

Episcleroceratite nodular granulomatosa em cães

Nodular Episclerokeratitis in Dogs

Dábila Araújo Sonego, Alexandre Pinto Ribeiro¹, Alexandre Lima de Andrade² & Lais Tiemi Tuboni³

ABSTRACT

Background: Episcleral inflammation may be assumed to be primary immune-mediated, secondary to intra- or extraocular diseases, or systemic abnormalities. We aimed to report a confirmed and another suspect case of nodular episclerokeratitis (NEK) due to its rarity in the clinical setting and the paucity of case reports in Brazilian literature.

Cases: *Case 1.* Refers to a 7-year-old castrated male, Collie-mixed breed, presenting with epiphora and an irregular ocular surface shape in the left eye (LE). Ophthalmic evaluation of this eye revealed mucoid discharge, conjunctival hyperemia, episcleral injection, and a gelatinous mass in the temporal limbic region. Biomicroscopic evaluation of the anterior chamber, lens, and vitreous was impaired in the LE because of corneal vessels and a mild flare in the aqueous humor. Histopathology of a scleral biopsy revealed the presence of lymphocytes, histiocytes, and some plasma cells. Positive CD3-lymphocytes were observed by immunohistochemistry, confirming the diagnosis of NEK. *Case 2.* Refers to a 8-year-old, spayed female Border Collie with a history of exophthalmos, conjunctival hyperemia, and inability to close the eyelid of the LE. During ophthalmic examination, an irregular episcleral nodule of approximately 9 mm was also found in the temporal limbic region, along with enlargement of episcleral vessels and scleral thinning at the equatorial region. The cornea showed mild and diffuse edema, and white crystal-like deposits were distributed in a band-like fashion at the dorsal aspect. Ultrasonography revealed scleral thinning without evidence of a mass effect arising from the iris, ciliary body, or retrobulbar space. Based on these findings, NEK was suspected. In both cases, the clinical signs reduced significantly after seven days of topical treatment with corticosteroids and cyclosporine.

Discussion: It is assumed that scleral disorders are primarily immune mediated. However, such conditions may develop secondary to ocular trauma (surgery and foreign bodies), *Ehrlichia canis*, and *Onchocerca* spp. Infections and situations were ruled out in both cases. In case 1, additional histological and immunohistochemical findings supported a primary and immune-mediated scleral disease. Although the definitive diagnosis was not confirmed by histology in case 2, one can assume that the episcleral inflammation may have arisen due to an immune-mediated disorder once the eye responded positively to corticosteroid therapy. Additionally, secondary glaucoma was excluded as a possible diagnosis in case 2, because the intraocular pressure of the affected eye was below the reference range for dogs, coupled with the irregular appearance of the episclera, which is not characteristic of canine glaucoma. Moreover, in case 2, because remission of the masses of neoplastic origin after corticotherapy was not expected, the tumor was discarded. NEK has a characteristic proliferative behavior and resistance to topical immunosuppression; clinical recurrence was not observed in the LE of either patient who remained on treatment after 60 days of follow-up. Regarding prognosis, one study showed a correlation between cellular contingent and therapeutic responses. The percentage of positive CD79a cells (B-lymphocytes) was significantly higher in cases of episcleritis and NEK, in which a poor response was achieved after topical immunosuppressive treatment. As shown by the veterinary literature and the cases described here, the complete remission of NEK is more common in unilateral cases, as confirmed after a 12-month follow-up. The 2 reported cases are useful for clarifying the common findings, diagnosis, and long-term management of NEK. Scleral abnormalities, such as NEK, must be included in the list of differential diagnoses of glaucoma, neoplasia, and endophthalmitis during ophthalmic examination.

Keywords: keratitis, uveitis, neoplasia, immunosuppression, dog.

Descritores: ceratite, uveíte, neoplasia, imunossupressão, cão.

DOI: 10.22456/1679-9216.124920

Received: 10 June 2022

Accepted: 8 October 2022

Published: 5 November 2022

Setor de Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia - Hospital Veterinário (HOVET) & Faculdade de Medicina Veterinária (FAVET), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brazil. CORRESPONDENCE: A.P. Ribeiro [alexandre.aleribs@gmail.com]. HOVET - FAVET - UFMT. Av. Fernando Corrêa da Costa n. 2367. CEP 78060-900 Cuiabá, MT, Brazil.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias da esclera podem ser de origem primária (idiopática) ou secundária às doenças intra ou extra-oculares, ou ainda devido a alterações sistêmicas [3,4,8,11,13,14]. Em cães, se destacam a episclerite nodular ou difusa, a episcleroceratite nodular granulomatosa (ENG), a fasciite nodular, o histiocitoma fibroso, a conjuntivite proliferativa, a ceratoconjuntivite proliferativa, o pseudotumor e o granuloma do Collie [7,14].

