



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CASOS DE COMPLEJO
PÉNFIGO EN CANINOS**

CATALINA BALZO BERNER

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencia Clínicas

PROFESOR GUÍA: SONIA ANTICEVIC

**SANTIAGO, CHILE
2009**



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE CASOS DE COMPLEJO PÉNFIGO EN CANINOS

CATALINA BALZO BERNER

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencia Clínicas

NOTA FINAL:

	NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC
PROFESOR CONSEJERO: DRA ALICIA VALDÉS
PROFESOR CONSEJERO: DR. PEDRO ABALOS

**SANTIAGO, CHILE
2009**

INDICE

Resumen

1. Introducción.....	1
2. Revisión Bibliográfica.....	2
2.1 Generalidades.....	2
2.2 Signología y Lesiones en Dermatología.....	3
2.2.1 Prurito.....	3
2.2.2 Lesiones Cutáneas.....	4
2.2.2.1 Lesiones Primarias.....	4
2.2.2.2 Lesiones Primarios o Secundarias.....	4
2.2.2.3 Lesiones Secundarias.....	5
2.3 Enfermedades Autoinmunes de la Piel.....	6
2.3.1 Complejo Pénfigo.....	7
2.3.1.1 Pénfigo Foliáceo.....	8
2.3.1.2 Pénfigo Vulgar.....	9
2.3.1.3 Diagnóstico.....	11
2.3.1.4 Tratamiento.....	13
3. Objetivos.....	18
4. Materiales y Métodos.....	19
5. Discusión y Resultados.....	22
5.1 Generalidades.....	22
5.2 Características generales de los pacientes caninos diagnosticados con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo	
5.2.1 Raza.....	23
5.2.2 Sexo.....	24
5.2.3 Edad.....	25
5.3 Lesiones Dermatológicas.....	26
5.4 Ubicación de las Lesiones.....	33
5.4.1 Lesiones cutáneas según ubicación y tipo de Pénfigo.....	33
5.4.2 Lesiones cutáneas ubicadas en cabeza según tipo de Pénfigo.....	34
5.4.3 Lesiones cutáneas ubicadas en tronco según tipo de Pénfigo.....	36

5.4.4 Lesiones cutáneas ubicadas en extremidades según tipo de Pénfigo...	38
5.4.5 Lesiones en las mucosas según ubicación y tipo de Pénfigo.....	39
5.4.6 Lesiones en las mucosas ubicadas en rostro según tipo de Pénfigo....	41
5.5 Cuadros Asociados.....	43
5.6 Tratamiento y Evolución Terapéutica.....	46
5.6.1 Fase de inducción.....	46
5.6.2 Fase de mantención.....	46
5.6.3 Evolución PV.....	47
5.6.4 Evolución PF.....	48
5.6.5 Pronóstico.....	48
5.6.6 Observaciones.....	49
6. Conclusiones.....	50
7. Bibliografía.....	52
8. Anexos	

RESUMEN

Se analizaron un total de 10 registros clínicos correspondientes a pacientes caninos diagnosticados con Pénfigo Foliáceo (PF) y Pénfigo Vulgar (PV) entre el período Mayo del 2000 y Junio del 2007 en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile y el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao. En ellos se registraron las variables individuales: raza, sexo y edad, signología clínica dermatológica, presencia de compromiso sistémico, terapia utilizada y evolución terapéutica en un período máximo de 9,5 meses.

Los casos registrados fueron principalmente individuos de raza pura (n=7), machos (n=7), mayores de 6 años de edad (n=8).

El signo dermatológico más observado fue el prurito (80%). Las lesiones cutáneas más frecuentes fueron las costras y las úlceras que afectaron al 60% y al 50% de los individuos respectivamente, mientras que la lesión más frecuente encontrada en las mucosas y áreas mucocutáneas fue la úlcera.

La ubicación de las lesiones en la piel tuvo una frecuencia bastante variable con una tendencia a afectar codos (n=6), muslos (n=5), manos y pies (n=5) (zona interdigital o cojinetes plantares) y zona periocular (n=4). La ubicación de las lesiones en las mucosas y áreas mucocutáneas fue más frecuente en la zona oral (labios y cavidad oral) y el área del ano, afectando sólo a los pacientes diagnosticados con PV.

Dentro de los cuadros asociados a la patología y a la terapia, 5 casos registraron signos de compromiso sistémico y el pioderma fue la infección secundaria más frecuentemente observada.

Todos los pacientes fueron tratados en base a una terapia inmunosupresora, siendo la combinación prednisona – azatioprina la más frecuente. La evolución terapéutica largo plazo fue desfavorable para la mayoría de los pacientes, mientras que un caso de PV alcanzó una remisión parcial y control de las lesiones, un caso de PF logró la remisión completa de las lesiones, y la evolución terapéutica de uno fue desconocida.

SUMMARY

10 cases of dogs diagnosed with Pemphigus Foliaceus (PF) and Pemphigus Vulgaris (PV) at the Veterinary Clinical Hospital of Universidad de Chile between may of 2000 and june of 2007 were analyzed in the study. Breed, sex, age, clinical signs, treatments and outcomes were registered.

The reported cases were mainly pure breed dogs (n=7), males (n=7), with more than 6 years of age (n=8).

Pruritus was the most observed dermatological sign (n=8). Crusts (n=6) and ulcers (n=5) were the most common cutaneous lesions, while ulcers were the most frequent mucous membrane and mucocutaneous junction lesion.

The location of dermatological lesions on the skin was variable with a tendency to affect the elbows (n=6), thighs (n=5), footpads (n=5) and the periocular area (n=4). Lesions on mucous membranes and mucocutaneous junctions were mostly seen on the oral area and perianal area.

Additional systemic symptoms associated with the disease and the therapy were found on 5 cases and pyoderma was the secondary infection mostly seen.

All the patients were treated with an immunosuppressive therapy. The prednisone- azathioprine combination was the most frequently used. The long term treatment outcome was unfavorable for 7 dogs. One case of PF achieved complete remission of the lesions, and the treatment outcome of one case was unknown.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes de la piel en los caninos corresponden a desórdenes del sistema inmunológico, el cual dirige su respuesta contra las propias áreas cutáneas del individuo.

Estas dermatopatías son enfermedades de curso crónico que requieren muchas veces de un tratamiento largo, si no es de por vida, y constante en el tiempo.

La evolución puede ser favorable o desfavorable, dependiendo del tipo de patología, la gravedad de las lesiones, el compromiso sistémico, el tratamiento y la respuesta a éste, la constancia del propietario en el mismo y la existencia de alguna enfermedad concomitante.

Dentro de estas patologías, el Pénfigo Foliáceo y el Pénfigo Vulgar representan un verdadero desafío en dermatología de pequeños animales, debido a que son enfermedades de escaso diagnóstico en las clínicas veterinarias, ya sea porque son de muy baja presentación, o bien porque podrían confundirse con otras dermatopatías y por lo tanto, ser subdiagnosticadas.

De no ser tratado, la evolución del Pénfigo puede ser fatal en algunos casos, sufriendo el paciente un debilitamiento progresivo e infecciones crecientes que derivan en septicemias.

El pronóstico y calidad de vida de los pacientes con Pénfigo es variable, pues irrevocablemente la evolución favorable dependerá de la terapia inmunosupresora (principalmente corticoesteroides), la cual será de por vida. Esto requiere constancia, tiempo y paciencia por parte del propietario, sin dejar de mencionar el costo económico inherente en tratamientos a largo plazo. Por otro lado, el uso prolongado de corticoesteroides puede ser causa de importantes efectos secundarios en el paciente, incluso tan fatales como la propia patología.

El propósito de este estudio es realizar una revisión de la signología clínica, terapias utilizadas, respuesta y evolución clínica de aquellos pacientes diagnosticados con Pénfigo Vulgar o Pénfigo Foliáceo en un período de 8 años en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile y el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 GENERALIDADES

La piel es el órgano más extenso del cuerpo y la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el ambiente. Aporta protección contra el daño físico, químico y microbiológico y sus componentes sensoriales perciben calor, frío, prurito, tacto y presión (Scott *et al.*, 2001a). También mantiene el medio interno del cuerpo, previniendo la pérdida de humedad y de otros componentes corporales. Debido a que la piel se encuentra en contacto con el exterior, está expuesta a diversos elementos del medio ambiente (Foster y Smith, 2001), por lo tanto, no sólo es un órgano con sus propios patrones de reacción sino también un espejo que pone de manifiesto el medio ambiente interior y, al mismo tiempo, el caprichoso mundo al que está expuesto (Scott *et al.*, 2001b).

La piel tiene propiedades inmunológicas, endocrinas y antimicrobianas. Los procesos de la piel (formación de melanina, vascularización y queratinización) ayudan a determinar el color del pelaje y de la piel (Radostits *et al.*, 2002).

La piel normal del perro es suave, flexible, lisa y de temperatura neutra al tacto (la temperatura de la piel debajo del pelo es de 30-35 °C). En ausencia de hiperemia, la piel no pigmentada es de color amarillo pálido o gris pálido y en algunas áreas como el abdomen, son visible los vasos cutáneos (Ihrke, 1995).

La piel de los caninos está formada por dos capas celulares, la más externa corresponde a la epidermis y la más profunda a la dermis. La epidermis está compuesta por células llamadas queratinocitos que se distribuyen en cuatro capas o estratos desde el interior hacia el exterior: estrato basal; estrato espinoso; estrato granuloso; y estrato córneo (Raskin y DeNicola, 2006). En el estrato basal, los queratinocitos se encuentran en reproducción constante y empujan hacia arriba para rellenar los estratos superiores. Las nuevas células se movilizan hacia las capas más externas de la epidermis y finalmente son desprendidas como células córneas muertas (Scott *et al.*, 2001a).

La dermis se localiza entre la epidermis y el tejido subcutáneo, está compuesta por tejido conectivo, vasos sanguíneos, nervios, linfonódulos, glándulas y músculo (Ahlers, 1988).

Cuando el proceso de maduración de los queratinocitos progresa normalmente, la superficie de la piel se mantiene lisa y la pérdida de células es microscópicamente imperceptible. Si este proceso se interrumpe, la función de barrera de la piel se compromete, la población microbiana superficial tiende a aumentar y la piel se vuelve susceptible a enfermedades (Lloyd y Marsh, 1999).

Las enfermedades de la piel constituyen una de las razones más frecuentes de consulta veterinaria canina, y el diagnóstico dermatológico suele ser complicado debido al hecho que la piel sólo posee un rango limitado de respuestas frente a una enorme variedad de injurias cutáneas (Hill, 2002).

2.2 SIGNOLOGIA Y LESIONES EN DERMATOLOGIA

2.2.1 PRURITO

El prurito se define como una sensación desagradable causante que un animal se frote, lama, muerda o rasque la piel. El estímulo evoca a un arco reflejo simple: el rascado (Harvey, 1995). El prurito es enteramente epidérmico en origen y no ocurre en ulceraciones profundas, aunque puede ser doloroso (Blood y Studdert, 1993)

Es el síntoma más común en dermatología y puede estar causado por enfermedades cutáneas específicas o ser generalizado sin dermatopatía clínicamente evidente (Scott *et al.*, 2001a).

El prurito no es la única sensación detectada por la piel, aunque desde el punto de vista clínico dermatológico es el más importante. No todos los pruritos son patológicos ya que la sensación es útil para remover agentes nocivos mediante el reflejo de rascado (Harvey, 1995).

2.2.2 LESIONES CUTANEAS

En la inspección de la piel es importante determinar la naturaleza y la distribución de las lesiones, y poner especial atención a cualquier lesión individual (Cota, 2007).

Las lesiones dermatológicas se dividen en primarias y secundarias, siendo las primarias aquellas erupciones iniciales causadas directamente por el proceso patológico subyacente, y las secundarias, aquellas que pueden evolucionar desde lesiones primarias, ser causadas por el propio paciente (auto-traumáticas), o por efecto del medioambiente (Mueller, 2006).

2.2.2.1 LESIONES PRIMARIAS

- a) Pápula: elevación pequeña y sólida de hasta un centímetro de diámetro producto de la acumulación focal de células inflamatorias. Es el estado inicial de la formación de la pústula (Cota, 2007).
- b) Pústula: lesión circunscrita dentro de la epidermis, elevada y llena de pus; normalmente tiene paredes muy delgadas y se rompe fácilmente (Blood y Studdert, 1993). Puede ser superficial o profunda y tener un aspecto amarillento o hemorrágico (Cota, 2007).
- c) Vesícula: elevación pequeña y circunscrita de la epidermis que contiene líquido seroso en su interior (Blood y Studdert, 1993). Son muy frágiles y por lo tanto transitorias. Las vesículas más grandes se denominan ampollas (Mueller, 2006).
- d) Ampolla: vesícula de más de un centímetro de diámetro rellena de fluido transparente (Mueller, 2006).

2.2.2.2 LESIONES PRIMARIAS O SECUNDARIAS

- a) Alopecia: pérdida parcial o completa de pelo (Mueller, 2006); puede deberse a un crecimiento insuficiente o a su pérdida posterior. Existe una diferencia significativa entre aquella alopecia en la que el pelo ha crecido y se cae, entre

aquella en la que persisten fragmentos de pelo, y entre aquella cuya raíz pilosa se ha desprendido del folículo (Blood y Studdert, 1993).

- b) Costra: adherencia de exudado, sangre, suero o pus secos, a la superficie de la piel. Lesión secundaria en una variedad de enfermedades cutáneas (Mueller, 2006).

2.2.2.3 LESIONES SECUNDARIAS

- a) Collarete epidérmico: lesión cutánea circular que consta de un anillo de escamas epidérmicas con el borde libre hacia el área central. Puede representar los bordes de una ampolla, vesícula o pústula, en su inicio (Blood y Studdert, 1993).
- b) Comedón: folículo capilar dilatado, sin pelo y ocupado por células cornificadas y material sebáceo. Se ven durante aquellos procesos que interfieren con la queratinización normal (Cota, 2007).
- c) Eritema: manchas de tamaño variable, debidas a una vasodilatación generalizada de los capilares (Mueller, 2006).
- d) Erosión: defecto epidermal pequeño que forma una excavación secundaria a la rotura de una vesícula o ampolla y que no penetra la membrana basal (Mueller, 2006).
- e) Hiperpigmentación: oscurecimiento de la piel más allá de lo normal por incremento de la melanina epidérmica y/o dérmica. Se observa en enfermedades hormonales principalmente (Cota, 2007).
- f) Hiperqueratosis: incremento de la producción de queratina en la epidermis sin una exfoliación normal (Radostits *et al.*, 2002).
- g) Úlcera: pérdida focalizada de epidermis con exposición de la dermis subyacente. Se produce por un trauma severo y/o inflamación profunda y severa (Mueller, 2006).

2.3 ENFERMEDADES AUTOINMUNES DE LA PIEL

Existen varias de estas enfermedades identificadas en dermatología veterinaria, sin embargo, la ocurrencia clínica de la mayoría de ellas es extremadamente rara (Mueller, 2005).

