

RELATO DE UM CASO DE PÊNFIGO FOLIÁCEO EM CAO DA RAÇA BULDOGUE FRANCÊS

REPORT OF A CASE OF PEPHYGUS FOLIACEUS IN A FRENCH BULLDOG DOG

Bethânia Gravino e Silva¹; Bethânia Ferreira Bastos²; Maria Eduarda Monteiro Silva²; Tatiana Didonet Lemos²; Denise de Mello Bobány²

RESUMO

O Pênfigo Foliáceo (PF) é uma dermatopatia autoimune que afeta a epiderme, causando a perda da coesão entre os queratinócitos, o que resulta em um fenômeno chamado acantólise. O PF pode ser desenvolvido por causas idiopáticas, fatores genéticos, nutricionais, emocionais, doenças crônicas, queimaduras, neoplasias, exposição à UV e indução por drogas. Dentre as doenças do complexo pênfigo, o foliáceo é a apresentação mais observada no atendimento dermatológico veterinário. Acomete várias espécies, sendo mais comum em caninos de meia idade, sem predileção por sexo, mas com predisposição racial, como em Border Collie e Chow Chow. Os sinais clínicos iniciam-se com pústulas que se rompem e formam lesões crostosas, colarêtes epidérmicos, pápulas, escamas e áreas de alopecia. O diagnóstico baseia-se em exame clínico e laboratorial, sendo o histopatológico o exame de eleição. O tratamento consiste em imunossupressão com glicocorticoides e/ou associado a outras drogas. O objetivo desse trabalho é relatar o caso de um canino, buldogue francês, de pelagem branca e preta, inteiro, de 3 anos de idade, que apresentou pênfigo foliáceo. O paciente apresentava lesões crostosas em pavilhões auriculares, focinho e dorso, sem prurido. O exame histopatológico das lesões cutâneas diagnosticou pênfigo foliáceo. O tratamento foi iniciado com prednisolona e mantido até a melhora das lesões. Em seguida foi instaurada terapia com oclacitinib com o objetivo de diminuir a dose do corticóide, porém, foi observada a recidiva do quadro. Posteriormente, foi receitado ciclosporina, no entanto, a tutora não conseguiu arcar com os custos da medicação.

Palavras-chave: Dermatopatia. Canino. Autoimune.

ABSTRACT

Pemphigus Foliaceus (PF) is an autoimmune dermatopathy that affects the epidermis, causing loss of cohesion between keratinocytes, which results in a phenomenon called acantholysis. PF can be developed by idiopathic causes, genetic, nutritional, emotional factors, chronic diseases, burns, neoplasms, UV exposure and drug induction. Among the diseases of the pemphigus complex, foliaceus is the most observed presentation in veterinary dermatological care. It affects several species, being more common in middle-aged dogs, with no sex predilection, but with racial predisposition, as in Border Collies and Chow Chows. Clinical signs begin with pustules that rupture and form crusted lesions, epidermal collarettes, papules, scales and areas of alopecia. Diagnosis is based on clinical and laboratory examination, with histopathology being the exam of choice. Treatment consists of immunosuppression with glucocorticoids and/or associated with other drugs. The objective of this work is to report the case of a canine, French bulldog, with white and black coat, 3 years old, that presented pemphigus foliaceus. The patient had crusted lesions on the ears, muzzle and back, without pruritus. Histopathological examination of the skin lesions diagnosed pemphigus foliaceus. Treatment was started with prednisolone and maintained until the lesions improved. Then, therapy with oclacitinib was instituted with the aim of reducing the dose of corticoid, however, recurrence of the condition was observed. Subsequently, cyclosporine was prescribed, however, the tutor was unable to afford the medication costs.

Keywords: Dermatopathy. Canine. Autoimmune.

1 Discente em Medicina Veterinária do UNIFESO – bethaniagravino17@gmail.com

2 Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – bethaniabastos@unifeso.edu.br ; mariaeduardasilva@unifeso.edu.br ; tatianalemos@unifeso.edu.br; denisebobany@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO

O complexo Pênfigo apresenta um grupo de doenças autoimunes da pele, caracterizadas por bolhas e/ou pústulas (1, 2). O pênfigo foliáceo é a apresentação desse complexo, mais comumente encontrada em cães (3). Anticorpos são dirigidos aos componentes da epiderme responsáveis pela adesão dos queratinócitos, resultando em depósitos de imunoglobulinas entre as células, que levam a acantólise e formação de vesículas sob o estrato córneo (4).

