

Herrera, María del Rosario

Pénfigo foliáceo: caso clínico en un ovejero alemán

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Especialista en Clínica de Pequeños Animales**

Documento disponible para su consulta y descarga en **Biblioteca Digital - Producción Académica**, repositorio institucional de la **Universidad Católica de Córdoba**, gestionado por el **Sistema de Bibliotecas de la UCC**.



Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina.

Atribución-No comercial-Sin obras derivadas 2.5



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CÓRDOBA**

Universidad Jesuita

**FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS
ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA DE PEQUEÑOS ANIMALES**

**EVALUACIÓN FINAL INTEGRADORA
PÉNFIGO FOLIÁCEO: CASO CLÍNICO EN UN OVEJERO ALEMÁN**

**MARÍA DEL ROSARIO HERRERA
MÉDICA VETERINARIA**

2017

PÉNFIGO FOLIÁCEO: CASO CLÍNICO EN UN OVEJERO ALEMÁN

RESUMEN

Los pénfigos son dermatosis autoinmunes poco frecuentes, caracterizadas por la presencia de fisuras intraepidérmicas debido a una ruptura de la adhesión celular en la epidermis. Desde el punto de vista inmunopatológico se caracterizan por el depósito de anticuerpos en diferentes estratos de la epidermis.

Según Manzuc *y col.* (2011) existen cuatro variantes de pénfigo en perros y gatos: vulgar, foliáceo, vegetante y eritematoso; El pénfigo foliáceo (PF) es el tipo más frecuente y el segundo más controlable dentro del complejo pénfigo. Su tratamiento adecuado depende de un certero diagnóstico y del conocimiento de los efectos secundarios del mismo.

En este trabajo, se reporta el caso de un canino, macho, ovejero alemán, de 7 años de edad, que manifiesta un paulatino descenso de peso y presencia de lesiones en piel. Se solicitó hemograma completo y química sanguínea, también material para histopatología, ya que por el patrón de distribución de las lesiones en piel y la edad del animal se sospechaba de un proceso autoinmune, y se instauró un tratamiento con prednisolona.

Luego de la confirmación por histopatología de pénfigo foliáceo, se continuó con el mismo tratamiento, manteniendo una dosis terapéutica mínima durante varios meses sin recidivas aparentes.

PALABRAS CLAVES: Dermatitis, Complejo pénfigo, canino.

PEMPHIGUS FOLIACEUS - A CLINICAL CASE

SUMMARY

Pemphigus is a rare autoimmune dermatosis characterized by the presence of intraepidermal fissures due to the loss of intercellular adhesion in the epidermis. From the immunopathologic point of view, it is characterized by the antibodies storage on different epidermal layers.

According to Manzuc, Nolasco and Fogel (2011), there are four kinds of pemphigus in cats and dogs: vulgaris, foliaceus, vegetant and erythematosus. Pemphigus foliaceus (PF) is the most common type and the second more controllable within the pemphigus complex; its adequate treatment depends on the correct diagnosis and on the awarenesss of side effects.

In this work, the case of a 7-year-old German shepherd dog, male, canine, with increasing loss of weight and skin lesions is reported. Complete blood count and biochemistry tests were required, and histopathology samples were taken. According to the distribution pattern of skin lesions and animal age, an autoimmune or immune mediated process was suspected, and a treatment with prednisolone was carried out.

After the histological confirmation of PF, the same treatment was continued, maintaining minimum doses for several months, with no apparent recurrence.

KEY WORDS: Dermathosis, Pemphigus Complex, Canine

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág.1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	Pág.1
1.2 FISIOPATOLOGÍA.....	Pág.2
1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	Pág.5
1.4 DIAGNÓSTICO.....	Pág.6
1.5 TRATAMIENTO.....	Pág.7
1.6 PRONÓSTICO.....	Pág.9
2. CASO CLÍNICO.....	Pág.11
2.1 RESEÑA.....	Pág.11
2.2 ANAMNESIS.....	Pág.11
2.3 EXAMEN CLÍNICO.....	Pág.12
2.4 MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE DIAGNÓSTICO.....	Pág.13
2.5 TRATAMIENTO.....	Pág.16
2.6 PRONÓSTICO.....	Pág.17
3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	Pág.18
4. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág.22

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Pág.2
FIGURA 2.	Pág.3
FIGURAS 3,4, 5 y 6.	Pág.12
TABLA 1	Pág.14
FIGURA 7	Pág. 15
FIGURA 8, 9	Pág.16
TABLA 2	Pág.16
FIGURA 10	Pág.17

INDICE DE ABREVIATURAS

Fc: Frecuencia cardíaca.

Fr: Frecuencia respiratoria.

h: Hora.

kg: Kilogramo.

mg: Miligramo.

PE: Pénfigo eritematoso.

PF: Pénfigo foliáceo.

PV: Pénfigo vulgar.

T°: Temperatura.

VO: Vía oral.

1. INTRODUCCIÓN

“El complejo pénfigo es un grupo de enfermedades caracterizadas por la formación de pústulas o vesículas, que se desarrollan debido a la pérdida de cohesión entre los queratinocitos (acantólisis). La acantólisis es acompañada inmunológicamente por la presencia de autoanticuerpos” (Welle, M., 2011).

“De acuerdo con su frecuencia de presentación el grupo pénfigo se clasifica en foliáceo, eritematoso, vulgar, y pénfigo pustuloso panepidérmico (antes pénfigo vegetante). Últimamente se considera una nueva forma de pénfigo: el pénfigo paraneoplásico” (Tonelli, E., 2010).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El pénfigo foliáceo es una enfermedad poco frecuente que se describe en perros, gatos, caballos y cabras (Scott *y col.*, 2001), con mayor prevalencia en perros que en gatos. También está descrita en seres humanos.

En perros, se considera que representa el 1,5% al 2% de las patologías cutáneas. Su conocimiento es importante ya que forma parte de numerosos diagnósticos diferenciales.

Aunque se han reportado casos de los 6 meses a los 12 años, es en el perro una enfermedad de la edad mediana (4,2 a 5 años); sin predilección sexual y puede presentarse como secuela de enfermedades crónicas o en curso (Pascal *y col.*, 1995).