Las dermatosis autoinmunes pueden ser definidas de una manera simple y general como un desorden en el cual el sistema inmune del paciente dirige su respuesta contra el propio individuo de una forma errónea e inusual (White, 2000). Este evento puede ser mediado a través de la formación de autoanticuerpos, cuyo ataque es dirigido a extractos de proteínas cutáneas particulares, como es el caso del complejo Pénfigo (Scott *et al.*, 2001a); o puede deberse a autoanticuerpos, que cuando se unen a antígenos liberan inmunocomplejos, que además de depositarse en la membrana basal de la piel, pueden precipitar en las paredes vasculares, glomérulos renales, articulaciones, etc., desencadenando reacciones inflamatorias localizadas o multisistémicas, como es el caso del Lupus Eritematoso (Carmona *et al.*, 2001).

Factores ambientales, genéticos, infecciones y drogas pueden estar asociados con la modificación del sistema autoinmune en su habilidad de auto reconocerse (McDonald, 2003).

El Lupus Eritematoso y el complejo Pénfigo constituyen los desórdenes autoinmunes de la piel más frecuentemente diagnosticados en el mundo (Larsson, 2005). Otras dermatosis autoinmunes menos frecuentes son: eritema multiforme; necrólisis epidermal tóxica; epidermolisis bullosa adquirida; síndrome uveodermatológico; vitíligo; vasculitis; y alopecia areata (McDonald, 2003).

En la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, la incidencia de dermatosis autoinmunes entre 1986 y 1998, en orden decreciente, fue la siguiente: lupus eritematoso (51,5%); complejo Pénfigo (26,5%); síndrome uveodermatológico (19,1%); otras dermatosis autoinmunes (2,9%) (Larsson, 2005).

Las características diferenciales de estas enfermedades no siempre son discernibles, aunque muchas de ellas tienen patrones que las hacen más distinguibles (McDonald, 2003).

2.3.1 COMPLEJO PÉNFIGO

Son desórdenes vesiculoampulosos a pustulosos de la piel o membranas mucosas pertenecientes al grupo de enfermedades autoinmunes inusuales descrito en perros y gatos y comparable con la entidad humana. Aunque existen semejanzas, se verifican muchas diferencias significativas. (Scott *et al.*, 2001a).

Este complejo, cuya existencia se ha descrito a través de los años, incluye cinco formas reconocidas: Pénfigo Foliáceo, Pénfigo Eritematoso y Pénfigo Vulgar, dentro de las expresiones más frecuentes, y el Pénfigo Panepidermal Pustular y Pénfigo Paraneoplásico dentro de las formas más inusuales (Rosenkrantz, 2004).

Los diferentes tipos de Pénfigo tienen un mecanismo patogénico en común: corresponden a una hipersensibilidad tipo II, no dependiente de células inflamatorias ni de complemento. Son provocados por autoanticuerpos (IgG y, a veces, IgA o IgM) dirigidos contra proteínas de membrana desmosomales, responsables de la unión entre los queratinocitos epidermales (Larsson, 2005). Los autoanticuerpos atacan diferentes tipos de proteínas desmosomales de acuerdo a su ubicación en las capas de la epidermis, es por esto que la ubicación de las vesículas y los signos clínicos varían según el tipo de pénfigo (Mueller, 2005).

Esta autoinmunidad hacia las moléculas de adhesión induce la separación entre los queratinocitos epidermales, proceso conocido con el nombre de acantólisis, característico del complejo Pénfigo (Olivry y Chan, 2001).

Poco se sabe sobre el mecanismo mediante el cual se producen estos autoanticuerpos. Además de la predisposición genética de ciertas razas (Chow Chow, Labrador, Akita) (Larsson, 2005), algunos investigadores han sugerido causas virales, como es el caso del pénfigo foliáceo brasileño endémico humano (*fogo selvagem*), mientras otros argumentan que esta enfermedad tiene causas hereditarias. Sin embargo es posible que un agente infeccioso, tóxico o farmacológico, desencadene una mutación de los genes que codifican estas proteínas desmosomales, lo que daría inicio a la enfermedad (Carmona *et al.*, 2001).

Un escaso número de casos estudiados en Sudamérica muestra que, dentro del complejo Pénfigo, el pénfigo foliáceo es el más frecuente, seguido del pénfigo vulgar (Larsson, 2005).

2.3.1.1 PÉNFIGO FOLIÁCEO

El Pénfigo Foliáceo (PF) es la forma más común del complejo pénfigo en animales pequeños y posiblemente sea la dermatosis inmunomediada más común en el perro (Mueller *et al.*, 2006). En general afecta la piel y escasamente a las mucosas (Aoki *et al.*, 2003).

Los primeros casos reportados en caninos datan de 1977. Su incidencia ha sido estimada en 3 casos de PF cada 1000 pacientes caninos con enfermedades de la piel por año (Olivry *et al.*, 2006).

La patogénesis del PF canino no es bien conocida. En el humano se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que dirigen su ataque principalmente hacia la desmogleína 1 (proteína desmosomal) (Iwasaki, 2004). Sin embargo, un estudio ha revelado que la desmogleína 1 es un autoantígeno de menor importancia en el PF canino, y que por lo tanto la identificación del autoantígeno principal aún es desconocida (Olivry *et al.*, 2006).

De acuerdo a la información reunida de varios estudios, el PF ha sido más frecuentemente diagnosticado en perros de ciertas razas. En Estados Unidos las razas Akita, Chow Chow, Cocker Spaniel, Shar-pei y Collie presentan un mayor riesgo a desarrollar la enfermedad (Larsson, 2005; Olivry, 2006).

Las proporciones obtenidas en tres estudios de series de casos sugieren que no existe predisposición por sexo y edad. Esta última es muy variable en la presentación de la enfermedad, desde pacientes menores a un año de edad hasta los 16 años (Olivry, 2006).

La pérdida de adhesión entre los queratinocitos lleva a la formación de pústulas o vesículas intraespinosas o subcorneales. Estas lesiones primarias son transitorias y finalmente resultan en la formación de costras (Mueller *et al.*, 2006).

Los signos clínicos del PF se manifiestan en la mayoría de los perros como lesiones que inicialmente aparecen en el rostro, principalmente en el área dorsal de la nariz, plano nasal, zona periocular y orejas (Olivry, 2006). En estas áreas, el patrón es bilateral y simétrico. En la mayoría de los casos estas lesiones se regionalizan o se generalizan en un período de 3 a 12 meses (Olivry, 2006). En estudios retrospectivos, las lesiones generalizadas de la piel corresponden mayoritariamente a costras en la zona del tronco. Un hallazgo sorprendente en el PF canino es la predilección de las lesiones por los cojinetes plantares. Las lesiones en las membranas mucosas son muy raras de ver en perros con PF. En cuanto a las lesiones de la piel, las pústulas son transitorias y rápidamente evolucionan a erosiones y costras, siendo esta última el tipo de lesión más vista en la clínica (Olivry, 2006). La alopecia y el eritroderma exfoliativo asociado a ella pueden verse ocasionalmente. El prurito se encuentra presente en el 25 a 50% de los perros con PF, mientras que los signos de compromiso sistémico como la anorexia, depresión, fiebre y pérdida de peso se encuentran generalmente en perros con lesiones erosivas extendidas (Olivry, 2006).

2.3.1.2 PENFIGO VULGAR

El Pénfigo Vulgar (PV) se caracteriza por afectar la piel, membranas mucosas y uniones mucocutáneas produciendo ampollas. Ha sido reconocida en humanos y varias especies domésticas, incluyendo el perro (Nishifuji *et al.*, 2003). Los primeros casos identificados en caninos datan de 1975. Desde esa fecha rara vez algún caso ha sido reportado, y menos aún publicado (Olivry *et al.*, 2003).

Es una de las dermatopatías autoinmunes más inusuales en los caninos, con una incidencia estimada de 1 en 10.000 casos dermatológicos veterinarios al año (Olivry y Chan, 2001).

Su causa es la formación de autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 3, y en algunos casos hacia la desmogleína 1 (Rybnicek y Hill, 2007). Este evento produce la pérdida de la adhesión desmosomal entre los queratinocitos y la formación de ampollas (Vilela *et al.*, 1995). Debido a que la desmogleína 3 se expresa

mayoritariamente en las células suprabasales de la mucosa oral, la cavidad oral es la que se ve comúnmente afectada (Rybnicek y Hill, 2007).

No se ha encontrado evidencia consistente de predisposición por ciertas razas y sexo (Olivry y Chan, 2001). Sin embargo, es más común en perros de raza pura (Brasil: 73%; USA: 85%) como Poodle, Schnauzer, Cocker y Ovejero Alemán (Larsson, 2005).

Aunque en general no se admite predilección por edad (Scott *et al.*, 2001c), Carlotti (1989) cita su existencia en animales de mediana edad o viejos, mientras que Olivry y Chan (2001) afirman que los animales afectados generalmente son adultos, aunque perros menores a un año también pueden presentar PV.

Las lesiones primarias del PV canino corresponden a vesículas grandes o ampollas frágiles que progresan rápidamente a erosiones y úlceras debido a la fragilidad epidermal (Rybnicek y Hill, 2007). Por esta razón, las vesículas intactas son raras de ver (Olivry y Chan, 2001). Las áreas afectadas son la cavidad bucal, las uniones mucocutáneas (labios, nariz, párpados, prepucio, vulva, ano), la piel, o cualquier combinación de éstas (Scott *et al.*, 2001a). Estas zonas sangran fácilmente pudiendo observarse costras grandes y hemorrágicas en las superficies no mucosas (Rybnicek y Hill, 2007).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, generalmente las lesiones comienzan en la cavidad oral (Rybnicek y Hill, 2007). Casi el 90% de los animales tienen lesiones en esta zona al momento del diagnóstico por lo que muchas veces son presentados por halitosis o salivación excesiva (Scott *et al.*, 2001a). Posteriormente, las lesiones se extienden a las otras áreas (Rybnicek y Hill, 2007).

La presencia de prurito es variable (Scott *et al.*, 2001a). Aparte de las lesiones dérmicas, aproximadamente la mitad de los perros afectados presentan signos sistémicos como fiebre, depresión, letargia, anorexia y pérdida de peso (Rybnicek y Hill, 2007).

2.3.1.3 DIAGNOSTICO

La citología y la histopatología de lesiones cutáneas son, a menudo, los métodos más directos y rápidos para establecer un diagnóstico en las enfermedades dermatológicas primarias, así como en aquellas enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas (Angus, 2005).

El diagnóstico de Pénfigo en los animales comienza con la demostración de queratinocitos acantolíticos en impresiones citológicas (Olivry, 2006). El frotis directo de vesículas o pústulas intactas (Prueba de Tzank), a menudo revela la presencia de numerosos queratinocitos redondos y libres acompañados de neutrófilos no degenerados. Ocasionalmente, pueden verse eosinófilos y pocas o ninguna bacteria intracelular. Los queratinocitos acantolíticos pueden exhibir características microscópicas de diferenciación normal de las células epiteliales de la capa granular o espinosa, o bien presentar signos de apoptosis con citoplasma eosinofílico, cromatina condensada o cariorrexis (Olivry, 2006) (ver anexo 3).

El examen más viable es el histopatológico o biopsia de las lesiones, preferentemente preservando el punto de separación de la piel vía biopsia excisional. La característica distintiva del complejo pénfigo es la presencia de acantolisis (Rosenkrantz, 2004).

Para comprender mejor los resultados del examen histopatológico se deben tener en cuenta algunos conceptos como acantólisis, espongirosis, microvesículas, vesículas y ampollas.

La acantólisis es la pérdida de cohesión entre las células epidermales, que lleva a la formación de fisuras o separaciones intraepidermales, vesículas, y ampollas. Las células epidermales libres reciben el nombre de acantocitos. La acantólisis se caracteriza más profundamente haciendo referencia al nivel en el cual ocurre, por ejemplo, subcorneal, intragranular, intraepidermal, o suprabasal (Scott *et al.*, 2001b).

La espongirosis es el primer cambio asociado con la exudación de fluido desde la dermis hacia los espacios intercelulares de la epidermis. Esta leve forma de edema

intercelular epidermal generalmente produce separación de los queratinocitos, los cuales se mantienen unidos a través de unos pocos desmosomas (Carlyle *et al.*, 1997).

Las microvesículas, vesículas y ampollas son espacios microscópicos y macroscópicos, relativamente acelulares, rellenos de fluido, dentro o bajo la epidermis. Estas lesiones pueden ser causadas por edema intercelular o intracelular severos, acantolisis, generación hidrópica de las células basales, edema subepidermal, u otros factores que lleven a separación dermoepidermal. Las microvesículas, vesículas y ampollas pueden ser descritas más profundamente haciendo referencia a su ubicación en: subcorneales, intragranulares, intraepidermales, intrabasales, o subepidermales. Cuando estas lesiones contienen un gran número de células inflamatorias, reciben el nombre de pústulas (Scott *et al.*, 2001b).

Al examen histopatológico, la diferencia principal entre ambos tipos de Pénfigo es la ubicación de las vesículas acantolíticas dentro de la epidermis (Rosenkrantz, 2004).

En el PF las lesiones tempranas, aparecen como vesículas subcorneales con queratinocitos acantolíticos y escasos neutrófilos. Estas vesículas intraepidermales rápidamente evolucionan a pústulas intragranulares a subcornelaes con células acantolíticas. En estas lesiones predominan los neutrófilos, pero también pueden encontrarse un número variable de eosinófilos (Olivry y Chan, 2001).

En el PV el fenómeno de acantólisis ocurre en el nivel suprabasal de la epidermis (Ackerman, 1985). Las lesiones tempranas consisten en espongirosis epidermal suprabasal leve y vacuolación, mientras que las más desarrolladas se caracterizan por una separación intraepidermal sobre la capa basal (Olivry y Chan, 2001).

Dentro de la inmunopatología, la inmunofluorescencia directa e indirecta han sido utilizadas para la detección de autoanticuerpos antiqueratinocitos depositados en la piel (directa), y los circulantes (indirecta) (Olivry, 2006). Sin embargo, la inmunopatología siempre debe asociarse a los signos clínicos y a los hallazgos histopatológicos de rutina (Rosenkrantz, 2004).

Otros signos clinicopatológicos incluyen cambios variables en los recuentos y química sanguíneos. Muchos casos de pénfigo pueden presentarse con leucocitosis

marcada y neutrofilia, anemia no regenerativa e hipoalbuminemia moderadas, y aumento moderado de las globulinas (Rosenkrantz, 2004).

2.3.1.4 TRATAMIENTO

La glucocorticoterapia, en dosis inmunosupresora (Schmeitzel, 1991), es la base del tratamiento para el complejo pánfigo teniendo una fase de inducción, variable en tiempo, y una fase de mantenimiento, a días alternos siempre que sea posible, que se debe mantener durante toda la vida del animal (Halliwell y Gorman, 1989).

Existen múltiples mecanismos por los cuales los glucocorticoides son efectivos como terapia inmunosupresora, pero principalmente se debe a su profundo efecto en la inmunidad humoral y celular, fagocitosis, inhibición de mediadores de la inflamación y supresión de los niveles de autoanticuerpos (Rosenkrantz, 2004).

