

Penfigoide bolhoso em cadela errante

Bullous Pemphigoid in a Stray Bitch

Renata Gomes Mielezarski¹, Bruna Pioner de Jesus¹, Alice Faé¹,
Beatriz Lopes Simão¹, Elisa de Menezes Teixeira², Daniela Flores Fernandes¹,
Angélica Cavalheiro Bertagnolli Rodrigues³ & Ana Carolina Barreto Coelho¹

ABSTRACT

Background: Bullous pemphigoid is a sporadic autoimmune skin disease. The clinical manifestations are practically identical to those of the pemphigus complex, with the only difference being the lesion site (subepidermal rather than intraepidermal) and the absence of acantholysis. The cause of this disease remains unclear. This pathology causes ulcerative dermatopathy, which causes vesicles and fragile blisters to develop on the mucocutaneous junctions, plantar region, and mucous membranes. As a differential diagnosis, bullous pemphigoid should be investigated in animals with ulcerative lesions. Therefore, this study reports a case of advanced bullous pemphigoid in a stray bitch.

Case: Skin fragments from a 7.8 kg stray bitch of mixed breed and approximately 3 years old were sent to the IPVDF for histopathology. The animal had cachectic lesions on her limb extremities, face, flank, tail, and oral cavity. Because she was a street canine, the condition's development period is unclear. Skin cytology and fungal culture were performed before the histopathological examination to rule out sporotrichosis. The results were negative, with only one opportunistic fungus identified. Skin cytology showed gram-positive cocci bacteria. A parasitological examination of the skin revealed no mites and a lymph node puncture revealed no significant findings. The ELISA test for leishmaniasis was negative. A complete blood count revealed normochromic normocytic anemia. Biochemical tests (ALT, creatinine, alkaline phosphatase, albumin, urea, and PPT) showed increased ALT. Histopathology revealed mild epidermal hyperplasia, spongiotic foci, dermal inflammatory infiltration, and a subepidermal blister. Initially, the patient was treated with cephalexin and dipyrone, which only helped with the bacterial infection. Itraconazole was used to control the opportunistic fungus. The lesions were treated with zinc oxide ointment, including sunflower oil, vitamin E, and aloe vera. She was also given a bath with benzoyl peroxide. Based on the clinical manifestations, the exclusion of differentials, and the histopathological findings, the diagnosis was bullous pemphigoid. Corticosteroids (Prednisolone) and immunomodulators (Azathioprine) were the definitive treatments that significantly improved the patients.

Discussion: Observation of the lesions, complementary tests (to rule out possible diagnoses), and confirmation by histopathological examination (gold standard) led to the diagnosis of bullous pemphigoid. This disease has no sexual or racial predilections in dogs; however, some authors have cited Collies, Shetlands, and Dobermans as breeds vulnerable to developing the disease as young as 5 years old. The animal in the case reported was a mixed breed that appeared to be around 3 years old. Because bullous pemphigoid is a generally serious disease, more aggressive immunosuppressive therapy is necessary. Prednisolone treatment was discontinued after 35 days based on veterinarian guidelines; however, the animal developed ulcerative lesions again. Continuous immunosuppressive treatment is recommended in this case, and other autoimmune diseases are not caused by secondary factors. Histopathological examination, physical examination, and complementary tests were required for diagnosis and treatment. The decisions were successful, and the treatment regimen of corticosteroids and immunosuppressants proved effective in treating bullous pemphigoid.

Keywords: autoimmune disease, dermatology, ulcerative lesions, subepidermis, pathology.

Descritores: dermatologia, doença autoimune, lesões ulcerativas, subepiderme, patologia.

DOI: 10.22456/1679-9216.137704

Received: 12 May 2024

Accepted: 30 September 2024

Published: 29 October 2024

¹Faculdade de Medicina Veterinária, Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Prefeitura Municipal de Guaíba, Guaíba, RS. ³Centro Estadual de Diagnóstico e Pesquisa em Saúde Animal Desidério Finamor - IPVDF, Eldorado do Sul, RS. CORRESPONDENCE: A.C.B. Coelho [ana.c.coelho@animaeeducacao.com.br]. Faculdade de Veterinária - UniRitter. Av. Manoel Elias n. 2001. CEP 91240-261 Porto Alegre, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Penfigoide bolhoso é uma doença cutânea autoimune, extremamente rara, de etiologia ainda não totalmente elucidada, que acomete cães e outros animais [9,11]. Ocorre pela presença de um autoanticorpo direcionado contra antígenos da membrana basal, provocando a separação da derme e epiderme [5]. Assim, ocorre a formação de vesículas e bolhas frágeis, que se desenvolvem subepidermicamente e se rompem, causando ulcerações [3]. Animais gravemente enfermos podem apresentar sinais sistêmicos como depressão e anorexia [6]. Em cães não há predisposição sexual ou faixa etária, mas há predisposição racial para as raças Doberman, Collies e Shetlands [13].