Existen razas con cierta predisposición evidenciando que hay factores genéticos que pueden influir en el desarrollo del pénfigo foliáceo (PF): Akita, Chow chow, Terranova, Dobermann pincher, Dachshund, Bulldog inglés, Cocker spaniel (Miller *y col.*, 2014).

Se describen factores predisponentes tanto endógenos (genéticos, hormonales, neoplasias, enfermedades cutáneas crónicas) como exógenos (fármacos, nutrición, infecciones virales, agentes físicos: radiación ultravioleta), factores ambientales, estrés emocional (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

1.2. FISIOPATOLOGÍA

El proceso patológico principal en el pénfigo es la acantólisis (pérdida de cohesión entre las células epidérmicas o queratinocitos). La acantólisis se desencadena cuando los anticuerpos se unen a los antígenos de pénfigo sobre los queratinocitos (los antígenos de pénfigo se encuentran sobre las células epiteliales de todos los mamíferos) y son internalizados. La fusión del anticuerpo con los lisosomas intracelulares redundante en la activación y liberación del factor activador del plasminógeno, el cual difunde hacia el espacio intercelular. Este factor convierte el plasminógeno en plasmina, la cual hidroliza las moléculas de adherencia intercelular (desmosomas) generando la pérdida de cohesión entre los queratinocitos (acantólisis) y la formación de ampollas intraepidérmicas (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Los queratinocitos son las principales células de la epidermis y forman la barrera estructural de la piel, según el estrato al que pertenecen, de la profundidad a la superficie se clasifican en: Estrato basal, espinoso, granular y córneo (Figuras 1 y 2). Estas células están adheridas y se comunican entre sí por puentes intercelulares llamados desmosomas y hemidesmosomas, estos últimos unen la capa basal a la membrana homónima, que comunica la epidermis con la dermis.

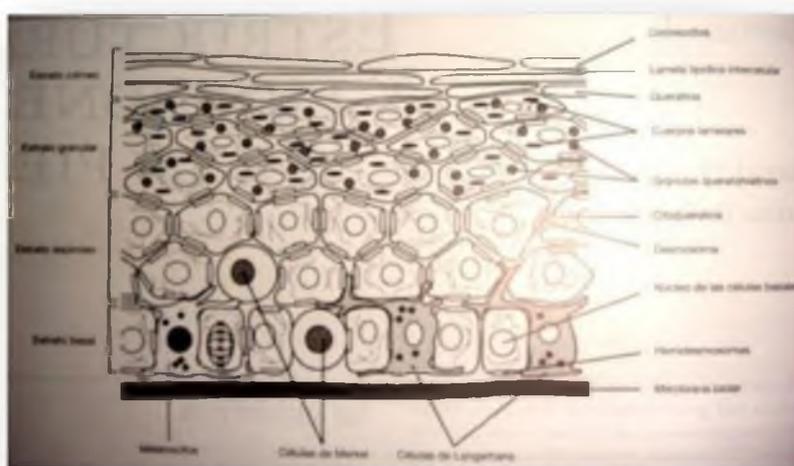


Figura 1: Representación esquemática de la epidermis que ilustra la organización de las células y su maduración hacia células totalmente queratinizadas (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

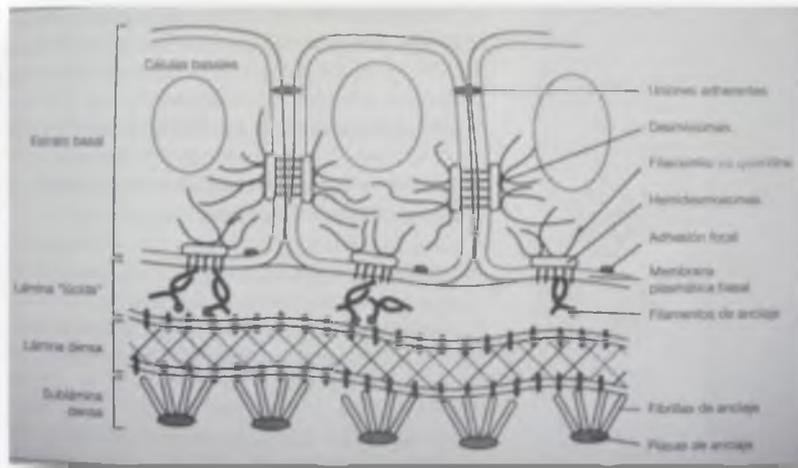


Figura 2: Representación esquemática de los componentes estructurales de la unión dermoepidérmica (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

La estructura molecular de los desmosomas está muy bien definida. Existen compuestos de proteínas transmembrana que pertenecen al grupo de las cadherinas (desmogleínas –Dsg-1,2,3 y desmocollinas), proteínas de placa (placoglobina, placofilina, desmoplaquina, desmocalmina) y filamentos intermedios asociados a proteínas. Estas moléculas forman conexiones con las moléculas correspondientes de las células adyacentes (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Se considera que los desmosomas no son solamente medios de unión, sino también receptores celulares que relacionan a los queratinocitos entre sí, interviniendo en los procesos de maduración, migración y diferenciación de los mismos y son el objetivo de varias enfermedades congénitas y adquiridas (Manzuc, P. y Fogel, F., 2007).

Si bien existen diversas clasificaciones en el complejo Pénfigo, inmunológicamente sólo hay tres: pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar y pénfigo paraneoplásico; en las tres formas los autoanticuerpos están dirigidos contra las desmogleinas y otras proteínas que conforman el desmosoma (Lloyd, D. y Patel, A., 2012).