Los glucocorticoides influyen una variedad de funciones corporales debido a que poseen efecto sobre la mayoría de las células del organismo. En general, los glucocorticoides alteran el metabolismo de los carbohidratos, lípidos, y proteínas; la proliferación fibroblástica (importante en la reparación del tejido); la respuesta inflamatoria; el balance hídrico y electrolítico; la síntesis de glóbulos rojos; el funcionamiento del sistema nervioso central; la producción de ácido gástrico; función y fuerza muscular; sistema inmune; y una variedad de otros procesos metabólicos (Sousa, 2003).

Debido a su enorme influencia metabólica, los potenciales efectos colaterales de la terapia sistémica con glucocorticoides son innumerables. Más aún, los efectos colaterales son más comunes y severos en regímenes de inducción y mantención en terapias inmunosupresoras, que aquellos vistos en terapias a dosis antiinflamatorias (Scott, 1982).

Según Wilcke y Davis (1982), existe una serie de complicaciones que pueden surgir en una terapia con glucocorticoides (ver cuadro n° 1).

Cuadro n° 1: Posibles complicaciones emergentes durante la glucocorticoterapia.

Endocrinas	Hiperadrenocorticismo iatrogénico Insuficiencia adrenal seguida de retirada Aparición de diabetes mellitus genética
Sistema Nervioso Central	Nerviosismo Cambios de humor Pseudotumor cerebral
Ocular	Cataratas
Digestivo	Pancreatitis Ulceración gástrica Hepatopatía
Metabólicas	Retraso en el crecimiento. Hiperglicemia. Catabolismo generalizado
Músculo – Esqueléticas	Osteoporosis Miopatía, debilidad muscular
Dermatológicas	Urticaria Calcinosis cutánea

El riesgo más frecuente al utilizar corticoides exógenos en un paciente es inducir hiperadrenocorticismo iatrogénico, síndrome que se caracteriza por poliuria/polidipsia, polifagia, jadeo excesivo, obesidad, alteraciones en el comportamiento y predisposición a sufrir enfermedades bacterianas (urinarias, dermatológicas, intestinales, etc) secundarias (Carmona *et al.*, 2001).

En terapias a largo plazo como las inmunosupresivas, los corticoides orales son los más recomendados ya que la administración oral puede ser regulada y vigilada más cercanamente, constituyendo la forma terapéutica más segura de administrar glucocorticoides por períodos prolongados. Sin embargo, en cualquier paciente, la decisión sobre qué ruta de administración emplear depende de varias consideraciones:

personalidad del paciente; personalidad, capacidad y disposición del propietario; costo; enfermedad-paciente; y la idiosincrasia paciente-droga (Scott, 1982).

A fin de disminuir al máximo los efectos secundarios de la corticoterapia es preferible la utilización de un corticoesteroide de vida corta como la prednisona o la prednisolona oral (Halliwell y Gorman, 1989), que se administra en días alternos (Medleau y Rakich, 1993). Para todo propósito práctico, estas dos drogas son idénticas, y la elección de una u otra generalmente se basa en el costo económico (Scott, 1982).

La inducción de la inmunosupresión con estos corticoides se realiza a dosis diarias que varían de 2 a 6,6 mg/kg divididas en una o dos administraciones (Olivry, 2006). Si las lesiones disminuyen en extensión y severidad con este régimen, la dosis y/o frecuencia de administración del glucocorticoide se reduce con el fin de lograr rápidamente una administración en días alternos (Olivry, 2006). Si el paciente logra la estabilidad, la enfermedad puede controlarse con 1 mg/kg de prednisona cada 48 horas (Bourdeau, 1992), administrándose preferiblemente a primera hora de la mañana (Carlotti, 1989 y Medleau y Rakich, 1993).

Rosenkrantz prefiere la metilprednisolona (Medrol[®], Pfizer) frente a la prednisona y la prednisolona debido al reducido efecto mineralocorticoide que posee, lo que se traduce en una menor polidipsia y poliuria. La dosis y ritmo de administración es el mismo que para prednisona y prednisolona (Rosenkrantz, 2004).

Scott *et al.* (2001c) afirman que solamente alrededor del 50% de los péñfigos se controlan adecuadamente mediante glucocorticoterapia, siendo necesario administrar algún fármaco inmunodepresor, sólo o en combinación con los corticoesteroides. Es recomendable utilizar una terapia combinada si a los 10 días de iniciar la glucocorticoterapia no existe mejora o cuando no se consigue disminuir de 1mg/kg de prednisona en días alternos en un tiempo razonable, 3 – 4 semanas (Halliwell y Gorman, 1989 y Medleau y Rakich, 1993).

La inmunosupresión combinada se puede realizar adicionando a la glucocorticoterapia drogas citotóxicas como azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil o ciclosporina (Olivry *et al.*, 2004); las que son utilizadas en la terapia inmunosupresora principalmente por su efecto sobre los linfocitos (McDonald, 2003).

La ciclofosfamida, el clorambucil y la azatioprina suprimen la respuesta inmune mediante la inhibición de la síntesis proteica (anticuerpos), la replicación del ADN, y la división celular. La ciclosporina suprime la producción de interleukina-2 que es necesaria para la amplificación de la respuesta inmune, y es crucial en la activación de los linfocitos T y B (Miller, 1997).

Las dosis recomendadas para terapia inmunosupresora son: azatioprina: 1.5 – 2,5 mg/kg, oral, cada 24 – 48 horas; ciclofosfamida: 25 mg/m², oral, una vez al día; clorambucil: 0,2 mg/kg cada 24 – 48 horas; y ciclosporina: 5 – 10 mg/kg, oral, una vez al día (Olivry *et al.*, 2004 y Olivry, 2006). La utilización de estas drogas puede permitir reducir la dosis de corticoesteroides o incluso eliminar completamente su administración, siendo la combinación prednisona – azatioprina la que mejor resultado ha dado (Carlotti, 1989) y la preferida por algunos autores (Halliwell y Gorman, 1989).

Es recomendable que todo tratamiento se acompañe de baños con champús queratolíticos que eliminen costras (Halliwell y Gorman, 1989). Igualmente se sugiere administrar una antibioticoterapia sistémica si existen lesiones ulcerativas, e incluso como prevención al estar recibiendo una terapia inmunosupresora (Medleau y Rakich, 1993).

Aún con un diagnóstico específico, existe cierta controversia respecto al éxito del tratamiento y el pronóstico a largo plazo del pénfigo canino (Rosenkrantz, 2004). En general, el PV tiende a ser una enfermedad más agresiva y más difícil de tratar y manejar, por lo que muchos pacientes mueren a pesar del tratamiento. El PF tiende a tener un mejor pronóstico que el PV, en un estudio de 31 casos seguidos en un periodo promedio de 2,7 años, el 71% de los pacientes sobrevivieron (Rosenkrantz, 2004). En otro estudio de 6 caninos con PF sometidos a terapia inmunosupresora, Olivry *et al.* (2004) sugieren que en algunos perros con esta patología, la inmunosupresión puede llevar a una remisión de las lesiones cutáneas a largo plazo, y la retirada del tratamiento no necesariamente es seguida por una recidiva de los signos clínicos.

Por otro lado, muchos pacientes que sufren de Pénfigo son sometidos a eutanasia debido a los efectos colaterales de las drogas terapéuticas (Rosenkrantz, 2004).

En un estudio de 31 casos de caninos con pénfigo y penfigoide, se hicieron las siguientes observaciones: (1) La dosis inmunosupresiva tradicional de prednisolona (2,2

mg/kg/día, cada 12 horas) fue inefectiva en los 21 caninos en los cuales fue administrada. (2) La dosis inmunosupresiva de prednisolona clínicamente superior (6,6 mg/Kg/día cada 12 horas) fue satisfactoria en sólo 15 de 31 caninos (48%), resultando en la muerte de 2 perros (6%), debido a pancreatitis aguda después de 7 a 10 días de terapia, y fue insatisfactoria en 14 caninos (45%), debido a efectos colaterales indeseables (polidipsia, poliuria, y polifagia extremas; debilidad muscular; hepatopatía; depresión severa; diarrea) y/o ineficacia terapéutica (Scott, 1982).

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los registros de pacientes caninos con Pénfigo Vulgar y Foliáceo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el número de pacientes caninos con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo en los recintos clínicos y período de tiempo estudiados.

Describir los signos clínicos presentes en pacientes caninos con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo.

Describir las características de la evolución y respuesta a la terapia medicamentosa en pacientes caninos con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo.

4. MATERIAL Y MÉTODO

MATERIALES

En este estudio se utilizaron 10 registros clínicos de pacientes caninos diagnosticados con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo, ingresados a los Hospitales Clínico Veterinarios de la Universidad de Chile, de sus sedes Facultad y Bilbao, en el período comprendido entre el año 2000 y 2007.

Criterios de Inclusión

En el presente estudio fueron incluidos todos aquellos pacientes caninos con diagnóstico de Complejo Pénfigo mediante un estudio histopatológico.

Se realizó una revisión detallada de cada ficha incluyendo la historia, el examen físico y dermatológico, la terapia y su evolución.

De estos registros se recopilaron los siguientes datos (ver anexo 1):

- Raza: mestizo y raza pura.
- Sexo: macho o hembra.
- Estado reproductivo: castrado, entero y sin información.
- Edad:

Los individuos se clasificaron en tres grupos de edad:

- Cachorro: ≤ 11 meses.
 - Adulto-Joven: ≥ 12 meses ≤ 71 meses.
 - Senil: ≥ 6 años (Debraekealler *et al.*, 2000).
- Presencia o ausencia de prurito
 - Tipos de lesión:
 - a) Primarias:
 - Ampolla
 - Vesícula

- Pápula
 - Pústula
- b) Secundarias:
- Alopecia
 - Collarettes epidérmicos
 - Costra
 - Erosión
 - Eritema
 - Hiperqueratosis
 - Hiperpigmentación
- Ubicación específica de las lesiones (ver anexo 1):
 - En áreas cutáneas: cabeza, cuerpo y extremidades.
 - En mucosas y áreas mucocutáneas: labios, nariz, párpados, prepucio, vulva y ano.
 - Presencia o ausencia de compromiso sistémico
 - Fiebre
 - Anorexia
 - Presencia o ausencia de cuadros secundarios asociados a la patología como otitis y pioderma secundario.
 - Drogas utilizadas, sus dosis, ritmo horario y duración total de la terapia.
 - Evolución terapéutica en un período máximo de 9,5 meses a partir de la fecha de inicio de la terapia inmunosupresora, clasificada según la respuesta del individuo en:
 - Remisión parcial de las lesiones.
 - Remisión total de las lesiones.
 - Sin remisión de las lesiones.
 - Muerte espontánea.
 - Muerte por eutanasia.

Diagnóstico Histopatológico

El diagnóstico histopatológico se basó en el hallazgo de acantolisis de queratinocitos epidermales (suprabasal en el caso de PV e intraepidermal o intrafolicular en el caso de PF), infiltración linfoplasmocítica e infiltración neutrofílica (Olivry, 2006).

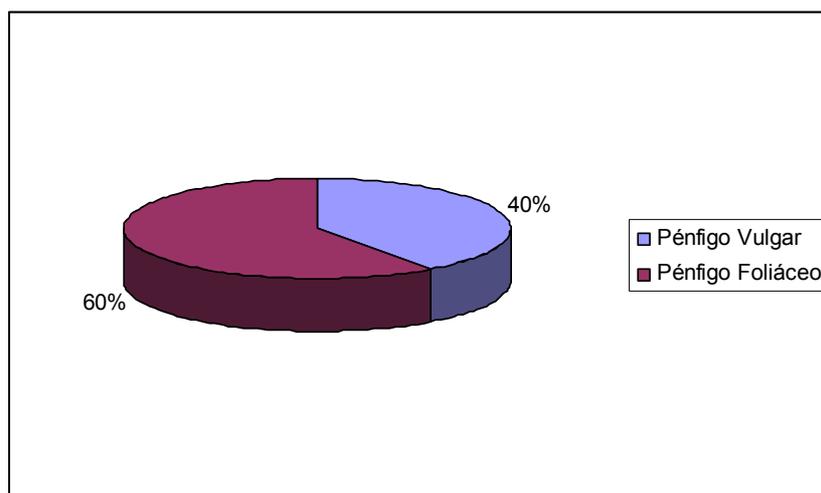
Los datos de cada paciente fueron recopilados en forma individual en una ficha dermatológica especial (ver anexo 1), a partir de esta información se realizó un análisis de frecuencias absolutas y relativas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 10 registros clínicos, correspondientes a pacientes caninos diagnosticados con Pénfigo Foliáceo y Pénfigo Vulgar mediante un examen histopatológico, en el período comprendido entre Mayo del 2000 a Junio del 2007, en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile (HCV), sede Facultad y sede Bilbao.

5.1 Generalidades

Gráfico n° 1: Pacientes caninos con Pénfigo Foliáceo y Pénfigo Vulgar (2000 – 2007) (N=10)



De los 10 casos analizados, 6 correspondieron a casos de Pénfigo Foliáceo, y 4 a casos de Pénfigo Vulgar (Gráfico n° 1). Esta proporción, aunque el número de casos es pequeño, sugiere que la presentación de casos de PF es mayor que la de PV, al igual como lo describen Larsson (2005), Mueller (2006), y Olivry y Chan (2001).

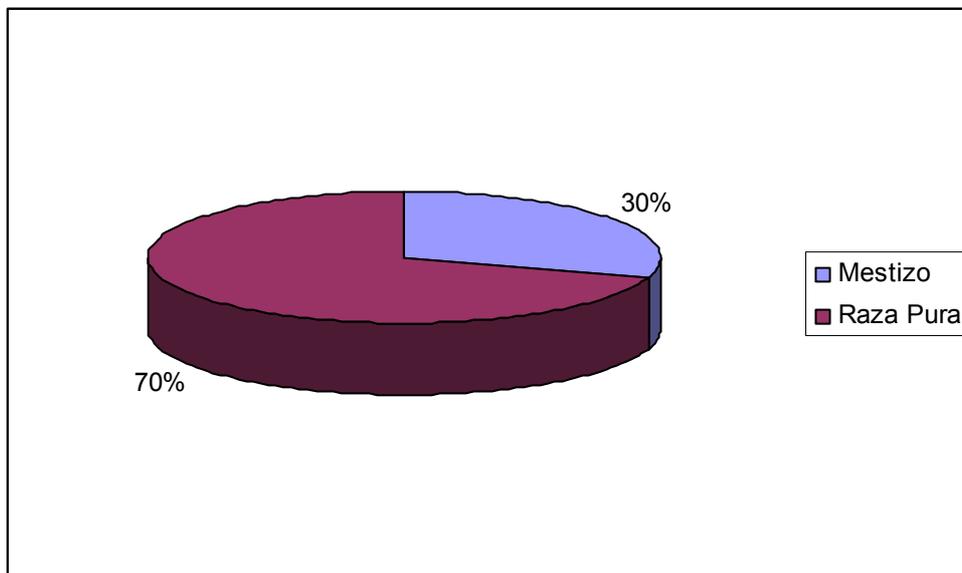
Si bien los pocos casos clínicos observados en este estudio en un período de 7 años concuerdan con la baja presentación de la patología de acuerdo a Scott *et al.* (2001c) y Larsson (2005), no debemos omitir el hecho que en este estudio sólo han sido integrados aquellos casos diagnosticados mediante un estudio histopatológico y

descartados aquellos con signología compatible con PV y PF sin evidencia diagnóstica histopatológica. Este hecho nos sugiere que la presentación podría ser mayor, sin embargo, en el escenario observado las herramientas diagnósticas son poco utilizadas ya sea por la situación económica de los propietarios o por la respuesta positiva que se genera en la mayoría de las patologías dermatológicas (sobre todo las inmunológicas) frente a la terapia con glucocorticoides.