O diagnóstico baseia-se em histórico, exame físico e exclusão de diferenciais. O exame histopatológico é o padrão ouro para o diagnóstico, que evidencia bolhas subepidérmicas, infiltrados inflamatórios predominantemente eosinofílicos e ausência de acantólise [11].

Os diagnósticos diferenciais incluem o complexo pênfigo, lupus eritematoso cutâneo, penfigoide de membrana mucosa, epidermólise bolhosa adquirida e doença bolhosa subepidérmica autoimune mista [2]. Os sinais clínicos e a fisiopatologia são muito semelhantes ao complexo pênfigo. Entretanto, as bolhas do complexo são intraepidérmicas e passam pelo processo de acantólise, enquanto as bolhas do penfigoide são subepidérmicas e sem acantólise, o que permite a diferenciação [11].

O tratamento é baseado em associações de corticoides e imunossupressores. O prognóstico vai de favorável a reservado dependendo da cronicidade [13].

Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de penfigoide bolhoso em estado avançado em uma canina errante.

CASO

Foi enviado ao Instituto de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor (IPVDF) para o setor de histopatologia, fragmentos de pele de uma cadela errante que foi encontrada pela Prefeitura Municipal de Guaíba, RS. A médica veterinária responsável pelo atendimento do caso na Prefeitura relatou que recebeu para atendimento uma cadela sem raça definida (SRD), com 7,8 kg e aproximadamente 3 anos de idade. A paciente estava caquética, com lesões nas extremidades dos membros e na face (Figura 1), além de miíase nos

4 membros. Também apresentava lesões na cavidade oral (Figura 2). O animal apresentava disfagia e dispnéia em razão das lesões orais. Havia também lesões na região de flanco (Figura 3) e na região da cauda (Figura 4). A paciente apresentava os linfonodos submandibulares, escapulares e poplíteos aumentados, além de prostração, anorexia, algia e dificuldade para se deitar. Vale ressaltar que por ser um animal de rua, não foi possível obter informações sobre o histórico ou evolução do quadro.

Foram feitos, além do exame histopatológico, citologia de pele e cultivo fúngico para verificação de esporotricose, mas o resultado foi negativo, observou-se apenas um fungo oportunista, *Geotrichum* sp. Na citologia, observaram-se bactérias cocos gram-positivas. Foi efetuado raspado de pele para detectar presença de ácaros, mas o resultado foi negativo. Na punção de linfonodos aumentados não foram encontrados resultados significativos. No teste de ELISA para detectar leishmaniose o resultado da paciente foi negativo.

Nos testes bioquímicos (ALT, Creatinina, Fosfatase alcalina, Albumina, Ureia, PPT) a única alteração foi de ALT que estava 18,64g/dL [Ref.: 21.0 a



Figura 1. Lesões ulcerativas em membros e face de uma cadela SRD com aproximadamente 3 anos de idade.



Figura 2. Lesões ulcerativas em cavidade oral de uma cadela SRD com aproximadamente 3 anos de idade.

102.0g/dL] e creatinina que estava limítrofe: 0,50 [Ref.: 0.5 a 1.6mg/dL]. Também foi realizado hemograma, no qual foi evidenciado anemia normocítica normocrômica, eosinofilia, linfócitos reativos, anisocitose discreta e policromatofilia discreta.

Inicialmente, quando recém-chegada, a paciente foi tratada com cefalexina¹ [Keflex® - 20 mg/kg, BID, VO, por 7 dias] e dipirona² [Dipirona gotas® - 25 mg/kg, BID, VO, por 5 dias] e apresentou melhora apenas na infecção bacteriana. Logo após o cultivo fúngico, o animal foi tratado com itraconazol³ [Sporanox® - 10 mg/kg, SID, VO, por 30 dias], dipirona² [Dipirona gotas® - 25mg/kg, TID, VO, por 15 dias] e foi utilizado pomada de óxido de zinco com óleo de girassol, vitamina E e *Aloe vera* nas lesões por 20 dias. Além disso, recebeu banho com peróxido de benzoíla 2,5% por 2 vezes e nitempiram⁴ [Capstar® - 11 mg/animal, SID, VO, por 7 dias] para tratamento das miíases, e aparentou ter melhoras. A suspeita clínica, depois de descartadas as possibilidades de leishmaniose e esporotricose, foi doença autoimune.

