



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Dermatosis autoinmunes en el perro: diagnóstico
diferencial y tratamiento

Autoimmune dermatosis in dogs: differential diagnosis
and treatment

Autora:

Núria Payaró Figueras

Directora:

María Teresa Verde Arribas

Facultad de Veterinaria

2018



ÍNDICE:

I. RESUMEN	3
II. ABSTRACT	4
III. INTRODUCCIÓN	4
IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
V. METODOLOGÍA.....	6
<i>V.I. Revisión bibliográfica:</i>	6
<i>V.II. Estudio retrospectivo de casos clínicos:</i>	6
VI. ABREVIATURAS.....	7
VII. RESULTADOS.....	7
<i>VII.I. Revisión bibliográfica</i>	7
<i>VII.I.1. Recuerdo anatómico y fisiológico de la piel</i>	7
<i>VII.I.2. Dermatopatías autoinmunes</i>	9
<i>VII.II. Estudio retrospectivo de casos clínicos</i>	27
<i>VII.II.1. Tabla resumen de los casos clínicos</i>	28
VII. DISCUSIÓN	29
VIII. CONCLUSIONES	30
IX. CONCLUSIONS.....	31
X. VALORACIÓN PERSONAL.....	32
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32



I. RESUMEN

Este estudio lo hemos planteado a dos niveles: a) en primer lugar una revisión bibliográfica del estado y situación de las dermatopatías autoinmunes; y b) después hemos realizado un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados de enfermedades cutáneas autoinmunes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) entre octubre 2016 y marzo 2018.

Las dermatosis autoinmunes son un grupo de enfermedades que tienen una baja frecuencia de presentación en la clínica de pequeños animales. Se caracterizan por la aparición de lesiones cutáneas que se producen como consecuencia de un ataque inmunomediado contra la epidermis y la zona de la unión dermoepidérmica, lo que hace que se separen parte de estas estructuras, dando lugar a las típicas lesiones que aparecen en estas enfermedades. Aunque en algunas de estas patologías se ha demostrado predisposición racial, en muchas de ellas no hay suficientes estudios que la demuestren. Pueden presentarse a cualquier edad, pero con mayor frecuencia se observan en perros de mediana edad. Las lesiones más características son pápulas, pústulas, vesículas y bullas que inicialmente aparecen en la cabeza de los animales (sobre todo en el puente nasal, ojos, pabellón auricular y cavidad oral). Posteriormente suelen extenderse a otras áreas del cuerpo, pudiendo presentar simetría bilateral y presencia o no de prurito. Es muy importante establecer, inicialmente, un diagnóstico diferencial para poder realizar finalmente un correcto diagnóstico definitivo. En el tratamiento se precisa el uso de inmunosupresores y fármacos inmunomoduladores, consiguiéndose, solo en algunos casos, la remisión del cuadro.

En el estudio retrospectivo encontramos 8 casos clínicos diagnosticados de enfermedades cutáneas autoinmunes en perros, y atendidos por el Servicio de Dermatología del HVUZ en el periodo arriba indicado, de los que se han analizado todos los datos disponibles en los historiales clínicos, las pruebas laboratoriales realizadas, el tratamiento aplicado y la evolución de los mismos.

Palabras clave: perro; enfermedades cutáneas autoinmunes; dermatopatías autoinmunes; dermatosis autoinmune; autoinmunidad; complejo lupus; complejo pénfigo; dermatopatías ampollas; dermatopatías vesiculares; dermatopatías bullosas; dermatopatías bullosas subepidérmicas; reacciones a drogas.



II. ABSTRACT

This study has been structured in two levels: a) first, a bibliographic review about the situation of autoimmune dermatopathies; and b) then, a retrospective analysis about the autoimmune dermatosis cases attended in the Dermatology Service of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza (HUVZ) between October 2016 and March 2018.

Autoimmune dermatoses are a group of diseases that have a low frequency of presentation in the small animal's clinic. They are characterized by the appearance of skin lesions that occur as a consequence of an immuno-compromised attack against the epidermis and the dermo-epidermal junction area, which separates part of these structures, showing the typical lesions that appear in these diseases. Although in some of these pathologies racial predisposition has been demonstrated, in many of them there are not enough studies to demonstrate it. They can occur at any age, but they are often seen in middle-aged dogs. The characteristic lesions are papules, pustules, vesicles and bullae that initially appear in the animals' heads (especially in the nasal bridge, eyes, auricle, and oral cavity). Later they usually extend to other areas of the body, being able to present bilateral symmetry and the presence or not of pruritus. Initially it is very important to establish a differential diagnosis to be able to make a correct definitive diagnosis. The treatment requires the use of immunosuppressant and immunomodulatory drugs, achieving, only in some cases, the remission of the case.

In the retrospective study we find 8 clinical cases diagnosed of autoimmune skin diseases in dogs and attended by the HVUZ Dermatology Service in the period indicated above. All available data in the clinical records, the laboratory tests, the treatment applied and their evolution have been analysed.

Keywords: dog; autoimmune cutaneous diseases; autoimmune dermatopathies; autoimmune dermatosis; autoimmunity; lupus complex; pemphigus complex; bullous dermatopathies; vesicular dermatopathies; subepidermal bullous dermatopathies; reactions to drugs.

III. INTRODUCCIÓN

La dermatología es la especialidad veterinaria que estudia la estructura y la función de la piel, así como las enfermedades que ésta puede sufrir. La labor del dermatólogo incluye tanto el diagnóstico de estas patologías, mediante la realización de diversas pruebas, como la prevención y tratamiento de sus trastornos y dolencias.



En un proceso autoinmune el sistema inmunológico deja de reconocer como propias estructuras normales del organismo (de la piel en nuestro caso), de modo que ataca estructuras sanas normales por error, debido a que se desarrollan anticuerpos o linfocitos activados contra dichas estructuras, induciendo la aparición de lesiones. Las dermatopatías autoinmunes representan un pequeño porcentaje de las enfermedades cutáneas observadas en la clínica diaria, pero su estudio resulta muy interesante porque constituyen un campo de investigación muy reciente en el ámbito de los animales de compañía. Estas patologías se presentan bajo patrones clínicos comunes a otros procesos más frecuentes, por lo que debe establecerse el diagnóstico diferencial amplio. Por ello es importante conocer sus formas de presentación, las localizaciones anatómicas cutáneas y las pruebas que podemos utilizar para establecer un diagnóstico definitivo o excluirlas del listado de causas con las que tienen signos comunes. El diagnóstico clínico de las dermatitis autoinmunes debe completarse con test laboratoriales pruebas inmunológicas, y sobre todo mediante una biopsia cutánea.

Otro aspecto importante a considerar en las dermatitis autoinmunes son las opciones terapéuticas, ya que el tratamiento con inmunosupresores puede suponer un riesgo de efectos secundarios graves para algunos pacientes y, por otra parte, no todas las enfermedades autoinmunes de la piel son tratadas de la misma manera. Se trata de procesos que requieren de un ajuste terapéutico a medida del caso.

IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El presente trabajo se focalizará en estudiar los diagnósticos diferenciales y los tratamientos de las enfermedades autoinmunes cutáneas que se presentan en los cánidos, mediante una revisión bibliográfica de los últimos 10 años. Después, completaremos nuestro estudio con la aplicación del conocimiento adquirido a los casos clínicos diagnosticados y atendidos en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Zaragoza entre octubre 2016 y febrero 2018. Aunque se trate de patologías poco frecuentes de la piel de los perros, se presentan bajo la forma de patrones clínicos comunes a otras causas de dermatopatías más habituales, por lo que se requiere un adecuado planteamiento y un preciso análisis del tipo y distribución de las lesiones para poder llegar al diagnóstico.

Las recientes investigaciones han aportado metodología inmunológica que está permitiendo el desarrollo de test muy precisos para apoyar el diagnóstico de las dermatitis autoinmunes. El trabajo que planteamos nos permitirá profundizar en los conocimientos teóricos para realizar un reconocimiento adecuado de las enfermedades autoinmunes cutáneas en el perro. Por otra parte, estudiaremos las pruebas disponibles para aproximar y confirmar el diagnóstico. Finalmente,



analizaremos los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores disponibles para tratar los cuadros autoinmunes dermatológicos, sus efectos secundarios y las pautas de aplicación.

Los objetivos que nos planteamos para poder desarrollar este estudio sobre las dermatopatías autoinmunes caninas son los siguientes:

1. Una revisión bibliográfica centrada en:
 - Reconocer los diferentes tipos de presentaciones de enfermedades autoinmunes cutáneas más importantes en el perro.
 - Realizar un análisis del tipo de pruebas que se pueden utilizar para establecer un diagnóstico lo más fiable posible de cada uno de los tipos de enfermedad.
 - Estudiar las opciones terapéuticas más importantes, sus posibles combinaciones y los efectos adversos esperables.
2. Análisis de 8 casos clínicos atendidos en el Servicio Dermatología HVUZ.
 - Descripción de las lesiones y la distribución del cuadro, las pruebas diagnósticas realizadas, el tratamiento aplicado y su evolución.

V. METODOLOGÍA

V.I. Revisión bibliográfica:

La revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda exhaustiva de la información disponible en la literatura científica y artículos de referencia en la especialidad. También se ha recopilado la información presente en las distintas bases de datos (*Pubmed* y *Science Direct*). La búsqueda bibliográfica se ha desarrollado sobre:

- La situación actual de las dermatopatías autoinmunes en los perros en publicaciones de los últimos 10 años.
- Las ventajas e inconvenientes de cada una de las pruebas para el diagnóstico.
- Los efectos de las drogas que se utilizan y establecer prioridades de uso en función del estado general del perro.

V.II. Estudio retrospectivo de casos clínicos:

Se han estudiado y analizado los casos clínicos de las enfermedades autoinmunes cutáneas en la especie canina atendidas en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) durante los últimos dos años.



Se han analizado los datos disponibles en los historiales clínicos, tanto en papel como en la base de datos informática existente en el HVUZ, plasmando en este trabajo los datos más relevantes y comparables con estudios anteriores publicados.

VI. ABREVIATURAS

En este apartado aparece un listado de todas las abreviaturas que se usan a lo largo del presente trabajo:

- | | |
|--|---|
| ▪ ANA: Anticuerpos Antinucleares. | ▪ LED: Lupus Eritematoso Discoide. |
| ▪ EAL: Enfermedad lineal por inmunoglobulina A. | ▪ LEMC: Lupus Eritematoso Mucocutáneo. |
| ▪ EASA: Enfermedades autoinmunes bullosas subepidérmicas. | ▪ LES: Lupus Eritematoso Sistémico. |
| ▪ EBA: Epidermólisis bullosa adquirida. | ▪ PB: Pénfigo Bulloso. |
| ▪ Inhibidores de JAK: inhibidor de la quinasa de Janus. | ▪ PE: Pénfigo Eritematoso. |
| ▪ LE: Lupus Eritematoso. | ▪ PF: Pénfigo Foliáceo. |
| ▪ LECE: Lupus Eritematoso Cutáneo Exfoliativo. | ▪ PMM: Pénfigo Membranomucoso. |
| ▪ LECV: Lupus Eritematoso Cutáneo Vesicular. | ▪ PNP: Pénfigo Paraneoplásico. |
| | ▪ PV: Pénfigo Vulgar. |
| | ▪ PVeg: Pénfigo Vegetante. |
| | ▪ ZMB: Zona de la Membrana Basal. |

VII. RESULTADOS

VII.I. Revisión bibliográfica

VII.I.1. Recuerdo anatómico y fisiológico de la piel

La piel o tegumento es un órgano dinámico que representa el sistema orgánico más extenso y visible del cuerpo. Es una barrera anatómica y fisiológica entre el animal y su medio; es un órgano de estimulación táctil y de comunicación⁵³. Las funciones y propiedades generales de la piel de los animales son: barrera protectora, protección ambiental, movimiento y forma, producción de anexos, regulación de la temperatura, reserva, indicador de salud, inmunorregulación, pigmentación, acción antimicrobiana, percepción sensitiva, secreción, excreción y producción de vitamina D⁵⁶.



