



Clin**der**vet

Revista clínica
de dermatología
veterinaria



22

Eficacia del fluralaner oral para el tratamiento de
Psoroptes cuniculi en un conejo doméstico

Dermatopatías inmunomediadas en felinos



Multimédica
ediciones
veterinarias

n 22

Clindervet

Revista clínica
de dermatología
veterinaria

índice

Eficacia del fluralaner oral para el tratamiento de *Psoroptes cuniculi* en un conejo doméstico 2

Diego Dacak Aguilera, Jorge Guzmán Guzmán, Renato Ordoñez Palacios,
Mónica Lucero Suzuki, Fabian Gustavo Minovich

Dermatopatías inmunomediadas en felinos 8

Nancy Nosach, Alejandro Blanco, Marcelo Duarte

Comité científico: Carlos Vich y César Yotti.



**Multimédica
ediciones
veterinarias**

Dermatopatías inmunomediadas en felinos

Nancy Nosach¹, Alejandro Blanco², Marcelo Duarte²

¹ Docente Cátedra de Patología Clínica y Enfermedades Médicas Facultad de C. Veterinarias Universidad de Buenos Aires. Argentina.

² Docente del Hospital Escuela de la Facultad de C. Veterinarias Universidad Buenos Aires. Argentina. Servicio de Dermatología.

RESUMEN

Si bien es cierto que existe un amplio abanico de dermatopatías de índole inmunomediado en medicina veterinaria no todas tienen la misma prevalencia ni se presentan por igual en las especies domésticas. En la especie felina la bibliografía reporta casos confirmados de algunos tipos de pénfigo, enfermedades ampollares subepidérmicas, lupus eritematoso, condritis auricular, síndrome hipereosinofílico, pododermatitis de células plasmáticas, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Steven Johnson.

En todos los casos, el examen clínico completo, un minucioso examen dermatológico, la evaluación tanto citológica como histopatológica de las lesiones más representativas y el uso de técnicas especiales de coloración de tejidos como la inmunohistoquímica y la inmunofluorescencia constituyen herramientas clave para arribar al diagnóstico definitivo de dichas entidades. Salvo el pénfigo foliáceo que es el proceso más visto y estudiado en los felinos, poco se conoce respecto a la fisiopatología de este grupo de entidades. En este artículo vamos a presentar un resumen a modo de revisión de cada una de estas entidades según los casos y datos publicados en los últimos años, destacando los puntos más relevantes que hasta ahora se conocen y haciendo un paralelismo con la especie canina.

INTRODUCCIÓN

Las dermatopatías inmunomediadas comprenden a todas aquellas patologías dérmicas que se desencadenan a consecuencia de una disregulación en el sistema inmunológico pudiendo dicha disregulación conducir tanto al desarrollo de respuestas inmunomediadas como de respuestas autoinmunes. La prevalencia de dichas patologías en la especie felina es comparativamente mucho menor con respecto a la especie canina por lo cual el conocimiento respecto a la fisiopatología de las diferentes entidades y los avances terapéuticos son muy limitados.

COMPLEJO PÉNFIGO

El complejo pénfigo comprende un grupo de enfermedades dermatológicas complejas que pueden afectar a varias especies incluyendo caninos, felinos, equinos, humanos, cabras y ovejas¹. Dentro de este complejo en medicina veterinaria se reconocen cinco variantes: pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, pénfigo eritematoso, pénfigo vegetante y pénfigo paraneoplásico. El mecanismo fisiopatológico por el cual se desencadena la enfermedad involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos ubicados en las uniones intercelulares de la epidermis, principalmente a nivel del estrato granuloso¹, causando la separación celular y la consiguiente formación de vesículas epidérmicas.

Pénfigo foliáceo

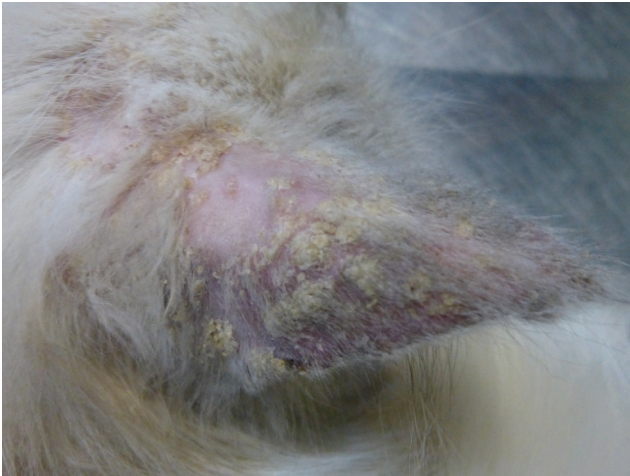
El pénfigo foliáceo es una dermatopatía vesiculopustular autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los desmosomas intercelulares de la epidermis superficial y del epitelio folicular². Es sin lugar a duda la forma de pénfigo y la dermatosis inmunomediada más frecuente en la especie felina^{1,3,4} y canina⁵. La patogénesis de esta forma de presentación ha sido ampliamente estudiada en humanos y caninos pero no tanto así en felinos donde aún quedan muchas incógnitas por dilucidar.