Otra clasificación propuesta es la de Pénfigo superficial y Pénfigo profundo; cuando la respuesta inmune se dirige hacia los desmosomas que unen a las células en procesos de diferenciación (estratos espinoso y granular) se clasificaría al Pénfigo como superficial, siendo la manifestación clínica la presencia de vesículas y pústulas. A este grupo pertenecen el Pénfigo foliáceo y el eritematoso (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Cuando el ataque inmunológico contra los desmosomas y hemidesmosomas ocurre en las células poco diferenciadas (estrato basal), se trataría de Pénfigo profundo, con lesiones vesículo-ampollosas que evolucionan a erosiones, úlceras, costras y lesiones proliferativas

donde también están involucradas la mucosa bucal y las uniones muco-cutáneas, representado por Pénfigo vulgar, Pénfigo paraneoplásico y Pénfigo ampolloso o bulloso (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

El Pénfigo foliáceo es un tipo específico de Pénfigo superficial, siendo el eritematoso una variante más benigna del foliáceo, ya que los signos clínicos, las características histológicas e inmunológicas son similares al foliáceo pero menos graves y las lesiones generalmente quedan limitadas a la cara y pabellones auriculares. Clínicamente diferente y de pronóstico más grave es el Pénfigo profundo (Olivry, T., 2006; Manzuc, P. y Fogel, F., 2007; Tater, K. y Olivry, T., 2010; Tonelli, E., 2010).

El proceso de acantólisis en los diferentes niveles de la epidermis se debería a la heterogeneidad de la composición del desmosoma. En el pénfigo vulgar (PV), los anticuerpos se dirigen a los desmosomas en diferenciación que se encuentran en el estrato basal (acantólisis suprabasilar). Siendo la presentación intragranular y subcorneal (más superficial) en el pénfigo foliáceo (PF), se desconoce todavía qué parte del desmosoma es el objetivo en esta variante (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

En seres humanos se determinó el patrón de autoanticuerpos a través de inmunofluorescencia indirecta, señalando que los antígenos desmosomales, hacia los cuales se dirigen los anticuerpos, son en el PF la desmogleína-1 (dsg-1), y en el PV la desmogleína-3 (dsg-3), con compromiso de la dsg-1, desmocolina-3 y plaquitas. En el perro, la especificidad de los anticuerpos no es tan precisa, concluyendo según numerosas investigaciones que la dsg-1 sería un antígeno menor en el PF, siendo aún desconocido el o los componentes moleculares del desmosoma que constituyen el objetivo de los mismos (Tater, K. y Olivry, T., 2010; Welle, M., 2011; Miller *y col.*, 2014).

Los depósitos de anticuerpos en todas las formas de pénfigo están presente en el área intercelular de la epidermis (Swartout, M., 2006). Las pruebas de inmunofluorescencia directa evidencian que los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) son los involucrados en el desarrollo del PF, siendo la IgG4 la subclase de IgG más representativa en el proceso (Welle, M., 2011; Tater, K. y Olivry, T., 2010; Miller *y col.* 2014).

1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las lesiones tempranas en el PF son máculas eritematosas que progresan a vesículas y luego a pústulas de contorno irregular, grandes y coalescentes; Las pústulas foliculares y no foliculares de entre 1 y 10 mm de diámetro son muy frágiles, se rompen y son reemplazadas por costras amarillas a marrones o costras hemomelicéricas (de color rojo y miel). La evolución de pústulas a costras suele ser muy rápida y se observan áreas de hiperqueratosis y alopecia, al retirar las costras la superficie se evidencia húmeda, erosiva y a veces ulcerada (Rosenkrantz, W., 1994; Fariñas Guerrero, F., 2015).

En el 80% de los casos las lesiones se inician en cabeza y cara, con compromiso del plano nasal, la región periorcular, la parte dorsal del hocico, los márgenes labiales y la porción cóncava de los pabellones auriculares; es extremadamente raro el compromiso de mucosas. En la cara las lesiones se desarrollan con simetría bilateral lo que se conoce como patrón en mariposa. Otras áreas afectadas con frecuencia son las almohadillas plantares con grietas e hiperqueratosis, siendo en algunos casos el único sitio de localización de lesiones.

La evolución de los signos clínicos se produce en una a dos semanas aunque en ocasiones es de curso insidioso desarrollándose en uno o más meses (Miller y *col.*, 2014). Más de un tercio de los casos son generalizados en su inicio, con compromiso del tronco, genitales y extremidades. Si se deja de tratar los localizados, aproximadamente el 60% se generaliza dentro de los seis meses posteriores (Tonelli, E., 2010).

Los animales afectados pueden no evidenciar dolor ni prurito aunque, si las lesiones son generalizadas o de inicio agudo, suelen cursar con fiebre, anorexia, linfadenopatía, claudicación y, por consiguiente, el paciente manifiesta depresión y dolor; el prurito es de moderado a severo cuando hay contaminación bacteriana u otra dermatopatía concomitante (Rosenkrantz, W., 1994; Manzuc, P. y Fogel, F., 2007; Muller y *col.* 2014).

Algunos autores clasifican al PF en: espontaneo (predisposición genética), asociado a una enfermedad crónica (enfermedad cutánea crónica o enfermedad cutánea inflamatoria) o desencadenado por el accionar de drogas inductoras y drogas disparadoras de pénfigo. Las drogas inductoras (penicilaminas y otras) pueden desarrollar pénfigo por sí solas, pero una vez suspendidas, la enfermedad remite. Las drogas disparadoras (β -lactámicas, rifampicina, fenobarbital y otras) desencadenan la patología en animales que poseen ya un componente

genético natural para desarrollar pénfigo y la condición nosológica persiste luego de retirada la droga (Rosenkrantz, W., 1994; Olivry, T., 2006; Tater, K. y Olivry, T., 2010).

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la anamnesis, reseña, examen físico, citología, histopatología e inmunopatología.

Para citología se obtiene el material de una pústula intacta, observándose neutrófilos no degenerados y queratinocitos acantolíticos en abundancia; la presencia de bacterias y neutrófilos degenerados indican infección bacteriana secundaria (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

La histopatología es la herramienta diagnóstica más importante, nos permite establecer el diagnóstico definitivo y en correlación con la localización epidérmica de las lesiones, clasificar el tipo de pénfigo. En el PF se reportan pústulas subcórneas con células acantolíticas y neutrófilos no tóxicos, en ocasiones también presencia de eosinófilos (Miller *y col.*, 2014).

La inmunopatología de biopsias cutáneas mediante análisis de anticuerpo inmunoflorescentes o inmunohistoquímica puede demostrar coloración positiva en los espacios intercelulares en el 50% al 90% de los casos (Swartout, M., 2006).

El laboratorio de rutina evidencia generalmente valores dentro de los parámetros de referencia salvo que exista una infección bacteriana secundaria o que se trate de un caso generalizado que cursaría con manifestaciones sistémicas.