La capa más externa de la piel, la epidermis, es un epitelio escamoso estratificado queratinizado que se autorregenera⁵³. Sus células se disponen en capas cuyo número varía en las diferentes regiones del cuerpo. Existen cuatro tipos celulares diferentes dentro de la epidermis: queratocitos (alrededor del 85% de células epiteliales que sintetizan la queratina de la piel)¹, melanocitos (alrededor del 5% de células que sintetizan melanina, la pigmentación de la piel y el pelo, dan protección frente la luz ultravioleta y depuran radicales libres), células de Langerhans (alrededor del 3-8% de células que actúan como presentadoras de antígenos) y células de Merkel (alrededor del 2% de células que son mecanorreceptores táctiles de reacción lenta y naturaleza neuroendocrina)³⁶.

Además, la epidermis es un epitelio organizado y estratificado en 5 capas: estrato basal o germinativo (una capa única de células usualmente cuboidales que se unen lateralmente entre sí por desmosomas y a la membrana basal por hemidesmosomas), estrato espinoso (una o más capas de células poligonales unidas por puentes intercelulares o desmosomas)¹⁷, estrato granuloso (generalmente discontinuo y que, regularmente, solo tiene una capa de células de grosor en la piel cubierta de pelo, aunque puede tener más en algunas áreas)⁵⁵, estrato lúcido (observado solo en las regiones sin pelo compuesto por varias capas de células claras queratinizadas)³⁶ y estrato córneo (queratocitos aplanados dispuestos en un patrón laminar)¹⁷ (Figura 1).

La dermis (corion) se encuentra por debajo de la membrana basal de la epidermis y está formada por células y fibras colágenas y elásticas que conforman un tejido conjuntivo denso irregular que se extiende hasta la hipodermis. Los términos que se utilizan para definirla son dermis superficial y dermis profunda (contiene la mayoría de los anexos de la piel)⁴.

Es responsable de la mayor parte de la resistencia a la tracción y la elasticidad de la piel; está involucrada en el crecimiento celular, proliferación, adherencia, migración y diferenciación, y modula la cicatrización de heridas y la estructura y función de la epidermis³⁶. En ella se encuentran los anexos (folículos pilosos y glándulas), el músculo piloerector, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios⁴. Los elementos celulares de la dermis son fibroblastos, dendrocitos dérmicos perivasculares, melanocitos y mastocitos. También podemos observar en la piel normal, aunque en pequeño número, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos (CD3⁺) e histiocitos³⁴.

La hipodermis (subcutis) es tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo que conecta la dermis al periostio, pericondrio o fascia profunda. Al igual que la dermis contiene vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos⁴. Sirve de absorbente de golpes, de relleno, de cubierta de vasos sanguíneos y nervios, y de aislante para proteger el cuerpo de la pérdida de calor; además, es la responsable del anclaje de la dermis a los músculos subyacentes o a los huesos y es una reserva de energía¹⁷.

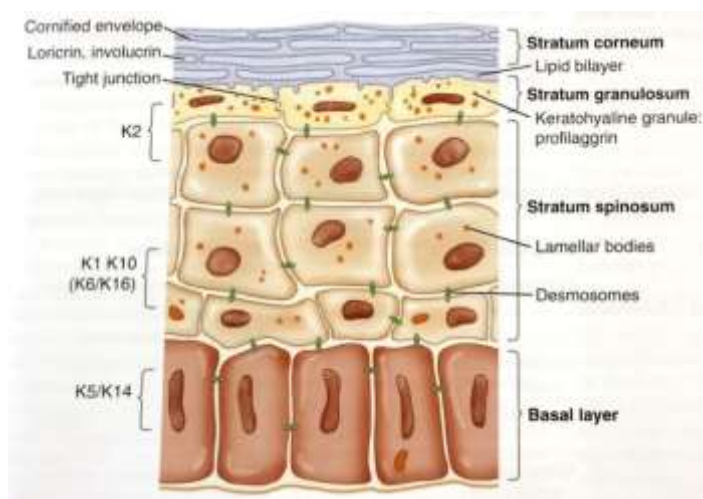


Figura 1. Capas celulares de la epidermis (Proksch E.; Folster-Holst R.; Brautigam M.; *et al.*: 'Role of epidermal barrier in atopic dermatitis'. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*: 899-910, 2009; Fig. 2, p 901).

VII.1.2. Dermatopatías autoinmunes

Son enfermedades que se producen debido a que el sistema inmunológico del paciente identifica ciertas sustancias normales de la piel como extrañas, fabricando anticuerpos que las atacan. Esto causa una pérdida de la cohesión de las capas de la piel y el desarrollo de las diferentes lesiones. Como consecuencia de este fenómeno, la piel pierde su función como barrera y el paciente desarrolla distintos signos, pudiendo en algunos casos afectar de forma considerable a la calidad de vida. En este trabajo se han clasificado en los tres grandes grupos que se verán a continuación.

VII.1.2.1. COMPLEJO PÉNFIGO

El Complejo Pénfigo es un grupo de enfermedades autoinmunes de la piel que tiene como base patogénica una reacción de hipersensibilidad de tipo II²⁴. Es infrecuente en perros, ya que representa un mínimo porcentaje de las dermatosis caninas observadas en las clínicas de pequeños animales³⁴. Este término abarca un grupo de lesiones cutáneas típicas (vesículas, pústulas, costras) que se observan en estas enfermedades como consecuencia de la separación intraepidérmica resultante del desprendimiento de las uniones celulares por acantólisis, con ruptura de las conexiones desmosomales y separación de los queratinocitos³⁸.

VII.1.2.1.1. Clasificación: las enfermedades más frecuentemente descritas en perros que se incluyen dentro de este grupo son las siguientes:

Pénfigo foliáceo (PF): el PF es la dermatopatía autoinmunitaria más común en los perros³⁸. Esta enfermedad afecta a la epidermis y se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, dirigidos contra los desmosomas situados entre los queratinocitos. Los depósitos de autoanticuerpos se



observan en el estrato granuloso y en la porción superior de la capa espinosa, aunque en otras ocasiones se demuestran en toda la epidermis⁴⁸.

Los informes no documentan incidencia por sexo en esta especie^{38,40}. La enfermedad generalmente se desarrolla en perros de mediana edad o mayores, pero puede empezar a cualquier edad^{34,40}. Los factores genéticos pueden influir en el desarrollo de esta enfermedad⁵¹, diagnosticándose con mayor frecuencia en dos razas con genotipos relacionados de manera estrecha, que son los Akitas y Chow Chow^{40,45}, aunque los Dachshund, Cocker Spaniel y Labrador Retriever aparecen en forma prominente en la mayoría de los estudios³⁴. Algunos factores ambientales pueden inducir la aparición de las lesiones de PF, por ejemplo, la exposición a la luz ultravioleta. Asimismo, se ha visto una mayor incidencia de PF en perros que presentan enfermedades alérgicas de la piel³⁸. Por otro lado, se han descrito reacciones cutáneas adversas a fármacos similares a PF causadas por productos para el control de pulgas que contienen dinotefurano, y piriproxifeno y permetrina fármacos¹². También se conoce un ectoparasitocida tópico que contiene fipronil, amitraz y S-metopreno que es capaz de producir el desarrollo de una dermatosis pustular acantolítica similar a PF¹⁰. Otro caso sugiere que esta enfermedad puede estar desencadenada por ketaconazol, aunque el champú que causó el cuadro en el paciente contiene otros muchos ingredientes, por lo que no se puede descartar que las lesiones en este perro fueran desencadenadas por un componente distinto al ketaconazol⁵⁰.

Se trata de una enfermedad cuyas lesiones iniciales consisten en máculas eritematosas, que luego progresan de manera rápida hasta la etapa pustular. Las lesiones secundarias son erosiones superficiales, costras amarillas y alopecia post-inflamatoria^{38,40}. Las lesiones de la cabeza suelen aparecer en primer lugar: en el puente de la nariz, alrededor de los ojos y en el pabellón auricular (Figura 2). Después pueden generalizarse, exhibiendo una simetría bilateral^{40,49}. Las almohadillas pueden presentar fisuras y formación de costras, mientras que las lesiones mucocutáneas son extremadamente raras. Los signos sistémicos parecen ser comunes en pacientes con lesiones generalizadas^{38,40}. El grado de prurito es variable, pues puede ir desde moderado a grave. En un cuadro inicialmente agudo el animal puede presentarse deprimido, anoréxico y febril, a veces acompañado con linfadenopatía. Muchos de estos animales adquieren una infección estafilocócica secundaria que puede complicar la imagen al mostrar una respuesta parcial a los antibióticos³⁴.



Figura 2. Un perro cruzado de Chow Chow exhibiendo costras y erosiones distribuidas bilateralmente y simétricamente en el puente de la nariz y las áreas perioculares (Olivry, T.: 'A Review of Autoimmune Skin Diseases in Domestic Animals: I - Superficial Pemphigus', *Veterinary Dermatology*, 17.5 (2006), 291–305).



Pénfigo vulgar (PV): es la forma más grave del Complejo Pénfigo³⁴, aunque no es común verla entre los perros. Esta enfermedad se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que actúan directamente sobre moléculas de adhesión de los queratinocitos. Los depósitos de anticuerpos se encuentran situados en los espacios intercelulares de la unión dermoepidérmica o bien por encima del estrato basal (acantólisis suprabasal)^{23,24}.

La enfermedad puede empezar a cualquier edad, aunque no suele verse en animales jóvenes, sino que la mayoría de los casos clínicos se desarrollan en animales de mediana edad o más adelante. Algunas razas parece que tienen predisposición (por ejemplo, el Pastor Alemán, Collies), afectando a un mayor número de machos que de hembras⁴². Se han sugerido diversos agentes inductores de esta enfermedad, entre ellos figuran virus, fármacos, luz ultravioleta, influencias medioambientales y una predisposición genética²³.

Se trata de una enfermedad vesiculobullosa que progresa produciendo úlceras y erosiones. Es una enfermedad que afecta a la cavidad oral y las uniones mucocutáneas, aunque posteriormente involucra otras áreas cutáneas como axilas, ingles, ano, vulva, prepucio y conjuntiva (Figura 3, A y B). El Signo de Nikolsky, que indica la falta de cohesión epidérmica, permite despegar la epidermis fácilmente, considerándose positivo en algunas ocasiones en este proceso^{28,42}. Las almohadillas pueden estar involucradas con onicomiosis⁴⁰ (Figura 3 C). Son comunes la fiebre, la depresión y la anorexia, especialmente cuando las lesiones se generalizan y hay implicación de la cavidad oral, en cuyo caso la salivación y halitosis notables pueden acompañar a dichas lesiones orales³⁴.



