

## Penfigoide bolhoso em cão

Bullous Pemphigoid in a Dog

Suélen Dalegrave<sup>1</sup>, Denner Francisco Tomadon Fiorin<sup>1</sup>, Eduarda Gabriela Mansour<sup>1</sup>,  
Monica Regina de Matos<sup>3</sup>, Renato Herdina Erdmann<sup>1</sup>, Laís Rezzadori Flecke<sup>4</sup>,  
Luana Baptista de Azevedo<sup>2</sup> & Eduardo Conceição de Oliveira<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** In dogs, bullous pemphigoid (BP) is a subepithelial autoimmune disease, a rare dermatopathy in the clinical routine. BP is characterized by formation of vesicles and subepidermal blisters that result from dissolution of the dermal-epithelial junction. Clinical signs of BP usually include severe dermatological alterations with a variable prognosis. The aim of this work is to report a case of BP in a dog to contribute information for diagnosis, and to present clinical and pathological aspects that emerge during development of BP.

**Case:** An adult male mongrel dog exhibited hyperemic, exudative, crusty lesions on the lip commissure and periocular areas. Results from laboratory tests were normal. Results from parasitological and mycological tests on skin scrapings were negative. Imprint cytology of the crusts revealed presence of gram-positive cocci bacteria. In the histopathological analysis of punch biopsy material, the epidermis was detached from the dermis, leading to formation of vesicles. There were inflammatory infiltrates containing neutrophils, eosinophils, and high amounts of fibrin, and areas of multifocal orthokeratotic hyperkeratosis. Multifocal infiltrates containing lymphocytes, histiocytes, and plasma cells were observed on the superficial portions of the dermis, which indicated a diagnosis of BP. After the definitive clinical diagnosis, the animal was treated with enrofloxacin (Baytril Flavour<sup>®</sup>; 5 mg/kg once a day for 10 days), and prednisolone (Prediderm<sup>®</sup>; 2 mg/kg once a day until further instructions). On the follow-up visit, 15 days later, the clinical picture had improved, and the lesions had decreased. Continuity of the treatment was prescribed, along with a gradual decrease in the corticoid dose. The dose of prednisolone was initially reduced to 1 mg/kg once a day, and later to 0.5 mg/kg until improvement of the clinical status of the patient. Remission of the lesions was observed 13 weeks later.

**Discussion:** The diagnosis of BP was established after identification of the clinical cutaneous lesions and observation of microscopic findings on punch biopsy material obtained from the ocular and lip regions. BP does not exhibit breed or sex predisposition, and affects adult dogs. The clinical signs of BP are characteristic of autoimmune diseases that affect the dermoepidermal junction, and consist of erythematous, ulcerated, crusty, and painful lesions on the nose, dorsal area of the muzzle, and periorbital region. However, these lesions must be differentiated, by histological analysis, from several other conditions with a similar clinical presentation. Diseases that must be considered in the differential diagnosis comprise other variants of the pemphigus complex, lupus erythematosus, drug eruption, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, epitheliotropic lymphoma, inherited bullous epidermolysis, mucous membrane pemphigoid, and lymphoreticular neoplasia. The clinicopathological findings indicated that the lesions were compatible with BP. The occurrence of necrotic and erythematous lesions is due to production of antibodies accompanied by a strong response of neutrophils, which results in loss of cell adhesion and epidermal necrosis. The presence of detachment of the epidermis from the dermis, inflammation in the superficial portion of the dermis, and infiltrates containing lymphocytes, histiocytes and plasma cells observed at the histopathological examination indicated the occurrence of BP. The skin histopathological examination warranted establishment of a diagnosis and therapeutic success. The lack of recurrence of clinical manifestations 43 weeks after the end of the glucocorticoid treatment demonstrated that the therapeutic approach and the cooperation of the owner are essential for success of the treatment.