La utilización de pruebas diagnósticas económicas y técnicas fáciles de realizar, como raspados cutáneos para excluir demodicosis o cultivos de dermatofitos, permiten limitar la lista de diagnósticos diferenciales, también los extendidos de exudados de pústulas intactas, pueden ayudar a diferenciar entre PF, foliculitis y piodermia estafilocócica (Sharkey, L. y Matz, M., 2007).

Otros diferenciales a mencionar son: Lupus eritematoso sistémico y discoide, disturbios en la queratinización, erupción medicamentosa, necrosis epidémica metabólica (síndrome hepatocutáneo), síndrome uveodermatológico, neoplasias linforreticulares, dermatitis sensible al zinc, etc. (Swartout, M., 2006).

1.5. TRATAMIENTO

Para el tratamiento utilizamos fármacos inmunosupresores. No existen protocolos formales para realizar la terapéutica, por lo tanto la elección de el o los agentes inmunosupresores y sus dosis dependen de la severidad de los signos clínicos, de la eficacia del medicamento y de los efectos secundarios de los mismos (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Los fármacos de primera elección son los glucocorticoides; en casos donde las lesiones son generalizadas, la utilización de dosis inmunosupresoras de los mismos proporciona, generalmente, una rápida respuesta clínica.

El tratamiento de primera elección es la prednisona o prednisolona de 1-6mg/kg/día VO, dividida en dos tomas diarias como dosis de inducción, disminuyendo luego en un 25% (u otro porcentaje, considerando que la reducción depende de cada caso particular) cuando se evidencia mejoría. Esto es de esperar entre los siete a catorce días de iniciado el tratamiento y así sucesivamente durante los treinta o cuarenta días subsiguientes hasta llegar a la dosis más baja en la cual no hay manifestación clínica de la patología.

Otra alternativa es el uso de tratamiento en pulso VO de 10mg/kg/día por tres días continuando con 1-2mg/Kg/día y disminución de la dosis en forma gradual a intervalos de 2 a 4 semanas.

En los casos en los que no se alcanza una remisión aceptable luego de la primera inducción, se evalúa el uso de otro glucocorticoide (dexametasona o succinato sódico de metilprednisolona) o terapia inmunosupresora combinada. La terapia combinada de glucocorticoides y otras drogas inmunomoduladoras es una alternativa porque reducen los efectos adversos de los glucocorticoides. Los fármacos comúnmente empleados como agentes ahorradores de glucocorticoides incluyen la azatioprina, el clorambucilo, ciclofosfamida, dapsona, entre otros.

Numerosas son las propuestas en la bibliografía sobre la terapéutica de combinación de corticoides con azatioprina, se agrega al tratamiento azatioprina en dosis de 1,5 a 2,5 mg/kg VO. Una vez logrado el control de los signos clínicos, prescribir en días alternos, el corticoide un día y la azatioprina al día siguiente, disminuyendo la dosis de esta última a 0,5 mg/kg.

Con respecto al clorambucilo, la dosis oral es de 0,1 a 0,2 mg/kg cada 24 a 48 horas. Al igual que la azatioprina, los efectos benéficos se evidencian luego de 4 a 6 semanas.

La asociación de ciclosporina con ketoconazol a dosis de 7.5mg/kg y 2,5 mg/kg respectivamente, se describió como una alternativa en los casos refractarios a otros tratamientos, aunque sus efectos colaterales a largo plazo lo hacen cuestionable para el caso (Rosenkrantz, W., 1993; Grant, D., 1994; Swartout, M., 2006; Manzuc, P. y Fogel, F., 2007; Miller *y col.* 2014).

Cuando la presentación del PF es leve, con lesiones faciales localizadas, se instaura un tratamiento con corticoides tópicos como: hidrocortisona, betametasona, triamcinolona (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Los informes sobre la aplicación tópica de tacrolimo al 0,1% son promisorios aunque esta afirmación está sujeta a controversias.

El objetivo terapéutico es el control de la condición patológica con la menor dosis de inmunosupresores a fin de reducir sus efectos colaterales y secundarios: poliuria, polidipsia, polifagia, ulceración gástrica, cambios de temperamento, en el caso de los glucocorticoides; pancreatitis, mielosupresión con el uso de azatioprina, los efectos tóxicos del clorambucilo no son graves, se supone que pueden desarrollar mielosupresión y, si la dosis diaria provoca vómitos y diarreas, se continúa con un tratamiento cada 48hs; los efectos secundarios por el uso de ciclofosfamida a largo plazo son cistitis hemorrágica estéril, fibrosis vesical, teratogénesis, alopecias, náuseas, depresión de la médula ósea y de los sistemas hematopoyéticos.

La duración del tratamiento varía con cada caso particular, luego de la inducción y la disminución gradual de la dosis, se estima una fase de mantenimiento con la dosis más baja de medicación que permita un control aceptable de la enfermedad, que fluctúa entre 8 a 12 meses y se interrumpe. Si el cuadro clínico recidiva se continúa con la dosis de mantenimiento (Miller *y col.* 2014).

La antibioterapia, en los casos que la piodermia concorra con la enfermedad de base, debe ser prolongada. Generalmente se trata de piodermias superficiales, donde la bacteria involucrada con mayor frecuencia es el staphylococcus pseudointermedius que es habitante normal de la superficie cutánea canina, pero también se comporta como un patógeno facultativo, sensible a los antibióticos β -lactámicos: cefalosporinas como las de primera generación, cefalexina y cefadroxilo. La dosis utilizada es de 20 a 30 mg/kg cada 8 ó 12 hs. Con estos antibióticos es factible realizar el tratamiento en pulso, posibilidad a considerar durante el curso de la terapia inmunosupresora. Finalizado el tratamiento convencional, el que se estima aproximadamente por treinta días, se continúa con cefalexina 30mg/kg cada 12 hs. dos días seguidos a la semana (Fogel, F. y Manzuc, P., 2013).

También, del grupo de los antibióticos β -lactámicos, la amoxicilina combinada con ácido clavulánico es efectiva contra gérmenes productores de β -lactamasa, la dosis es de 12,5 a 25 mg/kg cada 8 a 12 hs.