Figura 3. A, Dermatitis erosiva, con alopecia intensa y costras en el plano nasal, la cara y las orejas de un perro adulto con PV. B, Lesiones erosivas en la lengua de un perro con PV. C, Dermatitis erosiva en las almohadillas de un perro con PV. (Medleau, L.; Hnilica, K.: 'Dermatología de pequeños animales. Atlas en color y guía terapéutica'. Madrid (2007): Elsevier, 2ª Edición: 189-227).



Pénfigo paraneoplásico (PNP): es una rara enfermedad autoinmune multiorgánica asociada a una neoplasia oculta o previamente diagnosticada, con manifestaciones clínicas, histológicas e inmunológicas^{15,16}. Histológicamente, se pueden observar los depósitos de anticuerpos en la zona suprabasal de la epidermis junto con un escaso infiltrado inflamatorio, al igual que ocurre en el pénfigo vulgar³⁰.

Solo se conocen mundialmente dos casos confirmados en la literatura, descritos en un Boyero de Flandes y en un Golden Retriever, ambos con 7 años de edad. Los casos de PNP descritos son demasiado pocos para hablar de incidencia racial, por sexo y edad³⁴.

Todos los casos de cánidos con PNP se han asociado con neoplasias en la necropsia. En cuanto a las manifestaciones clínicas son muy variables, aunque en las lesiones dérmicas se han observado ulceraciones orales extensas que posteriormente se generalizaron por las diferentes áreas del cuerpo^{30,42}.

Pénfigo vegetante (PVeg): únicamente han sido descritos tres casos caninos en la literatura y solo uno de ellos, un Gran Boyero Suizo de 4 años, parece ser análogo a la condición humana^{34,42}. La enfermedad se presenta como un trastorno vesículo-pustular que evoluciona hacia proliferaciones verrugosas y papilomatosas que terminan formando pústulas. El signo de Nikolsky puede estar presente. El prurito y el dolor son variables. En la histopatología se observa acantólisis a nivel suprabasal de la epidermis, acompañado por múltiples pústulas intraepidérmicas neutrofílicas y eosinofílicas. El PVeg se considera una variedad rara del PV^{22,37} y debido a que los casos de PVeg descritos son demasiado pocos no podemos hablar de incidencia racial, por sexo y edad⁴⁷.

Pénfigo eritematoso (PE): esta enfermedad se considera una forma benigna del PF o bien un cruce entre el PF y el Lupus eritematoso discoide, con características de ambos^{8,22}. El PE afecta a la epidermis y se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que se depositan a nivel del estrato granuloso y subcornealmente, lugar donde son atacados los desmosomas situados entre los queratinocitos³⁴. No está descrita en la literatura incidencia racial, por sexo o edad³⁸.



Figura 4. PE en un Chow Chow en el día 21 mostrando graves erosiones superficiales y costras en el plano nasal, puente nasal y la región periocular. (Gonsalves-Hubers, T.: 'Pemphigus Erythematosus in a Chow Chow', *Canadian Veterinary Journal*, 46.10 (2005), 925–27).



Los pacientes afectados muestran un inicio simétrico y gradual de las lesiones, con costras que afectan a la cara, concretamente al puente nasal, zona periocular, así como a las orejas (Figura 4). Son típicas las erosiones superficiales, escamas y costras. Es posible la aparición de erosiones y úlceras en el plano nasal, existiendo frecuentemente una despigmentación en esa localización^{22,38}. Las lesiones cutáneas pueden ir desde no pruriginosas a levemente pruriginosas. En ocasiones, las almohadillas están hiperqueratósicas y no afecta a la cavidad oral³⁴.

VII.1.2.1.2. Diagnóstico:

En general, el grupo completo comparte ciertas características diagnósticas. Los aspectos más importantes son la anamnesis, el examen físico y los hallazgos histopatológicos.

El diagnóstico del pénfigo empieza con la demostración de queratinocitos acantolíticos en el frotis de vesículas o pústulas intactas o de erosiones recientes, así como numerosos neutrófilos no degenerados y, en algunas ocasiones, numerosos eosinófilos³⁸. La identificación de un infiltrado eosinofílico puede ayudar al diagnóstico de estas enfermedades durante las primeras etapas del proceso, ya que se sabe que, por ejemplo, en el PF los eosinófilos están presentes en un grado variable dentro del tejido lesionado⁵². Por otro lado, cuando se observa una lesión bullosa o ampollosa, la biopsia debe realizarse de inmediato, porque aumenta la probabilidad de hallar cambios histológicos diagnósticos³⁴.

La detección de anticuerpos del pénfigo mediante inmunofluorescencia directa o pruebas inmunohistoquímicas también podría ser de utilidad. Si estas pruebas se realizan, se debería hallar un depósito intercelular de IgG o componentes del complemento en todas las variantes del pénfigo^{14,28,30,37,38,47}. Sin embargo, en algunos casos se identifican inmunoglobulinas de otras clases¹⁴. La evaluación mediante inmunofluorescencia indirecta se ha considerado durante muchos años poco fiable por no aportar resultados positivos; no obstante, se sabe actualmente que aunque los resultados son muy variables, estos dependen del sustrato que se utiliza para la detección de anticuerpos, porque cada uno tiene un perfil de antígeno y propiedades diferentes^{30,38}.

En el caso del PF, la mayoría de perros afectados por esta enfermedad poseen autoanticuerpos IgG anti-DSC1 circulantes, por lo que se considera que esta proteína representa el autoantígeno principal⁹. Sin embargo, en algunas ocasiones, aunque muy raramente, se han detectado mediante inmunofluorescencia indirecta en los sueros de perros afectados por PF autoanticuerpos IgA o IgE anti-DSC1¹⁴. En cuanto al suero de los perros afectados por PV es posible identificar la presencia de autoanticuerpos anti-Dsg3 ± Dsg1. Tal y como se ha demostrado en humanos, la localización de las lesiones en perros con PV puede estar relacionada con las distribuciones de Dsg1 y Dsg3, y el perfil de



autoanticuerpos IgG anti-Dsg, pero para ello futuros estudios son necesarios³⁷. En el suero de perros con PVeg, a diferencia de la enfermedad que se produce en humana, se han detectado anticuerpos anti-Dsg1, siendo la Dsg1 el antígeno menor en el caso del PF⁴⁷. En el suero de los perros con PE se han llegado a detectar títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) significativos, aunque bajos³⁴. Los ANA son autoanticuerpos que tienen como blanco el contenido del núcleo celular y cuyo aumento de concentración está relacionado con pacientes con enfermedades autoinmunes⁴⁶. En cuanto al PNP, investigaciones inmunológicas han identificado la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra dos proteínas de la familia plaquina, la envoplaquina y la periplaquina, las cuales están clásicamente asociadas con el pénfigo paraneoplásico en el hombre^{16,30}. Además, pruebas inmunológicas avanzadas han revelado autoanticuerpos IgG anti-Dsg3⁴².

Diagnóstico diferencial: hay que hacer un diagnóstico diferencial excluyente con las siguientes enfermedades^{33,34}:

PÉNFIGO FOLIÁCEO	PÉNFIGO VULGAR	PÉNFIGO ERITEMATOSO
Pioderma estafilocócica	Pénfigo ampollar	Demodicosis
Demodicosis	Epidermólisis ampollar adquirida	Pioderma nasal
Dermatofitosis	Pénfigo paraneoplásico	Dermatofitosis
Pénfigo eritematoso	Pénfigo inducido por medicamentos	Lupus eritematoso discoide
Lupus eritematoso discoide	Lupus eritematoso sistémico	Pénfigo foliáceo
Lupus eritematoso sistémico	Eritema multiforme	Dermatomiositis
Dermatomiositis	Infección	Dermatitis nasal solar
Leishmania	Vasculitis	Síndrome uveodermatológico
Dermatitis pustulosa subcórnea	Linfoma epiteliotrófico cutáneo	

VII.1.2.1.3. Tratamiento:

El tratamiento del pénfigo canino suele ser dificultoso y requiere dosis elevadas de corticoterapia sistémica con o sin otros fármacos inmunomoduladores potentes. Los efectos adversos de estos agentes pueden ser desde leves a graves y necesitan supervisión bioquímica y hematológica del paciente. Por lo general, el tratamiento se debe mantener durante períodos prolongados o durante toda la vida^{13,34}.

Las dosis elevadas de glucocorticoides inducen la remisión en la mayoría de los pacientes^{13,22,38}. Posteriormente, la dosis se debe reducir gradualmente durante los siguientes días si se observa una remisión de la enfermedad. No obstante, los efectos adversos graves de estos agentes los tornan inaceptables en muchos de los casos^{13,34,38}. En el caso del PF se ha visto que si se realiza una terapia



pulsátil a altas dosis en vez de la terapia tradicional, se obtienen resultados beneficiosos: una mayor proporción de perros que tienen remisión completa durante los tres primeros meses, un menor nivel de la dosis máxima oral de glucocorticoides entre los pulsos y mínimos efectos adversos¹³.

Cuando los glucocorticoides no son eficaces o producen efectos secundarios y perniciosos, se pueden usar otros agentes inmunomoduladores con el objetivo de reducir la dosis o eliminar la necesidad de glucocorticoides, siendo la azatioprina el fármaco de elección en los perros. Una vez que se logra el control, se disminuye la dosis de ambos fármacos, con el fin de alcanzar un régimen de días alternos, administrando el corticosteroide un día y la azatioprina al otro día. Otro agente inmunosupresor alternativo que puede usarse como agente economizador es el clorambucilo a dosis diarias o en días alternos^{30,34,38}.

En animales con despigmentación nasal significativa, en los cuales la fotodermatitis se ha convertido en un factor agravante, la fotoprotección es una estrategia adyuvante eficaz. Una medida beneficiosa es evitar la exposición a la luz solar y usar pantallas solares con valores elevados de factor de protección solar. Se debe aplicar 1-2 horas antes de la exposición solar y luego cada 3-4 horas³⁴.

Otros fármacos que podrían ser de utilidad en casos individuales son la tetraciclina junto con niacinamida. En alguna ocasión, sobre todo en casos de perros con PF, se ha usado ciclosporina y ketoconazol³⁴. No obstante, no está claro si la ciclosporina es un tratamiento eficaz para PF, aunque a día de hoy no hay evidencia de que cause efectos adversos³⁴. Por último, se ha informado que el uso de corticosteroides tópicos es muy beneficioso para el tratamiento de lesiones localizadas y también se recomienda el uso de tracolimo 0,1%^{22,34}.

Se debe tener en cuenta que todos estos fármacos pueden ser peligrosos y producir efectos adversos, es por esto que es importante monitorizar adecuadamente al paciente durante todo el tratamiento de forma periódica²².

VII.I.2.2. ENFERMEDADES AUTOINUNES BULLOSAS SUBEPIDÉRMICAS (EASA)

Conjunto de enfermedades que se caracterizan por la formación de autoanticuerpos contra los componentes de la membrana basal que dan lugar a la separación de las estructuras epidérmicas de las dérmicas. Estas separaciones se rellenan de suero y trasudados claros, formando vesículas subepidérmicas y/o ampollas^{3,18,19,34}.



VII.1.2.2.1. Clasificación: las enfermedades más frecuentemente descritas en perros que se incluyen dentro de este grupo son las siguientes:

Penfigoide bulloso (PB): es un trastorno ulcerativo vesiculoampollar autoinmune muy raro. Se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por la formación de vesículas subepidérmicas y, desde el inmunológico, por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de los hemidesmosomas de las células del estrato basal de la epidermis (anticuerpos antimembrana basal), concretamente situados en la lámina lúcida, y que hacen que la epidermis se separe de la dermis subyacente^{33,34,40}.