**Keywords:** dog, dermatology, autoimmune, dermatitis.

**Descritores:** cão, dermatologia, autoimune, dermatite.

DOI: 10.22456/1679-9216.106575

Received: 28 August 2020

Accepted: 17 December 2020

Published: 24 February 2021

<sup>1</sup>Clínica Veterinária & <sup>3</sup>Setor de Patologia Veterinária (SPV), Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Toledo, PR, Brazil. <sup>2</sup>Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brazil. <sup>4</sup>M.V. Autônoma, Caxias do Sul. CORRESPONDENCE: S. Dalegrave [suhdalegrave@hotmail.com]. Av. União n. 500. CEP 85902-532 Toledo, PR, Brazil.

## INTRODUÇÃO

O penfigoide bolhoso (PB) pertence ao grupo dos distúrbios bolhosos epidérmicos autoimunes [11,19,20]. Considerada uma doença rara, tem como causa, a apresentação de autoanticorpos contra antígenos da membrana basal da pele, antígenos da membrana mucosa adjacente [5,20] e proteínas de adesão da pele e de mucosas [11]. A ação de autoanticorpos resulta em inflamação, pela destruição destas proteínas, resultando na separação das camadas da epiderme, com desenvolvimento de fendas intraepidérmicas [2]. Embora a suscetibilidade genética a questões ambientais, traumas e efeitos colaterais a medicamentos possam ser fatores desencadeantes, a etiologia ainda é desconhecida [5].

A doença tem como característica a isoforma epidérmica de revestimento de 230 kDa BPAG1e (BP230) nos hemidesmossomas e/ou autoanticorpos direcionados contra uma proteína de queratinócitos de 180 kDa tipo XVII (BP180, BPAG2) na zona da membrana basal da pele e mucosa. Como consequência, ocorre uma interrupção da coesão dermoepidérmica, com separação da epiderme e formação de vesículas subepidérmicas. As vesículas se rompem rapidamente e a maioria dos animais apresentam úlceras e crostas [5].

O objetivo do relato é descrever os aspectos clínico-patológicos e evolução terapêutica de um caso de penfigoide bolhoso num canino.

## CASO

Um cão macho adulto não castrado, sem raça definida (SRD), com 15,35 kg foi atendido na Clínica Veterinária Universitária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Toledo. A tutora relatou que o cão tinha sido adotado há 4 dias e apresentava lesões crostosas na face em região da comissura labial, periocular bilateral e prurido intenso local.

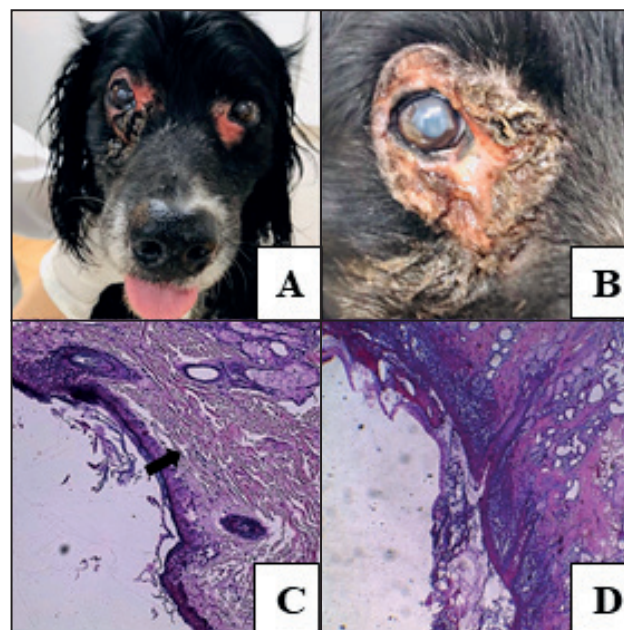
Ao exame físico observou-se bom estado corporal, mucosas normocoradas, temperatura retal de 38,3°C, tempo de preenchimento capilar (TPC) de um segundo, pulso forte, frequência cardíaca e respiratória dentro dos padrões, sem alterações em linfonodos superficiais. O cão se mostrava alerta, com lesões alopecias, hiperêmicas, ulcerativas, exsudativas e crostosas em região periocular bilateral (Figura 1A e 1B) e no lábio inferior esquerdo.