Clinicamente, tanto a episclerite, quanto a ENG se manifestam de forma única ou múltipla, como massas de coloração rósea, cruentas ou elevadas, que crescem a partir do limbo, infiltrando-se no estroma corneal adjacente e na membrana nictitante. Usualmente, as lesões são indolores, mas se houver acometimento uveal, a fotofobia, o blefaroespasmó e a oftalmorréia poderão ser notados [7,14]. Demonstrou-se que a ENG se manifesta com maior frequência nos Collies com idade média de 3,8 anos [7,14]. Pela histologia, há predominância de histiócitos e linfócitos, acompanhados por vasculite, colagenólise e inflamação granulomatosa [1-5]. Descreveu-se que a ENG canina envolve mecanismos de hipersensibilidade do tipo IV, com o provável envolvimento subjacente de hipersensibilidade do tipo III [4]. Relativamente ao prognóstico, reportou-se que quanto maior for quantitativo de linfócitos B, menores são as chances de cura [2].

O trabalho descreve 2 casos confirmados e um suspeito de ENG, por sua raridade, porquanto reconhecem-se que casos dessa natureza não se encontram disponíveis na literatura brasileira.

CASOS

Caso 1. Um Collie Mestiço, macho, castrado, com idade de 7 anos, foi examinado por queixa de epífora e alteração de contorno da superfície ocular do olho direito. A alimentação compreendia ração comercial balanceada para espécie e o paciente não possuía contactante canino. O tutor negou histórico prévio de ixodidiose. Vacinação e vermifugação estavam atualizadas. O exame físico não revelou alterações dignas de nota, a não ser a formação de cálculos dentários.

Ao exame oftálmico, constatou-se no olho esquerdo (OE) secreção mucopurulenta, hiperemia conjuntival, injeção episcleral, além de massa única de aspecto nodular e gelatinoso na região do limbo temporal, medindo aproximadamente 5 mm (Figura 1). O teste

da lágrima de Schirmer (TLS)¹ [Teste de Schirmer] revelou valores normais no olho direito e esquerdo. O paciente apresentou reflexos positivos ao teste de ameaça, ofuscamento à luz e reflexos pupilares direto e consensual normais. Pela biomicroscopia com lâmpada de fenda² [SL-14[®]] o exame da câmara anterior, lente, vítreo do OE foi dificultado devido à formação de vasos corneais e “flare” moderado do humor aquoso (Figura 1A). A pressão intraocular (PIO)³ [Tono-Pen[®]] aferida no OE foi de 11 mmHg e de 17 mmHg no olho adelfo sem alteração. O teste de tingimento pela fluoresceína¹ [fluoresceína strips[®]] foi negativo em ambos os olhos.

Aventou-se, em face dos achados, a possibilidade de se tratar de neoplasia ou ENG. Agendou-se biópsia incisional para o dia seguinte. Após tranquilização com acepromazina⁴ [Acepran 0,2%[®] - 0,05 mg/kg, IM], procedeu-se a tricotomia da região periocular. Realizou-se a biópsia escleral incisional, após indução anestésica com propofol⁵ [Propovan[®] - 5 mg/kg, IV]. Dois fragmentos de aproximadamente 3 mm de diâmetro foram colhidos, mantido em formol tamponado à 10% e submetido à avaliação histológica de rotina pela coloração de Hematoxilina e Eosina [HE]⁶. Não foi necessário realizar sutura dos locais lesionados. Os fragmentos esclerais foram submetidos à técnica de imunoistoquímica para detecção de linfócitos T do tipo CD3⁶ [Anti-human T cell CD3 peptide (n.C7930)], pela técnica biotina-streptoavidina-peroxidase. Lâminas de linfonodo poplíteo de cadáveres frescos foram submetidas aos mesmos procedimentos e serviram como controle positivo. Lâminas contendo os fragmentos esclerais de ambos os casos foram submetidas aos mesmos procedimentos, omitindo-se o uso do anticorpo anti-CD3 foram utilizadas como controle negativo. Os cortes foram avaliados à microscopia de luz, sob magnificação de 100x.

