



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Dermatopatías Autoinmunes Caninas: Complejo Pénfigo

Canine Autoimmune Skin Diseases: Pemphigus Complex

Autor/es

Lucía Ariño Aguilar

Director/es

M.ª Teresa Verde Arribas

Facultad de Veterinaria

2021-2022

Índice:

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1. Estructura de la piel y fisiología.....	4
3. Justificación y objetivos.....	7
4. Metodología.....	8
4.1. Estudio bibliográfico.....	8
Buscadores	
Palabras clave	
4.2. Estudio retrospectivo de casos clínicos.....	8
5. Resultados de la revisión bibliográfica.....	8
5.1. Enfermedades autoinmunes de la piel.....	8
5.2. Complejo pénfigo: clasificación, patogenia, diagnóstico y tratamiento.....	9
6. Resultados y discusión del estudio retrospectivo de los casos clínicos.....	34
7. Conclusiones.....	36
8. Valoración personal.....	37
9. Bibliografía.....	38

1. Resumen

En este trabajo nos hemos planteado analizar los conocimientos más recientes del complejo pénfigo en los perros, uno de los grupos de enfermedades mucocutáneas autoinmunes caninas más importantes. Estudiaremos la patogenia, los signos clínicos y los métodos de diagnóstico de cada tipo de pénfigo: foliáceo, vulgaris, vegetans, eritematoso, pustular panepidérmico, inducido por drogas y paraneoplásico.

La primera parte de la memoria consta de una revisión bibliográfica del complejo pénfigo y la segunda parte es un estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de enfermedades del complejo pénfigo atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ) a lo largo de un año (1 junio 2021 a 31 mayo 2022).

El complejo pénfigo es un grupo de enfermedades autoinmunes que cursan con la aparición de lesiones de tipo vesículo-pustular y erosivo, debido a que se producen perdidas de continuidad entre las células epidérmicas, consecuencia del ataque inmunomediado a las zonas de unión de los queratinocitos que conforman los estratos de la epidermis. El pénfigo foliáceo es el más común, mientras que el pénfigo vulgaris el más grave.

Gracias a distintas técnicas de diagnóstico, podemos identificar a qué tipo de pénfigo nos enfrentamos, considerándose prueba diagnóstica de elección el estudio histopatológico de las biopsias cutáneas.

El tratamiento se basa principalmente en una terapia inmunosupresora con corticosteroides, que puede ir acompañada o no de otros medicamentos como azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, tetraciclina-nicotinamida o JAKinibs.

Abstract

In this paper we have done a review about the latest knowledge of the pemphigus complex in dogs, one of the most important groups of canine mucocutaneous autoimmune diseases. We will study the pathogenesis, clinical signs and diagnostic methods of each type of pemphigus: foliaceous, vulgaris, vegetans, erythematous, panepidermal pustular, drug-induced and paraneoplastic.

The first part of the report consists of a review of the pemphigus complex and the second part is a retrospective study of the cases diagnosed with pemphigus complex diseases seen at the Dermatology Service of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza (HVUZ) over a period of one year (from June 1, 2021 to May 31, 2022).

Pemphigus complex is a group of autoimmune diseases that cause vesicular-pustular and erosive lesions due to loss of continuity between epidermal cells as a result of an immune-mediated attack on the keratinocyte junction zones that make up the layers of the epidermis. Pemphigus foliaceous is the most common, while pemphigus vulgaris is the most serious one.

Thanks to different diagnostic techniques, we can identify which type of pemphigus we are dealing with, considering the histopathological study of skin biopsies as the diagnostic test of choice.

Treatment is mainly based on immunosuppressive therapy with corticosteroids, which may or may not be associated with other drugs such as azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, tetracycline-nicotinamide or JAKinibs.

2. Introducción

Una parte muy importante de los problemas dermatológicos caninos son consecuencia de respuestas anómalas del sistema inmune, bien por mecanismos de reactividad inespecífica, hipersensibilidad o fenómenos de autoinmunidad.

Las enfermedades autoinmunes son procesos poco frecuentes en comparación con otras patologías caninas. Se producen cuando el sistema inmune no reconoce elementos propios y produce una respuesta inmunitaria a través de anticuerpos y linfocitos activados contra las estructuras o funciones normales de la piel, generando lesiones. De entre todas las dermatitis autoinmunes caninas, las incluidas en el complejo pénfico son las más importantes.

Dado que se trata de un grupo de enfermedades de reciente reconocimiento, su patogenia, sus características y clasificación están en continua revisión en base a los conocimientos que se tienen en la especie humana.

El diagnóstico precoz de estas enfermedades permite un mejor manejo terapéutico y un mejor pronóstico, relevante en estos casos debido a que la mayoría de los animales que padecen este tipo de enfermedades necesitarán un tratamiento crónico.