A etiologia da doença pode estar associada a fatores genéticos, doenças crônicas, uso de fármacos, exposição à luz ultravioleta, queimaduras, neoplasias, fatores nutricionais e emocionais e por causas idiopáticas, onde acredita-se que anticorpos ou linfócitos ativados atacam as próprias células do organismo do animal (4, 5). Acomete com maior frequência cães de meia idade, sem predileção por sexo. Possui maior prevalência nas raças Akita, Border Collie, Chow Chow, Dachshund, Dobermann e Terra Nova (6, 7, 8).

A doença pode apresentar diversos sinais clínicos, que iniciam em região de face, ao redor da boca, dos olhos e focinho, e pavilhões auriculares. Posteriormente, são observadas lesões em coxins, membros e região abdominal. As lesões primárias se caracterizam por pústulas que se rompem e formam lesões secundárias variadas como crostas secas, colaretes epidérmicos, pápulas, escamas e alopecia (5, 9, 10 11).

O diagnóstico é realizado por meio de histórico, anamnese, exame físico e exames complementares como citologia de aspirado de pele e biópsia de fragmentos das lesões (8, 12). O exame de eleição para o diagnóstico do pênfigo foliáceo é o histopatológico por meio de biópsia das lesões primárias (4, 5, 6).

O tratamento é baseado na imunossupressão por meio do uso de glicocorticóides (8, 11). A prednisolona é o fármaco mais utilizado no tratamento da doença e em alguns casos faz-se necessário a associação com drogas como azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina, tetraciclina e niacinamida (11). Novos estudos descrevem o uso do oclacitinib como alternativa ao uso do corticóide e demonstram bons resultados (12).

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de um canino da raça buldogue francês que, aos três anos de idade, apresentou um quadro de pênfigo foliáceo.

RELATO DE CASO

Foi atendido em uma clínica veterinária localizada no município de Nova Friburgo no dia

10 de novembro de 2021, um canino, macho, buldogue francês, de 3 anos de idade, pelagem branca e preta, pesando 11kg. Segundo a tutora, o animal estava há 6 meses com alergia e as lesões teriam iniciado entre os olhos e à cima do focinho. O animal estava em tratamento com outra Médica Veterinária, fazendo uso de corticóide com dose baixa, mas sem melhoras (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Paciente apresentando lesões em dorso, nuca e ponta de orelhas



Figura 2 - Lesões crostosas em pavilhão auricular do paciente



Havia sido feito citologia das lesões, mas de acordo com a tutora, o exame foi inconclusivo. Foi informado que o paciente tomava banho toda semana em pet shop e que fazia controle de ectoparasitos com isoxazolinas. Ele comia ração Premier® desde filhote, mas trocou para ração Pro Plan Sensitive Skin®, por orientação da Médica Veterinária que o atendeu anteriormente.

Ao exame clínico, observaram-se lesões crostosas em orelhas, nariz, dorso e saco escrotal; escamas; algumas áreas de alopecia e eritema em dorso; prostração, emagrecimento discreto e ausência de prurido, no momento da consulta. No dia da consulta, foi realizada uma citologia de pele encostando a lâmina nas lesões e corando-as com panótico. Foram observados raros cocos e presença de células acantolíticas. Foi solicitado que a tutora interrompesse o tratamento anterior e solicitado um exame dermatohistopatológico para confirmação do diagnóstico de doença autoimune/

imunomediada, mais especificadamente o pênfigo foliáceo.

No dia 17 de novembro de 2021, o canino retornou para realização da biópsia. A anestesia foi realizada por um Médico Veterinário especialista na área. A MPA foi realizada intramuscular com dexmedetomidina (3mcg/kg); metadona (0,2 mg/kg); cetamina (1 mg/kg) e acepran (0,005 mg/kg). A indução foi realizada com propofol na dose de 2 mg/kg IV. O animal foi entubado e a manutenção anestésica feita com isoflurano. Em seguida foram coletados três fragmentos em áreas de transição entre pele sadia e pele lesionada para serem enviados para o exame (Figuras 3 e 4).