Os exames complementares de raspado parasitológico cutâneo e o cultivo fúngico foram negativos. O exame de citologia das crostas, por meio

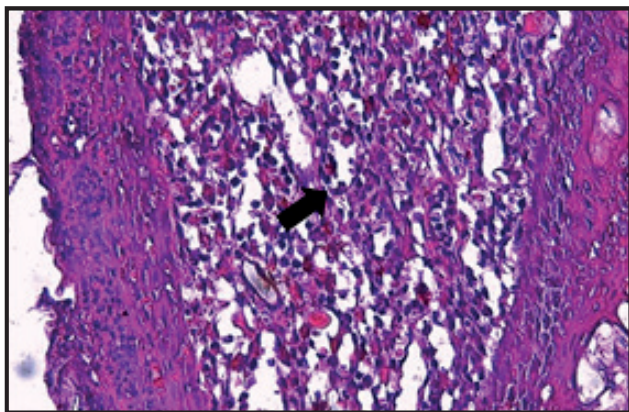
de “imprint”, revelou somente bactérias de formato cocoide gram-positivo. O hemograma e exames bioquímicos estavam dentro da normalidade para a espécie.

Foi solicitado biopsia por “punch” de 3 mm, da região ocular e labial para exame histopatológico, sendo coletado diversas amostras de pele e uma da comissura labial. O diagnóstico de penfigoide bolhoso pela biopsia foi caracterizado pela observação microscópica da epiderme intacta separada da derme formando vesículas. Em vesículas foram observados neutrófilos e eosinófilos entremeados por acentuada quantidade de fibrina (Figura 1C). Há áreas focalmente extensas de descontinuidade do epitélio estratificado queratinizado associado a infiltrado neutrofílico e histiocítico. Observou-se também focos de hiperqueratose ortoqueratótica multifocal moderada. Na derme superficial identificou-se infiltrado linfo-histoplasmocitário multifocal acentuado associado à segregação das fibras colágenas por material amorfo eosinofílico homogêneo (Figura 1D & Figura 2). Notou-se presença de bactérias em formato de cocos na epiderme.

Como tratamento foi prescrito Enrofloxacina [Bayer Baytril Flavour Enrofloxacino<sup>®1</sup> 15 mg na dose de 5 mg/kg 1 vez ao dia, por 10 dias]; prednisolona [Prediderm<sup>®2</sup> na dose imunossupressora de 2 mg/kg, 1 vez ao dia, até novas recomendações]. No retorno em 15 dias observou-se melhora do quadro clínico,



**Figura 1.** Cão, macho, SRD com penfigoide bolhoso. A- Alopecia e hiperemia bilateral periocular. B- Lesões crostosas e exsudativas periocular de olho direito. Exame histopatológico por “punch”: C- Separação epidérmica, lesão característica de pênfigo bolhoso (seta). D- Infiltrado inflamatório linfo-histoplasmocitário na separação dermoepidérmica [HE; obj.4x].



