Dermatopatia isquêmica juvenil em um cão

Juvenile-Onset Ischemic Dermatopathy in a Dog

Gabriela Cousandier¹, Ariane Damiani Scholten², Gisele Scotton² & Carine Stefanello³

ABSTRACT

Background: Juvenile-onset ischemic dermatopathy is a rare dermatosis in dogs. Reports on this condition are scarce in the literature, and its pathogenesis is poorly understood. This disease consists of a set of alterations that exhibit similar clinical and histological characteristics, and which are associated with cutaneous vasculopathic processes. Consequently, this case report describes the clinical case of a dog diagnosed with juvenile-onset ischemic dermatopathy.

Case: A 9-month-old female mongrel dog exhibited significant tegumentary alterations, while other contact animals (siblings and mother) did not. The patient history did not contain a complete record of vaccines, and included previous therapeutic failures. A general skin examination revealed the presence of erythematous lesions containing crusts and erosions associated with extended areas with alopecia, especially in the ears, nose, and tail. Therefore, skin cytology and a parasitological examination of the skin and cerumen were performed. These tests revealed the presence of neutrophilic inflammatory process, bacterial inflammation, and various yeast-like structures compatible with *Malassezia* sp. The parasitological examination of the cerumen revealed the presence of numerous mites of the *Otodectes cynotis* species. Consequently, the dog received a treatment that included amoxicillin with potassium clavulanate, itraconazole, therapeutic baths with a shampoo containing chlorhexidine and miconazole, and an antiparasitic medication containing sarolaner, which was administered once every 35 days. Thirty days later, the patient returned with a significant improvement of the lesions, except those in the ears and tail; consequently, material from these two body areas was submitted to histopathological examination, and additional tests were performed to allow differential diagnosis. The histopathological report indicated the existence of interface dermatitis (cytotoxic), and suggested the clinical hypothesis of chronic juvenile ischemic dermatopathy secondary to vasculitis, since the patient exhibited lesions and clinical history compatible with this condition. Accordingly, the patient was given a treatment with oclacitinib at a dose of 0.6 mg/kg every 12 h for 60 days, and at a dose of 0.6 mg/kg every 24 h thereafter. This treatment resulted in significant improvement of the lesions, with only scars remaining. Complete blood count and biochemical tests performed after two months of treatment returned values within the normal ranges. Side effects from the medication used were not observed. Six months after commencement of oclacitinib administration, the patient remained stable and exhibited no new lesions.

Discussion: Cutaneous vasculopathies are not biased by breed, and are secondary to deposition of immune complexes that develop owing to factors such as presence of pathogenic agents, immune-mediated diseases, exposure to viral particles present in the rabies vaccine, and alimentary hypersensitivities, among others. This condition is divided into five distinct categories, among which juvenile-onset ischemic dermatopathy is included. A specific treatment for this condition is not established, as it has peculiar characteristics. However, reported studies have demonstrated good results with the use of oclacitinib maleate. This drug is an inhibitor of Janus kinase, an enzyme involved in hypersensitivity reactions and pruritus in dogs. Published studies have reported that oclacitinib is effective for the control of the inflammatory processes that occur in this type of cutaneous vasculopathy, which explains the therapeutic success in the case described here.

Keywords: cutaneous vasculopathies, oclacitinib maleate, canine.

Descritores: vasculopatias cutâneas, maleato de oclacitinib, canino.