Otros fármacos de utilidad son las fluoroquinolonas, en especial la enrofloxacin que también se puede asociar a cefalosporinas para el tratamiento en pulso. Luego del tratamiento inicial con cefalexina continuar con enrofloxacin 10 mg/kg cada 24 hs, 2 días seguidos a la semana, esta modalidad terapéutica no debe ser inferior a 60 días y se comienza cuando la piodermia inicial está controlada.

Considerar el uso de antibióticos bactericidas debido a que se tratan animales inmunocomprometidos (Fogel, F. y Manzuc, P., 2013).

La vigilancia de la respuesta a la terapia y la supervisión de los efectos colaterales de los medicamentos mediante hemograma completo, recuento de plaquetas, bioquímica sérica, urianálisis con cultivo deber realizarse con cierta rutina; cada dos semanas al comienzo y cuando se alcanza la dosis de mantenimiento, cada tres a seis meses (Manzuc, P. y Fogel, F., 2007; Tater, K. y Olivry, T., 2010; Miller *y col.* 2014).

1.6. PRONÓSTICO

Varios estudios retrospectivos evidenciaron que en algunos casos de PF la remisión se logra en forma total, en otros es parcial o no hay respuesta al tratamiento. El único factor que ha influido en el tiempo de supervivencia a largo plazo en perros con pénfigo foliáceo es el uso concurrente de antimicrobianos y fármacos inmunosupresores” (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Las enfermedades oportunistas, (demodicosis, dermatofitosis, piodermias, infecciones del tracto urinario) debido a la inmunosupresión sistémica por el uso de los glucocorticoides, como así otros efectos colaterales de los mismos y de otros medicamentos usados en las terapias combinadas, condicionan al elaborar un pronóstico.

La supervivencia no estaría relacionada con la edad de inicio ni con la presentación de un patrón localizado de la dermatosis, aún los animales más gravemente afectados se pueden tratar con buenos resultados.

Cuando al controlar al paciente luego de la inducción de la terapia, hacia los 10 a 15 días de iniciada, constatando evidente mejoría, se determina que el pronóstico es favorable. No obstante, se debe considerar al PF como una enfermedad potencialmente mortal, dependiendo de la evolución de la patología, de los efectos colaterales de los medicamentos, de la capacidad del propietario para minimizarlos, de la decisión de practicar la eutanasia ante una baja calidad de vida del paciente o cuando estamos ante la presencia de PF refractario (Tater, K. y Olivry, T., 2010; Miller *y col.* 2014).

2. CASO CLÍNICO

2.1. RESEÑA

Se presenta en la clínica el día 7 de Agosto de 2009 un perro macho entero de raza Ovejero alemán de 7 años, que responde al nombre de Aston.

2.2. ANAMNESIS

El propietario manifiesta que observó cambios en el comportamiento (está decaído), disminución del apetito, está perdiendo peso y tiene lesiones de piel que le provocan prurito de mediana intensidad. La evolución data de un mes.

A la anamnesis se determina que Aston no tiene un plan sanitario completo (no recibió vacunación en los últimos años), la dieta es casera, no convive con otros perros, sí con un gato. Deambula libremente por el interior de la casa y el patio. Come sin entusiasmo, no hay registro de la cantidad de agua que toma, defeca y orina con normalidad.

Hace dos años (2007) fue sometido a una cirugía de osteosíntesis de fémur derecho, fracturado por trauma. Últimamente no precisó atención médica, tampoco se le suministran medicamentos.

2.3. EXAMEN CLÍNICO

A la inspección general del animal se observa regular estado general (aproximadamente 38 kg), condición corporal grado 2/5, manto piloso deslucido y lesiones en piel.

Al ambular evidencia claudicación de segundo grado en miembro posterior derecho, secuela de la osteosíntesis.

Las facies son normales, el estado mental alerta con respuesta a estímulos externos. Las constantes vitales: Fc 140 l/m, Fr 30/m y T° rectal 38°C.

Mucosas visibles (color y llenado capilar), pulso arterial (arterias femorales) e hidratación dentro de parámetros normales.

Palpación de ganglios linfáticos: mandibulares, axilares y poplíteos se encuentran sin alteraciones aparentes.

A la inspección particular de la piel, se observa la presencia de lesiones papulares, eritematosas, supurativas y costrosas en la porción cóncava de pabellones auriculares (se describen pocas patologías que afectan la porción cóncava del pabellón auricular, entre ellas el PF), región periocular, dorso de nariz, márgenes labiales, región inguinal, espacios interdigitales y almohadillas plantares agrietadas y con fisuras en los cuatro miembros (Figuras 3-6).



Figuras 3, 4, 5, 6: Lesiones y costras en la cara, orejas, región inguinal y miembro posterior del paciente en la primera consulta.

A la observación otoscópica se evidencian lesiones en la piel del oído externo.

No están involucradas las uniones mucocutáneas ni la cavidad oral.

En el muslo derecho: lesión supurativa de presentación cíclica (según comentarios del propietario) en el extremo distal de la cicatriz quirúrgica.

2.4. MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE DIAGNÓSTICO

Se solicita hemograma completo y química sanguínea (uremia, creatinemia, ALT, AST y FA), hisopado de ambos oídos. Ante la incompatibilidad por costos económicos no se realizan improntas, ni raspados cutáneos y, ya perfilando el diagnóstico hacia una enfermedad autoinmune, aunque sin descartar otras patologías frecuentes que comparten características como foliculitis bacterianas, dermatofitosis o demodicosis; se remite material para examen histopatológico. Las muestras se toman en plano nasal y labios superiores y se fijan con formol al 10%. El hisopado de oídos reporta abundante celularidad con infiltrado de neutrófilos.

El informe del análisis hemático realizado el día de la primera consulta revela leucocitosis moderada con neutrofilia, presencia de neutrófilos tóxicos. Anemia normocítica, hipocrómica, no regenerativa leve (sugestivo de enfermedad crónica). Química sanguínea con valores similares a los de referencia. El hemograma y el perfil bioquímico se realizan para orientar el diagnóstico y determinar si existen enfermedades concomitantes (Tabla N° 1).