Foram enviados fragmentos cutâneos de plano nasal, orelha e cabeça. O animal também foi castrado no mesmo momento. A análise histopatológica revelou dermatite pustular neutrofilica, associada a traços de esfacelamento acantolítico e focos de hiperqueratose, padrão esse, compatível com pênfigo foliáceo (Figura 5).

Figura 3 - Locais da pele do canino a serem biopsiados (círculos verdes)



Figura 4 - Local a ser biopsiado em pavilhão auricular do paciente (círculo verde)



Figura 5 - Laudo histopatológico da pele do canino, confirmando pênfigo foliáceo

MACROSCOPIA
Plano nasal, orelha e cabeça: Dois fragmentos cutâneos medindo o maior 1,7 x 1,5 x 0,5 cm e o menor 0,8 x 0,7 x 0,5 cm. Superfície interna de ambos castanho-esbranquiçada, macia e lisa. Todo material incluído.

MICROSCOPIA
AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA REVELA CAMADA CÓRNEA IRREGULAR, COM TRAÇOS HEMORRÁGICOS E ÁREAS FIBRINÓIDES, MESCLANDO LEVE MATERIAL SEROSO ADJACENTE. A EPIDERMIS APRESENTA-SE IRREGULAR, COM ÁREAS DE FRAGMENTAÇÃO E HIPERPLASIA ADJACENTE. PODE-SE OBSERVAR ÁREA FOCAL DE ESFACELAMENTO DAS CÉLULAS ESCAMOSAS, DESTACANDO ÁREAS DE ASPECTO ACANTOLÍTICO, ALTERANDO TRAÇOS SUPRATATIVOS MEDIADOS POR NEUTRÓFILOS. POR VEZES NOTAM-SE ÁREAS EDEMATOSAS E DISCRETOS FOCOS DE EXOCITOSE MONONUCLEAR/LINFOPLASMOCITÁRIA. O TECIDO DERMÍDICO EXIBE ÁREAS MIXOEDEMATOSAS, COM AGREGADOS INFLAMATÓRIOS LINFOPLASMOCITÁRIOS. OS DEMAIS ANEXOS CUTÂNEOS ESTÃO PRESERVADOS, COM FOCOS DE EDEMA E INFILTRAÇÃO DE MASTÓCITOS E EOSINÓFILOS PERI ANEXIAL. NÃO FORAM OBSERVADOS PARASITAS E FUNGOS NA PRESENTE SEÇÃO HISTOLÓGICA.

Coloração P.A.S. (Fungos): NEGATIVA
Coloração de Ziehl-Neelsen (Bactérias álcool ácido resistentes): NEGATIVA

DIAGNÓSTICO
DERMATITE PUSTULAR NEUTROFÍLICA ASSOCIADA A TRAÇOS DE ESFACELAMENTO ACANTOLÍTICO E FOCOS DE HIPERQUERATOSE.

O PADRÃO HISTOPATOLÓGICO GERAL É COMPATÍVEL COM PÊNFIGO FOLIÁCEO.

OBSERVAÇÃO
As formações de pústulas subcórneas repletas de neutrófilos degenerados em associação ao quadro de apoptose e acantólise de queratinócitos, são patognômico de pênfigo foliáceo. Porém deve-se considerar ainda que as reações a drogas (Pênfigo reacional/induzido a fármacos) e quadros alérgicos em fase crônica também podem mimetizar alguns padrões histológicos, necessitando assim a triagem dermatológica. Por vezes algumas pústulas podem se romper, liberando células inflamatórias em permeio as lamelas de queratina. Agentes infecciosos secundários não foram observados. Recomenda-se correlação clínica para complemento diagnóstico.