No exame histopatológico da pele de membros, virilha, glúteo e plano nasal, havia hiperplasia epidérmica leve, focos espongióticos e na derme, infiltrado inflamatório difuso constituído de neutrófilos íntegros e degenerados, linfócitos e plasmócitos (Figura 5). Havia também bolha subepidermal (Figura 6).



Figura 3. Lesões ulcerativas em região de flanco em uma cadela SRD com aproximadamente 3 anos de idade.



Figura 4. Lesões ulcerativas na região da cauda e membro pélvico de uma cadela SRD e aproximadamente 3 anos de idade.

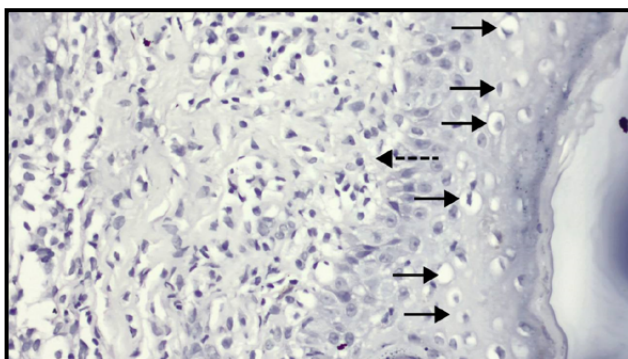


Figura 5. Exame histopatológico de uma cadela SRD com aproximadamente 3 anos de idade com penfigoide bolhoso. Seta tracejada indicando inflamação difusa de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Setas contínuas indicando focos espongíotóxicos. [HE; Obj.40x].

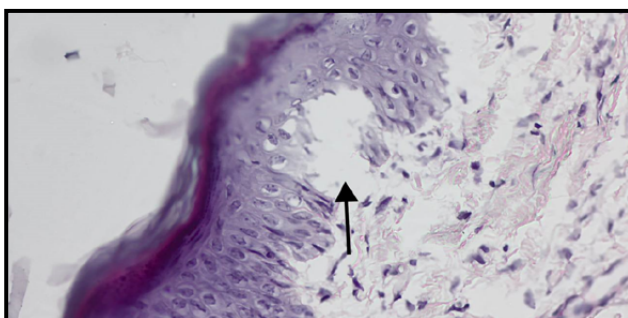


Figura 6. Exame histopatológico de uma cadela SRD com penfigoide bolhoso e com aproximadamente 3 anos de idade. Seta indicando bolha subepidermal. [HE; Obj.40x].

Considerando os sinais clínicos e o resultado do exame histopatológico, o diagnóstico foi definido como penfigoide bolhoso. A imunoistoquímica, para identificar a deposição de anticorpos, não foi realizada por ser bastante onerosa e de difícil acesso.

A terapia instituída definitivamente foi associação de corticoide e azatioprina. A azatioprina⁵ [Imuran® - 2 mg/kg, SID, VO] foi prescrita até a resolução das lesões, passando para manutenção a cada 48 h até novas recomendações. A prednisolona⁶ [Meticorten® - 2,5 mg/kg, SID, VO], foi prescrita a cada 48 h por 10 dias e depois aumentou o intervalo para 72 h por mais 10 dias. Também foi instituído uso de pomada de óleo Dersani^{®7} nas lesões. Com apenas 1 semana de tratamento, o animal apresentava-se muito mais disposto, comendo bem e com significativa melhora nas lesões, com áreas de repilação (Figura 7). Após 35 dias, o tratamento com prednisolona² foi encerrado com base nas recomendações dos veterinários. Porém, o animal apresentou recidiva e foi retomado o uso do corticoide. Administrando a prednisolona² [Meticorten® - 2,5 mg/kg, SID, VO] e a azatioprina⁵ [Imuran®



Figura 7. Cadela SRD com penfigoide bolhoso após 1 semana de tratamento com azatioprina, prednisolona e óleo de girassol. A- Animal apresentando melhoras das lesões no corpo e cauda. B- Animal apresentando melhoras nas lesões da face e nariz.

- 2 mg/kg, SID, VO]. Além disso, foi recomendado a realização de exames clínicos gerais e exames hematológicos periódicos.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de penfigoide bolhoso foi realizado através da observação das lesões manifestadas, exames complementares para descarte de diferenciais e confirmação através do exame histopatológico dessas lesões.