Logo após as biópsias, prescreveu-se colírio a base de prednisolona 1%⁷ [Predfort[®]], a intervalos diários e regulares de 4 h, aliado a unguento a base de ciclosporina 0,2%⁸ [Optimmune[®]], a intervalos regulares de 12 h. Decorridos 7 dias do tratamento, o paciente foi novamente reexaminado e observou-se regressão significativa da massa límbica. Porém, os sinais compatíveis com uveíte anterior e ceratite não ulcerativa reduziram apenas de forma leve (Figura 1B).

Pela coloração de HE, observou-se na biópsia elevado contingente inflamatório caracterizado pela presença de linfócitos e histiócitos, com ocasionais

plasmócitos (Figura 2A). Pela imunoistoquímica foi possível observar inúmeros linfócitos positivos para o anticorpo CD3 (Figura 2B). Com base no padrão anatomopatológico, imunoistoquímico e pela remissão significativa dos sinais clínicos após o uso de corticosteróides e ciclosporina diagnosticou-se quadro compatível com ENG. Dessa forma, manteve-se a terapia instituída previamente por mais 30 dias. Decorridos, aproximadamente, 2 meses do diagnóstico, observou-se reorganização da esclera (Figura 1C). Não obstante depósitos de aspecto branco-metálico compatíveis com distrofia corneal, foram notificados na região axial da córnea acometida, leve vascularização da região nasal da córnea e melanose corneal no canto temporo-ventral (Figura 1C). Recomendou-se manter terapia local contínua a base de ciclosporina 0,2%⁸ [Optimmune[®]], a intervalos regulares de 12 h. Em contato telefônico com os tutores, após 12 meses do diagnóstico, não foi reportado recidiva do quadro.

Caso 2. Examinou-se uma cadela mestiça da raça Border Collie, castrada, com 8 anos de idade, com histórico de exoftalmia, hiperemia conjuntival e dificuldade em serrar às pálpebras do olho esquerdo (OE). Segundo o tutor, a paciente alimentava-se normalmente e não havia queixa sobre os demais sistemas.

Ao exame oftálmico, a paciente apresentou reflexo de ofuscamento positivo em ambos os olhos e reflexo pupilar direto (OD) e consensual apenas no olho direito. O TLS¹ [Teste de Schirmer] revelou valores de 21 e 25 mm para os OD e OE, respectivamente. Pela inspeção do OE, notificou-se um nódulo irregular de aproximadamente 9 mm, localizado na região límbica temporal, injeção de vasos episclerais, afinamento escleral na região equatorial (Figura 3A). Ao exame do mesmo olho por biomicroscópio com lâmpada em fenda² [SL-14[®]], constatou-se edema de córnea leve a difuso em algumas áreas, depósitos levemente esbranquiçados distribuídos em forma de faixa na região superior da córnea, câmara anterior rasa, leve turbidez do humor aquoso, hifema aderido à margem pupilar inferior e discoria (Figura 3B). À tonometria de aplanção, encontraram-se valores de PIO de 10 e 16 mmHg nos OE e OD, respectivamente. O hemograma e dosagem sérica de alanina aminotransferase e da creatinina encontravam-se dentro dos valores de referência.

A ultra-sonografia ocular⁹ [Ultra Scan A e B[®]], com transdutor setorial de 20 MHz em modo B, revelou espessamento da região episcleral do olho esquerdo, sem

evidência de identificação da coróide ou a presença de neoformações em corpo ciliar ou íris. Segmento posterior e espaço retrobulbar apresentavam-se inalterados. O olho acometido não respondeu a dilatação pupilar após instilação de tropicamida¹⁰ [Mydriacyl[®]] e fenilefrina⁷ [Fenilefrina 10%[®]], devido à sinequia parcial, impedindo a fundoscopia. O olho adelfo apresentava esclerose lenticular e distrofia corneal axial. Em face dos achados, suspeitou-se da possibilidade de se tratar de ENG difusa.