No ha sido descrita ninguna prevalencia por sexo ni predisposición racial⁴¹, y puede afectar a animales de cualquier edad, incluso antes de la pubertad. La causa de la producción de anticuerpos aún se desconoce, pero se ha determinado que algunos factores genéticos probablemente están involucrados en la patogénesis de la enfermedad⁴⁰. Asimismo se cree que están involucrados en la patogénesis de algunos casos la inducción por fármacos (especialmente sulfonamidas, penicilinas y furosemina) y la luz ultravioleta³⁴.

Las lesiones iniciales empiezan como máculas, parches o placas eritematosas que posteriormente pueden evolucionar hacia la formación de vesículas y una eventual ulceración y formación de costras, afectando principalmente a la piel (especialmente la cabeza, el cuello, las axilas y la parte ventral del abdomen), mucosas (cavidad nasal, ano, vulva, prepucio y conjuntiva), las uniones mucocutáneas (orificios nasales, párpados, labios) y en pocas ocasiones también se ven afectadas las almohadillas plantares^{34,40} (Figura 5). El prurito es infrecuente, presentando este un dolor variable. No obstante, la pioderma bacteriana secundaria es frecuente, especialmente en las lesiones costrosas. En el caso de que nos encontremos con perros muy afectados estos pueden estar anoréxicos, deprimidos y febriles³⁴.



Figura 5. Vesículas intactas en la mucosa oral y úlceras en el labio en un caso de PA. (Miller; Griffin; Campbell: 'Muller and Kirk's Small Animal Dermatology'. Louis, Missouri. Elsevier, 7ª Edición (2013): 432-500).

Penfigoide membran mucoso (PMM): es la EASA más común en los perros, que afecta a aproximadamente el 50% de los casos⁴¹. Se caracteriza clínicamente por vesículas y erosiones localizadas preferentemente en las membranas mucosas y las uniones mucocutáneas^{18,40}.



La edad de inicio abarca desde los 1,5 a 15 años, pero la enfermedad generalmente afecta a los perros de mediana edad (5 años) y en un 43% empieza después de los 7 años. Parece ser que existe una predisposición racial que afecta con mayor frecuencia al Pastor Alemán, aunque en algunos casos (7%) también se ve involucrado el Husky Siberiano, aunque no existen datos definitivos de incidencia por raza. No obstante, es posible que la genética desempeñe un papel importante en cuanto al desarrollo de esta dermatopatía^{34,41}.

Las lesiones clínicas que se observan consisten en eritema, vesículas tensas, hipopigmentación y erosiones o úlceras con simetría bilateral en gran parte de los casos y con una progresión lenta. En orden de frecuencia de presentación, las lesiones empiezan en la cavidad oral, el hocico, el oído externo, el área paragenital, los labios y el área periocular. En algunas ocasiones podemos observar lesiones a nivel de las almohadillas y las garras^{18,34} (Figura 6).



Figura 6. Lesiones nasales y perinasales de un perro con PMM. (Miller; Griffin; Campbell: 'Muller and Kirk's Small Animal Dermatology'. Louis, Missouri. Elsevier, 7ª Edición (2013): 432-500).

Epidermólisis bullosa adquirida (EBA): aunque rara, la EBA representa una de las EASA más común en perros⁴⁰. Se trata de una enfermedad subepidérmica ampollar asociada a la formación de autoanticuerpos contra el colágeno VII, una molécula de adhesión y el principal componente de las fibrillas de anclaje de la sublámina densa de la membrana basal epidérmica¹¹.

Esta enfermedad afecta principalmente a perros jóvenes, aunque el rango de edad comprende desde los 0,5 años hasta los 8 años. No obstante, en la mayoría de los casos se empieza a desarrollar a los 15 meses de vida³⁴. El Gran Danés parece ser una raza predispuesta y además se sugiere una mayor predisposición en el macho^{11,41}. En perros solamente se ha descrito la forma inflamatoria que se caracteriza por una rápida progresión de ampollas subepidérmicas que pueden estar inducidas por un traumatismo o el resultado de una piel frágil^{11,34}.

Las lesiones consisten en eritema, placas urticariales eritematosas, vesículas, vesículas hemorrágicas, pústulas y úlceras. Lo más común es que las lesiones comiencen en la cara, la cavidad bucal, el interior del pabellón auricular, la axila y la ingle, presentando una rápida progresión que hace que las lesiones afecten a varias áreas del cuerpo. La cavidad oral siempre está afectada y se produce halitosis en muchas ocasiones debido a la gravedad de la enfermedad (Figura 7A). Muchos de los casos presentan desprendimiento de la piel o ulceraciones en las almohadillas plantares (Figura 7B). Es posible que tras la curación de las lesiones en la piel de los animales se observen cicatrices y alopecia.

A menudo hay signos sistémicos como pirexia, depresión y letargo, y puede observarse anemia y trombocitopenia^{11,34,40}.

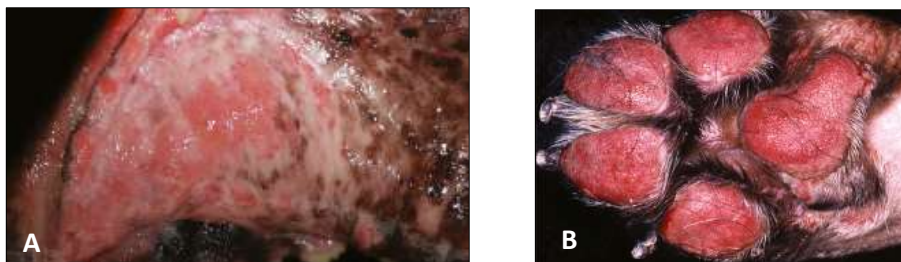


Figura 7. A, Erosiones y ulceraciones orales en un perro con EAA. **B,** Lesiones en las almohadillas de un perro con EAA. (Bizikova, P.; Kinder, K.; Wofford, J. *et al.*: 'Canine Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Retrospective Study of 20 Cases', *Veterinary Dermatology*, 26.6 (2015): 441-450).

Epidermólisis bullosa adquirida de la unión dermoepidérmica: es una nueva variante estudiada en las EASA, únicamente descrita en 5 perros a nivel mundial. Al igual que en los demás casos, los autoanticuerpos que se producen van dirigidos contra la ZMB y al epitelio. El rango de edad en el que se presenta esta dermatopatía en los casos descritos es desde perros jóvenes que tienen menos de 1 año de vida a perros con 8 años de edad. No obstante, hasta la fecha no se ha visto ninguna predisposición en cuanto a raza, sexo o edad. La presentación clínica de los perros se parece a la EBA, pero ninguno de los perros afectados por esta enfermedad era Gran Danés. Todos los animales afectados han presentado úlceras y vesículas con lesiones orales. En algunos casos se han observado lesiones a nivel de las extremidades, así como lesiones nasales o perinasales³⁴.

Enfermedad lineal por inmunoglobulina A (EAL): la EAL, también llamada *Dermatitis bullosa lineal por IgA*, es una enfermedad bullosa autoinmune que se caracteriza por autoanticuerpos contra componentes extracelulares del colágeno XVII que se encuentran en la ZMB y el epitelio^{34,40}. Únicamente se tienen informes de 2 perros afectados por esta enfermedad cuya raza era una hembra cruce de Labrador Retriever de 3 años de edad y un macho Pastor de Brie, castrado, de 4 años³⁴. Parece ser que en esta dermatopatía predominan las lesiones ulcerosas que afectan a la cavidad bucal y las almohadillas plantares. Se observan erosiones y lesiones costrosas, pero no se informan vesículas ni ampollas⁴⁰. Se pueden presentar algunas lesiones cutáneas que afectan a regiones de la piel sometidas a trauma (axilas, ingles, esternón y extremidades)³⁴.

VII.1.2.2.2. Diagnóstico:

La localización de las lesiones nos debe orientar frente a las diferentes posibles enfermedades, ya que, por ejemplo, las mucosas se ven predominantemente afectadas en la MMP, mientras que las áreas de fricción y trauma sugieren EBA⁴¹. No obstante, el diagnóstico inicial se basa en los resultados



clínicos y el examen histopatológico que demuestra vesículas subepidérmicas y por esto es necesario obtener rápidamente biopsias representativas de las lesiones a partir de las ampollas y/o úlceras^{34,39}. Algunas pruebas disponibles para ayudar a determinar la presencia de EASA son los hallazgos histopatológicos, la inmunofluorescencia indirecta de la piel y la inmunotinción del colágeno IV⁴¹.

Muchas de estas enfermedades presentan lesiones microscópicas bastante similares (por ejemplo, vesículas subepidérmicas) con algunas variaciones. En el examen histopatológico de las biopsias de la piel, las muestras a partir de las vesículas que contienen pocas células sugieren MMP o EBA temprana. Por el contrario, las vesículas de PB son ricas en eosinófilos y neutrófilos⁴¹.

Los métodos inmunológicos también son importantes para confirmar el diagnóstico. En el caso del PB los anticuerpos detectados como mayoritarios son IgG y los antígenos a los que van dirigidos no han sido determinados todavía, aunque se ha visto que afectan a múltiples epitopos de la molécula de colágeno NC16A XVII^{40,41,54} (proteína transmembrana importante en el mantenimiento de la vinculación entre los elementos estructurales intracelulares y extracelulares implicados en la adhesión epidérmica²⁰). En el caso del PMM los anticuerpos, compuestos por IgG con C3 en la mayoría de los casos, pero también IgA e IgM^{18,40}, afectan principalmente a las mucosas, atacando a múltiples epitopos de la ZMB, pero principalmente al colágeno XVII⁴¹. No obstante, se ha visto que el suero de los animales afectados también reacciona a la laminina 332³⁴ (proteína de alto peso molecular que forma parte de la lámina basal y que influye en la diferenciación celular, la migración y la adhesión⁵⁰). En cuanto la EBA los autoanticuerpos de unión se unen a la parte inferior de la zona de la membrana basal y reconocen un segmento del colágeno VII^{11,41}. En la epidermolisis ampollar de la unión adquirida los anticuerpos concretamente se dirigen contra la laminina 332³⁴. Por último, tal y como se ha comentado, la EAL se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos contra componentes extracelulares del colágeno XVII^{34,40}.

Diagnóstico diferencial: hay que hacer un diagnóstico diferencial excluyente con las siguientes enfermedades^{33,34}:

PÉNFIGO AMPOLLAR	
Lupus eritematoso sistémico	Necrólisis epidérmica tóxica
Epidermolisis ampollar adquirida	Lupus eritematoso cutáneo
Dermatitis ampollar IgA linear	Reacción medicamentosa
Eritema multiforme	Linfoma epiteliotrópico

Tanto en el caso de la PMM como la EBA su presentación es lo suficientemente diferente de las otras EASAs como para que pueda hacerse un diagnóstico tentativo a partir de las características clínicas.



VII.1.2.2.3. Tratamiento:

Informes en perros sugieren que los casos leves pueden manejarse con éxito mediante la administración de glucocorticoides tópicos o dosis relativamente bajas de glucocorticoides sistémicos, puesto que, incluso sin tratamiento, algunos de los perros pueden tolerar la presencia de lesiones durante muchos años (en el caso del PMM)³⁴. Se han dado a conocer una amplia gama de terapias inmunosupresoras beneficiosas para el tratamiento de estas enfermedades. Así pues, tanto los glucocorticoides sistémicos, como tetraciclina y niacinamida o doxicilina, dapsona y combinaciones con azatioprina o de clorambucilo han sido eficaces en los perros. En los casos que continúan siendo refractarios, las combinaciones de tres o más fármacos pueden ser beneficiosas^{3,34}. Además, sería prudente evitar la exposición directa al sol entre las 8 y las 17 horas, sobre todo en los que tienen mala respuesta al tratamiento³⁴.

