamnesi

Birba vive in giardino, è vaccinata e trattata per gli ectoparassiti e alimentata con una dieta commerciale di buona qualità. Un anno prima ha presentato depigmentazione, croste, erosioni e ulcerazioni a carico del tartufo; l'esame istologico deponeva a favore di una piodermite mucocutanea ma non escludeva un lupus eritematoso. Da allora è stata sottoposta a terapia con prednisone e azatioprina con risultati di parziale miglioramento. Nei mesi successivi è poi stata sospesa l'azatioprina e proseguito il prednisone, con graduale peggioramento.

Quadro clinico generale e dermatologico

Esame obiettivo generale nella norma. Esame dermatologico: depigmentazione del tartufo, perdita dell'architettura ad acciottolato, erosioni, ulcerazioni, croste giallastre; un'area eritematosa con presenza di scaglie, leggermente edematosa, non pruriginosa, a carico esclusivamente della cute non pigmentata dell'addome.

Quadro riassuntivo dei problemi

Dermatite ulcerativa del tartufo; lesione eritematosa della cute non pigmentata addominale.

Diagnosi differenziali

Per il tartufo: lupus eritematoso cutaneo, pemfigo eritematoso/foliaceo, piodermite delle giunzioni mucocutanee, leishmaniosi, dermatofitosi, linfoma epiteliotropo, dermatite attinica.

Per la lesione sull'addome: dermatite attinica, carcinoma squamoso.

Esami collaterali

Esame citologico del tartufo: neutrofili non degenerati, numerosi cheratinociti acantolitici, assenza di batteri. Esame colturale fungino: negativo. Esame ematochimico nella norma tranne ALP aumentata: 589 IU/l (range 20-200 IU/l). Test Leishmania: negativo.

Diagnosi

Tartufo: pemfigo eritematoso/foliaceo. Addome: dermatite attinica/carcinoma squamoso.

Terapia

Tetraciclina e nicotinamide 500 mg cad TID, tacrolimus unguento 0,1 % BID, sulla lesione addominale gentamicina/betametasona crema BID per 15 giorni più crema solare. Si sospende la terapia cortisonica per os.

Evoluzione clinica

Dopo un mese: sul tartufo inizio di ricomparsa della pigmentazione e parziale cicatrizzazione delle erosioni; si decideva di continuare invariata la terapia sistemica e topica.

Sull'addome, parziale miglioramento, seguito da recidiva alla sospensione della terapia. Si tratta quindi prima con lozione di tretinoina 0,05% SID, poi con idrocortisone spray BID; in entrambi i casi si ottiene un peggioramento dell'arrossamento e la comparsa di papule in altre zone depigmentate dell'addome. L'esame istologico delle lesioni addominali presentava in un campione iperplasia irregolare a tratti pseudocarcinomatosa, dilatazione del plesso vascolare superficiale con emorragie, infiltrato infiammatorio periannessiale e idrosadenite con diagnosi di cheratosi attinica, e in un secondo campione un'ampia pustola neutrofilica con cellule acantolitiche, indicativa di pemfigo foliaceo/eritematoso.

Si opta per l'applicazione locale di tacrolimus anche sull'addome e terapia con tetraciclina/nicotinamide 500 mg di ciascuna BID. A 3 mesi le lesioni sia sul tartufo sia sull'addome sono in remissione mentre la cheratosi attinica è stabile, per cui si decide di somministrare tetraciclina/nicotinamide 250 mg cad BID e tacrolimus SID con crema solare.

Discussione

Il soggetto, che vive in giardino e ama dormire al sole, presenta contemporaneamente due malattie fotoindotte/fotoaggravate: il pemfigo eritematoso, individuato sulla base della compresenza di lesioni istologiche compatibili con un lupus e citologiche suggestive di pemfigo; localizzato inizialmente solo alla testa, poi diffuso all'addome, limitatamente alle zone esposte alla luce solare, coerentemente con quanto già descritto sulla possibilità di indurre acantolisi in zone non lesionali di cani con pemfigo esponendole a luce UV.⁽²⁾ Sulla stessa zona dell'addome era presente anche una cheratosi attinica.