Los desmosomas son estructuras intercelulares proteicas que se encargan de mantener la cohesión entre las células epidérmicas. Están formados por diferentes tipos y familias de proteínas a saber, cadherinas (desmogleínas y desmocollinas), proteínas armadillo (plakoglobina y plakofilina) y plakinas (desmoplakina, plectina, envoplakina y periplakina). Las cadherinas son glicoproteínas transmembrana que forman parte importante de los desmosomas y se caracterizan por ser las principales moléculas mediadoras de la adhesión célula-célula dependientes de calcio. Existen más de 20 tipos diferentes de familias de cadherinas. Una de las familias más conocidas y estudiada es la E cadherina la cual media las uniones adherentes de las células epiteliales maduras. En la estructura de la cadherina se reconocen tres regiones: extracelular, transmembrana e intracelular. La región intracelular ubicada en el citoplasma conecta el citoesqueleto de actina a las cadherinas mediante las proteínas armadillo y las plakinas. La región transmembrana se encuentra inserta en la membrana citoplasmática entre las regiones extra e intracelular. La región extracelular de los desmosomas epidérmicos está formada por cuatro segmentos y es el lugar de anclaje donde se van a unir a otras proteínas para permitir la unión estrecha entre las células. Se reconocen dos tipos de cadherinas a nivel epidérmico: la desmocollina y desmogleína y cada una de ellas presentan diferentes isoformas. Dentro de la desmocollina se detectan tres isoformas 1, 2 y 3 y cuatro isoformas para la desmogleína llamadas 1, 2, 3 y 4⁶⁻⁸. No hace tantos años atrás se creía que los humanos y caninos compartían el mismo target sobre el cual

se desarrollaban las respuestas autoinmunes. Sin embargo luego de la realización de diversos estudios y mapeos inmunológicos se arribó a la conclusión que los targets son distintos. En el caso de los humanos dicho target es la desmogleína 1 y en los caninos la desmocollina 1⁵. En los felinos en cambio no se conoce hoy en día cuál es el blanco de acción de los autoanticuerpos en esta forma de presentación de pénfigo³.

La unión de los anticuerpos (IgG)⁵ a su blanco de acción a nivel de los desmosomas epiteliales provoca la ruptura de este tipo de unión por lo que las células se separan delimitándose cavidades intraepiteliales llamadas vesículas. Las células epiteliales que se desprenden cambian su morfología celular, tienden a redondearse, se tiñen intensamente y ocupan el interior de dichas cavidades denominándose a partir de ese momento células acantolíticas¹. Posteriormente, la llegada de células inflamatorias, principalmente neutrófilos, ocuparán parte de dichas vesículas transformándose en pústulas estériles grandes, irregulares y multifoliculares¹. Estas pústulas son tan frágiles que tienden rápidamente a romperse por lo que es difícil hallarlas en los animales afectados por este tipo de patología. Si bien en los caninos suelen encontrarse bajo un minucioso examen dermatológico en los felinos es poco probable poder hallarlas debido muchas veces al tipo de acicalamiento de esta especie⁹. Generalmente lo que se suele detectar en la exploración dermatológica suelen ser costras de color amarronado a miel que se forman en forma secundaria a la ruptura de las pústulas³. Debajo de las costras es factible encontrar erosiones¹. Cuando las lesiones se ubican a nivel de las uñas suele observarse paroniquia con diferentes grados de erosión o ulceración y la presencia de exudado purulento¹.

Tanto en los caninos como en los felinos las lesiones tienden a ser simétricas y bilaterales⁸. Suelen distribuirse en la región de la cabeza afectando principalmente los pabellones auriculares (Figura 1 y 2), la región periocular (Figura 3), el plano nasal, el puente nasal^{4,8} y las almohadillas podales⁸. Particularmente en el caso de los felinos también pueden observarse lesiones en los pliegues de las garras y en los miembros^{4,9}, en la zona de la barbilla¹,



F.1



F.2



F.3



F.4

FIGURA 1. Lesiones costrosas en pabellón auricular en un felino con pénfigo foliáceo.

FIGURA 2. Lesiones costrosas en cara interna de pabellón auricular en un felino con pénfigo foliáceo.

FIGURA 3. Lesiones eritematosas y costrosas periorcarias en felino con pénfigo foliáceo.