Sin embargo, el uso de estas sustancias puede estar asociado con efectos adversos cuando son administradas durante un largo periodo de tiempo y, por otro lado, incluso usando dosis altas a veces estos tratamientos no son efectivos. Es por esto que se ha probado el uso de oclacitinib, ya que se cree que los inhibidores de JAK podrían ser de ayuda en el tratamiento³. Los inhibidores de JAK son un tipo de medicamento que funciona mediante la inhibición de la actividad de una o más de las enzimas quinasas de la familia de quinasas Janus²⁹, que son una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citoquinas y que forman parte de vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión génica³⁵. En los estudios en los que se ha utilizado esta terapia la respuesta ha sido rápida y se asocia a la acción de los inhibidores de JAK, los cuales se caracterizan por producir un bloqueo rápido de las células diana³.

En el caso de la EBA muchos casos son sacrificados, lo cual se podría explicar por la rápida evolución, el compromiso bucal grave y la enfermedad generalizada. No obstante, se ha visto que es posible conseguir el control de las lesiones a partir de combinaciones de glucocorticoides, azatioprina, colchicina y un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Otras modalidades incluyen el tratamiento mediante terapias de pulso con esteroides, ciclosporina y minociclina^{11,34}.

VII.1.2.3. LUPUS ERITEMATOSO (LE)

El Lupus eritematoso (LE) abarca un grupo de enfermedades que incluyen un amplio espectro de síntomas y que comparten un proceso autoinmunitario subyacente similar. Aunque no se conoce la etiología exacta, todas las formas se caracterizan por la formación de complejos antígeno-anticuerpo dirigidos contra antígenos nucleares, depósitos de complejos inmunitarios o ambos³².



VII.1.2.3.1. Clasificación: las enfermedades más frecuentemente descritas en perros que se incluyen dentro de este grupo son las siguientes:

Lupus eritematoso sistémico (LES): se trata de una enfermedad inflamatoria inmunomediada multisistémica poco común en perros en la que los diferentes signos pueden comenzar según diferentes combinaciones y en distintos momentos^{21,25}. Generalmente, la aparición de uno o más signos simultáneos implica un peor pronóstico³⁴. Se caracteriza por la producción de diferentes autoanticuerpos que forman complejos inmunes circulantes y también anticuerpos contra células hematopoyéticas²⁵.

Se ha observado que afecta principalmente a animales adultos con un promedio de 6 años³⁴. Asimismo se ha visto que existe una predisposición racial, apareciendo más frecuentemente casos en el Pastor Alemán, el Collie y en el Pastor de Shetland²⁵. Se discute si existe o no un sesgo sexual, ya que los dos estudios más importantes han demostrado un sesgo masculino y sólo un estudio señaló un sesgo femenino, aunque existen dudas sobre la validez de estos datos³⁴. La etiopatogénesis completa se desconoce; sin embargo, se postula que es un trastorno inmune a consecuencia de influencias genéticas, hormonales y ambientales (luz UV, lupus inducido por medicamentos, agentes infecciosos)²¹.

Al tratarse de una enfermedad multisistémica presenta una gran cantidad de signos clínicos. Los signos dermatológicos aparecen en el 40-50% de los casos y su apariencia es muy variable, siempre con una simetría sorprendente (Figura 8)³⁴. Las lesiones cutáneas pueden incluir erosiones, úlceras, escamas, eritema, alopecia, formación de costras y cicatrices, desde multifocales a difusas. Pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, aunque suele haber una mayor afección de la región de la cara, las orejas y las extremidades distales²⁵. Pueden aparecer lesiones restringidas a las áreas expuestas a la luz sin vello por fotosensibilización. En algunos casos puede producirse ulceración focal de las almohadillas de las patas, lo cual sugiere una vasculitis³⁴.

No obstante, los signos dermatológicos no son los únicos que se observan en esta dermatopatía. También podemos ver enfermedad articular (40-90%); cambios hematológicos como anemia (30-60%), trombocitopenia (10-25%) y leucopenia o leucocitosis (20-30%); glomerulonefritis (50%), estomatitis ulcerativa; serositis (5-10%); anormalidades neurológicas como convulsiones, cambios del comportamiento o evidencia de polineuropatología; y otros signos menos específicos como fiebre (60-90%)^{25,34}.

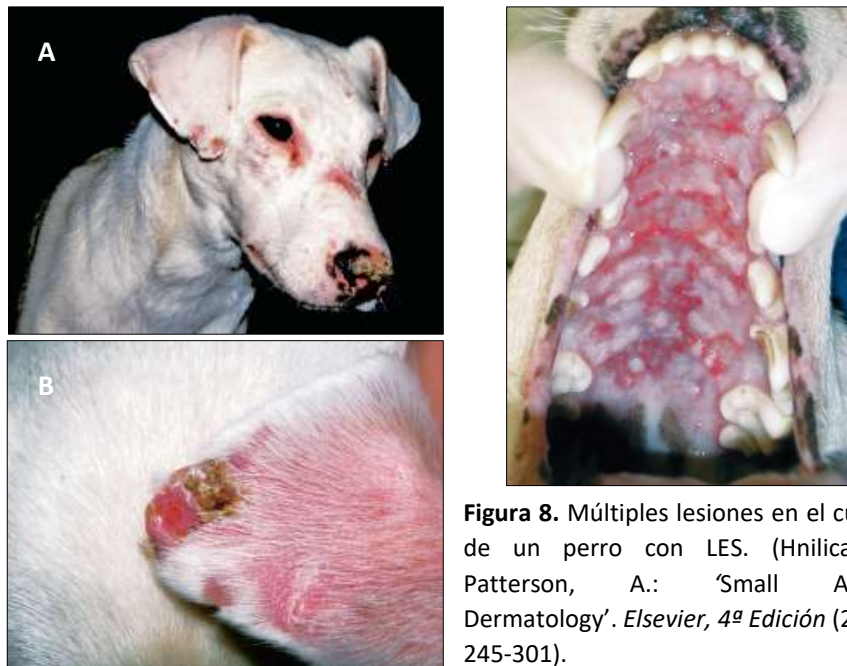


Figura 8. Múltiples lesiones en el cuerpo de un perro con LES. (Hnilica, K.; Patterson, A.: 'Small Animal Dermatology'. Elsevier, 4ª Edición (2013): 245-301).

Lupus eritematoso discoide (LED): el LED constituye una de las enfermedades autoinmunes cutáneas más frecuentes en el canino, tratándose de una enfermedad relativamente benigna en la cual las manifestaciones sistémicas están ausentes. La lesión se forma por debajo del estrato basal, separando la epidermis de la dermis ya que queda totalmente lesionada la unión dermoepidérmica³².

Puede afectar a perros entre los 2,5 y 11 años de edad³², con la mayoría de los perros exhibiendo sus primeras lesiones en la piel a mediados o finales de la edad adulta⁵. Afecta con mayor frecuencia a razas dolicocefalas como el Collie de pelo largo, el Pastor de Shetland, el Husky Siberiano, el Pastor Australiano, el Pastor Alemán y sus cruces, lo que sugiere una predisposición genética, habiéndose reportado predisposición en pastores alemanes³². Así pues, afecta a varias razas de perros y sus cruces, con igual representación de perros machos y hembras⁵. La mayoría de los casos son exacerbados y posiblemente inducidos por la luz UV, por lo que frecuentemente se agravan durante los meses de verano y en climas soleados³⁴.

Los signos clínicos comienzan inicialmente con la despigmentación nasal y pérdida de la arquitectura adoquinada del plano nasal. A medida que la enfermedad avanza, se puede desarrollar eritema, escamas, erosiones, ulceraciones y costras en el plano nasal, con un patrón bilateral simétrico (Figura 9).



Figura 9. Lesiones cutáneas afectando las uniones mucocutáneas en un perro con LED. Presenta hiperpigmentación bilateral simétrica difusa con costras y alopecia parcial en el hocico y áreas perioculares. (Banovic, F.; Linder, K.; Uri, M. *et al.*: 'Clinical and Microscopic Features of Generalized Discoid Lupus Erythematosus in Dogs (10 Cases)', *Veterinary Dermatology*, 27.6 (2016), 488-e131).



Las lesiones van extendiéndose por el hocico y en algunas ocasiones involucran el puente de la nariz, los labios, la zona periocular y la parte interna de los pabellones auriculares. Puede presentar también distribuciones inusuales, como afección de las extremidades distales, almohadillas de las patas y región perianal^{5,34,43}.

Lupus eritematoso cutáneo vesicular (LECV): constituye una patología cutánea inflamatoria y erosiva de etiología desconocida³². El depósito de anticuerpos (IgG) se observa en el citoplasma de los queratinocitos basales y suprabasales, en el endotelio de los vasos sanguíneos y en la mitad de los casos en la unión dermoepidérmica³¹.

Tiende a afectar a perros de mediana edad o más, con un promedio de 5 años, afectando predominantemente al Rough Collie, al Pastor de Shetland y al Border Collie^{7,27}. Además, se caracteriza por una marcada fotosensibilidad y se presenta principalmente en meses de verano³².

Las lesiones cutáneas consisten en erosiones anulares, policíclicas o serpiginosas que se encuentran principalmente en el abdomen ventral, las axilas, la ingle y las partes cóncavas del pabellón auricular (Figura 10). Las membranas mucosas también pueden estar involucradas, pero es menos frecuente^{6,27,31,43}. Aunque obviamente dolorosas, en general las lesiones no son pruriginosas⁴³. Los signos clínicos por lo general, a diferencia de lo que ocurre con el LES, se limitan a la piel³⁴.



Figura 10. Lesiones erosivas alopecicas en el abdomen de un Border Collie con LECV. (Mayanz, B.; Espinosa, N.; Ramón, L.: 'Actualización En Lupus Eritematoso Cutáneo Canino (LECC)-Canine Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update. *Redvet* (2017): 1–21.

Lupus eritematoso cutáneo exfoliativo (LECE): existe evidencia de que los depósitos de inmunoglobulina se localizan en la unión dermoepidérmica y la membrana basal folicular en algunos casos. En las pruebas inmunológicas se detecta la presencia de autoanticuerpos contra el folículo piloso y la membrana basal de las glándulas sebáceas en algunos casos, pero no hay evidencia de actividad de anticuerpos contra la membrana basal de la unión dermoepidérmica³⁴.

Se manifiesta en perros adultos jóvenes entre 6 meses y 33 meses, mostrando una predisposición total hacia el Pointer Alemán de pelo corto. En un estudio genético se identificó un alelo SNP, en el cromosoma 18 que segregaba con esta enfermedad en los perros estudiados. De esta manera se confirmó la naturaleza hereditaria de esta patología^{32,43}.

Clínicamente las lesiones se caracterizan por escamas y alopecia que típicamente comienzan en el hocico, pabellón auricular y tronco dorsal del animal, progresando hasta las extremidades y tronco ventral (Figura 11). La ulceración y formación de costras puede desarrollarse y pueden ser graves⁴³. También puede presentarse linfadenopatía generalizada y pirexia intermitente. Otro rasgo característico son episodios de dolor acompañados con rigidez y/o cojera, no movilización y aullidos de dolor. Aparece trombocitopenia en el 25% de los casos³⁴.



