

Complesso eritema multiforme in cane e gatto

Ines Hoffman



Immagine: envatoelements

Il termine generico **complesso eritema multiforme (EM)** comprende un gruppo di rare malattie immunomediate dei cani e dei gatti in cui la distruzione dei cheratinociti epidermici, mediata dalle cellule T citotossiche, porta alla formazione di vescicole, distacchi e ulcere nella pelle e nelle mucose cutanee. La classificazione di queste malattie è complessa e talvolta controversa. Tuttavia, a seconda dell'estensione della superficie cutanea e mucosa interessata, viene fatta una distinzione tra EM minore, EM maggiore, sindrome di Stevens-Johnson (**SJS**) e necrolisi epidermica tossica (**TEN**). L'esatta patogenesi dell'EM negli animali domestici non è chiara, ma si sospetta l'attivazione dei linfociti T da parte di antigeni virali o farmaci, con conseguente riconoscimento e distruzione dei cheratinociti.

EM nella medicina umana

In medicina umana, l'EM (minore) fu descritto già nel 1860 da Ferdinand von Hebra. Si tratta solitamente di una malattia cutanea acuta auto-limitante caratterizzata da "**lesioni target**" che colpiscono principalmente gli arti. Mentre nell'uomo l'EM implica solitamente una patogenesi infettiva (Herpes simplex, Mycoplasma pneumoniae), la SJS/TEN è nella maggior parte dei casi una reazione avversa al farmaco. L'EM minore di solito ha un decorso clinico lieve. SJS/TEN e TEN sono emergenze dermatologiche che richiedono un trattamento intensivo complesso.

Nel 1993 è stata sviluppata una classificazione uniforme riconosciuta a livello internazionale per

distinguere oggettivamente tra TEN, SJS ed EM (Tab. 1). In medicina umana esistono due linee guida riconosciute a livello internazionale per il trattamento della SJS; per l'EM attualmente non esiste un documento simile. Nel trattamento della **SJS/TEN**, l'attenzione è posta sulla sospensione del farmaco causale e, nei pazienti con estesi distacchi cutanei, sulla terapia intensiva di supporto. L'uso di farmaci immunosoppressori rimane controverso e, in particolare nei pazienti intubati con accesso centrale, rappresenta un compromesso tra un aumento del rischio di sepsi e la possibilità di prevenire l'ulteriore progressione dei distacchi cutanei. Tuttavia, la letteratura mostra una tendenza al trattamento con ciclosporine che riduce i tassi di mortalità e riduce la progressione della desquamazione della pelle.

La **TEN** è una malattia grave sia in medicina umana che veterinaria, associata ad un'elevata mortalità, anche in caso di terapia intensiva. In medicina umana, si utilizza il sistema di punteggio Scorten per fare una prognosi riguardo al rischio di mortalità. Mentre un punteggio basso (0-1) è correlato ad una mortalità bassa del 3,2%, il rischio di mortalità con un punteggio > 4 è superiore al 90% (Tab. 2). Alcuni fattori prognostici (ad esempio frequenza cardiaca, urea) non sono stati valutati in medicina veterinaria. È interessante notare che nella medicina umana, i pazienti pediatrici mostrano una mortalità significativamente inferiore rispetto agli adulti. In linea di principio si può tuttavia presumere che la mortalità nei cani e nei gatti sia correlata all'estensione della superficie corporea interessata.

Tab. 1: Definizione consensuale di gravi reazioni cutanee vescicolari (medicina umana)

Critério	EM minor	EM major	SJS/TEN overlap	TEN con macula	TEN senza macula
Desquamazione	<10%	<10%	10-30%	>30%	>10%
Lesioni bersaglio	tipiche o atipiche	atipiche	atipiche	atipiche	atipiche
Lesioni in rilievo	sì	no	no	no	no
Distribuzione	sopr. arti	sopr. tronco	sopr. tronco	sopr. tronco	sopr. tronco
Progressione a TEN	no	possibile	possibile / probabile	-	-

EM nei cani e nei gatti

L'EM è una malattia cutanea rara che, secondo uno studio condotto in un ospedale universitario americano, colpisce lo 0,4% dei pazienti dermatologici canini e lo 0,11% dei pazienti felini. L'incidenza di SJS/TEN e TEN non è nota.

Mentre per la diagnosi di EM nell'uomo è necessario il rilevamento di lesioni target tipiche o atipiche, le lesioni target classiche nei cani e nei gatti si riscontrano solo in una minoranza di casi. L'EM ha una presentazione clinica variabile ma è spesso caratterizzata da eruzioni maculopapulari bilateralmente simmetriche, che colpiscono principalmente ascella e inguine, la mucosa orale, il padiglione auricolare e i cuscinetti delle zampe. Queste sono alterazioni della cute dolorose, senza prurito.

Tab. 2: Sistema di punteggio secondo Scorten (medicina umana)

Critério	Punteggio
Età >40	1
Frequenza cardiaca >120	1
Patologia tumorale maligna sottostante	1
Desquamazione >10% il primo giorno	1
Urea >10 mmol/L	1
Bicarbonato <20 mmol/L	1
Glicemia >14 mmol/l	1
Score Scorten	Rischio di mortalità
0-1	3,2 %
2	12,1 %
4	35,8 %
4	58,3 %
>4	>90%

Mentre nell'uomo l'EM è fortemente associato alle infezioni da herpes simplex (HSV), in medicina veterinaria sembrano dominare le reazioni avverse ai farmaci. Numerosi farmaci diversi, inclusi antibiotici (ad esempio cloramfenicolo, enrofloxacin), antiparassitari (ad esempio ivermectina, moxidectina, levamisolo), ma anche shampoo (ad esempio perossido di benzoile) possono essere considerati come fattori scatenanti dell'EM nei cani (Fig. 1 e 2). I fattori scatenanti infettivi noti includono infezioni dei sacchi anali, infezioni da *Pneumocystis*, ma anche infezioni da Herpes- e Parvovirus. Nei gatti, l'EM può essere osservata in associazione con l'infezione da herpesvirus felino (FHV-1, Fig.3) o con reazioni avverse ai farmaci. Inoltre, potrebbero esserci patologie tumorali sottostanti e nei gatti, la dermatite esfoliativa associata al timo, può rappresentare una forma di EM. In una percentuale significativa di pazienti non è possibile identificare alcun fattore scatenante e la malattia è considerata idiopatica.