5.2 Características generales de los pacientes caninos diagnosticados con Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo

5.2.1 Raza

**Gráfico n° 2: Pacientes caninos con PV y PF según raza
(2000 – 2007) (N=10)**



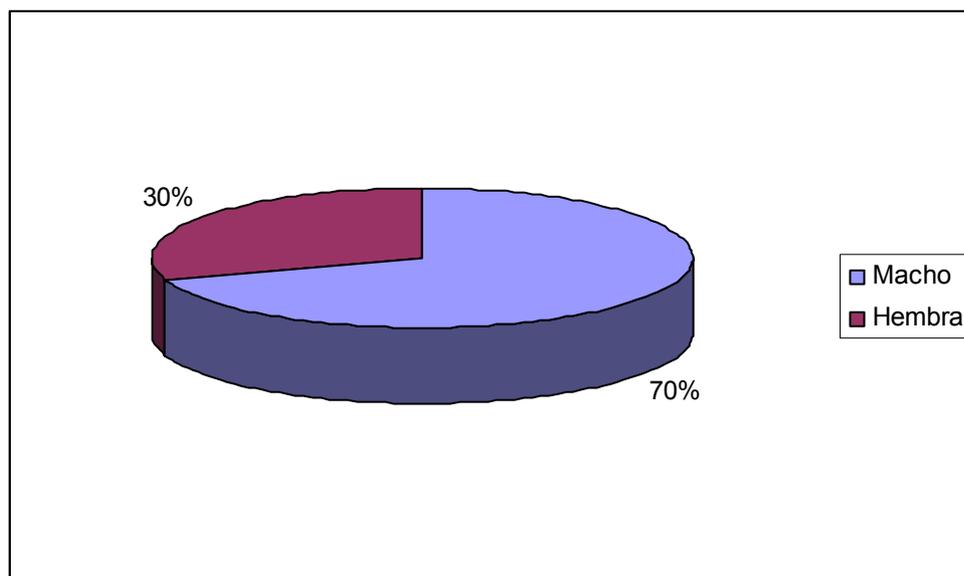
De los 10 casos de complejo pénfigo analizados, se observó que 3 casos correspondieron a pacientes mestizos y 7 casos a pacientes de raza pura. De acuerdo a Olivry *et al* (2006), el PF ha sido más frecuentemente diagnosticado en perros de ciertas

razas puras, y según Larsson (2005) el PV también sería más común en perros de raza pura, encontrándose que en USA el 85% de los casos afectados son caninos de raza pura mientras que en Brasil la proporción es del 75%.

De los 7 casos de raza pura encontrados, las razas observadas fueron variadas (Setter Irlandés, Collie, Ovejero Alemán, Gran Pirineo, Dálmata, Cocker Spaniel y Poodle), sin presentarse ninguna predilección por alguna raza en particular. Algunas de estas razas coinciden con las mencionadas por Larsson (2005) y Olivry (2006).

5.2.2 Sexo

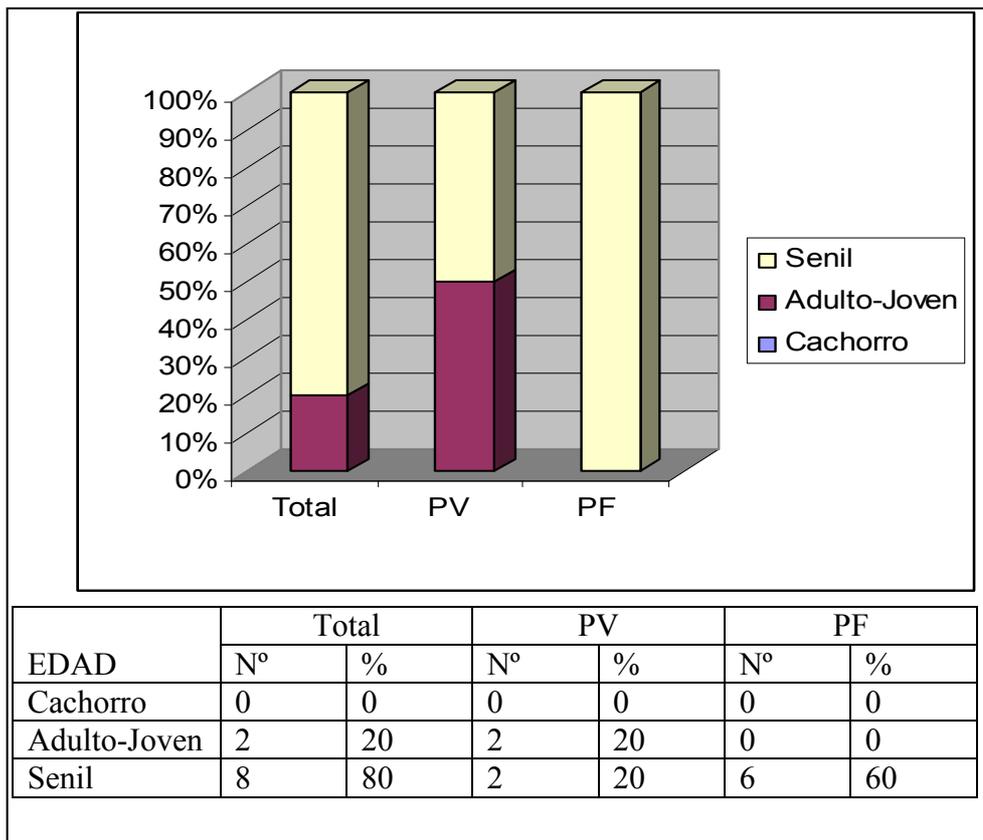
**Gráfico n° 3: Pacientes caninos con PV y PF según sexo
(2000 – 2007) (N=10)**



Se observó que de los 10 casos estudiados la frecuencia de presentación fue mayor en los machos con 7 casos, mientras que en las hembras fueron 3 casos. Según Olivry (2006) las proporciones obtenidas en tres estudios de series de casos sugieren que no existe predisposición por sexo en el PF, al igual que Olivry y Chan (2001) afirman que para PV tampoco se ha encontrado evidencia consistente de predisposición sexual.

5.2.3 Edad

**Gráfico n° 4: Pacientes caninos con PV y PF según edad
(2000 – 2007) (N=10)**



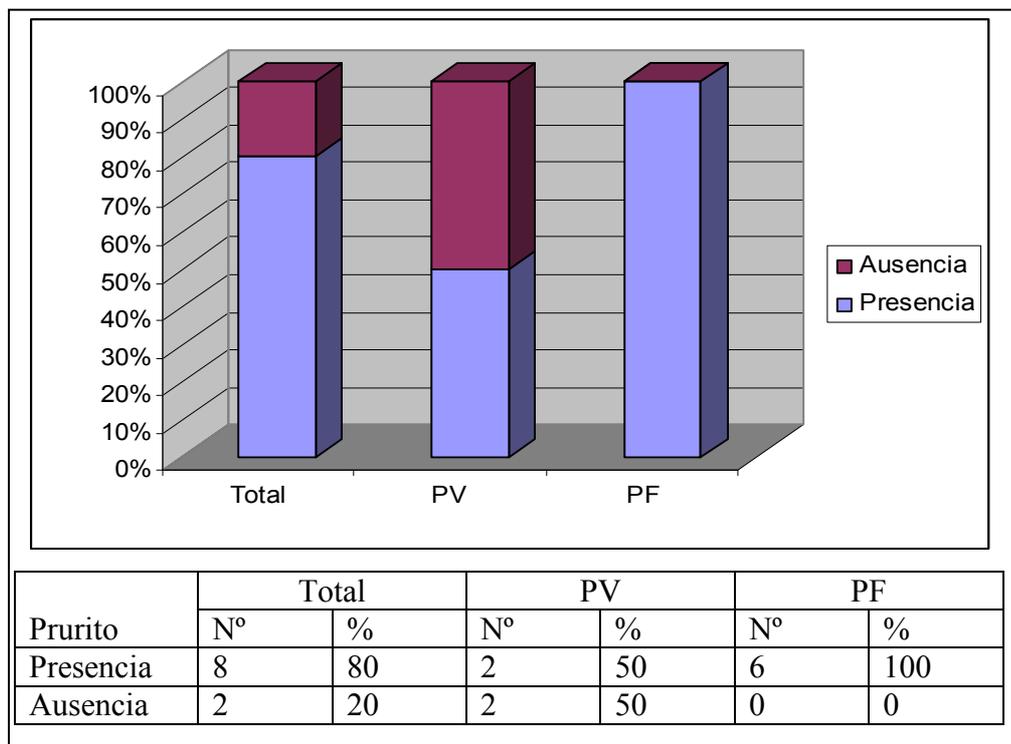
Se observó que de los diez casos presentados ninguno perteneció a la categoría cachorro (0 a 11 meses de edad), dos casos de PV se encontraron en la categoría adulto – joven (12 a 71 meses de edad), mientras que los ocho casos restantes pertenecieron a la categoría senil (71 meses en adelante). La frecuencia de presentación para PF fue en su totalidad durante la etapa senil y para PV fue la misma tanto en la etapa adulto – joven como en la senil.

Según Olivry (2006) el PF es muy variable en su presentación, desde individuos menores a un año hasta los 16 años, mientras que Olivry y Chan (2001) afirman que el PV afecta generalmente a individuos adultos.

Los resultados de este estudio arrojan una tendencia a que se afecten los caninos adultos y concuerdan con la evidencia bibliográfica encontrada.

5.3 Lesiones dermatológicas

Gráfico n° 5: Pacientes caninos con PV y PF según presencia o ausencia de prurito (2000 – 2007) (N=10)



Del total de pacientes diagnosticados con PF y PV, 8 casos presentaron el signo de prurito, de los cuales 6 fueron casos de PF y 2 casos de PV. Todos los pacientes con PF manifestaron sintomatología prurítica, mientras que la mitad de los pacientes con PV la manifestaron.

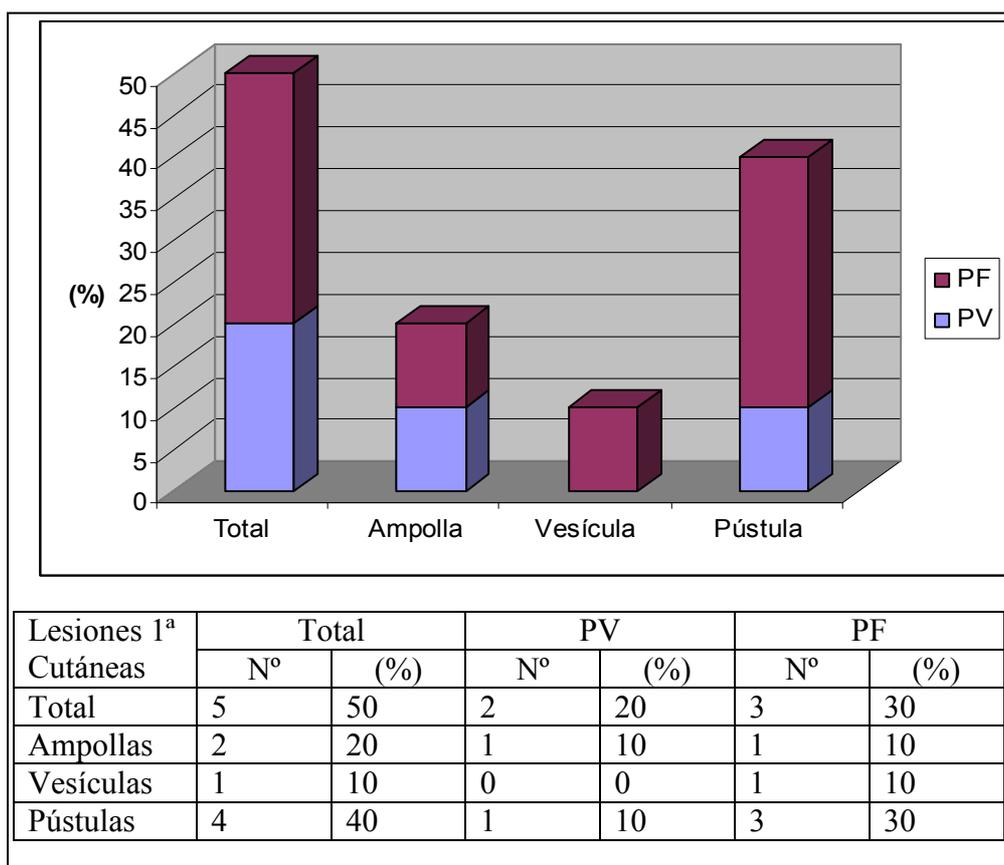
Las frecuencias de casos con presencia de prurito en el PF varían de un estudio a otro y confirman que es un signo clínico que puede o no estar presente. De acuerdo a Olivry (2006), el prurito se encuentra presente en el 25 a 50 % de los perros con PF. Larsson *et al.*, 2002, afirman que el 70% de los casos registrados en su estudio presentaron signos de prurito. Mueller *et al.*, 2006, obtuvieron una frecuencia cercana al

50%, y en otro estudio de 37 casos de PF, Ihrke *et al.*, 1985 determinaron que la presencia de prurito en menos de la mitad de los pacientes.

Para PV no es posible encontrar la cantidad de estudios de casos como los que existen para PF en la literatura científica, precisamente porque es una patología bastante inusual, sin embargo Scott *et al.* (2001a) afirman que la presencia de prurito es tan variable en los pacientes caninos con PV como los con PF.

La presencia o ausencia de este signo clínico se relaciona a la extensión y severidad de las lesiones cutáneas y a la molestia que le causen estas lesiones al paciente.