Figura 11. LECE con descamación y alopecia extensa (Olivry, T.; Linder, K.; Banovic, F.: 'Cutaneous Lupus Erythematosus in Dogs: A Comprehensive Review', *BMC Veterinary Research*, 14.1 (2018), 1–18).

Lupus eritematoso mucocutáneo (LEMC): existen observaciones que apoyan la existencia del LEMC como otra variante del lupus eritematoso cutáneo canino. En los estudios realizados se ha visto que existe una predisposición en el Pastor Alemán y que afecta mayormente a perros de edad adulta media, con una mayor representación de hembras. Las erosiones y úlceras predominan en la zona genital/perigenital y zonas anal/perianal, con menor frecuencia en las zonas perioculares, perianales y perinasales⁴⁴.



Figura 12. Extensa erosión/úlceras en la vulva externa, la zona perivulvar y la zona caudal del abdomen (Olivry, T.; Rossi, M.; Banovic, F. *et al.*: 'Mucocutaneous Lupus Erythematosus in Dogs (21 Cases)', *Veterinary Dermatology*, 26.4 (2015), 256-e55).

VII.1.2.3.2. Diagnóstico:

El diagnóstico de estas enfermedades muchas veces no es sencillo. En el caso del LES la variada gama de signos clínicos puede tener una larga lista de posibles causas, es por esto que muchas veces el diagnóstico se realiza por exclusión con el fin de excluir cualquier otra etiología posible³⁴.

En cualquier caso, el diagnóstico inicial se realiza sobre la base de una historia y un examen clínico exhaustivos y se respalda mediante resultados histopatológicos consistentes. La histopatología revela clásicamente una dermatitis de la unión dermoepidérmica con infiltrado abundante que abraza la unión dermoepidérmica y que puede extenderse hasta el infundíbulo de los folículos pilosos. En



ocasiones puede producirse apoptosis de los queratinocitos de las células basales o suprabasales^{5,31,32,34,43}.

La inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica generalmente revela depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal^{5,31,43}. En el caso del LEVC se observa un infiltrado con predominancia de linfocitos que tienden a ser CD8⁺ en la epidermis y CD4⁺ en la dermis^{27,34}.

La medición de las pruebas de los anticuerpos antinucleares (ANA) es parte fundamental en la aproximación diagnóstica del LES, siendo positivos hasta el 95% de los casos²¹. Para los otros tipos de lupus la prueba de ANA es, por lo general, negativa o con bajos títulos, al igual que las pruebas para otros autoanticuerpos circulantes^{5,31,43}. En el caso del LEVC resulta particularmente interesante el hallazgo de anticuerpos anti SSA/Ro o La/SSB (son antígenos asociados con trastornos del tejido conectivo que se utilizan para detectar estas enfermedades²⁶) en los sueros de la mitad de los perros en un estudio que se realizó. Esto podría ser el resultado de la reubicación de antígenos nucleares al citoplasma y a la membrana celular como consecuencia del daño causado por radiación UV^{34,43}.

Diagnóstico diferencial: hay que hacer un diagnóstico diferencial excluyente con las siguientes enfermedades³³:

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDEO	LUPUS ERITEMATOSO VESICULAR CUTÁNEO	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
Pioderma nasal	Pénfigo ampollosa	Enfermedad polisistémica
Demodicosis	Pénfigo vulgar	Reacción a los fármacos
Dermatofitosis	Lupus eritematoso sistémico	Infección por rickettsias
Pénfigo eritematoso	Eritema multiforme	Infecciones
Pénfigo foliáceo	Reacción a los fármacos	Neoplasias
Dermatomiositis	Infección	
Síndrome uveodermatológico	Linfoma epiteliotrófico cutáneo	
Dermatitis nasal solar		
Despigmentación nasal		

VII.1.2.3.3. Tratamiento:

El amplio espectro clínico encontrado en esta enfermedad significa que no hay dos casos iguales y, por lo tanto, el tratamiento debe individualizarse para cada caso.

En todos los casos de lupus los glucocorticoides orales son el pilar fundamental del enfoque, administrándose dosis altas de prednisona o prednisolona inicialmente para controlar el trastorno. En



casos agudos, se administran fármacos citotóxicos en forma concomitante, como azatioprina, clorambucilo o doxicilina^{7,31,34,43}. Muchas veces, los animales presentan una recaída cuando se disminuyen las dosis de estos inmunosupresores^{34,43}.

Se ha visto que el tacrolimus tópico al 0,1% como terapia adyuvante tiene un efecto positivo sobre las lesiones y en algunas ocasiones, como en el caso del LEVC, es preferible frente al uso de tetraciclinas-niacinamidas, ya que la respuesta que se obtiene con estas últimas es lenta y es posible que no contribuya a la resolución de las lesiones^{5,31,34,43}.

Una mejora notable en las lesiones cutáneas de estas enfermedades se consigue con la ciclosporina (inhibidor de la calcineurina) en combinación con otros inmunosupresores, ya que se ha visto que tiene efectos adversos limitados. Es por ello que estas observaciones harían de las ciclosporinas una alternativa terapéutica preferible a la inmunosupresión a largo plazo con glucocorticoides orales, otros fármacos inmunosupresores con mayor potencial de efectos adversos o en aquellos casos refractarios a las doxiciclinas y niacinamidas^{6,7,34,43}.

Por último, evitar la luz solar directa es de importancia obvia, y algunos casos solo se controlan por ese medio⁴³. Se ha propuesto el uso de protectores solares, pero la mayoría de los animales seguramente los lamerán inmediatamente y, por lo tanto, limitarán su efectividad³⁴.

VII.1.2.4. OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Existen otras enfermedades autoinmunes que agrupamos dentro de este último grupo de forma conjunta, ya que realmente existen muy pocos casos y es por esto que no las vemos con frecuencia en la clínica de pequeños animales. Estas otras enfermedades autoinmunes son la Alopecia areata, la Dermatitis pustular de la inmunoglobulina A lineal, la Crioglobulinemia y criofibrinogenemia, la Enfermedad injerto contra huésped y el Síndrome uveodermatológico. Estas patologías se observan en muy pocas razas y existe poca documentación reportada en comparación con las otras enfermedades descritas anteriormente³⁴.

Son diferentes los signos clínicos que se pueden observar en cada una de ellas, aunque siempre hay afección cutánea y para detectarlas podemos usar distintas herramientas diagnósticas. No obstante, en todas ellas las pautas para el tratamiento son similares, ya que son enfermedades que, como en la mayoría de autoinmunes, mejoran mediante la administración de fármacos inmunosupresores sistémicos como los corticoides o en combinación con otros inmunomoduladores³⁴.



VII.II. Estudio retrospectivo de casos clínicos

A lo largo del periodo estudiado, se han atendido en el Servicio de Dermatología 531 casos nuevos, de los cuales solo 8 fueron diagnosticados como procesos autoinmunes. Por lo tanto, las enfermedades autoinmunes representan únicamente un 1,5% de los casos vistos durante estos 18 meses en el Servicio de Dermatología del HVUZ.

De los casos estudiados, la distribución total en función del sexo es de un 100% (n=8) de machos y un 0% (n=0) de hembras. La edad de aparición varía entre los 2 y 11 años, siendo la edad media de presentación de $7 \pm 2,93$ años. Entre las razas observadas podemos ver que no hay ninguna que se repita, sino que los pacientes pertenecen a razas totalmente distintas en cada caso.

La mayoría de los pacientes que acudieron a la clínica presentaban lesiones extendidas por las distintas áreas del cuerpo (n=7; 87,5%), mientras que solo uno de los pacientes presentó lesiones localizadas, delimitadas en la zona de las extremidades (n=1; 12,5%). Se puede observar que en un 75% (n=6) de los casos estaba involucrada la zona de la cabeza, pero, por otro lado, un 62,5% (n=5) de los perros presentaban afectación de las extremidades y en el 50% (n=4) también estaban involucradas otras regiones del cuerpo, como abdomen, prepucio, mucosa anal, etc. El 37,5% (n=3) de los pacientes estudiados presentaban alopecia, generalizada o localizada, aunque las lesiones más frecuentes en todas las visitas eran erosiones, escamas, costras y eritemas, en la mayoría de los cánidos que fueron atendidos en el Hospital. Como ya se ha comentado, la zona facial es una zona que se ve afectada en muchos de los casos y, concretamente, la localización donde se observa que se asientan habitualmente las heridas es en el hocico, ya que es una zona que se ve afectada en el 75% (n=5) de los perros, seguida de los ojos en un 50% (n=4) de los casos y la cavidad oral en un 37,5% (n=3). Los oídos únicamente estaban implicados en uno de los perros visitados (12,5%; n=1). En cuanto a las extremidades se observaron lesiones diversas, destacando que un 37,5% (n=3) de los pacientes presentaban anormalidades en las uñas y que únicamente uno de ellos manifestaba dolor (12,5%; n=1).

En la mayoría de los animales se realizaron las mismas pruebas para poder establecer un diagnóstico: analíticas, raspados, citologías, tricogramas, etc., siendo de vital importancia la realización de la biopsia, pues es la prueba que nos permite conseguir un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos.

Si nos fijamos en los tratamientos prescritos de la tabla resumen de los casos clínicos se puede llegar a la conclusión de que el tratamiento más frecuentemente administrado fueron los corticoides, pues se prescribieron prácticamente en todos los casos que asistieron al HUVZ (87,5%; n=7). No obstante, se recomienda la administración de otros inmunosupresores o la combinación de ellos, el uso de ácidos grasos, protección solar, colirios, baños, etc.