O penfigoide bolhoso em cães não possui predileções sexuais, mas alguns autores citaram Collies, Shetlands e Dobermann como raças predispostas a desenvolver esta doença [13]. Sugere-se que animais de meia-idade, a partir de 5 anos, são mais acometidos [10]. No caso relatado, o animal era sem raça definida e aparentava ter aproximadamente 3 anos de idade. Contudo, sendo um animal errante, o histórico de surgimento e evolução das lesões não puderam ser esclarecidos.

Devido à deposição de autoanticorpos contra os antígenos dos hemidesmossomos das células basais,

ocorre a perda da coesão dermoepidérmica no penfigoide bolhoso [13]. Logo, as lesões iniciam como máculas eritematosas e manchas que progridem para vesículas túrgidas (que podem ser hemorrágicas), e então evoluem para bolhas frágeis. Dado que a epiderme do cão é fina, logo estas bolhas se rompem e formam úlceras e crostas [5], sinais estes apresentados pela paciente. As lesões não são pruriginosas, mas podem causar muita dor ao animal, como no caso relatado. Os locais mais acometidos geralmente são as axilas, face, pescoço e abdômen ventral. As junções mucocutâneas (narinas, pálpebras, lábios), mucosas (cavidade oral, ânus, vulva, prepúcio) e membros também são afetados [6]. No caso relatado, a paciente apresentava lesões na face, na cavidade oral, nos membros, flancos e cauda. Infecções bacterianas e fúngicas secundárias são as principais complicações desta enfermidade [4]. No presente caso, no cultivo fúngico foi isolado *Geotrichum* sp., e na citologia cutânea foi possível observar cocos Gram-positivos, possivelmente *Staphylococcus* sp. O animal apresentou melhora após uso de antibiótico e antifúngico.

O diagnóstico é baseado em anamnese, exame físico, descarte de diferenciais e exame histopatológico (padrão ouro). No caso relatado, foram feitos, além do exame confirmatório, citologia cutânea e cultura fúngica, através dos quais foi possível identificar as infecções secundárias e descartar esporotricose; exame parasitológico de pele, para descarte de dermatopatias parasitárias; e teste de ELISA para descarte de leishmaniose; além de análises sanguíneas de hemograma e bioquímicos, os quais demonstraram alterações compatíveis com a condição clínica do animal (caquexia). No exame histopatológico, pode-se ver as bolhas subepidérmicas com infiltrado inflamatório denso constituído principalmente por eosinófilos. Já numa fase mais avançada, pode haver focos espongíóticos, que indicam edema intercelular [1], como apresentado no exame histopatológico do caso relatado. Também podem ser feitas imunohistoquímica e imunofluorescência direta para ver a deposição de autoanticorpos, porém são exames mais custosos e de mais difícil acesso, motivo pelo qual não foram realizadas.

Os principais diagnósticos diferenciais incluem complexo pênfigo, lupus eritematoso cutâneo, erupção medicamentosa, epidermólise adquirida e doença bolhosa subepidérmica mista [10], os quais foram descartados mediante resultado do histopatológico. O

diagnóstico de erupção medicamentosa foi descartado com base na evolução clínica da paciente mediante o tratamento instituído e na baixa probabilidade de ocorrência de uso de medicações prévias, visto ser uma cachorra errante. O prognóstico do penfigoide varia de acordo com a cronicidade da doença, podendo ser favorável a reservado [13]. Com base na melhora clínica apresentada pela canina mediante a instituição do tratamento, pode-se esperar prognóstico favorável.

Devido ao penfigoide bolhoso ser uma doença geralmente grave, terapias mais agressivas são necessárias. O uso de associação de corticoides e imunossupressores é geralmente recomendado [6]. Em cães, são indicadas, como tratamento de primeira escolha, doses imunossupressoras de prednisolona² [2,2 mg/kg a 6,6 mg/kg, BID], bem como azatioprina⁵ [2 mg/kg, SID ou a cada 48 h]. Outros imunomoduladores, como mofetil micofenolato⁷, também podem ser utilizados [11]. É recomendado também tratamento com antimicrobiano de amplo espectro, como Cefalexina, que foi utilizada na terapia relatada, a fim de evitar ou tratar piodermatite secundária, mantendo até que a enfermidade seja controlada pela terapia imunossupressora simultânea [6].

O animal do caso relatado estava fazendo uso de corticoide e imunomodulador, prednisolona² e azatioprina⁵ com as doses sugeridas em literatura. Embora a prednisolona² tenha sido utilizada a cada 24 h, e não a cada 12 h, a paciente obteve boa resposta terapêutica, permitindo tratamento com menor risco de efeitos colaterais. Vale ressaltar que durante o uso destes medicamentos, o animal foi monitorado clinicamente, pois, o uso contínuo de prednisolona² e azatioprina⁵ podem ter efeitos colaterais como: poliúria, polidipsia, polifagia, diabetes mellitus e pancreatite, entre outros [12].