O tutor negou permissão para a realização de uma biópsia e, então, foi prescrito um colírio a base de dexametasona 0,1%, polimixina B e neomicina¹⁰ [Maxitrol[®]] a intervalos diários e regulares de 4 h. No retorno, que ocorreu após 7 dias, observou-se involução do espessamento escleral, ausência de hiperemia conjuntival e episcleral. Ademais, observou-se intensificação dos depósitos estromais, distribuídos em forma de banda na região axial e superior da córnea do olho direito, seclusão pupilar e discoria e formação de catarata difusa. Ao exame clínico, mesmo após o tratamento, o OE não respondia à ameaça devido as de sinequias posteriores e a formação de catarata. Todavia, o reflexo pupilar consensual do OE provocou resposta positiva no OD, sugerindo a funcionalidade da retina no olho acometido. Frente à resposta favorável à corticoterapia local foi comunicado ao tutor o diagnóstico de episcleroceratite granulomatosa difusa. Todavia, alertou-se que o diagnóstico definitivo poderia apenas ser firmado por avaliação histológica de fragmento escleral e que o quadro de correção cirúrgica da catarata não seria indicado devido a possíveis complicações no pós-operatório. O tratamento continuou com o mesmo medicamento, a intervalos regulares de 12 h e explicou-se que a doença poderia ser apenas controlada e não tratada. Contato telefônico foi feito decorridos 12 meses e foi informado que o olho estava com aspecto similar ao normal e não apresentava secreção.

DISCUSSÃO

Admite-se que a maioria das condições inflamatórias da esclera e da episclera sejam de origem primária e de origem imunomediada [2,4,7]. No *caso 1*, o diagnóstico definitivo foi firmado com base nos achados clínicos, histológicos e imunoistoquímicos (positividade para linfócitos CD3) [1,2,4]. Embora os 2 cães do presente relato não serem Collies puros, é reconhecida a predisposição dessa raça para o desenvolvimento de episclerites [7,14].



Figura 1. Imagens fotográficas ilustrando a progressão de um caso de episcleroceratite granulomatosa nodular relativo ao *caso 1*. A- Notar a escleromalácia na região temporal (seta preta) e a injeção ciliar (seta branca). B- Observar a redução da inflamação do tecido esclero-corneal e redução da massa escleral 7 dias após o uso de unguento a base de ciclosporina a 0,2% e prednisolona 1% colírio. C- A despeito dos depósitos corneais (seta) e do acúmulo de melanócitos corneais logo abaixo, observar a recuperação da transparência, redução no contingente vascular do tecido corneal e recuperação da arquitetura do tecido escleral, 2 meses após o início da terapia.

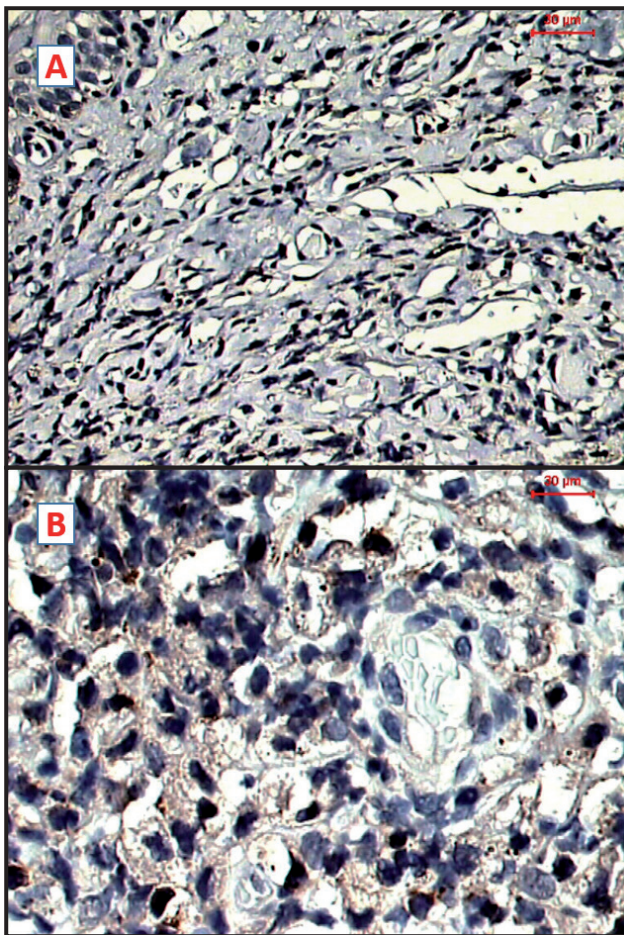


Figura 2. Imagem fotográfica de corte histológico da lesão escleral submetida à imunomarcagem de CD3 do *caso 1*. A- Reação inflamatória com predomínio de linfócitos e histiócitos com presença ocasional de células plasmáticas. B- É possível observar numerosos linfócitos marcados pelo CD3 (B).