A terapêutica inicial instituída para o paciente foi a base de corticóide oral (Prediderm®). Foi utilizado prednisolona na dose de 2mg/kg, correspondendo a 1 comprimido de 20mg, a cada 24 horas, durante 14 dias. A tutora relatou que estava com dificuldade em dar banhos no animal, por isso não foi receitado shampoo para tratamento. O paciente voltou para revisão, 14 dias após início do tratamento e apresentava grande melhoras de todas as lesões (Figura 6). Após a revisão e dada a melhora no quadro, foi prescrito um tratamento para manifestações clínicas de dermatites, no intuito de diminuir a dose do corticóide para 1mg/kg. Foi utilizado Oclacitinib (Apoquel®), na dose de 0,5 mg/kg, totalizando 1 comprimido de 5,4 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias. Após oito dias, a tutora entrou em contato com a clínica queixando-se de que as lesões estavam começando a aparecer novamente (Figura 7).

Figura 6 - Paciente apresentando melhora das lesões



Figura 7 – Recidiva das lesões



Foi pedido para que ela retornasse a terapia com prednisolona na dose de 2mg/kg, correspondendo a 1 comprimido de 20mg, a cada 24 horas, durante 14 dias. Após os 14 dias, a tutora retornou a clínica para revisão e as lesões tinham melhorado igualmente como no primeiro tratamento com corticóide. Sendo assim, foi prescrito o tratamento com ciclosporina para tratamento e controle das manifestações clínicas decorrentes de dermatites (Cyclavance®). Foi utilizada dose de 0,05 mL/kg, correspondente a 5 mg/kg, totalizando 0,55 mL, a cada 24 horas, durante 45 dias, por via oral. Também continuou sendo utilizado a prednisolona na dose de 1mg/kg. Em janeiro de 2022, a tutora não retornou para revisão e acompanhamento do caso. Após contato telefônico, a mesma disse não ter tido condições de comprar a medicação prescrita (Cyclavance®) e que o animal estava fazendo uso do corticóide, e não apresentava lesões. Foi explicado para ela as complicações decorrentes do uso prolongado de corticóide e oferecida uma consulta de revisão para instaurar uma nova terapia, porém, a tutora não retornou a clínica.

DISCUSSÃO

A raça do animal relatado, não era compatível com as raças descritas na literatura como predispostas para tal doença. Segundo Barbosa e colaboradores (8), as raças como Akita, Border Collie, Chow Chow, Dachshund, Dobermann e Terra Nova seriam as predispostas ao desenvolvimento do PF, porém o paciente era da raça Buldogue Francês. O animal apresentou a doença aos 3 anos de idade, o que não condiz com o que expressa a literatura, pois, segundo Larsson e colaboradores (6) e Balda e colaboradores (4), a enfermidade acomete com maior frequência, cães de meia idade. Segundo a tutora, as lesões iniciaram-se entre os olhos e a cima do focinho do animal, fato que confirma o que dizem Gomez e colaboradores (9), Muller e colaboradores (10) e Petermann (11), so-

bre as lesões serem observadas na face, pavilhões auriculares, região perioral e periocular e parte nasal do focinho. Foram encontradas no paciente lesões crostosas, pústulas, erosões e alopecia em pavilhões auriculares, pontas de orelha, focinho e nuca, assim como diz Petermann (11). No entanto, não foram encontradas colaretas epidérmicas. Não foram observadas lesões em conxins, o que discorda do que dizem Scott; Miller; Griffin (5) e Petermann (11), pois segundo os autores, essas lesões são frequentes em cães acometidos pela doença.

O diagnóstico do PF neste paciente foi obtido por meio de histórico, anamnese e exame físico e laboratoriais. Foi realizado exame citológico que demonstrou cocos e algumas células acantolíticas assim como dizem Balda e colaboradores (4) e Barbosa e colaboradores (8). Não foi realizado imprint e raspado da pele do canino, uma vez que após citologia, o animal já foi encaminhado para o histopatológico que é o exame de eleição para o diagnóstico da doença segundo Larsson e colaboradores (6), Scott; Miller; Griffin (5) e Balda e colaboradores (4), que por sua vez, revelou padrão compatível com pênfigo foliáceo.