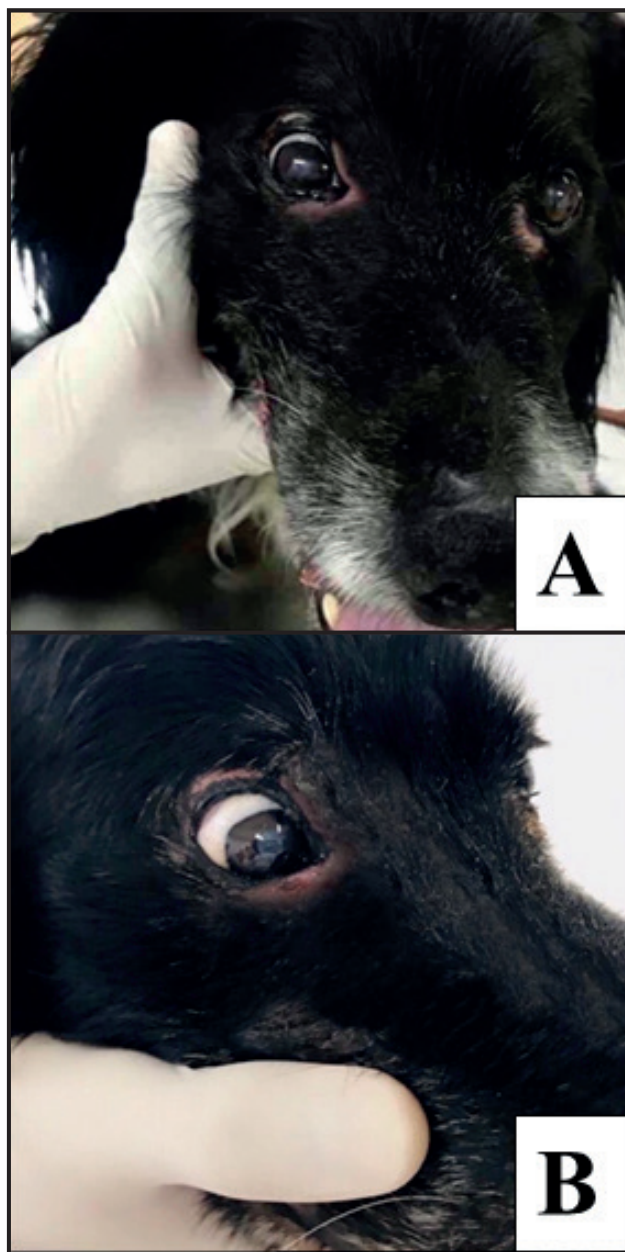
**Figura 2.** Exame histopatológico por “punch”: Infiltrado inflamatório linfo-histioplasmocitário na lesão bolhosa (seta) [HE; obj.40].

diminuindo a área das lesões. Assim foi instruído continuidade do corticoide com redução da dose para 1 mg/kg, uma vez ao dia. Concluindo 30 dias de tratamento, foi reduzido a dose para 0,5 mg/kg, 1 vez ao dia, totalizando 90 dias (Figura 3A & 3B) e durante este período foi realizada monitoração periódica por meio de exames clínicos geral e exames hematológicos, aos quais permaneceram dentro dos padrões de normalidade. Após 43 semanas do término do protocolo terapêutico, o animal não apresentou recidiva.

### DISCUSSÃO

O diagnóstico de penfigoide bolhoso foi realizado através da observação das lesões inflamatórias e pela análise histopatológica cutânea, tais características identificadas através da avaliação microscópica das alterações cutâneas e mucocutâneas. A doença autoimune é caracterizada histologicamente pela formação de vesículas subepidérmicas e imunologicamente pela presença de autoanticorpos contra antígenos nos hemidesmossomas basocelulares. Os dois principais antígenos, o BPAg1 intracelular (BP230) e o transmembranous BPAg2 (BP180, tipo XVII colágeno) podem ser reconhecidos pelos autoanticorpos dos pacientes [22], sendo eles, especialmente IgG [5,10].

O penfigoide bolhoso em cães não possui predileções sexuais [9] e raciais [5], outros dados de literatura, citam Collie como uma raça predisposta a desenvolver essa enfermidade [3]. Sugere-se que animais adultos sejam mais afetados [11], como citado no relato. Em um estudo (1994-2001) com 46 cães sobre a frequência de bolhas subepidérmicas autoimunes dermatoses, apenas 26% apresentaram penfigoide bolhoso [13], em outro estudo com 77 cães (1995-2014) apenas 7,7 % foram diagnosticados [12].



**Figura 3.** Cão, macho, SRD com penfigoide bolhoso. A- Remissão das lesões após 90 dias de tratamento com prednisolona. B- Remissão de lesão crostosa em olho direito.

Nos sinais clínicos, observa-se o desenvolvimento de vesículas, erosões e úlceras cutâneas, bem como alergia, placas eritematosas podendo progredir para a formação de vesículas e eventual ulceração e crosta, sinais estes apresentados pelo cão [9,11]. O prurido relatado é incomum e a dor é variável [5,9]. as lesões podem ser encontradas em plano nasal, parte dorsal do focinho, região periorbitária e pavilhões auriculares. O paciente apresentou lesões na face em região periorbitária e comissura labial, sendo a última, menos frequente observada [20].