2.1. Estructura de la piel y fisiología

La piel es el órgano de mayor tamaño del organismo y lleva a cabo funciones muy importantes a través de mecanismos fisiológicos complejos. El conocimiento de la estructura y de las funciones de la piel facilita la comprensión de los mecanismos asociados a las enfermedades cutáneas.

La principal función de la piel es actuar como barrera entre el medio interno y el externo, impidiendo la pérdida de agua, electrolitos y macromoléculas dando lugar a un sistema interno estable y lleva a cabo una protección mecánica frente a agentes externos físicos, químicos o biológicos. Además, tiene otras funciones importantes como la termorregulación, almacenamiento, movimiento, percepción sensorial, pigmentación, secreción, excreción, producción de vitamina D, producción de anejos, indicador de otras enfermedades internas, acción antibacteriana y antifúngica y, por último, inmunorregulación (Yotti, 2021a).

La estructura de la piel se divide en tres capas (Figura 1): la epidermis, la dermis y la hipodermis.

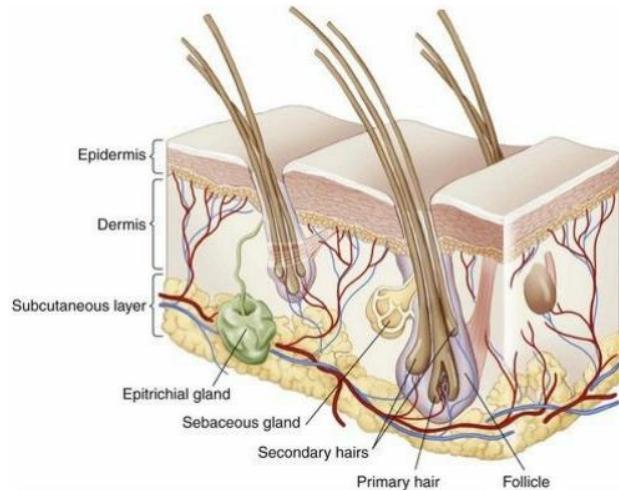


Figura 1. Anatomía microscópica de la piel (Miller et al., 2013).

Nos vamos a centrar sobre todo en la explicación de la epidermis, ya que es donde tienen lugar los mecanismos del complejo pénfigo. La **epidermis** es la capa más externa, está compuesta por varios tipos celulares de los cuales la gran mayoría son queratinocitos (85%), el resto son las células de Langerhans, las células de Merkel y los melanocitos. Se divide a su vez en diferentes estratos anatómicos: estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso, estrato lúcido y estrato córneo (Figura 2).

- **Estrato basal:** formado por una única capa de células cilíndricas o cúbicas, adherida firmemente a la membrana basal, separando la epidermis de la dermis. Las células que la componen son los queratinocitos, algunos melanocitos y células de Merkel. Estos queratinocitos son células polarizadas que reposan sobre la membrana basal o unión dermoepidérmica, a la cual se unen mediante hemidesmosomas, los cuales son complejos moleculares donde encontramos las glicoproteínas integrinas $\alpha 6\beta 4$. Los queratinocitos se hallan en continua división mitótica y van trasladándose hacia arriba para reemplazar a las células epidérmicas superiores. Los recién formados transitan a lo largo de la epidermis desde el estrato basal hasta ser eliminados como células muertas desprovistas de núcleo en las capas más superficiales (queratinización). Algunas poblaciones solamente sirven para anclar la epidermis, pero otras cumplen una función proliferativa y reparadora, estas últimas son las células madre.

- **Estrato espinoso:** formado por una o dos capas de células en las zonas provistas de pelo. Las células que la componen son queratinocitos de aspecto poliédrico o cuboide, de mayor tamaño y con un citoplasma eosinófilo o basófilo donde se visualizan uno o dos nucleolos. Estos queratinocitos están interconectados entre sí mediante uniones llamadas desmosomas, las cuales se disponen de modo radial y tienen aspecto de espinas. Sintetizan cuerpos lamelares que contienen glicoproteínas, glicolípidos, fosfolípidos y esteroles que realizan la función del efecto barrera de la epidermis.
- **Estrato granuloso:** formado por una o dos capas de células aplanadas con gran cantidad de gránulos de queratohialina en su citoplasma.
- **Estrato lúcido:** capa fina y compacta de células muertas totalmente queratinizadas. Sólo está presente en las almohadillas plantares y en menor medida en el plano nasal. Es un estrato de transición entre el granuloso y el córneo.
- **Estrato córneo:** capa más externa de la epidermis. Formada por multitud de capas de células aplanadas cornificadas y de aspecto eosinófilo, que se conocen como corneocitos, los cuales desempeñan un importante papel en la función protectora de la piel.