A terapia utilizada no paciente foi a base de imunossupressão, assim como diz a literatura. Foi utilizada prednisolona na dose 2mg/kg até uma melhora considerável das lesões e o objetivo era diminuir essa dose para 1mg/kg, assim como Petermann (11) descreve no tratamento para o PF. No desmame do corticóide, foi utilizado o oclacitinib na dose de 0,5 mg/kg, totalizando 1 comprimido de 5,4 mg, a cada 12 horas e o canino não apresentou boa resposta, o que não condiz com o que dizem Cordero, López-Márquez, Sheinberg e Romero (12). Com a diminuição da dose do corticóide, as lesões reapareceram e a dose foi reestabelecida retirando o oclacitinib, o que demonstra o quão difícil e longo é o tratamento da doença. Posteriormente, após perceber que as lesões do animal voltavam com a diminuição da dose do corticóide, foi utilizada uma ciclosporina que é uma droga imunossupressora que consta na literatura como opção para ser usada em combinação com o corticóide. A dose utilizada foi 5mg/kg, a cada 24 horas como descreve Petermann (11), porém, a tutora suspendeu a medicação por conta própria e não retornou para a revisão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O canino relatado apresentava lesões comuns à outras doenças de pele, o que reforça o entendimento de que é necessário conhecimento dessas doenças, bem como os meios para diagnóstico e tratamento. O fato de as lesões do paciente regredirem em doses normalmente utilizadas no tratamento da doença, e voltarem sempre que é iniciado o desmame, demonstra o quão difícil é manter esse paciente em equilíbrio. Os protocolos

terapêuticos instituídos para o controle da doença, após retirar o paciente da crise, são diversificados, e cabe ao clínico mensurar os prós e contras de cada medicamento a ser utilizado.

É importante destacar que para o controle da enfermidade, clínico e tutor devem andar em conformidade. O tratamento do PF é contínuo e drogas comumente utilizadas podem não apresentar boa resposta terapêutica, por isso, demanda dedicação e disponibilidade financeira do tutor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Centro Universitário Serra dos Órgãos por ter proporcionado um estudo de qualidade e professores dedicados. Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho e formação da minha vida acadêmica.

REFERÊNCIAS

1. Murrell D, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L *et al.* Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 82(3):575–585.
2. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S. *et al.* Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment- -guided by the European dermatology forum (EDF) in cooperation with the European academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy Dermatology and Venereology*. 2014; 29(3):405-414.
3. Thakur N, Mahendran K, Kumar S, Chethan GE, Jithin MV, Sahoo M, Sahadeb D. Diagnosis and Management of Pemphigus Complex Autoimmune Skin Diseases in Dogs - Case Report. *Annals of Clinical Cytology and Pathology*. 2018; 8(4):1125.
4. Balda A, Ikeda M, Larsson júnior C, Michalany N, Larsson C. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2008; 28 (8):387-392.
5. Scott D, Miller W, Griffin C. *Small animal dermatology*. 6.ed. Philadelphia: Elsevier, 2001.
6. Larsson C, Lucas R, Otsuka M, Michalany N. Pênfigo foliáceo em cães: primeiras descrições em São Paulo, Brasil. *Revista Clínica Vet*. 1998; 3(13):28-32.
7. Balda A, Ikeda M, Larsson júnior C, Michalany N, Larsson, C. Pênfigo foliáceo canino: estudo retrospectivo de 43 casos clínicos e terapia (2000-2005). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2008; 28 (8):387-392.
8. Barbosa M, Fukahori F, Dias M, Lima E. Patofisiologia do pênfigo foliáceo em cães: revisão de literatura. *Medicina Veterinária*. 2012; 6(3): 26- 31.
9. Gomez S, Morris D, Rosenbaum M, Goldschmidt M. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994 – 2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004; 224(8):1312-1316.
10. Muller R, Krebs I, Power H, Fieseler K. Pemphigus foliaceus in 91 dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*. 2006; 42(3):189-196.
11. Petermann M. Pemphigus foliaceus in dogs: the immune pathogenesis and therapies. Why are some dogs not responsive to the treatment? 2015. 48f. [Dissertation] Master's degree in Veterinary Medicine - Faculty of Veterinary Medicine, Ghent, 2015.
12. Cordero A, López-Márquez C, Sheinberg G, Romero C. Oclacitinib in the treatment of pemphigus foliaceus in dogs. *Vet Dermatol*. 2020; 31(S1).