FIGURA 4. Lesiones periauriculares costrosas en felino con pénfigo foliáceo.

periauricular⁴ (Figura 4) y en algunos casos aunque más infrecuentemente podrían llegar a generalizarse a otras partes del cuerpo^{1,3,4}. En los felinos, es frecuente también observar además de los signos cutáneos, signos sistémicos de letargia, decaimiento, anorexia³, linfadenopatía, pirexia¹ junto a alteraciones del comportamiento². En los caninos en cambio, los signos sistémicos no suelen ser de frecuente presentación limitándose a casos con lesiones severas o las formas más generalizadas de presentación cutánea⁴.

En los felinos el prurito es variable pero tiende a ser constante y severo en algunos casos^{2,9} pudiendo depender de la presencia de infecciones bacterianas secundarias lo cual también influirá en el tipo de lesiones presentes así como en el estado general del paciente.

La causa subyacente para el desarrollo de pénfigo foliáceo en los felinos no ha sido aún dilucidado pero se sospecha de una posible inducción por drogas¹. En estos casos, la droga en cuestión podría ser capaz de estimular el sistema inmune e inducir la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las uniones intercelulares epidérmicas. Ciertas drogas han sido reportadas como posibles inductores entre las que se encuentran metimazol, cimetidina, ampicilina, itraconazol e ipodato¹. También hay reportes de una posible asociación de la enfermedad con la aplicación de la vacuna antirrábica² así como la probable asociación de la patología a cambios hormonales durante la preñez que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad en animales genéticamente predispuestos². La bibliografía reporta también dos casos

de felinos con timomas y pénfigo foliáceo presumiendo que dicha neoplasia podría inducir una respuesta inmune aberrante inductora de dicha enfermedad autoinmune⁴.

Para arribar al diagnóstico es importante realizar una adecuada reseña del paciente, una exhaustiva anamnesis y un meticuloso examen tanto general como dermatológico. La realización de raspajes, estudios citológicos e histopatológicos resultarán de suma utilidad a la hora de orientar la ruta diagnóstica y arribar al diagnóstico definitivo de la enfermedad.

No existe predilección racial, sexual ni etaria en los felinos¹, sin embargo algunos trabajos presumen una mayor predisposición en felinos de raza común europea tanto de pelo corto, mediano como largo² y en la raza siamés en menor medida⁴. Se pueden presentar casos en gatitos cachorros desde los cinco meses de edad⁴ hasta en pacientes gerontes siendo la edad media de presentación de 5 años en esta especie^{1,9}. Al igual que en los felinos la edad media de presentación en los caninos suele ser de 4 a 6 años de edad⁴ y las razas más predisuestas suelen ser Akita y Chow chow.

A nivel sanguíneo, si bien no es un signo constante, es factible poder encontrar alteraciones tales como leucocitosis, neutrofilia, hiperproteinemia, hiperglubulinemia junto a diversos grados de anemia².

Las citologías de pústulas intactas o lesiones costrosas revelarán la presencia de neutrófilos no degenerados, células acantolíticas, algunos eosinófilos y ausencia de microorganismo (siempre y cuando no haya infección bacteriana secundaria)^{8,9}. Si la pústula se ha mantenido intacta por varios días es factible encontrar neutrófilos con características morfológicas de envejecimiento celular¹⁰. En lo que respecta a las células acantolíticas, que pueden derivar tanto del estrato granuloso como espinoso, se caracterizan por presentar una forma redondeada o poligonal con citoplasma de color azul tan oscuro que puede en algunos casos enmascarar al núcleo de localización central¹⁰. Debe tenerse presente que es factible encontrar células acantolíticas en algunas piodermias y dermatofitosis por lo que su hallazgo no es patognomónico de pénfigo foliáceo^{10,11}.

El diagnóstico definitivo se alcanza a

partir de la realización de una biopsia y posterior estudio histopatológico². El estudio microscópico revelará la presencia de pústulas subcórneas estériles⁹ mientras que en la dermis superficial se observará inflamación perivascular e intersticial acompañada de edema, ectasia vascular y congestión. El infiltrado inflamatorio dérmico estará compuesto principalmente por neutrófilos y eosinófilos, que se entremezclarán con un menor número de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas⁸. Los cambios histopatológicos a nivel de los vasos dérmicos no es constante en todas las muestras de biopsias analizadas, lo que podría correlacionarse a una respuesta vascular secundaria en los casos de pénfigo foliáceo inducido por drogas².