Na presença de apenas erosões e úlceras deve-se obter uma biópsia em cunha que contenha as 2 margens de uma lesão erosiva, sendo importante ter epiderme na amostra. Uma biópsia, em qualquer doença que for sugerida, constando apenas a derme produzirá informações diagnósticas mínimas [5]. Quanto maior a quantidade de material coletada para análise histopatológica, maior a chance de um diagnóstico coerente [21]. As biópsias realizadas com “punch” 3 mm ou 4 mm são as ideais para as doenças infecciosas e inflamatórias que se manifestam por manchas, placas, pápulas, vesículas, exulcerações bolhas, púrpura e úlceras [1]. Como no caso relatado, a biópsia por “punch” em mais de um local seguiu os padrões citados pelos autores.

As complicações incluem infecções bacterianas secundárias [5], especialmente em lesões com crostas [9,17], sendo comum o isolamento de bactérias gram-positivas [5]. No caso observou-se colônias bacterianas em formato de cocos, positivas na coloração de gram, pela citologia. Em um estudo com 257 casos de cães com dermatopatias diversas, 46 casos contraíram infecção bacteriana secundária, indicando assim um número alto e corriqueiro em doenças dermatológicas [4]. A ocorrência de infecção secundária pode justificar a presença de prurido nas regiões afetadas do animal [4,15].

Nas doenças autoimunes indica-se tratamento antimicrobiano, para evitar ou combater infecções secundárias, sendo estas, complicações possíveis [5]. Sugere-se o uso de antibióticos de amplo espectro, como a enrofloxacin, utilizada no protocolo relatado, empregada pela boa atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivos [7], especialmente em infecções causadas por *Staphylococcus* spp. [6].

Remissão espontânea foi relatada, embora se deva prever a necessidade de terapia ao longo da vida [5]. O tratamento envolve o uso de esteroides tópicos, em casos leves, e terapia sistêmica com esteroides, tetraciclina com niacinamida e/ou azatioprina em casos moderados a graves [5,9]. O protocolo terapêutico com prednisolona, dose de imunossupressão, sendo efetiva para estabilização do quadro, visto a partir do retorno em 15 dias. Um fator muito importante relacionado ao tratamento são os efeitos colaterais da terapia

imunossupressora com corticoide, não identificado no caso [19].

Outros medicamentos imunomoduladores, tais como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e nicotinamida também podem ser utilizados [5,23], porém, o uso prolongado pode provocar complicações como poliúria, polidipsia, infecções recorrentes do trato urinário inferior, diarreias, entre outros [16].

Existem outras doenças dermatológicas semelhantes, como pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, penfigoide da membrana mucosa, lúpus eritematoso sistêmico, epidermólise bolhosa herdada e adquirida, erupção medicamentosa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, linfoma epiteliotrópico, e neoplasia linforreticular [5,18]. O diagnóstico de penfigoide bolhoso foi possível pela observação do tipo de lesão, localização e pelo padrão inflamatório, que foram caracterizados pelas vesículas com a separação da epiderme da derme associada ao infiltrado inflamatório de neutrófilos e eosinófilos.

O prognóstico do penfigoide bolhoso é favorável, porém indica-se realizar terapia a longo prazo, o que torna necessário acompanhamento da evolução da doença e estado do paciente para possíveis ajustes no tratamento [8]. A tutora foi orientada a retornar para avaliações periódicas do animal. Após o término do tratamento, o paciente não apresentou recidiva dos sinais dermatológicos, demonstrando estabilização do quadro e corroborando com a literatura citada.

Estabelecer um diagnóstico correto não é apenas importante a partir de um ponto de vista acadêmico, mas também é expressivo para fornecer informações prognósticas e escolher o tratamento mais efetivo para o paciente [14]. A importância do exame clínico e abordagem diagnóstica correta, através do exame histopatológico de pele, possibilitaram realizar conduta terapêutica adequada. E, aliado à colaboração do proprietário obteve-se o sucesso no controle da doença.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Bayer AG. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Ourofino Saúde Animal. Cravinhos, 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 Alguire P.C. & Mathes B.M. 1998. Skin biopsy techniques for the internist. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 13: 46-54.