DOI: 10.22456/1679-9216.105583

Received: 15 August 2020

Accepted: 15 January 2021

Published: 3 March 2021

¹M.V. Clínica Saúde Animal, Bento Gonçalves, RS, Brazil. ²M.V. Autônoma, Bento Gonçalves. ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPG-CV), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. CORRESPONDENCE: G. Cousandier [gcousandier@gmail.com]. Clínica Veterinária Saúde Animal. Rua Olavo Bilac n. 1219. CEP 95702-000 Bento Gonçalves, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

A dermatopatia isquêmica está associada às vasculopatias cutâneas, as quais englobam um conjunto pouco compreendido de doenças que dividem características clínicas e histológicas similares [2]. Tais dermatopatias estão divididas em cinco grupos: dermatomiosite familiar canina, que afeta com maior frequência algumas raças como Collie e Pastor de Shetland; dermatopatia isquêmica de início juvenil, similar à dermatomiosite familiar, porém sem predisposição racial; paniculite pós vacinação antirrábica; dermatopatia isquêmica generalizada induzida por vacina; e por último, a dermatopatia isquêmica idiopática generalizada [5]. Os sinais clínicos incluem pápulas, erosões, úlceras, crostas, alopecia e áreas de cicatrização multifocais bem definidas que costumam afetar a face, membros, extremidades (pinas e cauda) e pontos de pressão [7]. Estas lesões cutâneas apresentam diferentes níveis de gravidade e podem cursar com períodos de melhora e piora das lesões [13].

O diagnóstico da dermatopatia isquêmica juvenil é confirmado associando-se o histórico clínico, achados do exame físico, exame histopatológico das lesões e exames laboratoriais para descartar outras enfermidades [14]. Apesar de não possuir cura efetiva [18], a dermatomiosite isquêmica pode ser controlada com fármacos que melhoram a perfusão sanguínea como a pentoxifilina ou medicamentos imunomoduladores e imunossuppressores, sendo o maleato de oclacitinib

uma boa opção nos casos refratários aos tratamentos convencionais [1]. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de dermatopatia isquêmica juvenil em um cão, controlado de forma satisfatória com maleato de oclacitinib.

CASO

Uma cadela sem raça definida, 9 meses de idade, pesando 8,7 kg, foi atendida em uma clínica na cidade de Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brasil, apresentando lesões generalizadas, principalmente em regiões de cauda e pavilhão auricular. Na anamnese, o paciente possuía histórico de resgate por uma Organização Não Governamental (ONG), com aproximadamente 90 dias de vida, na companhia da mãe e irmãos. A tutora relatou que somente o canino apresentava lesões na pele e que o mesmo, já havia sido submetido a diversos tratamentos dermatológicos, sem sucesso. O histórico do paciente também contava com protocolo vacinal incompleto (apenas três doses da vacina polivalente) e possuía contato direto com outros caninos do abrigo;

Ao exame clínico, o paciente apresentava parâmetros dentro da normalidade. Porém na inspeção geral, notou-se lesões alopecicas, eritematosas, com presença de crostas e erosões (Figura 1), propagadas ao longo da pele, especialmente em regiões de pavilhão auricular, plano nasal, e cauda. Com isso, foram realizados exames de citologia de pele, parasitológico

Figura 1. Canino, fêmea, sem raça definida, 9 meses de idade. A- Lesões alopecicas crostosas, mais evidentes em pinas e plano nasal. Eritema e rarefação pilosa na região do pescoço. B- Crostas e fissuras em pavilhão auricular. C- Lesão alopecica crostosa com presença de erosões, hiperpigmentação e pequenas áreas de despigmentação na cauda.

cutâneo, parasitológico de cerúmen e cultura de fungos dos pelos. Observou-se no exame citológico cutâneo das lesões (pavilhão auricular face externa, plano nasal, região de pescoço, membros anteriores, cauda e região dorsal do corpo) a presença de processo inflamatório neutrofílico com presença de infecção bacteriana e presença de diversas estruturas leveduriformes compatíveis com *Malassezia* sp. Já no parasitológico de cerúmen, evidenciou-se a presença de inúmeros ácaros (adultos e ovos) de *Otodectes cynotis*. No exame parasitológico de raspado cutâneo não foram visualizados ectoparasitas e não houve crescimento de dermatófitos no cultivo micológico. Assim, foi instituído como tratamento, amoxicilina com clavulanato de potássio [Clavulin BD^{®1} - 20 mg/kg a cada 12 h durante 14 dias], itraconazol manipulado [DrogaVET^{®2} 10 mg/kg a cada 24 h durante 30 dias]; sarolaner [Simparic^{®3} 1 comprimido a cada 35 dias por uso contínuo], bem como, orientado banhos terapêuticos semanais com xampu a base de clorexidina e miconazol [Cloresten^{®4}] e limpeza dos condutos auditivos com ceruminolítico de uso veterinário a base de polissorbato 20 e triglicerídeos [Limpador Auricular Phisio Anti-Odor^{®5}] 2 vezes ao dia por 10 dias.