Gráfico n° 7: Pacientes caninos con presencia de lesiones cutáneas primarias según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



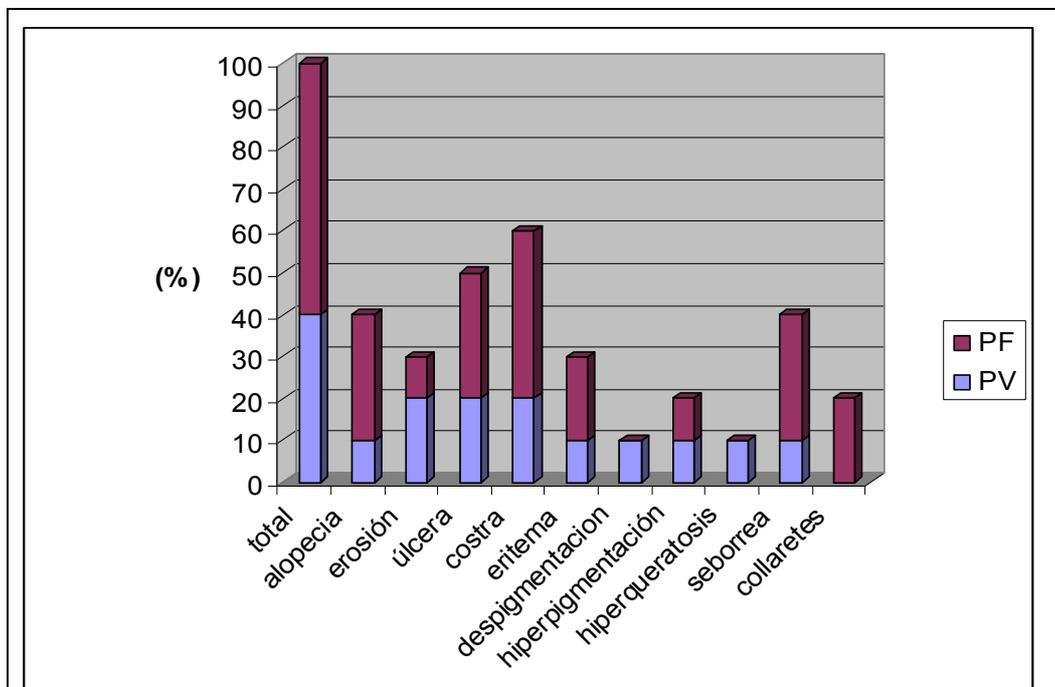
Del total de registros, 5 casos presentaron lesiones cutáneas primarias. Las pústulas fueron el tipo de lesión más común dentro de este grupo con 4 casos (tres para

PF y uno para PV). Las ampollas se presentaron en un caso de PF y en uno de PV, mientras que las vesículas fueron visibles sólo en un caso de PF.

No es extraño encontrar que las vesículas y ampollas tengan una baja frecuencia de presentación clínica. Autores como Mueller (2006), Olivry (2006) y Rybnicek y Hill (2007) entre otros, describen el carácter transitorio de este tipo de lesiones debido a su fragilidad, y su rápida evolución a pústulas y costras en el caso del PF, y a erosiones, úlceras y costras en el caso del PV.

En otro estudio de Carlotti *et al.* (2000) de 8 casos de PV en caninos también, se afirma que las vesículas intactas son raras de ver.

Gráfico n° 8: Pacientes caninos con presencia de lesiones cutáneas secundarias según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Lesiones 2 ^a Cutáneas	Total		PV		PF	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Total	10	100	4	40	6	60
Alopecia	4	40	1	10	3	30
Erosión	3	30	2	20	1	10
Úlcera	5	50	2	20	3	30
Costra	6	60	2	20	4	40
Eritema	3	30	1	10	2	20
Despigmentación	1	10	1	10	0	0
Hiperpigmentación	2	20	1	10	1	10
Hiperqueratosis	1	10	1	10	0	0
Seborrea	4	40	1	10	3	30
Collarettes Ep.	2	20	0	0	2	20

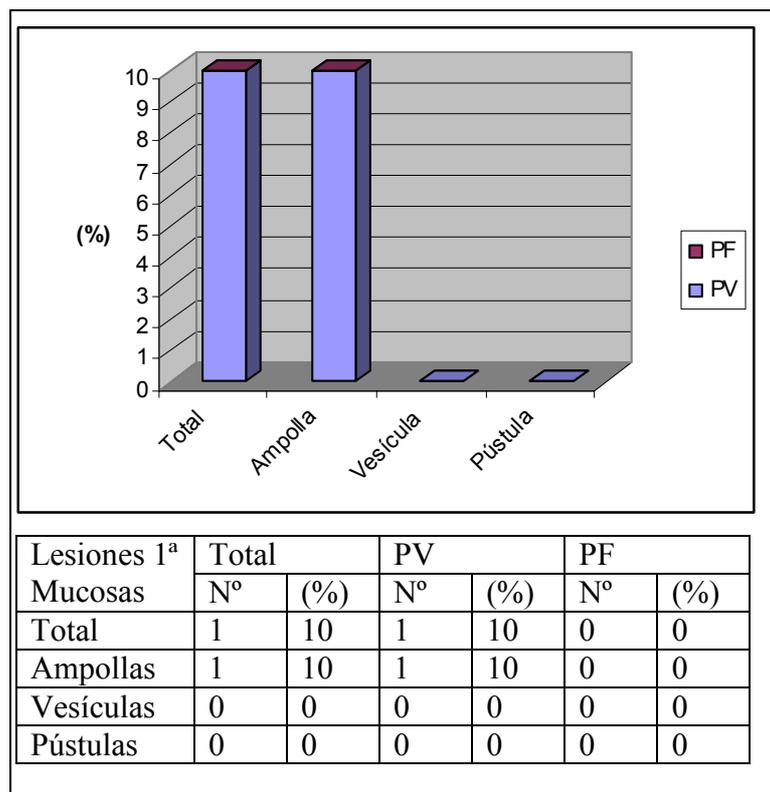
En los 10 casos analizados fue posible registrar algún tipo de lesión cutánea secundaria. Los tipos de lesiones se encuentran detallados en el gráfico n° 8.

Las costras fueron las lesiones más comúnmente visualizadas (n=6), seguidas por las úlceras (n=5). En el estudio de Carlotti *et al.* (2000) de ocho casos de PV reportados en caninos, el eritema, las erosiones y las costras fueron las lesiones más comúnmente observadas.

En otro estudio realizado por Mueller *et al.* (2006) de 91 casos de PF en caninos, las costras fueron el signo clínico más común en el 87% de los animales.

Nuevamente la proporción de lesiones primarias versus lesiones secundarias sugiere el carácter transitorio de las lesiones principales del pénfigo (vesículas y ampollas) debido a la fragilidad estructural de este tipo de lesiones y a la fina epidermis que posee el perro, por estas razones la evolución a una lesión secundaria es bastante común, las que generalmente son costras y úlceras (Mueller, 2006), aunque pueden observarse en ocasiones: alopecia, erosión, eritema, despigmentación, hiperpigmentación, hiperqueratosis, seborrea y collaretes epidérmicos.

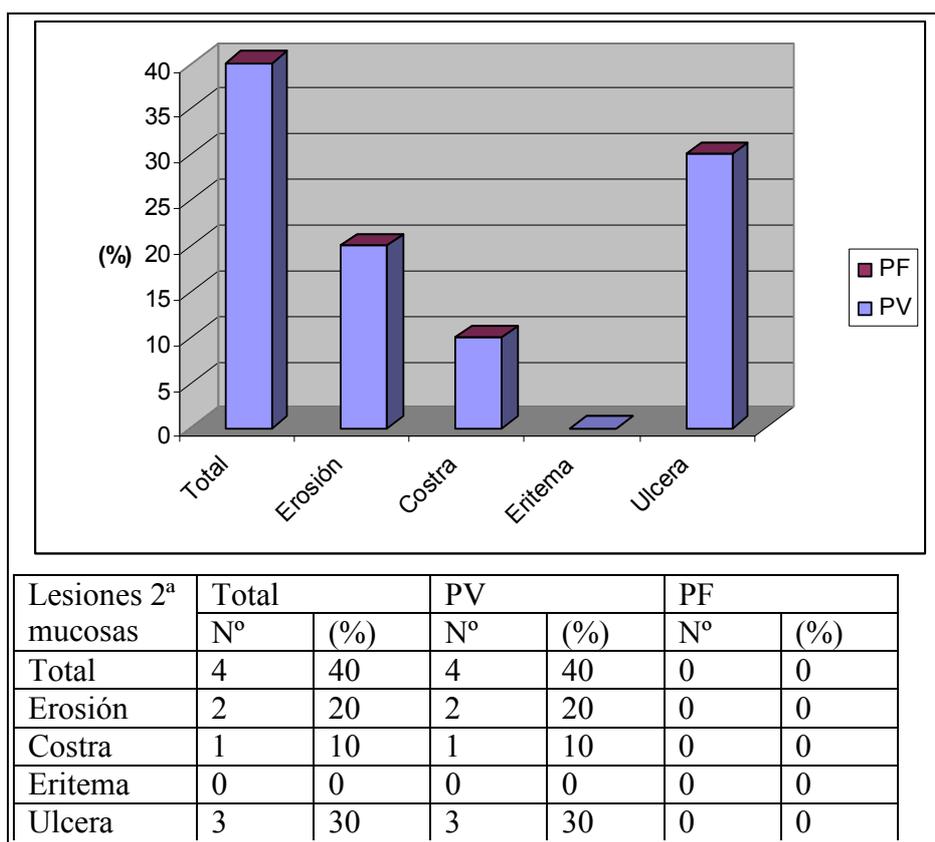
Gráfico nº 8: Pacientes caninos con presencia de lesiones primarias en las mucosas según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Del total de registros, sólo un caso de PV presentó lesiones primarias ubicadas en la zona de las mucosas, lo que concuerda con que las vesículas y ampollas intactas son raras de ver (Olivry y Chan, 2001) pues progresan rápidamente a erosiones y úlceras (Rybnicek y Hill, 2007).

Con respecto a la ubicación de las lesiones, los casos de PF no manifestaron registros de lesiones primarias en las zonas mucosas, lo que sugiere, como afirman Aoki *et al.* (2003), que este tipo de Pénfigo afecta generalmente la piel y escasamente las mucosas, mientras que el PV se caracteriza por afectar ambas zonas.

Gráfico n° 8: Pacientes caninos con presencia de lesiones secundarias en las mucosas según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Del total de registros, 4 casos presentaron lesiones secundarias ubicadas en alguna zona mucosa. De éstos, el total de casos fueron de PV, mientras que ningún caso de PF se registró con lesiones secundarias ubicadas en las mucosas. Este tipo de lesión

fue mayor en número, comparado a las lesiones primarias ubicadas en las mucosas y uniones mucocutáneas, donde sólo hubo un caso registrado con lesión de carácter primario. Las lesiones secundarias variaron en úlceras (n=3), erosiones (n=2) y costras (n=1). Estos resultados son similares a los reportados por Carlotti *et al.* (2000), quienes registraron que en la mayoría de los casos se repetían las erosiones y costras en las mucosas y uniones mucocutáneas, mientras que las vesículas fueron difíciles de ver.

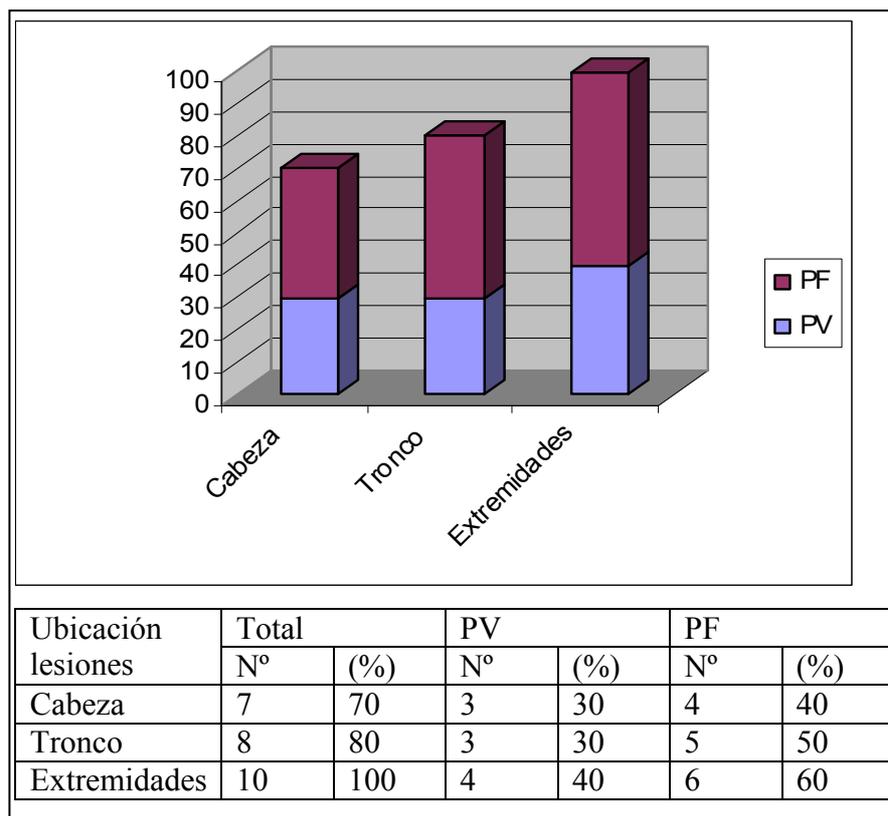
Al igual como se describe en la bibliografía, estos resultados concuerdan con la característica de las lesiones del PV, las vesículas y ampollas de carácter frágil que rápidamente progresan a erosiones y úlceras debido a su fragilidad estructural (Rybnicek y Hill, 2007).

Los casos de PF registrados sólo se remitieron a la manifestación cutánea concordando con la presentación clínica registrada en la literatura según Aoki *et al.* (2003), Larsson (2005), Olivry (2006) y Olivry *et al.* (2006).

5.4 Ubicación de las lesiones

5.4.1 Lesiones cutáneas según ubicación y tipo de Pénfigo

Gráfico n° 9: Pacientes caninos con lesiones cutáneas según su ubicación y el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



En la totalidad de los registros se encontraron lesiones cutáneas ubicadas en alguna parte de las extremidades (muslos, axilas, cojinetes, zonas interdigitales y codos). Ocho casos fueron registrados con lesiones ubicadas en la zona del cuerpo (abdomen, dorso, flancos e ingle), mientras que siete casos manifestaron lesiones en alguna zona de la cabeza (periocular, auricular, perilabial y perinasal).

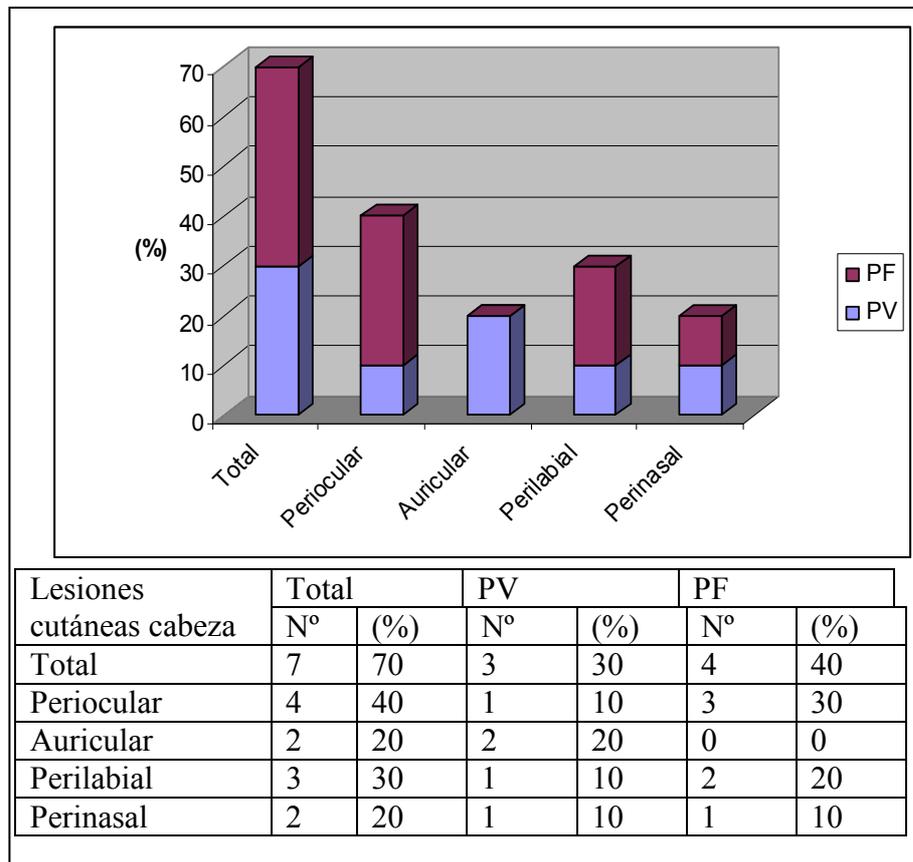
En el estudio de Carlotti *et al.* (2000), la ubicación de las lesiones de los 8 casos de PV fue extremadamente variable, con un compromiso frecuente del rostro, el vientre y las extremidades.