Se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia directa para detectar la presencia de autoanticuerpos (IgG) depositados en los espacios intercelulares epidérmicos. Tener presente que pueden detectarse falsos negativos por ejemplo frente a la administración previa de glucocorticoides o falsos positivos principalmente en humanos y caninos frente a otras dermatosis. La inmunofluorescencia indirecta permite por el otro lado detectar IgG en suero de pacientes afectados por pénfigo foliáceo. Si bien no hay muchos estudios realizados en felinos, un trabajo presentado en 2019 ha confirmado la presencia de autoanticuerpos IgG circulantes en la mayoría de pacientes felinos con pénfigo foliáceo analizados¹². Este último trabajo también demostró la presencia de dichos anticuerpos en pacientes felinos sanos y alérgicos pero en mucha menor proporción comparativamente con los pacientes enfermos de pénfigo¹² por lo que un resultado positivo siempre debería de ser correlacionado con la clínica del paciente junto con los resultados histopatológicos para no cometer un error al momento del diagnóstico.

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben incluirse todas las patologías que se manifiesten con alopecia, pústulas y presencia de costras como ser piodermias, dermatofitosis, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo eritematoso, dermatitis viral herpética, sarna notoédrica y atopia¹.

En cuanto a la terapéutica, diferentes drogas y protocolos han sido desarrollados

y utilizados para el tratamiento de esta enfermedad. Los pacientes tienden a responder favorablemente al tratamiento pero se requiere una terapia a largo plazo, lo cual puede tener un impacto negativo tanto en los propietarios como en los felinos debido a la dificultad en la administración de medicamentos en esta especie como al compromiso financiero que implica las visitas al veterinario y el costo de la medicación².

La monoterapia con corticosteroides suele ser un tratamiento efectivo en el 35-55 % de los casos tratados adecuadamente actuando tanto a nivel de la inmunidad celular como humoral, inhibiendo a los mediadores inflamatorios y suprimiendo la producción de autoanticuerpos¹³. Dentro de los corticoides se prefiere utilizar triamcinolona⁴ (0,6-2 mg/kg/día) por sus menores efectos adversos en lugar de prednisolona², sin embargo esta última suele ser la droga más frecuentemente utilizada con un rango de dosificación de 2-6,6 mg/kilo/día⁴. Un trabajo publicado en 2013 demuestra que se logra alcanzar la remisión completa con dosis de prednisolona de 2 mg/kilo/día para la inducción y de 1,2 mg/kilo/semana para el mantenimiento en felinos con pénfigo foliáceo¹³. La combinación con drogas como las sales de oro, ciclosporina y clorambucilo (0,2 mg/kilo/día por 4 días por semana)⁴ pueden resultar beneficiosas a fin de reducir las dosis de corticoides frente a la presencia de comorbilidades y/o reducir en parte los efectos adversos a largo plazo de este tipo de medicación². Tener presente que a diferencia de los caninos, los felinos requieren generalmente dosis de corticoides un poco más elevadas para obtener los mismos resultados, suelen tener menor número y afinidad de receptores para dexametasona a nivel celular hepático y cutáneo, así como una pobre absorción gastrointestinal de prednisona y una menor conversión de prednisona a prednisolona a nivel hepático¹³.

Las sales de oro son una opción terapéutica. Como única droga no tiende a ser efectiva pero se han observado mejores resultados utilizándola en combinación con glucocorticoides².

La utilización de ciclosporina es una opción terapéutica factible a una dosis de 5-10 mg/kilo/día⁴. Puede ser utiliza-

da como monodroga o combinada con glucocorticoides siendo efectiva en ambas situaciones¹⁴. El mecanismo de acción de esta droga consiste en el bloqueo de la calcineurina lo que previene la transcripción de diferentes citoquinas principalmente la IL-2 y 4 las cuales cumplen un rol importante en la activación y proliferación de las células T. También actuaría reduciendo la expresión del interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Si bien la ciclosporina inhibe principalmente la inmunidad celular también tendría un efecto inhibitorio parcial sobre la inmunidad humoral¹⁴. Tiende a ser bien tolerada en los felinos pudiendo desarrollarse como signos adversos vómitos, anorexia y diarreas¹⁴. En contados casos puede observarse hiperplasia gingival que desaparece al discontinuar el uso de esta droga¹⁴.

La azatioprina es una droga generalmente bien tolerada y que brinda relativamente buenos resultados en caninos con pénfigo foliáceo, sin embargo el alto riesgo de desarrollo de mielosupresión en felinos desaconseja su utilización en esta especie¹⁴. Otras opciones terapéuticas incluyen la utilización de mofetil micofenolato, metotrexato y plasmaféresis⁴.

El pronóstico es más favorable en los felinos que en los caninos. Un menor porcentaje de caninos alcanzan la remisión en comparación con los felinos. Así mismo, el tiempo de tratamiento para lograr la remisión en los caninos es más largo comparativamente con la especie felina⁴ siendo en esta última en promedio de unos dos meses¹⁵. En algunos pacientes felinos la remisión es permanente y el tratamiento puede ser discontinuado sin que se manifiesten recaídas¹⁵.