VII.II. Tabla resumen de los casos clínicos

Nº	Sexo	Edad	Raza	Signos clínicos	DD	Pruebas	Diagnóstico	Tratamiento
1	M	10a	Yorkie	Alopecia y erosión en cabeza con desprendimiento de piel. Nudos de pelo en tronco, cara y patas. Eritema en patas. Hilo mucopurulento en párpado inferior. Reacción a pipetas de piretroides.	Leishmania, Pénfigo, Lupus, Atopia, Reacción a drogas y Eritema multiforme.	<u>ELISA leishmania:</u> + <u>Bioquímica:</u> / <u>Biopsia cutánea.</u>	Leishmania y Lupus cutáneo	1mg/kg/d metilprednisolona oral → corticosteroide tópico de prednisolona. Colirio de prednisolona. Baños con clorhexidina. Glucantime y Alopurinol (Leishmania).
2	M	8a	Sharpei	Pápulas en zona interdigital y dorsal de las extremidades, prepucio y pene, hocico, alrededor de la trufa y borde de párpados. Costras en toda la trufa.	Pénfigo, Lupus y Leishmania.	<u>ELISA leishmania:</u> - <u>Impronta:</u> células acantolíticas y hematíes. <u>Biopsia:</u> dermatitis hiperplásica, pustulación subcorneal y acantólisis.	Pénfigo foliáceo	1,5 mg/kg/d metilprednisolona (si no controla → combinar con azatioprina 50 mg a días alternos). Control bioquímico – hematológico cada 3 m. Ácidos grasos omega 3-6. Loción protectora solar y evitar exposición.
3	M	11a	Fox Terrier	Uñas largas, deformes y con dolor. Rodetes con escamas, eritema y dolor. Almohadillas con escamas, placas eritematosas y puntiforme amarillento.	Pododermatitis alérgica, Onicodistrofia lupoide y Pénfigo.	<u>Raspados y citología superficie:</u> / <u>Leishmania:</u> - <u>Biopsia cutánea.</u>	Pénfigo	Perro diabético (no corticoides sistémicos ni azatioprina) → Mometasona 0,1% a días alternos. Ácidos grasos.
4	M	4a	Perro de aguas	Uñas con consistencia y forma anormal, fracturadas y aspecto reseco.	Oncodistrofia lupoide, Pénfigo, Leishmaniosis, Alergia alimentaria y Dermatitis atópica.	<u>Raspados, citología superficie y tricograma de pelos:</u> /	Onicodistrofia lupoide	1ª opción: dieta de eliminación hidrolizado de soja + corticoide tópico 4s → no mejora. 2ª opción: niacinamida + doxiciclina + pentoxifilina + omega3 → mejora pero tiene altibajos → se complementa con diproderm.
5	M	7a	Podenco	Alopecia, escamas y costras en la zona facial, cuello y extremidades. Uñas muy largas.	Leishmania, Dermatitis, Vasculopatía, Sarna sarcóptica, Síndrome hepatocutáneo, Pénfigo foliáceo, Demodicosis y Linfoma cutáneo epiteliotropo.	<u>Raspado, citología y tricograma:</u> / <u>Cultivo DTM:</u> + (<i>T. mentagraphytes</i>).	-	Itraconazol a días alternos 4s → no mejora. Se realiza <u>Biopsia:</u> dermatitis pustular subcorneal con neutrófilos y acantocitos → pénfigo foliáceo → azatioprina combinada con prednisolona.
6	M	2a	Akita	Uveítis y PIO elevada. Lesiones depigmentadas en trufa y comisuras labiales. Escamas en tronco.	Síndrome uveodermatológico, Lupus cutáneo, Leishmaniosis y Adenitis sebácea.	<u>Raspados, tricograma, citología superficie:</u> / <u>Biopsia:</u> dermatitis granulomatosa de interfase con macrófagos e incontinencia pigmentaria intensa.	Síndrome uveodermatológico	30 mg cortisona/12 h (reducir dosis). 50 mg azatioprina cada 2d. Pred-forte colirio.
7	M	7a	Cocker	Eritema generalizado (agudo en zona abdominal). Erosiones y úlceras en mucosa bucal, comisuras labiales y mucosa anal.	Pénfigo medicamentoso y Reacción a drogas.	<u>Citología superficie:</u> / <u>Ensayo terapéutico</u> (biopsia si no responde).	Reacción medicamentosa	Retirar el antibiótico.
8	M	7a	Husky	Alopecia generalizada. Eritema oral, perilabial, belfos, mentón, hocico y abdomen. Erosiones en paladar y glotis. Trufa depigmentada. Oídos eritematosos, escoriaciones, costras y secreción purulenta.	Reacción a drogas, Pénfigo, Lupus cutáneo, Eritema multiforme.	<u>Raspado, tricograma y citología superficie:</u> / <u>Hisopo auricular:</u> neutrófilos y bacterias. <u>Biopsia:</u> dermatitis unión dermoepidérmica y apoptosis de queratinocitos en epidermis con satelitosis de linfocitos.	Eritema multiforme y/o reacción a drogas	Retirar antibiótico. Hospitalizar y terapia soporte si empeora. 0,5 mg/kg/12h metilprednisolona durante 1s.



VII. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio retrospectivo de casos clínicos fue analizar las razas principalmente afectadas, valorar la predisposición por raza y edad, así como los tratamientos más frecuentemente utilizados para su resolución. Cabe destacar que, tal y como ha quedado demostrado en la tabla resumen de los casos clínicos, son unas enfermedades que muy raramente se ven en la clínica de pequeños animales, puesto que, en los últimos 18 meses analizados únicamente se han registrado 8 casos en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Zaragoza y, asimismo, los porcentajes de informes descritos en la literatura son muy bajos comparado con otras enfermedades cutáneas en los perros.

Debido a la poca incidencia de casos del HVUZ, se puede observar que no hay ninguna raza cuya incidencia predomine por encima de las demás y, asimismo, ninguna de ellas es citada en la literatura como raza predisponente, a excepción del caso nº6 que se corresponde a un Akita, raza que tiene predisposición por el Síndrome uveodermatológico¹³. La edad de presentación, tal y como se ha visto, varía entre 2 y 11 años, siendo la media entorno a los 7 años, dato que coincide con la bibliografía consultada, donde se describe una mayor frecuencia de aparición de dermatosis autoinmunes en perros de mediana edad o de edad avanzada^{5,7,27,34,40,41,42,44}. No se han encontrado datos bibliográficos en relación a la prevalencia según el sexo del animal, aunque en el estudio realizado en el HVUZ todos los pacientes afectados son machos. Como se ha indicado en la revisión bibliográfica, las enfermedades autoinmunes cutáneas pueden aparecer o agravarse con componentes infecciosos, por la exposición UV o por la reacción a drogas^{10,12,21,23,25,32,34,38,41,50,51}. Respecto a este hecho, en dos de los casos visitados, en el tratamiento se les ha recomendado retirar los antibióticos que se les estaba administrando a los animales previamente ya que se han diagnosticado como los inductores de las lesiones y en otro de los casos se recomienda evitar la exposición solar para no agravar el cuadro.

En cuanto a los signos clínicos observados en los pacientes afectados, estos coinciden con los vistos en la literatura, así como las localizaciones en las que se encuentran dichas heridas, puesto que, por ejemplo, las lesiones en el plano nasal, las orejas y las almohadillas son únicas y características de las dermopatías autoinmunitarias^{5,22,34,38,40,43,49}. Por otro lado, la prueba más ampliamente usada para poder realizar un diagnóstico definitivo ha sido la biopsia cutánea, la cual se define como una prueba de vital importancia en la bibliografía revisada para este tipo de enfermedades^{34,39}. Esta prueba nos es de gran ayuda, ya que nos permite determinar la localización exacta de las lesiones en el plano cutáneo y así poder clasificar estas patologías.

Diferente tipo de medicación está prescrita a lo largo de toda la literatura y artículos científicos como se ha podido comprobar en la revisión bibliográfica. Es importante remarcar que en la revisión



bibliográfica se ha estudiado la aparición, el diagnóstico y el tratamiento de las dermatosis autoinmunes como única patología presente en el animal, aunque en la mayoría de los cánidos que han acudido en los últimos dos años en el Hospital estas patologías han ido acompañadas de otros procesos complicantes y, por esto, el tratamiento no solamente está dirigido a la curación de las enfermedades autoinmunes.

En el HVUZ se ha utilizado, como base para los tratamientos, la administración de corticoides sistémicos (como prednisona, prednisolona o metilprednisolona)^{7,13,22,31,34,38,43}. Estos son los tratamientos más frecuentemente descritos en la bibliografía para conseguir la remisión completa de estas enfermedades. Sin embargo, también se ha destacado que en muchas ocasiones un uso de estos inmunosupresores a dosis elevadas puede acarrear peligrosos efectos adversos en los animales^{13,34,38} y, es por esto, que con relativa frecuencia se recomienda la combinación de estos corticoides con otros fármacos inmunosupresores, como es la azatioprina, clorambucilo, tetariclinas y niacinamidas, entre otras, para así intentar reducir la posible aparición de estos efectos adversos^{3,7,11,30,31,34,38,43}. Además, es muy importante, tal y como se cita en la bibliografía y al igual que se realiza en la clínica del Hospital, reducir paulatinamente las dosis de estos fármacos hasta conseguir retirarlos completamente o bien conseguir una pauta a días alternos^{13,34,38}.

Por otro lado, en tres casos también se ha recetado la administración de omega3-6 que son ácidos grasos esenciales, que pueden contribuir a mejorar los resultados del tratamiento inmunomodulador. Por último, en uno de los casos también se recomienda loción protectora y evitar la exposición a la luz solar, práctica muy recomendada y descrita en muchos de los artículos científicos, puesto que se ha estudiado que la luz UV tiene un efecto agravante frente estas patologías autoinmunes e, incluso, puede inducir su aparición, al igual que la reacción a determinados fármacos^{34,43}.

VIII. CONCLUSIONES

Del análisis de la información obtenida a partir de la revisión bibliográfica y de los casos clínicos estudiados consideramos que es importante resaltar las siguientes conclusiones:

- 1) Las dermatosis autoinmunes se producen como consecuencia de la producción de autoanticuerpos que atacan a las estructuras de la epidermis de la zona de la unión dermoepidérmica, favoreciendo la separación de la epidermis de la dermis superficial y, por esto, las lesiones que más habitualmente se observan en estas enfermedades son pápulas, pústulas, vesículas y bullas.



- 2) Se trata de unas enfermedades muy poco frecuentes, ya que representan un pequeño porcentaje (<1,5%) de todas las dermatopatías que se presentan en la clínica diaria de pequeños animales.
- 3) Este grupo de enfermedades afecta principalmente a perros de mediana edad y, aunque todavía en muchas de ellas no se puede hablar de una clara predisposición racial debido a la baja proporción de casos vistos en la literatura, las razas que más habitualmente parecen estar predispuestas son el Pastor Alemán y perros de la familia de los Collies.
- 4) Parece que ciertos componentes infecciosos, la reacción a fármacos y la luz ultravioleta pueden inducir e impedir su adecuado control.
- 5) Debe establecerse un listado de diagnósticos diferenciales con otras enfermedades, ya que se presentan bajo patrones clínicos muy comunes a otros procesos muy frecuentes.
- 6) El diagnóstico presuntivo se puede hacer en base al tipo de lesiones y su distribución, pero para el diagnóstico definitivo se requiere el estudio histopatológico o de una biopsia cutánea.
- 7) En cuanto al tratamiento, este debe ser individualizado para cada caso. Se realiza mediante glucocorticoides a dosis inmunosupresoras solos o combinados con azatioprina u otros inmunomoduladores. Además de medidas de protección y prevención como evitar uso de drogas inductoras y fotoprotección.

IX. CONCLUSIONS

With the analysis of the information obtained from the bibliographic review and from the clinic cases we consider important the following conclusions:

- 1) Autoimmune dermatoses occur as a result of the autoantibodies production that attack the epidermis structures of the dermo-epidermal junction area, favouring the separation of the epidermis from the superficial dermis and, therefore, the lesions observed commonly are papules, pustules, vesicles and bullae.
- 2) These are a very rare diseases and represent a small percentage of all the dermatopathies (<1,5%) that are presented in the daily small animal's clinic.
- 3) This group of diseases affect dogs of medium age. Due to the low proportion of cases seen in the literature we can not talk about racial predisposition, but some races that seem to be predisposed are the German shepherd dog and dogs of Collies family.
- 4) It seems that certain infectious components, the reaction to drugs and ultraviolet light, can induce their appearance and prevent their correct control.



- 5) It is very important to establish a differential diagnosis with other diseases, because they appear under clinical patterns very common to other processes.
- 6) Presumptive diagnosis can be made based on the type of lesions and their distribution, but a definitive diagnosis requires a histopathological study or a skin biopsy.
- 7) The treatment must be individualized for each case. It consists on the administration of glucocorticoids at immunosuppressive doses, alone or in combination with azathioprine or other immunomodulators. In addition, we can use protection and prevention measures such as avoiding the use of inducing drugs and photoprotection.

X. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido aprender en muchos aspectos. En primer lugar, he podido profundizar en el campo de la dermatología, que es una especialidad que despierta especial interés en mí desde hace tiempo, sobre todo, todo aquello relacionado con las enfermedades autoinmunes. Así pues, he podido ampliar mis conocimientos sobre un conjunto de patologías que, aunque no es muy frecuente verlas en la clínica diaria de pequeños animales, me llaman especialmente la atención y todavía se desconocen muchos aspectos sobre ellas. Por otro lado, he aprendido a realizar la búsqueda de información científica y académica, teniendo en cuenta que la información se actualiza a medida que va transcurriendo el tiempo, refutando estudios previos. Además, cabe destacar que la mayoría de los artículos están en inglés, lo cual te obliga a dominar una lengua que es totalmente necesaria para mantenerse actualizado en el ámbito laboral y científico.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ackermann, B.; Martin-Reay, D.; Scothland, E. et al.:** *"The infundibulum is epidermal, not follicular"*. Dermatopathology: practical & conceptual; 2001: 396-398.
2. **Addobbati, C.; Brandão, L.; Guimarães, R. et al.:** *"FYB gene polymorphisms are associated with susceptibility for systemic lupus erythematosus (SLE)"*. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; 2013; 74(8): 1009–14.
3. **Aymeric, E.; Bensignor, E.:** *"A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib"*. Veterinary Dermatology; 2017; 28(5): 123–512.
4. **Banks, W.:** *"Applied Veterinary Histology"*. Mosby Year Book; 1993; 3.
5. **Banovic, F.; Linder, K.; Uri, M. et al.:** *"Clinical and microscopic features of generalized discoid lupus erythematosus in dogs (10 cases)"*. Veterinary Dermatology; 2016; 27(6): 488-e131.



6. **Banovic, F.; Olivry, T.; Linder, K.:** “Ciclosporin therapy for canine generalized discoid lupus erythematosus refractory to doxycycline and niacinamide”. *Veterinary Dermatology*; 2014; 25(5): 483-e79.
7. **Banovic, F.; Robson, D.; Linek, M. et al.:** “Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus”. *Veterinary Dermatology*; 2017; 28(5): 115–493.
8. **Bharti, R.; Lazova R.:** “Pemphigus erythematosus”. (Last update: 1 June 2005). <http://www.emedicine.com/DERM/topic317.htm>.
9. **Bizikova, P.; Dean, G.; Hashimoto, T. et al.:** “Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus”. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Elsevier B.V.; 2012; 149(3–4): 197–207.
10. **Bizikova, P.; Linder, K.; Olivry, T.:** “Fipronil-amitraz-S-methoprene-triggered pemphigus foliaceus in 21 dogs: Clinical, histological and immunological characteristics”. *Veterinary Dermatology*; 2014; 25(2).
11. **Bizikova, P.; Linder, K.; Wofford, J. et al.:** “Canine epidermolysis bullosa acquisita: A retrospective study of 20 cases”. *Veterinary Dermatology*; 2015; 26(6).
12. **Bizikova, P.; Moriello, K.; Linder, K. et al.:** “Dinotefuran/ pyriproxyfen/ permethrin pemphigus-like drug reaction in three dogs”. *Veterinary Dermatology*; 2015; 26(3): 206-e46.
13. **Bizikova, P.; Olivry, T.:** “Oral glucocorticoid pulse therapy for induction of treatment of canine pemphigus foliaceus - a comparative study”. *Veterinary Dermatology*; 2015; 26(5): 354-e77.
14. **Bizikova, P.; Olivry, T.; Mamo, L. et al.:** “Serum autoantibody profiles of IgA, IgE and IgM in canine pemphigus foliaceus”. *Veterinary Dermatology*; 2014; 25(5): 471-e75.
15. **Cervini, B.; Tosi, V.; Kim, S. et al.:** “Pénfigo paraneoplásico/Síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico. Presentación de dos casos en la edad infantil”. *Actas Dermosifiliográficas*; 2010; 101(10): 879–86.
16. **De Bruin, A.; Muller, E.; Wyder, M. et al.:** “Periplakin and envoplakin are target antigens in canine and human paraneoplastic pemphigus”. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 1999; 40(51): 682–5.
17. **Dellman, D.:** “Histología Veterinaria”. Acribia; 1993; 2.
18. **Discepoli, N.; Martínez, B.:** “Enfermedad de la mucosa oral : Penfigoide de las membranas mucosas”. *Avances en Odontoestomatología*; 2009; 25(2): 59–66.”
19. **Favrot, C.; Dunston, S.; Paradis, M. et al.:** “Isotype determination of circulating autoantibodies in canine autoimmune subepidermal blistering dermatosis”. *Veterinary Dermatology*. 2003; 14(1): 23–30.
20. **Franzke, C.; Bruckner, P.; Bruckner-Tudermal, L.:** “Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology”. *J. Biol. Chem.*; 2012; 280: 4005-4008.
21. **Frávega, R.; Illanes, J.:** “Lupus eritematoso sistémico en perros. Estudio de 5 casos – Sistemic lupus erythematosus in dogs. Study of 5 cases”. *Hospitales veterinarios*; 2012; 4(4): 95–102.
22. **Gonsalves-Hubers, T.:** “Pemphigus erythematosus in a chow chow”. *Canadian Veterinary Journal*; 2005; 46(10): 925–7.



23. **González, J.; Sagredo, P.; Fraile, C. et al.:** “Pénfigo vulgar en un perro”. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa)*; 1996; 16(1): 45-50.
24. **Halliwell, R.; Gorman, N.:** “Autoimmune and other immune-mediated skin diseases”. *Veterinary clinical immunology*; 1989; 285-307.
25. **Hnilica, K.; Patterson, A.:** *Autoimmune and Immune-mediated Skin Disorders* en “*Small Animal Dermatology-A Colour Atlas and Therapeutic Guide*”. Saunders; 2017; 4.
26. **Hogrefe, R.:** “Evaluación de un ensayo de inmunoblot de línea para la detección de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles. J
27. **Jackson, H.; Olivry, T.; Berget, F. et al.:** “Immunopathology of vesicular cutaneous lupus erythematosus in the rough collie and Shetland sheepdog: A canine homologue of subacute cutaneous lupus erythematosus in humans”. *Veterinary Dermatology*. 2004; 15(4): 230–9.
28. **Joly, P.; Litrowski, N.:** “Pemphigus group (*vulgaris*, *vegetans*, *foliaceus*, *herpetiformis*, *brasiliensis*)”. *Clinics in Dermatology*. Elsevier Inc.; 2011; 29(4): 432–6.
29. **Kontizias, A.; Kotlyar, A.; Laurence, A. et al.:** “Jak inhibitors: a new class of kinases inhibitors in cancer and autoimmune”. *Current Option in Pharmacology*; 2012; 12(4): 464-70.
30. **Lee, S.; Kim, S.:** “Paraneoplastic pemphigus”. *Dermatologica Sinica*. Taiwanese Dermatological Association, Taipei, ROC; 2010; 28(1): 1–14.
31. **Lehner, G.; Linek, M.:** “A case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a Border collie successfully treated with topical tacrolimus and nicotinamide-tetracycline”. *Veterinary Dermatology*; 2013; 24(6).
32. **Mayanz, B.; Espinosa, N.; Ramón, L.:** “Actualización en lupus eritematoso cutáneo canino (LECC)-Canine cutaneous lupus erythematosus : an update. *Redvet*; 2017; 18(10): 1–21.
33. **Medleau, L.; Hnilica, K.:** *Dermatopatías autoinmunitarias e inmunomediadas* en “*Dermatología de pequeños animales-Atlas en color y guía terapéutica*”. Elsevier, 2ª Edición; 2007; 189-227.
34. **Miller; Griffin; Campbell:** *Autoimmune and Immune-mediated Dermatoses* en “*Muller and Kirk’s Small Animal Dermatology*”. Inter-Médica, 6ª Edición; 2012; 432-500.
35. **Nelson, D.; Cox, M.:** “*Principles of Biochemistry*”. Ed. Lehninger; 2005; 4.
36. **Nesbitt, G.; Ackerman, L.:** “*Dermatología Canina y Felina: diagnóstico y tratamiento*”. Intermédica; 2001.
37. **Nishifuji, K.; Olivry, T.; Ishii, K. et al.:** “IgG autoantibodies directed against desmoglein 3 cause dissociation of keratinocytes in canine pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus”. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2007; 117(3–4): 209–21.
38. **Olivry, T.:** “A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - Superficial pemphigus”. *Veterinary Dermatology*. 2006; 17(5): 291–305.
39. **Olivry, T.:** “An autoimmune subepidermal blistering skin disease in a dog? The odds are that it is not bullous pemphigoid”. *Veterinary Dermatology*. 2014; 25(4): 316–8.
40. **Olivry, T.; Chan, L.:** “Autoimmune blistering dermatoses in domestic animals”. *Clinics in Dermatology*; 2001; 19(6): 750–60.



41. **Olivry, T.; Jackson, H.:** "Diagnosing new autoimmune blistering skin diseases of dogs and cats". Clinical Techniques in Small Animal Practice; 2001; 16(4): 225–9.
42. **Olivry, T.; Linder, K.:** "Dermatoses affecting desmosomes in animals: A mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. Veterinary Dermatology. 2009; 20(5–6): 313–26.
43. **Olivry, T.; Linder, K.; Banovic, F.:** "Cutaneous lupus erythematosus in dogs: A comprehensive review". BMC Veterinary Research; 2018; 14(1): 1–18.
44. **Olivry, T.; Rossi, M.; Banovic, F.; Linder, K.:** "Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases)". Veterinary Dermatology; 2015; 26(4): 256-e55.
45. **Parker, H.; Kim, LV.; Sutter, NB. et al.:** "Genetic structure of the purebred domestic dog". Science; 2004; 304: 1160-4.
46. **Reece, J.; Campbell, N.:** "Biology". Pearson/Benjamin-Cummings; 2005; 7.
47. **Ruocco, V.; Ruocco, E.; Caccavale, S. et al.:** "Pemphigus vegetans of the Folds (Intertriginous Areas)". Clinics in Dermatology; Elsevier B.V.; 2015; 33(4): 471–6.
48. **Sánchez, J.; García A.:** "Pénfigo". Actas Dermo-Sifiliográficas; 2005; 96: 329-56.
49. **Scott, D.; Walton, D.; Slater, M. et al.:** "Immune-mediated dermatoses in domestic animals: ten years after-Part I". Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian; 1987; 9: 424-35.
50. **Sung, H.; Yoon, I.; Kim, J.:** "Putative contact ketoconazole shampoo-triggered pemphigus foliaceus in a dog". Canadian Veterinary Journal. 2017; 58(9): 914–8.
51. **Tater, K.; Olivry, T.:** "Pénfigo foliáceo en el perro y el gato: aumentando las probabilidades de un resultado exitoso". Veterinary Medicine; 2010; 4: 1–52.
52. **Vaughan, D.; Clay-Hodgin, E.; Hosgood, G. et al.:** "Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: A retrospective evaluation of 40 dogs". Veterinary Dermatology; 2010; 21(2): 166–74.
53. **Virga, V.:** "Behavioural dermatology". Veterinary Clinic of Small Animals; 2003.
54. **Xu, L.; O'Toole, E.; Olivry, T. et al.:** "Molecular cloning of canine bullous pemphigoid antigen 2 cDNA and immunomapping of NC16A domain by canine bullous pemphigoid autoantibodies". Biochimica et Biophysica Acta; 2000; 1500(1): 97–107.
55. **Yager, J.; Scott, D.:** "The skin and appendages". Academic Press; 1993; 4.
56. **Young, B.; Heath, J.:** "Weather's-Histología funcional". Curchill livingstone; 2004.