Tabla 1: Resultados del hemograma realizado el 7 de Agosto del 2009.

Parámetro	Valor observado	Valor de referencia
Hemograma		
Eritrocitos/mm ³	4320000	5500000-8000000
Hto %	30	37 – 55
Hb g/dl	9,1	13 – 18
VCM fl	69	62 – 74
HCM pg	21	19 – 27
CHCM g/dl	34	32 – 36
Leucocitos totales/mm ³	49000 mm ³	6000 – 17000
Neutrófilos en banda /mm ³ (%)	2450 (5%)	0-3 (0-3%)
Neutrófilos segmentados /mm ³ (%)	42140 (86%)	3000 – 11000 (60-77%)
Eosinofilos /mm ³ (%)	0 (0%)	100-1000 (2-6%)
Basófilos /mm ³ (%)	0 (0%)	Menos de 100 (0-1%)
Linfocitos /mm ³ (%)	4410 (9%)	1500-5000 (12-30%)
Monocitos /mm ³ (%)	0 (0%)	Menos de 1500 (3-10%)
CI/mm ³ (%)	0 (0%)	0 (0%)
Bioquímica sérica		
Urea mg/dl	14	15-45
Creatinina mg/dl	0,45	Hasta 1,5
GPT (ALT) UI/l	5	Hasta 60
GOT (AST) UI/l	5	Hasta 60
FA UI/l	250	Hasta 250

Los resultados del recuento eritrocitario y el leucograma se expresan como frecuencia absoluta/mm³ (frecuencia relativa en %). Observaciones: leve hipocromía; neutrófilos tóxicos.

Previa atención de las secuelas de osteomielitis, con pedido de placa radiográfica y antisepsia de la fistula; se comienza con un tratamiento empírico con glucocorticoides (prednisolona) y considerando el curso de piodermia secundaria, un antibiótico (cefalexina). Transcurridos quince días de tratamiento las lesiones en piel evolucionan favorablemente. El eritema y el proceso supurativo desaparecieron paulatinamente.

Durante la tercera semana de terapia, 24 de Agosto de 2009, arriba el informe histopatológico que determina la presencia de cambios de hiperplasia con acantosis e hiperqueratosis. Una extensa pústula intradérmica, infiltrado neutrofilico y células acantolíticas en pequeños grupos.

La conclusión indica: Piel con cambios compatibles con pénfigo foliáceo. Permittiéndonos desestimar al lupus eritematoso discoide con el que comparte similar patrón de distribución de lesiones y la casuística de ser ambas las dermatosis autoinmunes más corrientes en el perro (Figura 7 correspondiente al informe histopatológico).

Durante la semana 4 de tratamiento (29 de Agosto al 4 de Septiembre), al realizar el examen de reevaluación del paciente se suspende el antibiótico y se constata que los efectos

secundarios de los glucocorticoides son poco significativos. Clínicamente las lesiones estaban controladas, con esporádicas recidivas que se manifestaban como pequeñas lesiones focales eritematosas en cara, tratadas con corticoides tópicos: acetona de triamcinolona 0,1% pomada (Panolog) 2 veces al día por 4 a 7 días.

<p>INFORME HISTOPATOLOGIA</p> <p><u>Paciente:</u> O.A. Macho, 7 años.</p> <p><u>Muestra Enviada:</u> Piel</p> <p><u>Fecha de Ingreso:</u> 12/09/09</p> <p><u>Macroscopía:</u> Se reciben dos lonjas de piel con formación ligeramente elevada y costrosa. Se estudia en su totalidad.</p> <p><u>Microscopía:</u> En los cortes realizados se observa la epidermis que en sectores muestra cambios de hiperplasia con acantosis e hiperqueratosis. Se observa además la presencia de una extensa pústula intradérmica en la que predomina material fibrinoleucocitario. Entre el infiltrado inflamatorio neutrofilico se observan células acantolíticas en pequeños grupos. Otros hallazgos incluyen incontinencia pigmentaria e infiltrado inflamatorio supurativo con microabscesos aislados.</p> <p>El infiltrado inflamatorio es superficial, sólo en focos se localiza en forma perianexial.</p> <p><u>Conclusión:</u> PIEL CON CAMBIOS COMPATIBLES CON PÉNFIGO FOLIÁCEO.</p>
--

Figura 7: Informe Histopatológico.



Figuras 8 y 9: El paciente a los quince días de iniciada la medicación.

2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento se desarrolló según lo indica la Tabla N° 2 a partir del 12 de agosto hasta el 26 de septiembre de 2009, continuando de ahí en más con el tratamiento de prednisolona a una dosis de 0,125 mg/kg cada 48 hs durante 26 meses:

Tabla N° 2: Esquema de tratamiento con prednisolona y cefalexina por vía oral.

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8
Prednisolona	3 mg/kg cada 12 hs	2 mg/kg cada 12 hs	1mg/kg cada 12 hs	0.5 mg/kg cada 12 hs	0.25 mg/kg cada 12hs	0.25 mg/kg cada 24 hs	0.25 mg/kg cada 48 hs	0.125 mg/kg cada 48 hs
Cefalexina	25 mg/kg cada 12 hs	25 mg/kg cada 12 hs	25 mg/kg cada 12 hs	-----	-----	-----	-----	-----

2.6. PRONÓSTICO

Basándonos en la precisión del diagnóstico dada por el informe de histopatología, la respuesta al enfoque terapéutico, la no evidencia de enfermedades cutáneas crónicas (alergia, demodexia, piodermia y otras), o exposición a drogas inductoras o drogas disparadoras, como así también la baja incidencia de otros estímulos como son los rayos ultravioletas, por la época del año en la que el animal presenta la patología, se pudo perfilar un pronóstico reservado con posibilidad de remisión de los signos clínicos.

Se explica al propietario que pueden existir recidivas, especialmente luego de disminuir la dosis del corticoide; también sobre los efectos secundarios del tratamiento.

La terapia de 0,125 mg/kg de prednisolona cada 48 hs. fue prescrita sin tener luego certeza de cumplimiento por parte del propietario.

El animal muere como consecuencia de una torsión gástrica acaecida a los treinta meses de haberse iniciado el tratamiento.