Pénfigo vulgar

El pénfigo vulgar es una forma de pénfigo de baja incidencia en la especie canina existiendo muy pocos casos descritos en la bibliografía para la especie felina. No existe predisposición sexual o racial pudiendo desarrollarse a cualquier edad. El inicio puede ser repentino o gradual y las lesiones consisten principalmente en vesículas frágiles que progresan a erosiones y úlceras. Las lesiones asientan fundamentalmente en cavidad oral y uniones mucocutáneas. En algunos casos también

pueden encontrarse afectadas las almohadillas podales. Los pacientes suelen encontrarse apáticos y anoréxicos a causa del dolor que las lesiones generan. En cuanto al tipo de lesión estas asientan más profundamente a nivel epidérmico en comparación con las del pénfigo foliáceo. Es infrecuente observar células acantolíticas y se arriba al diagnóstico definitivo a partir del estudio histopatológico el cual revela la presencia de vesículas intraepidérmicas suprabasilares. El blanco de acción de los autoanticuerpos en este tipo de pénfigo está dirigido contra la desmogleína 1 y 3 así como contra la plakina⁹.

Pénfigo eritematoso

Se considera al pénfigo eritematoso una patología que comparte características tanto del pénfigo foliáceo como del lupus eritematoso discoide. Es una enfermedad de baja presentación en los caninos y bastante infrecuente en los felinos. La enfermedad tiene un inicio gradual y lento de lesiones simétricas, costrosas, erosivas e hipopigmentadas que asientan principalmente en el plano nasal, nariz y pabellones auriculares. El estudio histopatológico revela la presencia de pústulas subcórneas junto a una dermatitis de interfase liquefactiva. La inmunofluorescencia demuestra la presencia de anticuerpos fijados a las uniones intercelulares epidérmicas tanto así como la presencia de anticuerpos unidos a la membrana basal. En algunos casos se ha demostrado la presencia de títulos bajos de anticuerpos antinucleares en suero. La enfermedad tiende a ser bastante leve en comparación con las otras formas de pénfigo y tiende a exacerbarse con la exposición a la luz solar. Los tratamientos utilizados incluyen la administración de drogas inmunosupresoras sistémicas o locales así como la utilización de drogas inmunomoduladoras como tetraciclina niacinamida⁹.

Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico es una muy infrecuente forma de pénfigo. Muy pocos casos han sido descritos en la literatura veterinaria. En caninos se ha asociado a neoplasias hematopoyéticas tales como linfoma mediastínico, timoma y sarcoma de

bazo hallándose autoanticuerpos circulantes dirigidos contra proteínas de la familia de las plakinas y desmogleína 3¹⁶. En los felinos es más infrecuente aún. La bibliografía solo reporta un caso de un felino de raza Himalaya, hembra de 8 años de edad castrada con diagnóstico de timoma linfocítico. Posterior a la extirpación de la masa, el paciente desarrolló miastenia gravis la cual resolvió posteriormente a la administración de prednisolona y piridostigmina. Sin embargo, posterior a esto el paciente comenzó a manifestar lesiones cutáneas erosivas y ulcerativas en vientre, periné, axilas y zona interna de los pabellones auriculares sin manifestar lesiones a nivel oral. La histopatología reveló la presencia de vesículas epidérmicas suprabasilares junto a dermatitis de interfase con queratinocitos apoptóticos compatible con pénfigo paraneoplásico. La inmunofluorescencia directa reveló el depósito de IgG en los espacios intercelulares a nivel de la epidermis basal¹⁶ lo que permitió corroborar los hallazgos histopatológicos obtenidos con el diagnóstico emitido.

ENFERMEDADES AMPOLLARES SUBEPIDÉRMICAS

Las enfermedades ampollares subepidérmicas comprenden un grupo de patologías de la piel de baja frecuencia en los animales domésticos asociadas a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los componentes de la unión dermoepidérmica. Pueden afectar a distintas especies entre las que se incluyen caninos, felinos, equinos, bovinos y porcinos⁸.

A nivel de la unión dermoepidérmica los queratinocitos basales se unen a la membrana basal a través de estructuras proteicas denominadas hemidesmosomas. Las proteínas que forman los hemidesmosomas incluyen el colágeno XVII, plectina, antígeno penfigoide bulloso tipo 1 e integrina $\beta 4$ ⁸. Al estar los autoanticuerpos dirigidos contra componentes de estas estructuras la ruptura de dichos puentes provoca la separación dermoepidérmica y la consiguiente formación de una vesícula la cual se llena de un trasudado o filtrado del plasma.