- 2 **Baum S., Sakka N., Artsi O., Trau H. & Barzilai A. 2014.** Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews*. 13: 4-5.
- 3 **Breathnach R. 2008.** Autoimmune skin diseases: the old and the new. In: *33th Congress of the World Small Animal Veterinary and 14th FECAVA* (Dublin, Irlanda).
- 4 **Cardoso M.J.L., Machado L.H.A., Melussi M., Zamarian T.P., Carnielli C.M. & Ferreira Júnior J.C.M. 2011.** Dermatopatias em cães: revisão de 257 casos. *Archives of Veterinary Science*. 16(2): 66-74.
- 5 **Heinrich N.A., Eisenschen M., Harvey R.G. & Nuttall T. 2019.** Ulcerative Dermatoses. In: Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. (Eds). *Skin Diseases of the Dog and Cat*. 3rd edn. Boca Raton: Taylor & Francis Group, pp.163-164.
- 6 **Kruse H., Hofshagen M., Thoresen S.I., Bredal W.P., Vollset I. & Soli N.E. 1996.** The antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine dermatitis. *Veterinary Research Communication*. 20(3): 205-214.
- 7 **Marçal W.S. 1993.** O efeito antibacteriano das quinolonas: uma revisão. *A Hora Veterinária*. 74: 17-20.
- 8 **Medleau L. & HniJica K.A. 2003.** Dermatitis Auto-ímmunes. In: *Dermatologia de Pequenos Animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico*. São Paulo: Roca, pp.137-140.
- 9 **Muller W.H., Griffin C.E. & Campbell K.L. 2013.** Autoimmune and Immune-Mediated Dermatoses In: *Small Animal Dermatology*. 7th edn. St. Louis: Elsevier, pp.449-450.
- 10 **Nishizawa Y., Uematsu J. & Owaribe K. 1993.** HD4, a 180 kDa bullous pemphigoid antigen, is a major transmembrane glycoprotein of the hemidesmosome. *Biochemical Journal*. 113(4): 493-501.
- 11 **Nousari H.C. & Anhalt G.J. 1999.** Pemphigus and bullous pemphigoid. *The Lancet*. 354: 667-672.
- 12 **Olivry T. 2014.** An autoimmune subepidermal blistering skin disease in a dog? The odds are that it is not bullous pemphigoid. *Veterinary Dermatology*. 25: 316-318.
- 13 **Olivry T. & Chan L.S. 2001.** Autoimmune blistering dermatoses in domestic animals. *Clinics in Dermatology*. 19: 750-760.
- 14 **Olivry T. & Jackson H.A. 2001.** Diagnosing new autoimmune blistering skin diseases of dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 16: 225-229.
- 15 **Patel A. & Forsythe P.J. 2010.** Piodermite Estafilocócica In: *Dermatologia em Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., pp.161-168.
- 16 **Patel A. & Forsythe P.J. 2010.** Lupus eritematoso cutâneo (discóide) In: *Dermatologia em Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., pp.306-307.
- 17 **Pena S.B. 2009.** Frequência de dermatopatias infecciosas, parasitárias e neoplásicas em cães na região de Graça. 12f. São Paulo, SP. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.
- 18 **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: Editora Roca Ltda., pp.222-236
- 19 **Rosenkrantz W.S. 2004.** Pemphigus: current therapy. *Veterinary Dermatology*. 15(2): 90-98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00360.x>.
- 20 **Schmidt E., Della Torre R. & Borradori L. 2012.** Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 32: 217-232.
- 21 **Scott D. W., Wolfe M. J., Smith C. A. & Lewis R. M. 1980.** The Comparative Pathology of Non-Viral Bullous Skin Diseases in Domestic Animals. *Veterinary Pathology*. 17(3): 257-281.
- 22 **Stanley J.R., Hawley-Nelson P., Yuspa S.H., Shevach E.M. & Katz S.I. 1981.** Characterization of bullous pemphigoid antigen: A unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell Press*. 24(3): 897-903.
- 23 **Tóth G.G. & Jonkman M.F. 2001.** Therapy of pemphigus. *Clinics in Dermatology*. 19(6): 761-767.