Após 30 dias, o paciente retornou, onde apresentou melhora significativa nas lesões ao longo do corpo, exceto naquelas localizadas em pina auditiva e cauda. Desta forma, solicitou-se o exame histopatológico de ambas regiões (Figura 2), bem como

outros exames complementares, tais como exames laboratoriais de sangue (hemograma completo, Proteínas Plasmáticas Totais, Pesquisa de Hemoparasita e bioquímicos) aos quais todos estavam dentro dos padrões de normalidade. Foram realizados também, exame de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR) quantitativo para *Leishmania infantum* (*chagasi*) da medula óssea, com resultado negativo; Exame de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR) qualitativo do sangue total para *Ehrlichia canis*, *Babesia canis*, *Anaplasma platys*, *Hepatozoon* spp., *Mycoplasma haemocanis*, *Rangelia vitalli* e *Leishmania infantum* (*chagasi*), todos com resultados negativos.

O laudo do exame histopatológico apontou uma Dermatite de Interface (Citotóxica) de pouca celularidade, com fibrose e sinais de Isquemia (Figura 3), onde sugeriu-se a possibilidade clínica de Dermatopatia Isquêmica Crônica por Vasculite de caráter juvenil, já que o paciente apresentava lesões e histórico clínico compatível com tal patologia.

Após o diagnóstico de Dermatopatia isquêmica, o paciente passou a receber tratamento à base de Oclacitinib [Apoquel^{®3} - 0,6 mg/kg a cada 12 h, durante 60 dias e, após, 0,6 mg/kg a cada 24 h de forma contínua]. Com o tratamento proposto o animal apresentou melhora significativa das lesões, restando apenas áreas cicatriciais (Figura 4). Foram realizados hemograma e perfil bioquímico completo após os 2

Figura 2. Canino, fêmea, sem raça definida, 10 meses de idade, 30 dias após o início do tratamento das infecções secundárias e comorbidades. A- Lesão alopecica eritematosa com presença de erosões em cauda. B- Lesão com áreas de alopecia, eritema e erosões em pavilhão auricular.

Figura 3. Fotomicrografia. Pele com pelos. Cão. Dermatopatia isquêmica. A- Observa-se degeneração hidrópica da camada basal da epiderme, a incontinência pigmentar na derme superficial e a inatividade folicular [H.E.; Aumento de 10x]. B- Maior aumento da Figura 3. Notar a presença de queratinócitos necróticos na camada basal da epiderme (dermatite de interface) e a palidez e homogeneização das fibras de colágeno da derme superficial (isquemia) [H.E.; Aumento de 40x]. [Fonte: Imagens cedidas por Juliana Werner].

Figura 4. A & B- Canino, fêmea, sem raça definida, 10 meses de idade. Após 60 dias de tratamento com oclacitinib, melhora significativa das lesões.