As infecções por *Ehrlichia canis* e *Onchocerca* spp., traumas, cirurgias intraoculares e corpos estranhos podem eventualmente desencadear o quadro [7,8,13,14]. Considerando-se que, no *caso 1*, o paciente não foi submetido à cirurgia ocular prévia, e que se descartou a presença de infecção local e sistêmica com

base nos achados da biópsia e hematológicos, admitiu-se que a ENG fosse de origem idiopática. Embora o diagnóstico definitivo não tenha sido confirmado no *caso 2* descrito à luz de exame anatomopatológico, é possível que a inflamação episcleral tenha se originado de reação imunomediada idiopática pela reposta positiva à terapia com corticosteróides. Embora exames parasitológicos não tenham sido realizados a fim de se descartar a infecção por *Onchocerca* spp., descartou-se tal causa, pois a melhora clínica dessa parasitose só é observada quando a terapia oral com melarsomina em associação com a ivermectina, aliada a remoção cirúrgica são realizadas [13]. Um estudo demonstrou não haver alterações sistêmicas em cães com episclerite de origem idiopática [2].

Apesar do aspecto exoftálmico, descartou-se quadro de glaucoma secundário no *caso 2* haja vista que a pressão intraocular do olho acometido se encontrava dentro dos valores normais. Ademais, a deformidade episcleral não é um sinal característico dos glaucomas [9]. Outrossim, não se observa remissão dos sinais clínicos apenas com corticoterapia ou com imunomoduladores [9]. Entretanto, em seres humanos, glaucoma secundário à esclerite anterior, pode se desenvolver devido à inflamação da malha trabecular e da elevação da pressão venosa episcleral [12].

Neoplasias primárias como o melanoma límbico devem ser considerados no diagnóstico diferencial das episclerites [7,10,14]. Embora, macroscopicamente, a forma amelanótica dos melanomas possa ser confundida com outras neoplasias, os achados histológicos permitem diagnosticá-lo [6,10]. Melanócitos neoplásicos exibem marcante pleomorfismo, além de nucléolos proeminentes, citoplasma escasso e núcleo grande [6,10].



Figura 3. Imagens fotográficas ilustrando a progressão de um caso de episcleroceratite granulomatosa difusa em um Mestiço de Border Collie relativa ao relato de *caso 2*. Observar: A- Deformação difusa do tecido episcleral do olho esquerdo, em comparação ao olho direito que apresenta dilatação pupilar farmacológica por tropicamida. B- A injeção episcleral, o edema de córnea leve, a câmara anterior rasa, a miose e o hifema coagulado na margem pupilar ventral. C & D - A redução do tecido episcleral e do processo inflamatório, além de depósitos estromais na região axial da córnea, discoria e catarata.

Neoplasias uveais secundárias também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, porquanto o tumor intraocular secundário de maior frequência em cães e pode apresentar aparência clínica similar às episclerites [6,10]. Linfomas cursam na maior parte dos casos, com hipópio, hifema e linfadenopatia periférica [10]. Em cães, o sarcoma histiocítico é uma neoplasia rara que acomete os olhos e seus anexos, podendo se manifestar de forma isolada como edema episcleral, exoftalmia, sendo confundida com quadros de episclerite [11]. Entretanto, a neoplasia apresenta rápida disseminação sistêmica, prognóstico reservado e é pouco ou não responsiva à terapia imunossupressora [11]. Ademais, histologicamente observa-se elevado pleomorfismo, cariomegalia e anisocariose, que não foi visto no *caso 1* [11].

Nos 2 casos apresentados não foi observada recidiva dos quadros clínicos apresentados após acompanhar os pacientes por 60 dias. Relativamente

ao prognóstico, um estudo demonstrou haver relação entre o contingente celular e o resultado terapêutico [2]. A porcentagem de células B (positivas para o anticorpo CD79a) foi significativamente maior em casos de episclerite e de episcleroceratite granulomatosa nodular, em que o tratamento com corticosteróides foi continuado, comparativamente àqueles em que houve resolução e a medicação foi descontinuada [2]. Conforme a literatura, a maioria dos casos que apresentaram resolução e remissão do tratamento se manifestam de forma unilateral, à semelhança dos 2 casos aqui descritos [2].