Dentro de este complejo se incluyen el penfigoide de las membranas mucosas,

la epidermólisis bullosa adquirida, el penfigoide bulloso, la epidermólisis ampollar de la unión adquirida y la enfermedad lineal de la IgA^{8,9}.

El penfigoide de las membranas mucosas

Afecta mucosas preferentemente pudiendo llegar a afectar áreas de piel con pelo. Es de las enfermedades ampollares subepidérmicas la más frecuente en los caninos⁹. Ha habido reportes de esta patología también en felinos aunque en muy bajo número⁹. Si bien no existen reportes ciertos, se cree que los Ovejeros Alemanes tendrían una mayor predisposición al desarrollo de esta enfermedad mediado por un origen genético⁹. El antígeno blanco principal es el antígeno penfigoide bulloso tipo 2, la integrina 6β1, laminina 332 y en menor medida el colágeno tipo VII. Las lesiones consisten principalmente en vesículas, erosiones y úlceras y los lugares más frecuentes de observar dichas lesiones suelen ser las encías, paladar duro, lengua, unión mucocutánea de la nariz y los párpados, los pabellones auriculares, ano y genitales externos⁸.

Penfigoide bulloso

Es una dermatopatía poco frecuente reportada en caninos y felinos⁹ caracterizada por la formación de vesículas y bullas que tienden a romperse con el consiguiente desarrollo de erosiones y úlceras. Dichas lesiones generalmente se localizan en la zona de la cabeza, pabellones auriculares y región dorsal del cuerpo. En menor medida también pueden encontrarse lesiones en las uniones mucocutáneas y mucosas pero no suelen encontrarse afectadas las almohadillas podales⁹. La respuesta autoinmune está dirigida contra el antígeno penfigoide bulloso 2 y el colágeno XVII. A nivel histopatológico se observan bullas a nivel dermoepidérmico donde pueden observarse neutrófilos y eosinófilos⁹. A nivel dérmico se desarrolla un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares. En este tipo de patología no se observarán células acantolíticas^{8,9}.

LUPUS ERITEMATOSO

El lupus es una patología de muy rara presentación en la especie felina. Existen algunos reportes bibliográficos de felinos con diagnósticos presuntivos de lupus eritematoso cutáneo y sistémico² basados en los resultados histopatológicos compatibles con esta enfermedad¹⁷. La presencia de anticuerpos antinucleares en suero detectados por inmunofluorescencia indirecta puede ser utilizado como un elemento diagnóstico de lupus en pacientes con sintología clínica y lesiones histopatológicas compatibles con lupus pero su presencia en forma aislada también se ha observado en felinos sanos¹⁸.

En los caninos sin embargo, esta patología está bien caracterizada e identificada donde se han establecido diferentes clasificaciones a partir de aquellas realizadas en medicina humana debido a que comparten características en común con esta especie. El lupus eritematoso canino puede dividirse en lupus eritematoso sistémico (SLE) y lupus eritematoso cutáneo (CLE). El lupus eritematoso cutáneo puede subdividirse a su vez en dos grupos de enfermedades, aquellas cuya histopatología coincide con un patrón de dermatitis de interfase rica en linfocitos acompañada de apoptosis de queratinocitos basales las cuales se consideran específicas de lupus y aquellas enfermedades que parecen lupus cutáneo pero que en la histopatología no presentan el patrón característico. El lupus eritematoso cutáneo con histopatología específica de lupus se puede también subdividir en dos tipos basado en la morfología de las lesiones y la evolución de la enfermedad. Así, podemos encontrarnos con el lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) y crónico (CCLE). Dentro de la forma de presentación subaguda se reconoce una forma vesicular denominada lupus eritematoso cutáneo vesicular (VCLE) y dentro de la forma crónica el lupus exfoliativo (ECLE), lupus mucocutáneo (MCLE), forma facial de lupus eritematoso discoide (FDLE) y forma generalizada de lupus eritematoso discoide (GDLE)^{19,20}.