La scelta dell'associazione tetraciclina/nicotinamide abbinata alla terapia locale con tacrolimus è stata dettata dalla limitata estensione delle lesioni, dalla riconosciuta efficacia della terapia⁽⁴⁾ e dall'esplicita richiesta della proprietaria che rifiutava il cortisone per via sistemica, a causa di seri effetti collaterali in passato. L'uso del tacrolimus è utile da solo o in associazione ad altri farmaci per la terapia di lupus cutaneo e pemfigo eritematoso.⁽¹⁾ Per quanto riguarda la cheratosi attinica viene citata l'utilità terapeutica dei retinoidi per via sistemica⁽³⁾; in questo caso si è tentato di applicarli per via locale, terapia indicata come efficace da vari studi in medicina umana⁽⁵⁾, ottenendo però un peggioramento dell'eritema. La terapia locale con betametasone ha permesso regressione solo parziale della lesione attinica, mentre l'idrocortisone aceponato non ha dato benefici né per la dermatite attinica né per le lesioni iniziali di pemfigo.

Bibliografia

1. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, et al: Topical 0,1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. *Vet Dermatol*, 2002, 4: 211-229.
2. Iwasaki T, Maeda Y: The effect of ultraviolet (UV) on the severity of canine pemphigus erythematosus. *Vet Dermatol* 1997, 13: 86.
3. Scott DW, Miller WH, & Griffin CE: Actinic keratosis; Canine solar dermatitis of the trunk and extremities. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 2001, 1079-1080; 1391-1392.
4. Scott DW, Miller WH, & Griffin CE: Pemphigus erythematosus. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 2001, 690-693.
5. Weinberg JM: Topical Therapy for Actinic Keratoses: Current and Evolving Therapies. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2006, 1:53-60.

DERMATITE SOLARE IN UN AMERICAN STAFFORDSHIRE BULL TERRIER

Silvia Schiavi
via Gaeta 84 33100 Udine

Segnalamento

Cane femmina sterilizzata, 7 anni, American Stafford Bull terrier, a mantello bianco marrone.

Anamnesi

A 5 anni d'età il cane evidenziava eritema e vescicole confluenti attorno alla cicatrice di un intervento chirurgico eseguito 20 giorni prima per asportazione di lipoma, in sede mammaria. Le vescicole diventavano bolle emorragiche e si aprivano con emissione di un liquido vischioso siero-emorragico attraverso tragitti fistolosi. Il paziente era sottoposto a terapia con cefalessina alla dose di 30 mg/kg/bid/os per 20 giorni e a dei bagni medicati con clorexidina al 3% ogni due giorni. Le lesioni regredivano nella sede del precedente intervento chirurgico ma insorgevano in altre zone attigue espandendosi verso il torace e verso l'area inguinale. L'esame istopatologico eseguito su una biopsia della lesione descriveva la presenza di unità follicolari dilatate, cheratosiche, di aspetto comedonico, spesso interrotte e di severa flogosi a carattere pio-granulomatoso. Nonostante il proseguimento della terapia, il paziente manifestava prurito, dolore e le lesioni peggioravano.

Quadro clinico (generale e dermatologico)

All'esame obiettivo generale le grandi funzioni organiche sono conservate. Si evidenziano ipertermia (39° C), linfadenopatia ascellare e inguinale, dolore alla palpazione della cute. All'esame dermatologico sono presenti eritema, vescicole e bolle emorragiche, ulcere, piccoli noduli duri dai quali fuoriesce un liquido sieroso giallastro. Le lesioni sono diffuse in sede addominale ed inguinale. La testa, la zona dorsolombare e gli arti sono risparmiati.

Quadro riassuntivo del problema

Dermatite cronica vescicolo-ulcerativa e nodulare con prurito.

Diagnosi differenziali

Si considerano come diagnosi differenziali: micobatteriosi atipica, micosi profonde, piodermite profonda, pannicolite nodulare sterile idiopatica, epidermolisi bollosa acquisita, dermatite cronica attinica complicata, neoplasia cutanea primaria o metastatica.