De acuerdo al estudio de Mueller *et al.* (2006) de 91 casos de PF en caninos, la mayoría de los pacientes tuvieron una distribución generalizada de las lesiones al examen físico.

En el presente estudio la ubicación de las lesiones tuvo una tendencia más bien variable.

5.4.2 Lesiones ubicadas en cabeza según tipo de Pénfigo

Gráfico n° 10: Pacientes caninos con lesiones cutáneas ubicadas en la cabeza según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



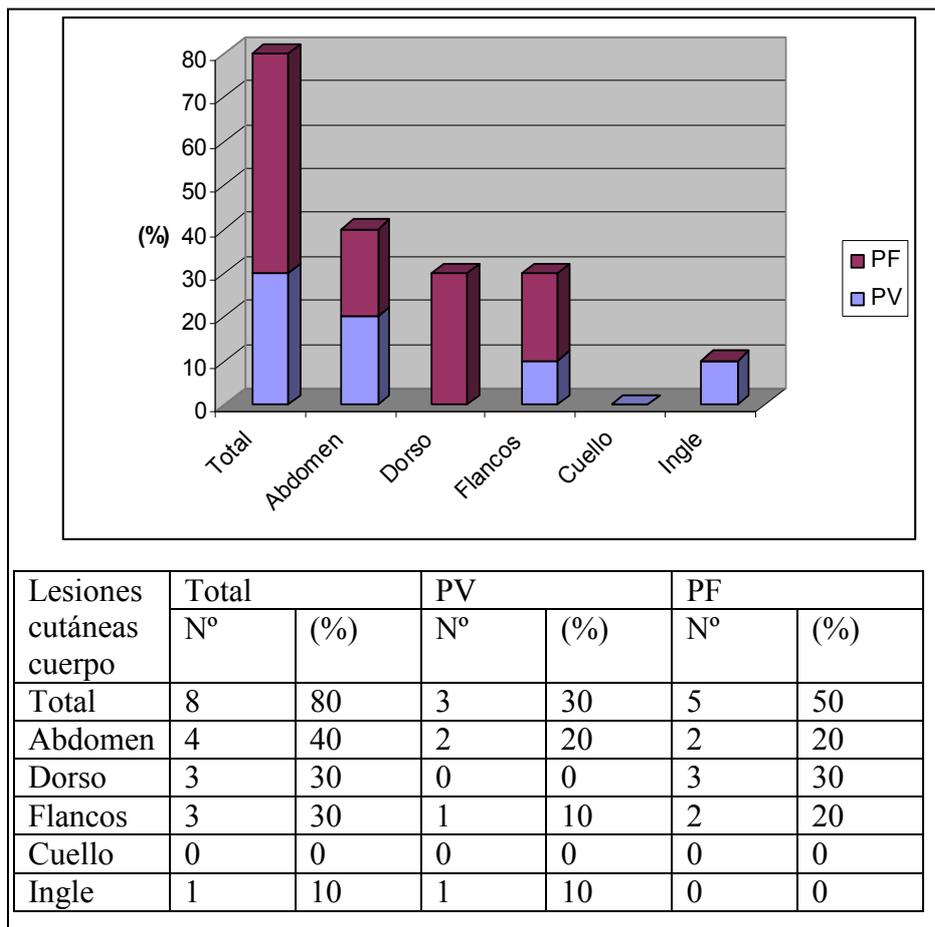
Con un total de siete registros de pacientes con lesiones cutáneas en el área de la cabeza, la distribución de estas lesiones tuvo una frecuencia mayor en la zona periocular (n=4) en este estudio.

De acuerdo a Ihrke *et al.*, (1985) en su reporte de 37 casos de PF en caninos, las lesiones del PF usualmente son vistas por primera vez en la cabeza, particularmente en el área dorsal de la nariz. Olivry (2006) afirma también que las lesiones pueden comenzar en el rostro, principalmente en el área dorsal de la nariz, plano nasal, zona periocular y orejas. En la literatura se mencionan zonas de la piel que suelen ser más afectadas, sin embargo la justificación de estas predilecciones, así como la propia etiología de la enfermedad, no son muy claras aún. Probablemente esta predilección del PF por ciertas áreas cutáneas se deba a la distribución de las desmogleínas (Dsg I) (Olivry *et al.*, 2006).

Por otro lado, Mueller *et al.* (2006) registraron que 15 de 91 (16%) perros con PF presentaban lesiones que se remitían sólo al área de la cabeza. En el presente estudio la zona más afectada fue la periocular (n=3) y ningún caso se remitió a presentar lesiones sólo en el área de la cabeza.

5.4.3 Lesiones cutáneas ubicadas en tronco según tipo de Pénfigo

Gráfico n° 11: Pacientes caninos con lesiones cutáneas ubicadas en el tronco según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Del total de registros, ocho casos presentaron lesiones cutáneas en alguna zona del tronco. De éstos, la mayor frecuencia se dio en la zona del abdomen con cuatro casos en total.

Mueller *et al.* (2006) afirman que en los 91 casos de PF registrados las ubicaciones más comunes de las lesiones cutáneas fueron el tronco, orejas, el rostro, y los cojinetes plantares.

Olivry (2006) afirma que en la mayoría de los casos de PF las lesiones de la piel se generalizan a tronco y extremidades después de 3 a 12 meses de iniciada la patología.

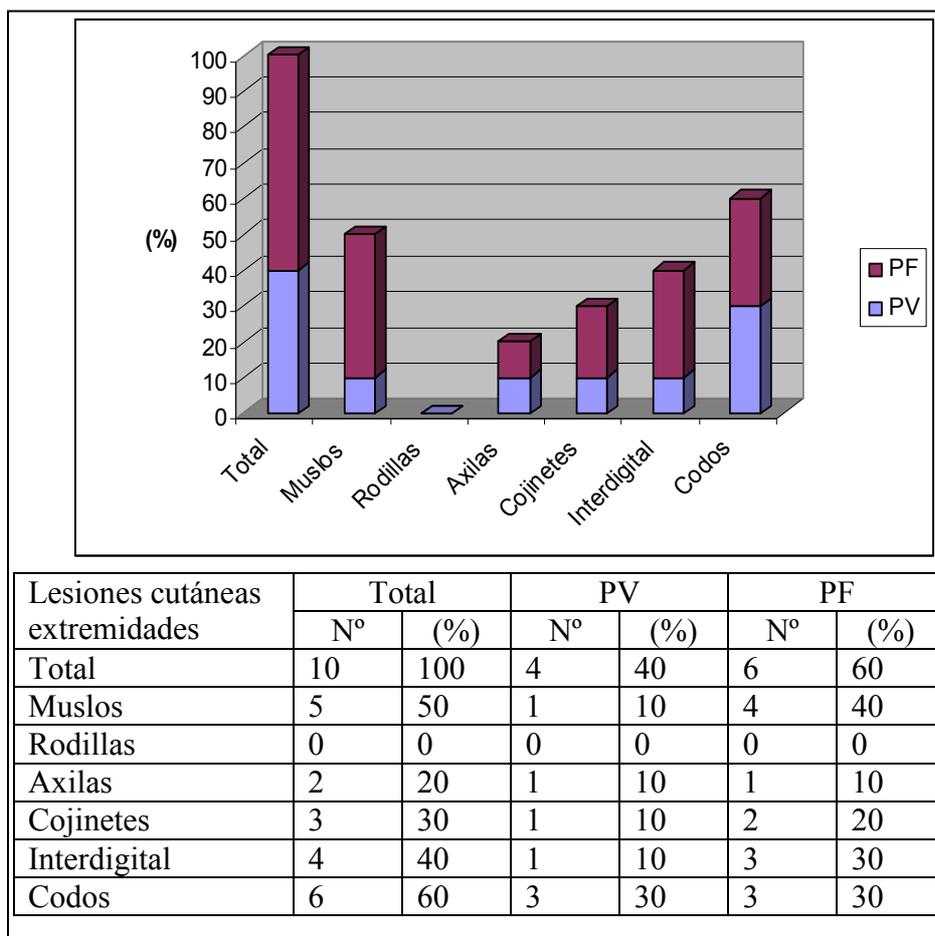
Existe menos información sobre PV, Olivry y Chan (2001), Scott *et al.* (2001a), y Rybnicek y Hill (2007), entre otros, insisten en la afección de las membranas mucosas y áreas mucocutáneas, sin embargo se describen lesiones en la piel. Olivry y Chan (2001) y Carlotti *et al.* (2000) describen perros con lesiones en los cojinetes plantares, pero principalmente lesiones en la piel del rostro.

Carlotti *et al.* (2000) encontraron 3 casos de perros con lesiones cutáneas en el área abdominal en su estudio de 8 casos de PV en caninos.

Aunque existen patrones que se repiten en la distribución de las lesiones en PF y PV y esto probablemente se deba a la distribución de las desmogleínas en la piel, la generalización y expansión de éstas hacia el tronco puede ser variable y corresponde con estados más avanzados de la patología.

5.4.4 Lesiones cutáneas ubicadas en las extremidades según tipo de Pénfigo

Gráfico n° 12: Pacientes caninos con lesiones cutáneas ubicadas en las extremidades según el tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Los diez casos registrados presentaron lesiones ubicadas en las extremidades, con una mayor frecuencia de casos con lesiones en los codos (n=6), en los muslos (n=5), y zona podal (n=5), estos últimos incluyen cojinetes y zona interdigital.

El área más afectada en los casos de PF fueron los muslos (n=4), en la literatura no se describe una predilección por afectar esta zona, sin embargo se debe considerar que la generalización de las lesiones puede ser variada.

Coinciden los casos con lesiones en los cojinetes plantares (n=2) y en la zona interdigital (n=3) como lo menciona Olivry (2006) al afirmar que un hallazgo

importante del PF canino es la predilección de las lesiones por los cojinetes plantares. Mueller *et al.* (2006) también encontraron que de 91 casos de PF, 32 presentaron lesiones en los cojinetes plantares.

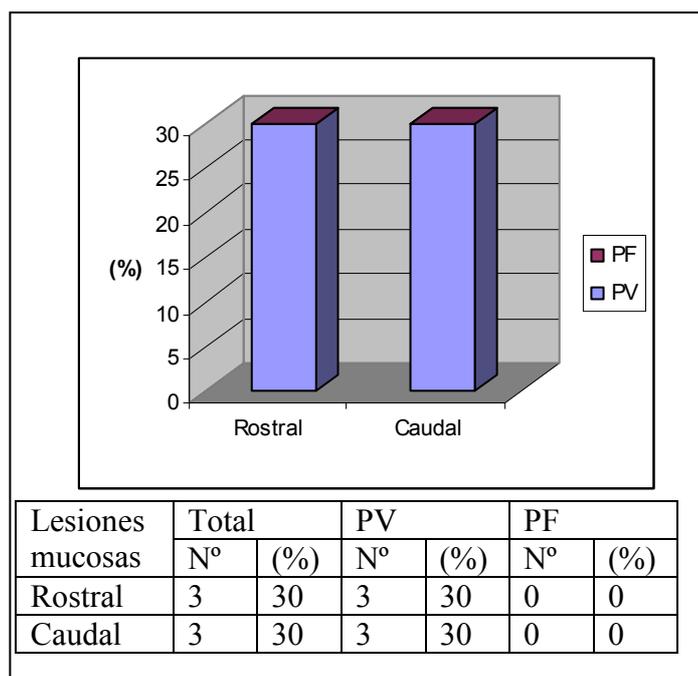
Una observación interesante es el hecho de que todos los casos de PV presentaron lesiones ubicadas en las extremidades, con mayor frecuencia en la zona de los codos, sumado a las lesiones del tronco, sugiere que la generalización de las lesiones cutáneas puede ser bastante variable.

Olivry y Chan (2001) describen que en el PV las lesiones de la piel suelen expresarse en zonas de pliegues cutáneos como los casos con lesiones en las axilas y zona interdigital del presente estudio.

Estos mismos autores afirman que algunos perros pueden presentar lesiones en los cojinetes plantares, mientras que Carlotti *et al.* (2000) encontraron que 2 de 8 casos de PV presentaron lesiones en los cojinetes plantares. En el presente estudio se encontró un caso de PV con lesiones en cojinete plantar.

5.4.5 Lesiones en las mucosas según ubicación y tipo de Pénfigo

Gráfico n° 13: Pacientes caninos con lesiones en las mucosas según ubicación y tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)

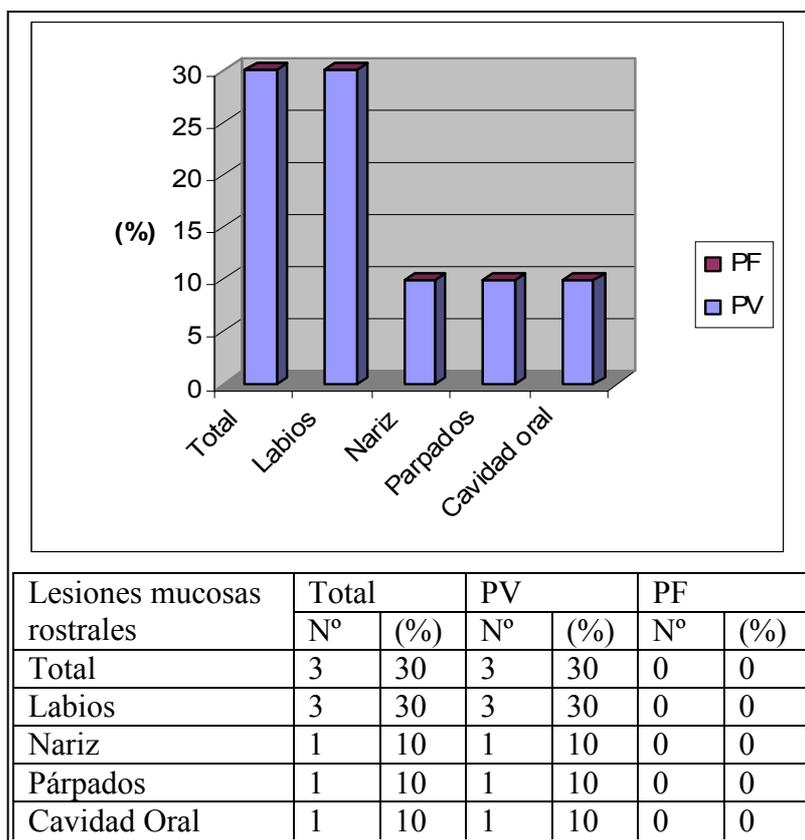


Los cuatro casos de PV registrados presentaron lesiones en las áreas mucosas o mucocutáneas, características clínicas concordantes a las descritas por diferentes autores como Scott *et al.* (2001a), Nishifuji *et al.* (2003) y Carlotti *et al.* (2000), entre otros, debido a la especificidad con que los autoanticuerpos dirigen su ataque contra la desmogleína 3, proteína epidermal ubicada en mayor cantidad en las membranas mucosas y uniones mucocutáneas.