CONDROITIS AURICULAR

La condritis auricular es una patología más prevalente en felinos que en caninos caracterizada por la inflamación y destrucción del cartílago auricular. En humanos se sospecha un origen inmunomediado debido a la existencia de anticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo II y a la buena respuesta frente al tratamiento con drogas inmunosupresoras³. En esta especie no solo se encuentran afectados los cartílagos auriculares sino también los cartílagos de la nariz, aparato respiratorio y de otros órganos por lo que suele llamarse policondritis³. En los felinos no se ha determinado aún la etiología de esta enfermedad sospechándose tanto un origen inmunomediado como traumático. Las lesiones se caracterizan por afectar a uno o ambos pabellones auriculares pudiendo la afección ser unilateral en un inicio y luego bilateralizarse. El o los pabellones afectados se encuentran inflamados, eritematosos hasta violáceos, adoloridos, pudiendo encontrarse deformados y curvados⁹. En algunos pacientes felinos se han hallado en forma conjunta a la afección auricular signos oculares, cardiomegalia, alopecia y descamación estableciéndose posiblemente una conexión con la enfermedad auricular³. Debido al bajo número de casos no se ha podido establecer predilección racial, sexual o etaria. El estudio histopatológico revela inflamación linfoplasmocítica, pérdida de la basofilia del cartílago junto a necrosis del mismo. En cuanto al tratamiento, se ha observado remisión espontánea en algunos pacientes, mientras que en otros se ha tenido que proceder a la resolución quirúrgica o la utilización de drogas como dapsona 1 mg/kg/día. No se ha observado buena respuesta a la administración de glucocorticoides sistémicos⁹.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Este síndrome se manifiesta a través de una marcada hipereosinofilia e infiltración eosinofílica en diferentes órganos. La piel a menudo está afectada pero podría no estarlo. Las manifestaciones dérmicas incluyen intenso prurito, eritema y escoriaciones. A nivel sistémico el signo principal suele

ser digestivo manifestándose a través de la pérdida de peso debido a los signos gastrointestinales. Se sospecha una sobreproducción de IL-3 y IL-5 como inductores de la hipereosinofilia. En los humanos este síndrome obedece a diferentes etiologías. No existen en la actualidad protocolos o criterios diagnósticos en los felinos por lo que el diagnóstico se establece a partir del hallazgo de hipereosinofilia asociada a infiltración eosinofílica orgánica sin causa aparente. El tratamiento de elección se basa en la administración de drogas inmunosupresoras como los glucocorticoides. El pronóstico es malo y el tiempo de sobrevivencia suele ser de 2 a 4 años³.

PODODERMATITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Esta es una enfermedad poco común de etiología incierta caracterizada por la infiltración de células plasmáticas en la región de las almohadillas podales. No se conoce con exactitud si podría tener un origen infeccioso o alérgico pero debido a la buena respuesta alcanzada con los tratamientos inmunosupresores se sospecha un origen inmunomediado. En Europa ha habido reportes de alta prevalencia de esta patología y positividad a VIF en forma conjunta no pudiéndose determinar si realmente existe una asociación entre estas dos entidades²¹. La afección puede ser de una o varios miembros pudiendo encontrarse solo algunas de las almohadillas afectadas. Las mismas se encuentran suaves, inflamadas, pudiendo ulcerarse (Figura 5). Se ha observado en un número escaso de pacientes afección nasal concomitante y hay un reporte de un felino que solo manifestó lesión nasal pero no podal compatible con enfermedad linfoplasmocítica según histopatología cuya lesión remitió posteriormente a la administración de amoxicilina clavulánico administrada para el tratamiento de una afección respiratoria concomitante²². Se arriba al diagnóstico presuntivo a partir de los signos clínicos y la citología y al diagnóstico definitivo a partir del estudio histopatológico. Como tratamiento, las drogas inmunosupresoras como corticoides y ciclosporina suelen ser efectivos así como las drogas inmunomoduladoras como la doxiciclina. En casos refractarios al tratamiento se puede intentar la resolución quirúrgica³.



F.5

FIGURA 5. Lesiones en almohadillas de un felino con pododermatitis de células plasmáticas confirmado por biopsia.

ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Se consideran las reacciones adversas a drogas los principales inductores tanto del síndrome de Steven Johnson como de la necrólisis epidérmica tóxica, sin embargo en lo que respecta al eritema multiforme no se ha establecido un consenso aún, sospechándose de una posible reacción secundaria originada por determinados virus. En este grupo de enfermedades, el queratinocito es el blanco de una respuesta inmune mal dirigida la cual fue precipitada ya sea por un medicamento o un agente infeccioso. La consecuencia de esta respuesta inmunomediada es la muerte celular apoptótica de dichas células manifestándose clínicamente por diversas manifestaciones cutáneas. En el caso del eritema multiforme las lesiones observadas en caninos asemejan un tiro al blanco, son redondas demarcadas con tres zonas de diferente color, un disco central rojo rodeado por anillos concéntricos de tejido edematoso palpable y eritema periférico. El disco central tiende a cubrirse de una costra desarrollándose a veces una bulla antes de ulcerarse. Las lesiones en felinos se describen como maculopapulares, vesiculobullosas, exfoliativas o ulcerativas. Las lesiones principalmente se suelen observar en piel glabra de ingle y axila, pabellones auriculares, almohadillas y uniones mucocutáneas pudiendo comprometerse también las mucosas. En el síndrome de

Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las lesiones varían desde parches oscuros a violáceos, ampollas, erosiones y úlceras. El desprendimiento epidérmico es una característica típica de observar en estas enfermedades. Se encuentran afectadas diferentes áreas corporales del tronco, abdomen, almohadillas, uniones mucocutáneas y mucosas. Los pacientes presentan dolor y mal estado general²³. Todas estas patologías se caracterizan histopatológicamente por la presencia de diversos grados de inflamación dérmica y necrosis epidérmica. En cuanto al tratamiento, si se conoce la droga sospechosa de disparar la enfermedad debe suspenderse de inmediato. El uso de corticoides es controversial y en algunos casos la utilización de ciclosporina ha sido de ayuda en la resolución de la patología aunque no hay estudios que indiquen su utilización específicamente para el tratamiento de dichas entidades³.

Bibliografía

1. Preziosi, D. Feline Pemphigus Foliaceus. Vet Clin Small Anim. 2018.
2. Jordan, T; Affolter, V; Outerbridge, C; Goodale, E; White, S. Clinicopathological findings and clinical outcomes in 49 cases of feline pemphigus foliaceus examined in Northern California, USA (1987–2017). Vet Dermatol 2019.
3. Mendoza-Kuznetsova, E. Feline immune-mediated dermatoses. 29TH Annual congress of the esvd-ecvd | 7-9 september 2017 | Lausanne, Switzerland | Swisstech convention center.
4. Bizikova, P; Burrows, A. Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. BMC Veterinary Research. 2019.

5. Bizikova, P; Dean, G; Hashimoto, T; Olivry, T. Cloning and establishment of canine desmoglein-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 149 (2012) 197– 207.
6. Green, K y Gaudry, C. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments?. *Review. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000.
7. Desai, B; Harmon, R y Green, K. Desmosomes at a glance. *Journal of Cell Science* 122, 4401–4407 Published by The Company of Biologists 2009.
8. Sieben, C; Machuca, M; Broglia, G; Massone, A. Actualización en dermatosis autoinmunes en caninos caracterizadas por pústulas, vesículas y ampollas: anatomopatología y diagnóstico. *Rev Inv Vet Perú* 2019; 30(1): 1-13.
9. Scott, D; Miller, W; Griffin, C. *Dermatología en pequeños animales* Muller and Kirk. 7° edición. 2013. Editorial intermédica.
10. Albanese, F. *Canine and Feline Skin Cytology*. Springer International Publishing Switzerland 2017.
11. Outerbridge, C; Affolter, V; Lyons, L; Crothers, S; Lam, H; Bonenberger, T; Ihrke, P; White, S. An unresponsive progressive pustular and crusting dermatitis with acantholysis in nine cats. *Vet Dermatol* 2017.
12. Levy, B; Mamo, L; Bizikova, P. Detection of circulating antikeratinocyte IgG autoantibodies in feline pemphigus foliaceus. 32th proceedings of navdf. 2019.
13. Simpson, D; Burton, G. Use of prednisolone as monotherapy in the treatment of feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 37 cats. *Vet Dermatol* 2013.
14. Irwin, K; Beale, K; Fadok, V. Use of modified ciclosporin in the management of feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012.
15. Coyner, K; Tater, K; Rishniw, M. Feline pemphigus foliaceus in non-specialist veterinary practice: a retrospective analysis. *Journal of Small Animal Practice*. 2018 British Small Animal Veterinary Association.
16. Hill, P; Brain, P; Collins, D; Fearnside, S; Olivry, T. Putative paraneoplastic pemphigus and myasthenia gravis in a cat with a lymphocytic thymoma. *Vet Dermatol* 2013.
17. Wilhelm, S., Grest, P, Favrot, C. 2005. Two cases of feline exfoliative dermatitis and folliculitis with histological features of cutaneous lupus erythematosus. *Tieraerztliche praxis ausgabe-kleintiereheimtiere* 33, 364–369.
18. Abrams-Ogg, A; Lim, S; Kocmarek, H; Ho, H; Blois, S; Shewen, P; Wood, D; Bienzle, D. Prevalence of antinuclear and anti-erythrocyte antibodies in healthy cats. *Vet Clin Pathol.* 2018;47:51–55.
19. Jackson, H. Cutaneous lupus: diagnosis and management. 32° Proceedings of NAVDF. Abril 2019.
20. Olivry, T; Linder, K; Banovic, F. Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* (2018).
21. White, S. Diseases of the Paws and Claws. 29TH Annual congress of the esvd-ecvd | 7-9 september 2017 | Lausanne, Switzerland | Swisstech convention center.
22. Declercq, J; De Bosschere, H. Nasal swelling due to plasma cell infiltrate in a cat without plasma cell pododermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2010.
23. Yager, J. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Vet Dermatol* 2014.