Após 35 dias, o tratamento com prednisolona² foi descontinuado baseado em recomendações dos veterinários. Porém, o animal apresentou recidiva das lesões cutâneas ulcerativas, sendo retomado o tratamento. Penfigoide bolhoso e outras doenças autoimunes não desencadeadas secundariamente a outras enfermidades como, por exemplo, erupção medicamentosa, usualmente requerem tratamento contínuo [2], como no presente caso.

O penfigoide bolhoso, embora seja uma doença extremamente rara em cães, deve ser considerado como diagnóstico diferencial em animais com lesões

ulcerativas. O exame histopatológico, em conjunto com exame físico e exames complementares que foram realizados, serviu como base para estabelecer o diagnóstico desta dermatopatia autoimune e permitiu iniciar o tratamento adequado. As decisões tomadas para a conduta deste caso foram bem sucedidas, a associação de corticosteroide e imunossupressor empregado como tratamento se mostrou eficaz e segura na terapia do penfigoide bolhoso.

MANUFACTURERS

¹Laboratórios Bagó do Brasil. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Laboratorio Ibaso Ltda. Paulínia, SP, Brazil.

³J&J Innovative Medicine. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Elanco. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Aspen Pharma. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁶MSD Saúde Animal. Joinville, SC, Brazil.

⁷Laboratório Daudt Oliveira Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

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

REFERENCES

- 1 **Baum S., Sakka N., Artsi O., Trau H. & Barzilai A. 2014.** Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews*. 13(4-5): 482-489. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.047
- 2 **Bizikova P., Oliveira T., Linder K. & Rybníček J. 2023.** Spontaneous autoimmune subepidermal blistering diseases in animals: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research*. 19(1): 55. DOI: 10.1186/s12917-023-03597-10
- 3 **Breathnach R. 2008.** Autoimmune skin diseases: the old and the new. In: *33rd World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings* (Dublin, Ireland). Disponível em: <<https://www.vin.com/doc/?id=3866607>>
- 4 **Dalegrave S., Fiorin D.F.T., Mansour E.G., Matos M.R., Erdmann R.H., Flecke L.R., Azevedo L.B. & Oliveira E.C. 2021.** Penfigoide bolhoso em cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 49(Suppl 1): 609. DOI: 10.22456/1679-9216.106575
- 5 **Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005.** Bullous and acantholytic diseases of the epidermis and the dermal-epidermal junction. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Science, pp.27-30.
- 6 **Hnilica K.A. & Patterson A.P. 2017.** Autoimmune and immune-mediated skin disorders. In: *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. 4th edn. Saint Louis: Elsevier, pp.264-265.
- 7 **Matté M., Matias B.J., Zanca M.M., Borges L.L., Hachmann C., Casagrande L., Dirschnabel A.J. & Ramos G.O. 2016.** Pênfigo e penfigóide: revisão de literatura e diagnóstico diferencial. *Ação Odonto*. (1): 33.
- 8 **Morillon R., Legeay Y., Boussarie D. & Sénécat O. 2013.** Doenças autoimune com expressão cutânea. In: *Manual Elsevier de Veterinária Diagnóstico e Tratamento de Cães, Gatos e Animais Exóticos*. 7.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, pp.565-568.
- 9 **Muller G. & Kirk R. 2012.** Autoimmune and immune-mediated dermatoses. In: *Small Animal Dermatology*. 7th edn. Saint Louis: Elsevier, pp.432-450.
- 10 **Nuttall T., Heinrich N.A., Eisenschenk M. & Harvey R.G. 2019.** Ulcerative dermatoses. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. Boca Raton: CRC Press, pp.163-164.
- 11 **Rhodes K.H. & Werner A.H. 2018.** Doenças bolhosas autoimunes. In: *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion*. 3rd edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, pp.203-205.
- 12 **Tilley L.P. & Smith Jr. F.W.K. 2015.** Pênfigo. In: *Consulta Veterinária em 5 Minutos: Espécies Canina e Felina*. 5.ed. São Paulo: Manole, pp.1019-1020.
- 13 **Werner A.H. 2014.** Complexo do pênfigo e penfigoide bolhoso. In: Rhodes K.H. & Werner A.H. (Eds). *Dermatologia em Pequenos Animais*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.222-245.