Del total de registros, un caso de PV presentó lesiones mucosas sólo en el área rostral, un caso las manifestó sólo en el área caudal (prepucio, vulva, ano), y dos casos registraron este tipo de lesión en ambas áreas.

5.4.6 Lesiones en las mucosas ubicadas en rostro según tipo de Pénfigo

Gráfico n° 14: Pacientes caninos con lesiones en las mucosas ubicadas en el rostro según tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



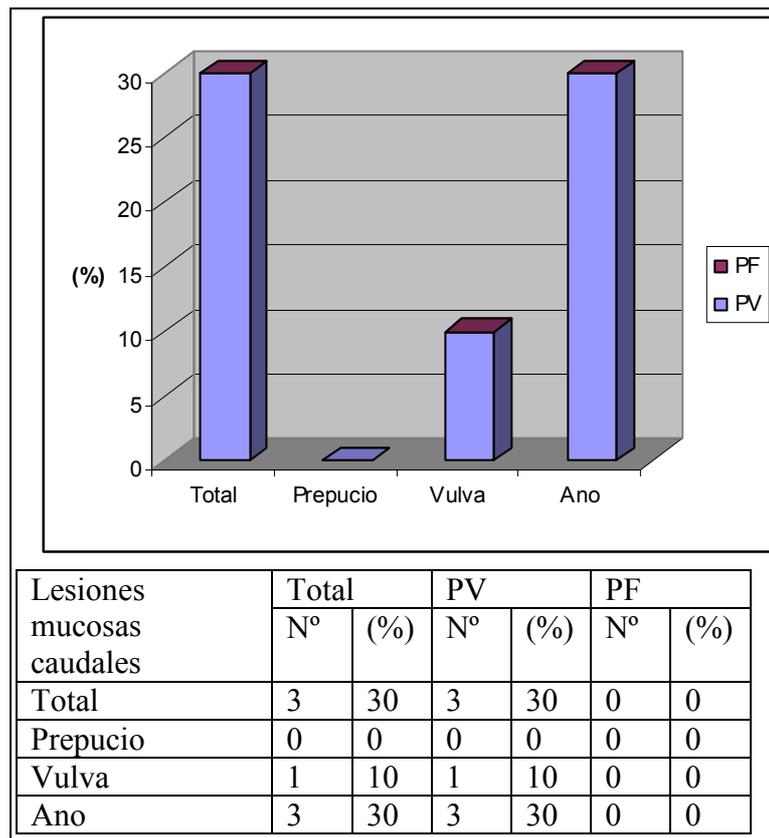
La distribución de las lesiones en las mucosas y uniones mucocutáneas del rostro tuvo una frecuencia mayor en el área de los labios donde hubo 3 casos afectados. En las uniones mucocutáneas de la nariz y párpados la frecuencia fue de un caso, mientras que la frecuencia de distribución en la mucosa de la cavidad oral también fue de un caso.

La mayor tendencia a afectar la zona oral (labios y cavidad oral) concuerda con los resultados obtenidos por Carlotti *et al.* (2000) en su reporte de 8 casos de PV, donde las lesiones orales se encontraron en 6 de los 8 pacientes. Olivry y Chan (2001) también afirman que existe predilección por afectar la cavidad oral y las áreas mucocutáneas,

mientras que según Scott *et al.* (2001a) el 90% de los pacientes presenta lesiones en esta zona al momento del diagnóstico. Vilela *et al.* (1995) mencionan la mayor concentración de desmogleína 3 en esta zona, lo que justificaría la tendencia a ser más afectada.

5.4.7 Lesiones en las mucosas ubicadas en la zona caudal según tipo de Pénfigo

Gráfico n° 15: Pacientes caninos con lesiones en las mucosas ubicadas en la zona caudal según tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)

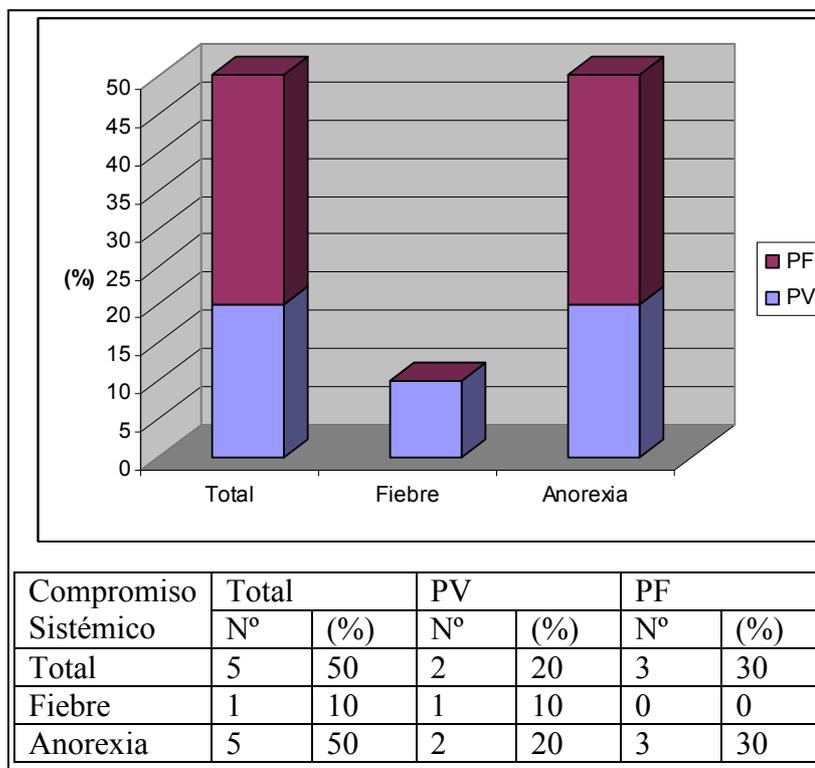


La distribución de las lesiones en las mucosas y uniones mucocutáneas de la zona caudal tuvo una mayor frecuencia de presentación en el área del ano donde se registraron tres casos afectados, mientras que una hembra presentó lesiones en el área

mucocutánea de la vulva. Todos los casos afectados con lesiones en estas áreas fueron pacientes con PV, ningún caso de PF presentó lesiones en mucosas y uniones mucocutáneas.

5.5 Cuadros asociados

Gráfico n° 16: Pacientes caninos con presencia de compromiso sistémico según tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Del total de registros, cinco casos presentaron compromiso sistémico asociado a la patología. De éstos, tres casos fueron de PF y dos casos de PV. Un caso de PV presentó síntomas de fiebre y anorexia conjuntamente, mientras que los cuatro casos restantes sólo manifestaron signos de anorexia.

Con respecto al PF, Olivry (2006) menciona que la anorexia, pérdida de peso y los cuadros febriles suelen encontrarse en perros que manifiestan una severa expansión de las lesiones. En el presente estudio, los tres casos de PF que presentaron signos de

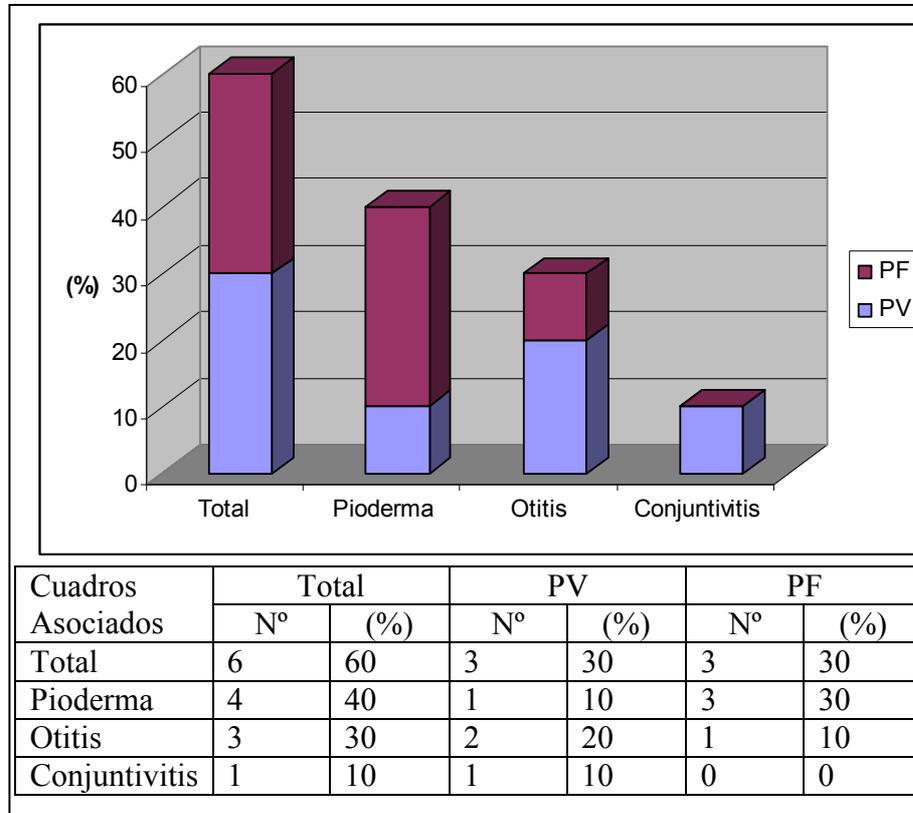
anorexia y deterioro general coinciden con un nivel de lesiones bastante avanzado y generalizado al momento del examen físico.

Con respecto al PV, Rybnicek y Hill (2007) afirman que la mitad de los perros afectados presentan signos sistémicos como fiebre, depresión, letargia, anorexia y pérdida de peso, mientras que Rosenkrantz (2004) y Olivry y Chan (2001) mencionan que la mayoría de los caninos presentan estos signos sistémicos debido a la mayor agresividad y severidad del PV.

Carlotti *et al.* (2000) en su estudio de 8 casos de PV encontraron 2 casos con signos sistémicos descritos como depresión al examen físico.

Los dos casos de PV registrados en el presente estudio que manifestaron signos sistémicos se encontraban con una gran expansión de las lesiones al momento del examen físico.

Gráfico n° 17: Pacientes caninos con presencia de cuadros asociados a la patología según tipo de Pénfigo (2000 – 2007) (N=10)



Del total de registros, seis casos manifestaron cuadros secundarios asociados a la patología como pioderma (n=4), otitis (n=3) y conjuntivitis (n=1).

Scott *et al.* (2001c) describen que el pioderma secundario y la otitis son comunes en el PF y PV debido a la ruptura de vesículas y ampollas y la consecuente contaminación bacteriana de las lesiones, más aún si existe dolor y prurito que producen que el animal inevitablemente se frote las lesiones.

La frecuencia de pioderma y cuadros asociados en este estudio podría haber sido mayor, sin embargo debe considerarse la terapia con antibióticos previa al diagnóstico, la cual se utiliza para mejorar la sensibilidad del estudio histopatológico.

5.6 Tratamiento y evolución terapéutica

En el anexo 2 puede apreciarse un informe detallado sobre el tratamiento recibido por cada uno de los pacientes, la duración de la terapia (considerada con un máximo de duración de 9,5 meses a partir de la prescripción de la terapia inmunosupresora) y su evolución terapéutica.

Todos los casos registrados fueron tratados con glucocorticoides orales (prednisona, prednisolona y metilprednisolona), sólo un caso (nº 4) fue tratado con dexametasona intravenosa durante 6 días debido a su estado crítico y hospitalización, y un caso fue tratado con corticoterapia tópica (Fluticasona, Flutivate[®]) conjuntamente con la vía oral.

5.6.1 Fase de inducción

En 8 de los 10 casos se partió con una dosis de inducción que varió entre 1,0 a 6,6 mg/kg/d de prednisona o prednisolona. Siete casos mostraron una mejoría durante la etapa de inducción, lo que se tradujo, en la mayoría de los casos, en disminución del prurito, cicatrización y menor número de lesiones. Sólo un caso no manifestó signos de mejoría durante la fase de inducción. Hubo dos casos de los cuales no se obtuvo información respecto a la respuesta terapéutica durante esta etapa, debido a que fueron derivados de otras clínicas con una glucocorticoterapia previamente instaurada de duración desconocida y evolución desfavorable.

5.6.2 Fase de mantención

De los 10 casos, seis tuvieron una terapia combinada con azatioprina o ciclosporina orales administradas en promedio a partir del mes y medio de corticoterapia, a medida que la dosis de corticoide iba disminuyendo en cantidad y frecuencia. La combinación prednisona – azatioprina fue la más frecuente. La dosis de azatioprina varió entre los 0,2 a 2,1 mg/kg/día, mientras que la de ciclosporina se encontró entre los 3,1 a 10,2 mg/kg/día.

De estos seis casos bajo terapia inmunosupresora combinada, cuatro alcanzaron a eliminar completamente la administración del glucocorticoide durante la fase de mantención.

En cuanto a la evolución terapéutica a largo plazo durante la etapa de mantención, 2 casos no lograron alcanzar esta etapa falleciendo rápidamente. Cinco casos tuvieron una evolución desfavorable a largo plazo, que se tradujo finalmente en la muerte del paciente por deterioro progresivo debido a efectos colaterales indeseados de los corticoides y a la signología de la propia patología. Un caso de PV alcanzó una remisión parcial y control de las lesiones tras 9,5 meses de terapia, un caso de PF logró la remisión total de las lesiones tras 7,5 meses de terapia, y un caso no registró información posterior durante la etapa de mantención.

Ocho casos recibieron algún tipo de antibiótico en conjunto con la corticoterapia.

5.6.3 Evolución PV

Con respecto al PV, los resultados obtenidos en este estudio son similares a los publicados por Carlotti *et al.* (2000) en su recopilación de la evolución terapéutica de 8 casos de PV, quienes registraron que de éstos, cuatro perros fallecieron dentro de un período de 2 meses. Dos de ellos fueron eutanasiados debido a efectos secundarios de la corticoterapia, uno falleció debido a un tumor mamario, y otro murió horas después de la consulta. Dos pacientes pudieron ser controlados durante más de un año de terapia, sin embargo, uno de ellos falleció posteriormente debido a una gastroenteritis hemorrágica producto del prolongado uso de corticoides. De los otros dos perros no hubo información de seguimiento.

Dentro de los cuatro casos de PV registrados en el presente estudio, sólo un caso remitió parcialmente durante la terapia de 9,5 meses, sin embargo, a los 11 meses las lesiones empeoraron y hubo que administrar nuevamente el corticoide. El animal fue eutanasiado a los 22 meses de terapia. Fallecieron dos pacientes debido a efectos colaterales de la terapia con glucocorticoides (pancreatitis y gastroenteritis hemorrágica), y un paciente fue eutanasiado debido a mala calidad de vida.