meses de tratamento com Oclacitinib (Apoquel®)³, sendo que os resultados demonstraram parâmetros dentro da normalidade. Não foram observados efeitos colaterais com o uso dessa medicação e 6 meses após tratamento inicial, o paciente apresenta apenas lesões cicatriciais, com ausência de pelos nas áreas que foram mais acometidas pela doença, além de pequenas áreas de despigmentação na cauda que não evoluíram (Figura 5). Atualmente o paciente mantém o uso do oclacitinib [Apoquel®³ - 0,6 mg/kg uma vez ao dia], com ausência de efeitos colaterais, sem novas lesões e com nítida melhora na qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A dermatopatia isquêmica é uma alteração dermatológica em decorrência a uma vasculopatia ou vasculite [16,19] e está relacionada de forma secundária a deposição de imunocomplexos associados às mais diversas causas, dentre elas as infecções primárias relacionadas a agentes patogênicos, hipersensibilidade alimentar, exposição às partículas da vacina anti-rábica, doenças imunológicas como o Lúpus Eritematoso Sistêmico, e também a causas idiopáticas [12]. Este tipo de transmutação dermatológica pode dividir-se em

Figura 5. A- Canino, fêmea, sem raça definida, 6 meses de uso do oclacitinib apresentando nítida melhora clínica. B- Áreas cicatriciais em pavilhão auricular com ausência de crescimento de pelos. C- Áreas cicatriciais com ausência de crescimento de pelos e pequenas áreas de despigmentação em cauda.

cinco categorias distintas: a Dermatomiosite Familiar Canina, a Dermatopatia Isquêmica de Início Juvenil, Dermatopatia Isquêmica Associada à Vacinação Antirrábica, Dermatopatia Isquêmica Generalizada induzida por Vacina e a Dermatopatia Isquêmica Idiopática Generalizada [5,9,11].

Atualmente, pouco se sabe sobre a patogênese da Dermatopatia Isquêmica [2,14,17] apesar de ter sido demonstrada uma base genética em certas raças, a dermatomiosite pode se desenvolver em caninos de qualquer raça, incluindo cães sem raça definida [17,18], como o paciente deste relato. Acredita-se que em alguns cães pode haver uma patogênese imunomediada associada a fatores desencadeantes como drogas, infecções, paraneoplasias ou toxinas, porém não existe comprovação [13,14,17]. Nenhum fator desencadeante foi identificado neste paciente.

Os sinais clínicos comuns na dermatopatia isquêmica variam de acordo com a extensão e destruição vascular, podendo ocasionar edema, hemorragia, crostas e pontos de ulcerações e necroses [7,10]. No caso em discussão, as principais alterações dermatológicas que o paciente apresentava incluíam lesões alopecias, eritematosas, com presença de crostas e erosões propagadas ao longo da pele, em maior proporção nas regiões de pavilhão auricular, plano nasal e cauda. Geralmente as lesões surgem quando o cão é jovem [6,13,14,17], conforme observado no canino, que apresentou as primeiras lesões dermatológicas com 90 dias de idade.

O diagnóstico diferencial inclui diversas enfermidades como a foliculite bacteriana, demodicose,

dermatofitose e outras dermatoses inflamatórias, como a dermatopatia alérgica com presença de piodermite e sobrecrecimento de *Malassezia* secundária. Existem evidências que a imunossupressão cutânea associada à dermatomiosite pode predispor à piodermite secundária e à demodicose. [15]. No caso relatado, o paciente apresentou piodermite secundária e sobrecrecimento de leveduras de *Malassezia* sp., possivelmente secundárias a dermatopatia isquêmica, tendo otoacariase como comorbidade. A demodicose e a dermatofitose foram excluídas, já que o exame parasitológico cutâneo e a cultura de fungos resultaram negativo. Um dos principais diferenciais é a Dermatopatia Isquêmica associada à Vacina Anti-rábica [9,15], possibilidade que foi excluída visto que o paciente não possuía em seu protocolo tal vacina. Outras patologias que devem ser consideradas incluem o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a polimiosite [6,13], as quais foram descartadas através do exame histopatológico.

Sabe-se que doenças infecciosas de caráter crônico podem ocasionar vasculites cutâneas [7,10,12]. Com isso, foram realizados exames laboratoriais para investigação de leishmaniose visceral canina e de hemoparasitoses transmitidas por carrapatos, todas com resultado negativo.