Com base nos achados dos casos aqui apresentados, conclui-se que a episcleroceratite nodular granulomatosa é afecção de interesse clínico na prática oftalmológica de animais de companhia e merece ser listada como diagnóstico diferencial de outras afecções oculares, de cães, como os glaucomas, as neoplasias e a endoftalmite.

MANUFACTURERS

¹Ophtalmos Indústria Farmacêutica. São Paulo, SP, Brazil.

²Kowa Company Ltd. Aichi, Nagoya, Japan.

³Reicht Technologies. San Jose, CA, USA.

⁴Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Louveira, SP, Brazil.

⁵Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos. São Carlos, SP, Brazil.

⁶Sigma-Aldrich. Darmstadt, Germany.

⁷Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Guarulhos, SP, Brazil.

⁸MDS. Rahway, NJ, USA.

⁹Alcon. Forth Collins, CO, USA.

¹⁰Alcon do Brasil. São Paulo, SP, Brazil.

Funding. The present work was carried out with support of the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel-Brazil (CAPES).

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

REFERENCES

- 1 Barnes L.D., Pearce J.W., Berent L.M., Fox D.B. & Giuliano E.A. 2010. Surgical management of orbital nodular granulomatous episcleritis in a dog. *Veterinary Ophthalmology*. 13(4): 251-258.
- 2 Breaux C.B., Sandmeyer L.S. & Grahn B.H. 2007. Immunohistochemical investigation of canine episclerites. *Veterinary Ophthalmology*. 10(3): 168-172.
- 3 Cazalot G. & Lavergne S.N. 2015. Investigation of anti-myeloperoxidase antibodies in a dog with bilateral necrotizing scleritis. *Veterinary Science*. 2(3): 259-269.
- 4 Day M.J., Mould J.R.B. & Carter W.J. 2008. An immunohistochemical investigation of canine idiopathic granulomatous scleritis. *Veterinary Ophthalmology*. 11(1): 11-17.
- 5 Denk N., Sandmeyer L.S., Lim C.C., Bauer B.S. & Grahn B.H. 2012. A retrospective study of the clinical, histological, and immunohistochemical manifestations of 5 dogs originally diagnosed histologically as necrotizing scleritis. *Veterinary Ophthalmology*. 15(2): 102-109.
- 6 Esson D., Fahrner C.S., Zarfoss M.K. & Dubielzig R.R. 2007. Suspected uveal metastasis of a nail bed melanoma in a dog. *Veterinary Ophthalmology*. 10(4): 262-266.
- 7 Grahn B.H. & Sandmeyer L.S. 2008. Canine episcleritis, nodular episclerokeratitis, scleritis and necrotic scleritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 38(2): 291-308.
- 8 Komnenou A.A., Mylonakis M.E., Kouti V., Tendoma L., Leontides L., Skountzou E., Dessiris A., Koutinas A.F. & Ofri R. 2007. Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*. 10(3): 137-142.
- 9 Martins B.C., Ribeiro A.P., Laus J.L. & Ortiz J.P.D. 2009. Glaucoma. In: Laus J.L. (Ed). *Oftalmologia Clínica e Cirúrgica em Cães e em Gatos*. São Paulo: Roca, pp.151-167.
- 10 Miller P.E. & Dubielzig R. 2005. Ocular tumors. In: Withrow S.A. & Vail D.M. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders, pp.686-697.
- 11 Naranjo C., Dubielzig R.R. & Friedrichs K.R. 2007. Canine ocular histiocytic sarcoma. *Veterinary Ophthalmology*. 10(3): 179-185.
- 12 Urbano A.P., Urbano A.P., Urbano I. & Kara-José N. 2002 Episclerite e esclerite. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 65(5): 591-598.
- 13 Zarfoss M.K., Dubielzig R.R., Eberhard M.L. & Schmidt K.S. 2005. Canine ocular onchocerciasis in the United States: two new cases and a review of the literature. *Veterinary Ophthalmology*. 8(1): 51-57.
- 14 Whitley D. & Hamor R.E. 2021. Diseases and Surgery of the Canine Cornea and Sclera. In: Gellat K. (Ed). *Veterinary Ophthalmology*. 6th edn. Hobboken: Wiley Blackwell, pp.1080-1172.