5.6.4 Evolución PF

Con respecto al PF, Mueller *et al.* (2006) registraron que de 88 casos de PF tratados a largo plazo, 46 (52%) remitieron parcialmente con el tratamiento y 31 (35%) manifestaron evidente mejoría, la duración de la terapia en estos caninos varió desde los 1,5 a los 12 meses. Mientras que los 11 (12,5%) pacientes restantes fueron eutanasiados entre 1 mes y 4,25 años de terapia. Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron menos alentadores y se alejan de la recopilación realizada por Mueller *et al.* (2006), pues de los 6 casos de PF diagnosticados, 4 fallecieron por eutanasia o deterioro general, encontrando una proporción mayor de pronósticos desfavorables dentro de un periodo de terapia que no superó los 9,2 meses de duración. Por otro lado, sólo un caso alcanzó la remisión total a los 7,5 meses, y el seguimiento de uno es desconocido.

5.6.5 Pronóstico

Sobre el pronóstico de estos dos tipos de pénfigo, Ihrke *et al.* (1985), Scott *et al.* (2001c) y Rosenkrantz (2004) sugieren que a partir de la limitada casuística documentada en la bibliografía veterinaria podemos afirmar que:

1. El PV es una enfermedad grave que a menudo es fatal sin tratamiento, pero que posee un pronóstico igualmente desfavorable a largo plazo, a pesar de la terapia establecida.
2. El PF es menos grave, pero sin terapia puede ser fatal.
3. El pronóstico para los perros que sufren PF, generalmente es bueno, siempre y cuando el propietario colabore y mantenga los gastos rutinarios de la terapia y el laboratorio.

En el presente estudio, el tercer punto adquiere una importancia crucial, pues el fracaso terapéutico y el pronóstico desfavorable que tuvieron algunos pacientes diagnosticados con PF podrían justificarse por esto. Dos de los pacientes con PF que fallecieron sufrieron interrupciones de la terapia al menos una vez, y la mayoría de los

pacientes no fue constante en el monitoreo mediante controles periódicos con el veterinario.

5.6.6 Observaciones

Por último, es interesante señalar que de los 10 casos registrados, tres pacientes (dos casos de PF y uno de PV) presentaron dos patologías concomitantes: Pénfigo e Hipotiroidismo, condición que probablemente dificultó aun más el manejo terapéutico de estos caninos por parte de los propietarios, sobre todo en términos económicos. Hasta la fecha, dentro de los escasos estudios de Pénfigo que se han realizado en caninos, se han reportado casos de PF en animales asociado a enfermedades sistémicas como hipotiroidismo, leishmaniasis, timoma y lupus eritematoso sistémico. La relación entre el PF y estas enfermedades podría ser coincidencia, o podría ser el reflejo de un proceso patológico sistémico que llevaría a la inducción de desbalances inmunológicos y con ello al desarrollo de la autoinmunidad antiqueratinocítica (Guaguère *et al.*, 1985) (Olivry, 2006).

6. CONCLUSIONES

- Se confirmaron un total de 10 registros de casos de Complejo Pénfigo (PF y PV) diagnosticados mediante histopatología en el período comprendido entre Mayo del 2000 y Junio del 2007.
- El escaso número de casos confirmados en un amplio período de 7 años corrobora el carácter inusual de la patología.
- Del total de registros revisados, seis correspondieron a casos de PF, y cuatro a casos de PV, lo que concuerda con la mayor frecuencia de presentación para PF y la menor para PV.
- Del total de casos diagnosticados con PV y PF, la mayoría correspondió a perros de raza pura (sin tendencia a afectar a una raza determinada), machos y en edad adulta - senil.
- El signo dermatológico más frecuente fue el prurito.
- Todos los casos presentaron lesiones secundarias en la piel, de las cuales la más frecuente fue la costra.
- Las lesiones primarias en la piel (vesícula, ampolla) fueron menos frecuentes que las secundarias, confirmando el carácter transitorio de las principales lesiones del complejo pénfigo.
- Todos los casos de PV presentaron lesiones secundarias en las mucosas y áreas mucocutáneas, de las cuales la más frecuente fue la úlcera.

- Al igual que en la piel, las lesiones primarias en las mucosas y áreas mucocutáneas fueron menos frecuentes que las secundarias, confirmando el carácter transitorio de las principales lesiones del PV.
- Todos los casos de PV presentaron lesiones en las mucosas o áreas mucocutáneas, mientras que ningún caso de PF registró lesiones en estas áreas.
- La evolución de la terapia inmunosupresora a largo plazo fue complicada, a largo plazo desfavorable para la mayoría de los casos, principalmente debido al deterioro progresivo provocado por la terapia con glucocorticoides a tiempo indefinido.
- Si bien la evolución del PV es desfavorable, la evolución del PF puede ser favorable, siempre y cuando el propietario colabore y mantenga la constancia y los gastos rutinarios de la terapia y laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- **ACKERMAN, L. 1985.** Pemphigus and Pemphigoid in Domestic Animals: An Overview. Canadian Veterinary Journal 26, 185 – 189.
- **AHLERS, D. 1988.** Interpreting Canine Bacterial Dermatitis. [en línea] <<http://www.gsdhelpline.com/hotspot.htm>> [Consulta: 7 de mayo 2008].
- **ANGUS, J. 2005.** Better skin biopsies, maximize your diagnostic results. Proceeding of the North American Veterinary Conference. January 8-12, Orlando, Florida. [En línea] <<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/086.pdf?LA=1>> [Consulta: 3 de septiembre 2008].
- **AOKI, M.; AMAGAI, M.; NISHIFUJI, T.; IWASAKI, T. 2003.** Distribution and expression of desmoglein 1 and 3 in canine skin and mucous membrane. Advances in Veterinary Dermatology 4, 30 – 36.
- **BLOOD, D.; STUDDERT, V. 1993.** Diccionario de Veterinaria. 2ª ed. McGraw-Hill. Madrid, España, pp 47 - 1132.
- **BOURDEAU, P. 1992.** La corticothérapie en dermatologie des carnivores. Recueil de médecine vétérinaire 168, 627 – 644.
- **CARLOTTI, D. 1989.** Autoimmune mediated skin diseases. Journal of Small Animal Practice 35, 223 -227.
- **CARLOTTI, D.; TERRIER, S.; BENSIGNOR, E.; COLLINOT, C.; PIERRA, C. 2000.** Pemphigus vulgaris in the dog: a report of 8 cases. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie 35, 309 – 315.

- **CARLYLE, T.; DUNCAN, R.; KING, N. 1997.** The skin and its appendages. In: Veterinary Pathology. 6° ed. Blackwell Publishing. USA, pp 817 – 831.

- **CARMONA, J.; MURILLO, G.; GIRALDO, V. 2001.** Pénfigo Foliáceo Canino: Reporte de un caso. Revista de Medicina Veterinaria 18, 573 – 580.

- **COTA, S. 2007.** Lesiones Dermatológicas. [en línea] <<http://diplomadouas.files.wordpress.com/2007/06/lesiones-dermatologicas.pdf>> [consulta 29 agosto 2008].

- **DEBRAEKEALLER, J.; GROSS, K.; HAND, M.; THATCHER, C.; ZICKER, S. 2000.** Normal Dogs. In: Small Animal Clinical Nutrition, pp 214 – 260. 4° ed. Mark Morris Institute. Missouri.

- **FOSTER, R.; SMITH, M. 2001.** Skin and Hair Anatomy and Function. Pet Education.com. [en línea]. <<http://www.peteducation.com/article.cfm?cls=2&cat=1581&articleid=357>> [consulta: 12 de mayo 2008].

- **GOMEZ, S.; MORRIS, D.; ROSENBAUM, M.; GOLDSMITH, M. 2004.** Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994 – 2000). Journal of the American Veterinary Medicine Association. 224(8), 1312 – 1316.

- **GUAGUERE, E.; MAGNOL, J.; OLIVRY, T. 1985.** Cas Clinique: pemphigus foliaceus et hypothyroïdie chez un briard. Point Vétérinaire 17, pp 155.

- **HALLIWELL, R.; GORMAN, N. 1989.** Autoimmune and other immune-mediated skin diseases. In: Veterinary Clinical Immunology, pp. 285-307. W.B. Saunders, Philadelphia.

- **HARVEY, H. 1995.** Systemic nonsteroidal therapy for pruritus: the European experience. In: The 19th Annual Waltham/OSU Symposium for the treatment of small animal diseases. October 14-15, 1995, pp 27-31.

- **HILL, P. 2002.** Preface. In: Small Animal Dermatology: A Practical Guide to Diagnosis and Management of Skin Diseases in Dogs and Cats. 1^o ed. Butterworth-Heinemann. USA.

- **HNILICA, K. 2007.** The mechanics of skin disease: Pemphigus, Seborrhea, Allergy, Pyoderma. [en línea]. <<http://2008.fvmaconvention.com/data/papers/HnilicaAllergiesInfections.pdf>> [consulta: 15 de mayo 2008].

- **IHRKE, P.; STANNARD, A.; ARDANS, A.; GRIFFIN, C. 1985.** Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. Journal of the American Veterinary Medical Association 186(1):59-66

- **IHRKE, P. 1995.** Alopecia in the dog and cat: diagnosis and management. In: The North American Veterinary Conference. Orlando, USA. January 14-18 1995. Eastern States Veterinary. pp 131 - 140.

- **IWASAKI, TOSHIROH. 2004.** Update of Canine Autoimmune Skin Diseases. [En línea] <<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8628&O=Generic>> [Consulta: 11 junio 2008]

- **LARSSON, C. 2005.** Wandering through the Autoimmune Dermatoses: Pemphigus Complex. In: Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association. Mexico City, Mexico – 2005.

- **LARSSON, C.; BALDA, A.; OTSUKA, M.; MICHALANY, N. 2002.** Penfigo foliáceo em caes-levantamento retrospectivo de casos atendidos, no período de novembro de 1986 a julho de 2000, e de resposta dos protocolos de terapia empregados no Hovet/USP. Revista Brasileira de Ciencia Veterinária 9(2), 97 – 101.

- **LLOYD, D.; MARSH, K. 1999.** Optimización de la condición de la piel y el pelo en el perro. Waltham Focus. 9(2): 2 – 7.

- **MACDONALD, J. 2003.** Dermatitis Autoinmunes en Pequeñas Especies. [En línea] <<http://www.ammvepe.com/articulos/dermatosis.html>> [Consulta: 26 agosto 2008]

- **MEDLEAU, L.; RAKICH, P. 1993.** En: Lorenz, M. D., Cornelius, L. M. Y Ferguson, D. C. Manual de terapéutica en animales pequeños, pp 27-71. Inter-Médica, Buenos Aires.

- **MILLER, E. 1997.** Immunosuppression: an overview. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal). 12, 144-9

- **MUELLER, R. 2005.** Immune-Mediated Skin Diseases. In: 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, 2005 – Rimini, Italy.

- **MUELLER, R. 2006.** Dermatologic Examination. [en línea] <<http://www.ivis.org/advances/Mueller/Part1Chap2/chapter.asp?LA=1>> [Consulta: 26 abril 2008]

- **MUELLER, R.; KREBS, I.; POWER, H.; FIESELER, K. 2006.** Pemphigus Foliaceus in 91 Dogs. Journal of the American Animal Hospital Association 42, 189 – 196.

- **NISHIFUJI, K.; AMAGAI, M.; OTA, T.; NISHIKAWA, T.; IWASAKI, T. 2003.** Cloning of canine desmoglein 3 and immunoreactivity of serum antibodies in human and canine pemphigus vulgaris with its extracellular domains. Journal of Dermatological Science 32, 181 – 191

- **OLIVRY, T.; CHAN, L. 2001.** Autoimmune Blistering Dermatoses in Domestic Animals. Clinics in Dermatology 19, 750 – 760.

- **OLIVRY, T.; JOUBEH, S.; DUNSTON, S.; NISHIYAMA, T.; GHOHESTANI, R. 2003.** Desmoglein-3 is a target autoantigen in spontaneous canine pemphigus vulgaris. Experimental Dermatology 12, 198 – 203.

- **OLIVRY T.; BERGVALL, K.; ATLEE, B. 2004.** Prolonged remission after immunosuppressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. Veterinary Dermatology 15, 245 – 252.

- **OLIVRY, T. 2006.** A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I- Superficial pemphigus. Journal Compilation. European Society of Veterinary Dermatology 17, 291 – 305.

- **OLIVRY, T.; LAVOY, A.; DUNSTON, S.; BROWN, R.; LENNON, E.; WARREN, S.; PRISAYANH, P.; MULLER, E.; SUTER, M.; DEAN, G.**

2006. Desmoglein – 1 is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 110, 245 – 255.
- **RADOSTITS, O.; MAYHEW, I.; HOUSTON, D. 2002.** Exploración Clínica de la Piel. En: Examen y Diagnóstico Clínico en Veterinaria,. 1^a ed. Elsevier. España. pp 214 – 225.
 - **RASKIN, R.; DENICOLA, D. 2006.** Cytology of Skin. [en línea]. <<http://www.ivis.org/proceedings/NAVC/2006/SAE/106.asp?LA=1>>. [consulta: 12 de mayo 2008].
 - **RYBNICEK, J.; HILL, P. 2007.** Suspected polymyxin B-induced pemphigus vulgaris in a dog. *Veterinary Dermatology* 18, 165 – 170.
 - **ROSENKRANTZ W. 2004.** Pemphigus: current therapy. *Veterinary Dermatology* 15, 90 – 98.
 - **SCHMEITZEL, L. 1991.** Recognizing the cutaneous signs of immune-mediated diseases. *Veterinary Medicine* 86, 138-163.
 - **SCOTT, D. 1982.** Dermatologic use of glucocorticoids. Systemic and topical. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, vol 12(1): 19-32
 - **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001a.** Estructura y función de la piel. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6^o ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 2 – 55.
 - **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001b.** Dermatohistopathology. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6^o ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 60 - 61.

- **SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. 2001c.** Immunological diseases. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 6° ed. Saunders, Philadelphia, USA. pp 427 – 640.

- **SOUSA, C. 2003.** The use of corticosteroids in veterinary dermatology. [En línea] <<http://www.utskinvet.org/pdf/Corticosteroids.pdf>> [Consulta 3 de septiembre 2008).

- **VILELA, M.; HASHIMOTO, T.; NISHIKAWA, T.; NORTH, A.; GARROD, D. 1995.** A simple epithelial cell line (MDCK) shows heterogeneity of desmoglein isoforms, one resembling pemphigus vulgaris antigen. Journal of Cell Science 108, 1743-1750.

- **WHITE, S. 2000.** Diagnosis of autoimmune skin disease. 4th World Congress of Veterinary Dermatology. Clinical program. Proceedings. San Francisco (CA), EUA, p. 170-172.

- **WILCKE, J.; DAVIS, L. 1982.** Review of Glucocorticoid Pharmacology. Veterinary Clinics of North America: Small animal practice. 12(1): 3- 17