Poiché le lesioni target considerate patognomoniche in medicina umana spesso non si verificano in medicina veterinaria, la diagnosi di EM richiede non solo un'anamnesi approfondita, compresa la precedente terapia farmacologica e i risultati clinici, ma anche un **esame patoistologico**. Il quadro patoistologico dell'EM è caratterizzato da apoptosi transepidermica dei cheratinociti con satelliteosi linfocitaria, accompagnata da dermatite linfocitocitaria della zona di confine e ulcerazioni (Fig. 4).

La terapia delle malattie del complesso EM dipende principalmente dalla gravità e dall'entità dei cambiamenti. I decorsi lievi dell'EM minore possono essere autolimitanti, mentre l'EM maggiore e la SJS/TEN o la TEN talvolta richiedono la terapia di supporto più intensiva. Fondamentalmente si cerca di trovare il fattore scatenante e, se possibile, di rimuoverlo (ad esempio sospendendo i farmaci che si sospetta possano scatenare una reazione avversa). Se il fattore scatenante può essere eliminato, le lesioni cutanee dei pazienti EM che si verificano a seguito di una reazione avversa al farmaco guariscono nel corso di diverse settimane senza terapia im-



Fig. 1: Inizio di desquamazione, zona naso e muso con eruzione target sulla parte inferiore del torace *Immagine: Jan Declercq*



Fig. 2: Progressione verso distacchi su larga scala su muso e corpo a causa della terapia continua con cefalosporine *Immagine: Jan Declercq*



Fig. 3: Lesioni cutanee sull'addome ventrale di un gatto con EM a seguito di un'infezione da FHV-1 *Immagine: Jan Declercq*

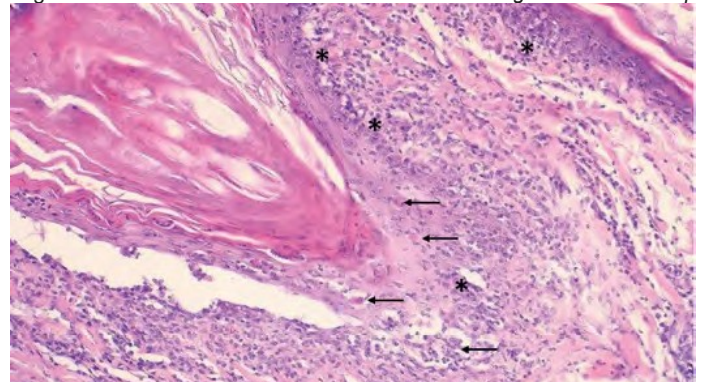


Fig. 4: Dermatite linfocitocitaria della zona di confine con cheratinociti - apoptosi e satelliteosi linfocitaria → cheratinociti apoptotici, * transizione dermoepidermica delle cellule infiammatorie mascherata *Immagine: Laboklin*

munomodulante. Se la causa dell'EM non può essere identificata o la gravità della malattia lo richiede, possono essere utilizzati gli immunosoppressori come glucocorticoidi, azatioprina e ciclosporine. Le immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) rappresentano un'altra opzione terapeutica ad alto costo. Tuttavia, dati recenti della medicina umana mostrano che le IVIG non hanno un'influenza significativa sul tasso di mortalità nella TEN, almeno nei pazienti adulti.

Il trattamento della combinazione SJS/TEN e della TEN si basa su 3 principi fondamentali:

- 1) interrompere i farmaci sospettati di essere il fattore scatenante o correggere la causa sottostante come le infezioni batteriche
- 2) correzione dell'equilibrio idrico ed elettrolitico
- 3) prevenzione delle infezioni delle ferite e della sepsi dovute a desquamazione della pelle e ulcere.

Inoltre, dovrebbero essere fatti tentativi per ridurre la progressione dei distacchi cutanei utilizzando la terapia immunomodulante.

Questo aspetto terapeutico rimane controverso perché tale terapia può aumentare il rischio di sepsi. I dati provenienti dalla medicina umana mostrano che le ciclosporine riducono la mortalità nei pazienti con TEN. L'inibizione della funzione delle cellule T attraverso la via della calcineurina-fosfatasi sembra essere alla base di ciò.

Le malattie del complesso EM rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica in cui l'esame patoistologico gioca un ruolo importante nell'effettuare la diagnosi.

Il nostro team clinico e di dermatopatologia è sempre a tua disposizione per assisterti durante i casi cutanei complessi.

Approfondimenti

Banovic F, Olivry T, Artlet B, Rothstein E, Beco L, Linek M et al. Hyperkeratotic erythema multiforme variant in 17 dogs. *Veterinary dermatology* 2023;34 (2):125–133. DOI: 10.1111/vde.13141.

Boehm TMSA., Klinger CJ, Udraitė L, Mueller RS. Die Haut als Zielscheibe – Erythema multiforme bei Hund und Katze. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2017;45 (5):352–356. DOI: 10.15654/TPK-170119.

Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 2020;18 (6): 547–553. DOI: 10.1111/ddg.14118.

Miller WH, Griffin GE, Campbell KL. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7th edition. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders; 2017