Figura 10: El paciente en el día cuarenta y cinco del tratamiento.

3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Es el pénfigo foliáceo la más frecuente de las dermatosis autoinmunes, y entre los pénfigos, es el segundo más controlable luego del pénfigo eritematoso.

Los factores genéticos están ampliamente aceptados como partícipes en el desarrollo del pénfigo. Tanto factores hereditarios como ambientales o sus interacciones están descritos (Manzuc, P. Nolasco Espinosa, L. y Fogel, F. (2011).

En el caso de pénfigo foliáceo inducido por fármacos, se extrapola lo descrito en medicina humana, diferenciando entre drogas inductoras y drogas provocadoras.

Las inductoras cuentan con estructuras químicas que pueden contribuir a la activación de enzimas proteolíticas en la piel. También se contemplan los fármacos con grupos-SH o sulfidrilos (penicilamina) o tioles (captopril) que desencadenan el pénfigo foliáceo. Cuando se suspende la terapia con estos medicamentos, remite el cuadro clínico.

Las drogas provocadoras de pénfigo (β -lactámicos, rifampicina, fenobarbital y otras) actúan desencadenando la patología en pacientes genéticamente predispuestos a desarrollar un pénfigo autoinmune que continuará aún después de detener el uso de la droga causante (Miller *y col.*, 2014).

Oberkirchner *y col.*, (2008) estudiaron un grupo de perros que desarrollaron PF inducido por la medicación con pipetas que contenían metaflumizone y amitraz (Promeris Duo[®]) lanzadas al mercado por Fort Dodge lo cual hoy es conocido como Pénfigo Foliáceo provocado por Promeris (PFPP).

Entre los factores ambientales, los rayos ultra violeta solares son también predisponentes, aunque en la actualidad esta afirmación está sujeta a controversias al igual que la aceptación del desarrollo de la patología como consecuencia de enfermedades crónicas de la piel tales como alergias o piodermias. El envejecimiento y la alteración del sistema inmunitario contribuyen a la aparición de la enfermedad autoinmune (Miller *y col.*, 2014).

Los diagnósticos diferenciales incluyen numerosas enfermedades que comparten características con el PF, siendo la piodermia estafilocócica una patología a considerar, al tener presente que existen toxinas desarrolladas por *Staphylococcus pseudointermedius* que se dirigen a los desmosomas y producen la acantólisis de los queratinocitos. Igualmente, la dermatofitosis pustular superficial que implica a especies de *Trichophytum* spp. cuyas toxinas también producen células acantolíticas. Ambas infecciones pueden semejar o complicar al pénfigo foliáceo.

Cuando se presentan pústulas y costras de etiología bacteriana, el prurito es un signo frecuente; en las patologías papulosas pustulosas costrosas no bacterianas el prurito es escaso o nulo como ocurre en el caso descrito.

Las pústulas en PF son grandes y coalescentes abarcan múltiples folículos por lo que varios pelos emergen de las mismas siendo esto una presentación diferente a la foliculitis bacteriana y a la dermatofitosis superficial.

Los animales afectados no presentan cambios hematológicos específicos; aunque se describen leucocitosis leves a moderadas con neutrofilia, anemia leve no regenerativa, hipocrómica. Las proteínas totales pueden estar normales o aumentadas con hipoalbuminemia y elevación de α_2 , β , y gamma globulina.

Con el hemograma y el perfil bioquímico inicial, determinaremos si existen enfermedades concomitantes que puedan agravarse a partir de la inmunosupresión.

Conforme a los índices de referencia, el hemograma perteneciente a Aston, realizado en la primera consulta, evidencia una anemia no regenerativa, interpretación basada en el valor del hematocrito (bajo) e índice eritrocitario: anemia normocítica (VCM normal), normocrómica (CHCM y HCM normal). También se observa una leve hipocromía, que se estima se debe a un proceso inflamatorio el cual desencadena una respuesta orgánica con disminución del hierro disponible lo que se traduce en la falta de producción de eritrocitos. En esta aseveración hay ausencia de otros datos analíticos:

1. Proteínas totales, que en anemias no regenerativas se presentan normales o elevadas; en el caso de un valor alto se sospecha de un proceso inflamatorio que se confirma si se presenta hipoalbuminemia e hiperglobulinemia.
2. Reticulocitos, que en anemias no regenerativas la valoración es menor a $50000/\text{mm}^3$.
3. Frotis, sin alteración de componentes celulares.

En el leucograma, la leucocitosis, los cambios tóxicos de neutrófilos y la desviación a la izquierda regenerativa se asocian a procesos inflamatorios-infecciosos.

Es probable que lo que refleja el hemograma completo es consecuencia de la fístula supurativa en muslo derecho secuela de la osteosíntesis, y del compromiso inflamatorio de la piel.

Como la terapia por lo común es prolongada, cada seis meses debería realizarse hemograma completo, perfil bioquímico y urocultivo para evaluar los efectos secundarios de la misma (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Como la dosis de glucocorticoides utilizada en el paciente durante la fase de mantenimiento (0,125 mg/kg cada 48 hs) no evidenció efectos colaterales visibles, los propietarios se rehusaron a los controles semestrales.

En relación al tratamiento y para disminuir los efectos secundarios de la corticoterapia es preferible la utilización de un corticoide de vida media: prednisona o prednisolona.

La terapia agresiva con prednisolona instaurada en este caso (2-3 mg/kg cada 12 hs.) logró el objetivo terapéutico de control de la condición nosológica en quince días, luego se redujo la dosis y los efectos secundarios fueron mínimos.

Se estimó también la posibilidad de una terapia combinada con azatioprina en caso de que la respuesta sea pobre luego de la fase de inducción; lo que no aconteció por los promisorios resultados obtenidos.

Si se desarrolla taquifilaxia (rápida declinación de la respuesta) a la prednisolona se emplean otros corticoides como dexametasona o triamcinolona.

En el VI Congreso Mundial de Dermatología en Hong Kong (2008) se presentó un ensayo realizado durante un año en perros con pénfigo foliáceo comparando la terapia tradicional de glucocorticoides orales (TTG) (3-4 mg/kg/ día) con la de glucocorticoides en pulso vía oral (GPO) (10 mg/kg/día) por tres días, continuando con 1-2 mg/kg/día. Luego de tres meses se obtiene remisión completa de las lesiones de piel, más en perros tratados con GPO que con TTG (Olivry, T. y Murphy, M., 2008).