As dermatomiosites isquêmicas podem apresentar padrões histológicos de dermatite de interface [4,5,11,15,18,19], como evidenciado no exame histopatológico do paciente deste relato. Sendo assim, relacionando o diagnóstico microscópico ao histórico clínico e excluindo diagnósticos diferenciais, pôde-se

afirmar, que o caso em questão se trata de uma Dermatopatia Isquêmica de Início Juvenil.

Não há protocolo terapêutico considerado específico para o tratamento da Dermatopatia Isquêmica Juvenil até o momento, apenas são instituídas condutas terapêuticas utilizadas em doenças vasculares [11]. Medicamentos utilizados para a prevenção de inflamações, como ômega-3 e ômega-6, podem ser benéficos, bem como o uso de vitamina E e a pentoxifilina [9,13-15]. Porém, a Vitamina E e a Pentoxifilina, podem não fornecer resultados positivos quando usadas em cães com quadro grave da doença, principalmente se usadas isoladamente [11,14].

O uso de glicocorticóide sistêmico é controverso. Seu uso inicialmente pode acarretar resultados positivos, porém, quando usados a longo prazo podem causar efeitos colaterais importantes. Assim como, seu uso tópico pode provocar a diminuição da espessura da pele, favorecendo ainda mais a fragilidade vascular [9,10,14].

A ciclosporina pode ser uma opção útil e com poucos efeitos colaterais no tratamento da dermatomiosite [8,10,12,]. Porém, para Pulsoni *et al.* [16], o uso da ciclosporina não foi eficaz, obtendo, apenas, sucesso com o uso do maleato de oclacitinib.

O fármaco maleato de oclacitinib tem como função a inibição de diversas citocinas envolvidas no processo inflamatório, nas reações de hipersensibilidade e no prurido dependentes da Enzima Janus Kinase (JAK). Assim, este fármaco foi utilizado como o primeiro inibidor seletivo da Janus quinase (JAK) a ser desenvolvido para a espécie canina [3], onde demonstrou ser útil no tratamento de doenças inflamatórias, reduzindo o prurido e as dimensões das lesões nesta espécie. O oclacitinib apresenta fatores imunossupressores eficazes nos casos de dermatopatia isquêmica juvenil [11], e, no relato descrito por Pulsoni *et al.* [16], o uso desta medicação demonstrou grande

eficácia no tratamento da Dermatopatia isquêmica de início juvenil em dois cães.

Devido ao sucesso terapêutico e a baixa presença de efeitos colaterais no tratamento da Dermatopatia Isquêmica Canina [1,16], optou-se pelo uso do maleato de oclacitinib como primeira escolha, sendo satisfatório o controle das lesões na dose de 0,6 mg/kg BID, por 2 meses. Após, o controle foi realizado por meio da dose de manutenção de 0,6 mg/kg SID, onde demonstrou boa eficácia.

O prognóstico para as Dermatopatias Isquêmicas é reservado, visto que a severidade da patologia está diretamente relacionada à gravidade da sintomatologia clínica e a resposta do paciente frente ao tratamento proposto [1]. Porém, a doença localizada possui melhor prognóstico [2,13].

O paciente aqui relatado, apresenta-se clinicamente controlado, utilizando a dose diária de 0,6 mg/kg de oclacitinib como droga única e até o momento, não apresentou efeitos colaterais clínicos e laboratoriais decorrentes do uso contínuo desta medicação. O relato deste caso juntamente com outros descritos na literatura [1,11,16], sugerem que o oclacitinib pode ser considerado um tratamento eficaz nos casos de Dermatopatia Isquêmica Juvenil. Porém, são necessários mais estudos direcionados a ação, segurança e eficácia deste fármaco como imunossupressor no tratamento desta dermatose.

MANUFACTURERS

¹Glaxosmithkline Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Drogavet Farmácia de Manipulação e Indústria Ltda. Curitiba, PR, Brazil.

³Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. Campinas, SP, Brazil.