Esami complementari

L'esame citologico eseguito per agoaspirazione dai noduli rileva una flogosi piogranulomatosa e suppurativa in assenza di agenti patogeni. Due delle biopsie effettuate dalle lesioni vengono utilizzate per l'allestimento di coltura fungina e per esame batteriologico con antibiogramma; una parte per l'esame istopatologico. L'esito della coltura fungina è negativo, l'antibiogramma riporta la crescita di *Pseudomonas aeruginosa* (resistente alle cefalosporine di 2° e 3° generazione,

amoxicillina e acido clavulanico, sulfatrimetoprim, enrofloxacin e levofloxacin) e di *Staphylococcus aureus* (resistente all'amoxicillina). L'esame istopatologico conferma il quadro descritto in precedenza con persistenza delle lesioni flogistiche conseguenti alla rottura delle unità follicolari e rilievo di alterazioni indotte dall'esposizione ai raggi solari. Queste sono rappresentate da comedoni attinici (con dilatazione cheratosica dei lumi infundibolari e fibrosi perifollicolare), fibrosi sublaminaire (ispessimento fibrotico a banda del derma superficiale con aumento della matrice collagenica) ed elastosi (accumulo di materiale basofilo elastotico con aspetto di fibre spesse sparse tra il collagene). Le alterazioni riscontrate sono compatibili con severa flogosi cutanea insorta per rottura di comedoni in soggetto con dermatite attinica, non si esclude una flogosi batterica concomitante.

Terapia ed evoluzione clinica

E' prescritta ciprofloxacina alla dose di 20 mg/kg/die/os per 30 giorni associata a shampoooterapia con clorexydina al 4 %, vestitino e collare di Eisabetta. Si somministra anche l'isotretinoina a 1 mg/kg /die/os che però viene sospesa in quanto non tollerata (vomito e secchezza oculare). A distanza di 30 giorni l'esame citologico e batteriologico sono negativi e si sospende l'antibiotico. Visto il permanere delle lesioni dermatologiche attiniche, dopo ricerca bibliografica sulla terapia delle fotodermatiti nell'uomo, previo consenso informato del proprietario, si decide di sottoporre il cane a terapia⁽¹⁻⁵⁾ con ciclosporina a 5 mg /kg/die/os inizialmente per 5 mesi e poi di 3 mg/kg/ die per altri 5, infine a scalare fino a sospensione. Durante il trattamento le lesioni regrediscono lentamente. Attualmente la malattia è sotto controllo con vestitino e applicazione di una protezione solare in crema e spray. Le parti del corpo esposte ai raggi solari presentano ancora rari comedoni e alcune zone eritematose che sono trattate topicamente con tacrolimus 0.1%.

Discussione del caso

La diagnosi di dermatite attinica nel cane si basa sui dati che emergono dal segnalamento, dall'anamnesi, dalla clinica e dai dati istopatologici. L'azione dei raggi solari⁽²⁾ sulla cute si caratterizza per l'insorgenza⁽³⁾ di cheratinociti apoptotici ("sunburn cell"), fibrosi sublaminaire, elastosi e comedoni attinici. La rottura dei comedoni con intensa flogosi piogranulomatosa ha ritardato in questo caso la diagnosi in quanto non è stato possibile rilevare la fibrosi perifollicolare, parametro essenziale per definire "attinici" i comedoni differenziandoli da altre forme di dilatazione infundibolare cheratosica, né erano state osservate le alterazioni concomitanti dermiche di fibrosi ed elastosi. Una volta definita la diagnosi con biopsia successiva, la scelta dell'uso della ciclosporina "off-label" è stata giustificata dalla mancata risposta alle terapie convenzionali e alla persistenza delle lesioni. Nell'uomo la dermatite attinica cronica viene trattata con talidomide o ciclosporina oltre all'uso di PUVA (fotochemioterapia).⁽⁴⁾ Il meccanismo d'azione della ciclosporina non è

completamente noto ma si ipotizza un ruolo importante nella regolazione dell'immunosorveglianza cutanea.

Bibliografia

1. **Bansal I, Kerr H, Janiga JJ**-*Pinpoint papular variant of polymorphous light eruption: clinical and pathological correlation.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:406-410.
2. **Dunstan RW** *The light and the skin* Advances in veterinary dermatology vol 3 pag 1-35. Proceedings of world congress of veterinary dermatology Edimburgh September 1996
3. **Guarrera M, Micalizzi C, Rebora A.** *Heterogeneity of polymorphous light eruption: a study of 105 patients.* Arch Dermatol 1993;129:1060-1061.
4. **Palmer RA, Friedmann PS.** *Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphous light eruption than in controls.* J Invest Dermatol 2004;122:291-294.
5. **Stratigos AJ, Antoniou C, Papadakis P,**-*Juvenile spring eruption: clinicopathologic features and phototesting results in 4 cases.* J Am Acad Dermatol 2004;50:S57-60.