En el grupo de GPO sólo un 25% necesitaron la asociación de otro inmunosupresor (azatioprina o ciclosporina) mientras que el 60% del grupo TTG necesitaron la terapia combinada.

Cuando se diagnostica infección microbiana secundaria se indica antibioterapia que en ocasiones se debe repetir de un modo intermitente durante el tratamiento de pénfigo. El uso de antibióticos concurrente con los inmunosupresores mejora la tasa de sobrevida al proteger de infecciones a un animal cuyo sistema inmunológico está vulnerable. Durante la fase de inducción con dosis elevadas de corticoides es factible que el uso de cefalexina haya contribuido a proteger a Aston de infecciones bacterianas.

Si la sintomatología empeora durante la terapia, no asumir que la causa es la enfermedad primaria y definir por citología si hay agentes infecciosos (bacterias y hongos) parásitos (demodex) o células acantolíticas que evidencien recurrencia de pénfigo (Tater, K. y Olivry, T., 2010).

Se describen en la bibliografía casos de completa remisión; aunque el pénfigo foliáceo es, en ocasiones, una dermatopatía crónica con curso recurrente, sin tratamiento tiende a

generalizarse dentro de los seis meses posteriores al inicio. Dependiendo de la evolución, puede ser potencialmente mortal, en los pacientes tratados la tasa de mortalidad oscila entre el 30% y el 50% (Miller y *col.*, 2014).

El propietario debe ser instruido sobre el curso de la patología, el pronóstico y los efectos adversos de la medicación.

Al evaluar un protocolo luego de diez días de instaurado, y si los síntomas clínicos han mejorado sustancialmente, se vislumbra un pronóstico bueno, como se manifestó en el caso que nos ocupa.

El patrón de distribución de las lesiones en piel, el grupo etario al que pertenece el paciente, la rápida evolución de las pústulas superficiales y su transformación en costras, la respuesta a la terapia y el poco compromiso general del animal, nos predispone a considerar la patología.

El caso presentado, que remitió utilizando una monoterapia inmunosupresora, no representa el común de la casuística.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Erbetta, E. (2012). *Enfermedades ampollas no penfigoideas, nomenclatura promeris: ¿disparador de pénfigo foliáceo en caninos? Manejo de PF con glucocorticoides en pulso*. Revista Información Veterinaria n° 172 Julio-Dic. 2012. Córdoba: Rei.
- Fariñas Guerra, F. (2015). *Casos clínicos de inmunología en pequeños animales*. (1° ed.), Buenos Aires: Inter-Médica.
- Fogel, F. Manzuc, P. (2013). *Piodermias caninas* en Rodríguez Beltrán, L; Manzuc, P. (Eds.), *Prurito canino, diagnóstico y tratamiento*. (1° ed.). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Grant, D. (1994). *Enfermedades de la piel en perros y gatos*. (2° ed.), Madrid: McGraw-Hill-Interamericana.
- Lloyd, D., Patel, A. (2012). *Estructura y funciones de la piel*. En Foster, A., Foil, C. *Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos*. (2° ed.) España: Ediciones S.
- Manzuc, P, y Fogel, F. (2007). *Enfermedades papulosas, pustulosas y costrosas no pruriginosas* en Gerosa, R. (2007). *Geriatría canina*. (1° ed.). Ciudad de Buenos Aires: Inter-Médica.
- Manzuc, P. Nolasco Espinosa, L. Fogel, F. (2011). *Enfermedades del oído en perros y gatos*. (1° ed.). Ciudad autónoma de Bs. As : Inter-Médica.
- Miller, W. Griffin, C. Campbell, K. (2014). *Dermatosis autoinmunes e inmunomediadas*. En Muller, G. y Kirk, R. (Eds.), *Dermatología en pequeños animales*. (7° ed.). Ciudad de Buenos Aires: Inter-Médica.
- Olivry, T. y Murphy, M. (noviembre 2008). *Immunosuppression of canine pemphigus foliaceus with traditional vs. pulse oral glucocorticoid protocols: preliminary comparisons of treatment outcome*. Veterinary Dermatology. Volume 19, Issue Supplement s1, pages 1–83.
- Radostits, O., MayHewi, J., Houston, D. (2002). *Examen y diagnóstico clínico en veterinaria*. Versión en español de la primera edición de la obra original en inglés. (1° ed.). Madrid: Grafos S.A.
- Rosenkrantz, W.(1993). *Pénfigo foliáceo* en Griffin, C., Kwochka, K., Macdonald, J. *Enfermedades dermatológicas del perro y el gato*. (1° ed.). Bs.As.: Inter-Médica.

- Sharkey, L., Matz, M. (2007). Maximización del valor diagnóstico de la citología en la medicina de pequeños animales. En Alison, R., Meinkoth, J. (Eds.), *Clinicas Veterinarias de Norteamérica*. Vol 37, N°2. España : Elsevier Masson.
- Swartout, M. (2006). *Pénfigo*. En Rhodes, K. *La consulta veterinaria en cinco minutos: dermatología en pequeños animales*. Ciudad autónoma de Bs. As: Inter-Médica.
- Tater, K, y Olivry, T. (2010). *Pénfigo foliáceo en perros y gatos: aumentando las probabilidades de un resultado exitoso*. En *Veterinary Medicine en español*. Abril-Mayo 2010, Vol 4. Núm 5.
- Tonelli, E. (2010). *Enfermedades dermatológicas autoinmunes* en Gomez, V. y col. *Clinica médica de animales pequeños 2*. Argentina: Royal Canin Argentina S.A.
- Welle, M. (2011). Foliculitis pustular. En Mecklenburg, L., Linek, M., Tobim, D. (Eds.), *Pérdida de pelo en los animales domésticos*. (1° ed.). Ciudad autónoma de Bs. As: Inter-Médica.
- Willesme, T. (s/f). Dermatitis autoinmunes. En Guaguère, E., Prélaud, P. (Eds.), *Guía práctica de dermatología felina* : Merial.