⁴União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda. Araçoiaba da Serra, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper

REFERENCES

- 1 **Antunes M.R & Koch S.N. 2019.** Eficácia do maleato de oclacitinib no tratamento de dermatopatia isquêmica generalizada juvenil em um cão: Relato de caso. *Nosso Clínico*. 130: 6-8.
- 2 **Backel K.A., Bradley C.W., Cain C.L., Morris D.O., Goldschmidt K.H. & Mauldin E.A. 2019.** Canine ischaemic dermatopathy: a retrospective study of 177 cases (2005-2016). *Veterinary Dermatology*. 30(5): 406-e122.
- 3 **Collard W.T., Hummel B.D., Fielder A.F., King V.L., Boucher J.F., Mullins M.A., Malpas P.B. & Stegemann M.R. 2013.** The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus Kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 37(3): 279-285.

- 4 **Conceição L.G. & Loures F.H. 2020.** Biópsia e Histopatologia da Pele. In: Larsson C.E. & Lucas R. (Eds). *Tratado de Medicina Externa - Dermatologia Veterinária*. 2.ed. São Caetano do Sul: Interbook Editorial, pp.145-167.
- 5 **Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005.** Interface diseases of the dermal-epidermal junction. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Science, pp.49-74.
- 6 **Hargis A.M., Haupt K.H., Hegreberg G.A., Prieur D.J. & Moore M.P. 1984.** Familial Canine Dermatomyositis Initial Characterization of the Cutaneous and Muscular Lesions. *The American Journal of Pathology*. 116 (2): 234-244.
- 7 **Heinrich N.A., Eisenschenk M., Harvey R.G. & Nutall T. 2019.** Ulceratives dermatoses. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. Boca Raton: CRC Press, pp.157-188.
- 8 **Hnilica K.A. 2005.** Cyclosporine Therapy I: Immune Mediated Dermatoses. In: *V The North American Veterinary Conference* (Orlando, Florida). pp.270-272.
- 9 **Ihrke P.J. 2006.** Ischemic skin disease in the dog. In: *World's Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*. (Prague, Czech Republic). pp.227-231.
- 10 **Innera M. 2013.** Cutaneous Vasculitis in Small Animals. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 43(1): 113-134.
- 11 **Levy B.J., Linder K.E. & Olivry T. 2019.** The role of oclacitinib in the management of ischaemic dermatopathy in four dogs. *Veterinary Dermatology*. 30(3): 201-e63.
- 12 **Medleau L. & Hnilica K.A. 2009.** Doenças cutâneas autoimunes e imunomediadas. Vasculite cutânea. In: *Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.214-215.
- 13 **Medleau L. & Hnilica K.A. 2009.** Doenças congênitas. Dermatomiosite Canina Familiar. In: *Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.275-277.
- 14 **Miller W.H., Griffin C.E. & Campbell K.L. 2012.** Congenital and hereditary defects. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th edn. St. Louis: Elsevier, pp.573-617.
- 15 **Morris D.O. 2013.** Ischaemic Dermatopathies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 43(1): 99-111.
- 16 **Pulsoni D., Freire A. & Ferreira D.R. 2018.** Juvenile-onset ischaemic dermatopathy in two dogs treated with oclacitinib. *Veterinary Dermatology*. 29(5): 371.
- 17 **Romero C., Garcia G., Sheinberg G., Cordero A., Rodrigues D. & Heredia R. 2018.** Three Cases of Canine Dermatomyositis - Like Disease. *Acta Scientiae Veterinariae*. 46(1): 1-6.
- 18 **Rondelli M.C.H., Marinho F.A., Alves M.A.M.K., Werner J., Cipólli V.M.M. & Costa M.T. 2011.** Dermatomiosite canina - relato de três casos. *Clínica Veterinária*. 93: 58-62.
- 19 **Vitale C.B., Gross T.L. & Magro C.M. 1999.** Vaccine-induced ischemic dermatopathy in the dog. *Veterinary Dermatology*. 10: 131-142.