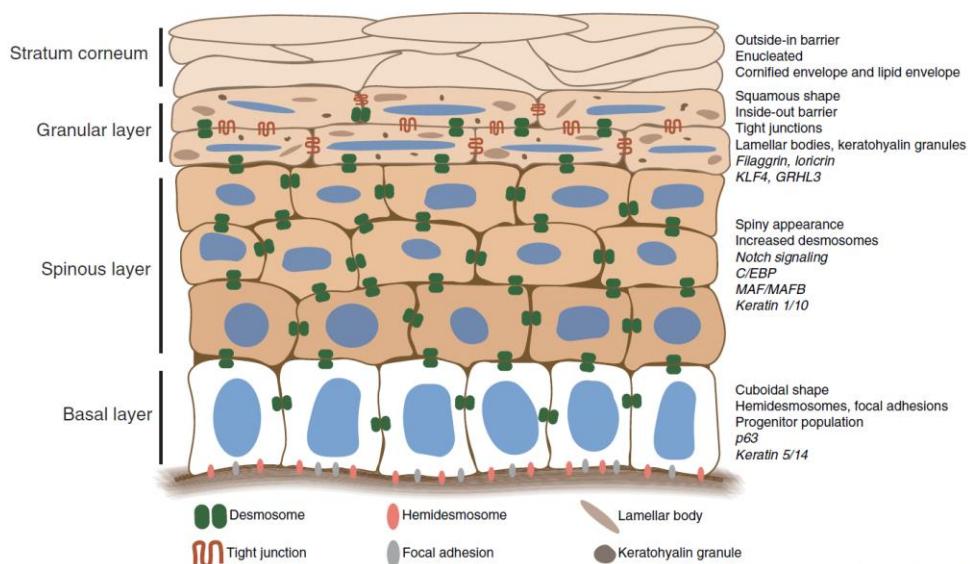


Figura 2. Estratos anatómicos de la epidermis (Moreci y Lechler, 2020)

La zona de separación entre la epidermis y la dermis es la zona de membrana basal. Se divide en cuatro zonas en sentido descendente: membrana plasmática de las células basales (hemidesmosomas), lámina lúcida o rara (en contacto con la cara basal de la epidermis), lámina densa y sublámina densa o lámina fibroreticularis.

Las principales funciones de la zona de membrana basal son: adhesión de la dermis y la epidermis, mantenimiento de la capacidad proliferativa de la epidermis, mantenimiento de la estructura tisular y la barrera física, como armazón estructural durante la regeneración tisular y filtración y regulación del paso de moléculas entre la epidermis y la dermis.

La **dermis** es la capa de la piel que forma parte del tejido conectivo, está compuesta por un sistema de fibras insolubles (colágeno y elastina) que aportan resistencia y por polímeros solubles (proteoglicanos e hialuronanos) que aportan plasticidad. También está formada por sustancia fundamental y células, de las cuales las más abundantes son los fibroblastos que sintetizan la matriz dérmica extracelular. La dermis en perros y gatos se divide en dermis superficial y profunda. Además, es un área muy inervada y está implicada en la regulación del crecimiento, la proliferación, la migración, la adhesión y la diferenciación celular y modula la cicatrización de heridas y la estructura y función de la epidermis.

Por último, encontramos el **tejido subcutáneo o hipodermis**, es de origen mesenquimal y constituye el estrato más profundo de la piel. Está compuesto por bandas fibrosas, continuación de las estructuras fibrosas de la dermis profunda, que forman lóbulos de células adiposas o lipocitos. La parte superficial de la hipodermis se proyecta hacia la dermis subyacente en forma de papila adiposa, cuya función es la de amortiguar impactos o mitigar la presión sobre la dermis. Las células mayoritarias de este estrato son los triglicéridos, por lo que su función principal es de reserva energética y está implicado en mecanismos de termogénesis y de protección del organismo.

Estas estructuras de la epidermis pueden ser atacadas por distintos agentes, de los cuales destacamos las reacciones autoinmunes, en las que el propio sistema ataca mediante anticuerpos a las zonas de unión de las células que conforman la epidermis y por tanto en las enfermedades autoinmunes del complejo pénfigo se desarrollan estos mecanismos, los cuales tienen ciertas diferencias según la enfermedad y por eso vamos a hablar de las características de cada una con el fin de distinguirlas y diagnosticarlas.

3. Justificación y objetivos

Las enfermedades autoinmunes no son frecuentes, pero pueden aparecer en el listado de diagnósticos diferenciales de otros procesos cutáneos, por lo que resulta muy interesante conocer sus características para poder confirmarlas o excluirlas con facilidad.

La finalidad del trabajo es realizar una revisión bibliográfica que nos permita profundizar en el conocimiento de las enfermedades que componen el complejo pénfigo y, además, realizaremos una valoración retrospectiva de los casos en la consulta de dermatología del hospital UNIZAR. Por tanto, nuestros objetivos se resumen en:

- A) Revisión bibliográfica de los siguientes aspectos
 - Plantearemos una clasificación actualizada de los pénfigos caninos
 - Estudiaremos la patogenia implicada en el desarrollo de cada una de las enfermedades
 - Describiremos los aspectos clínicos de cada entidad
 - Valoraremos las opciones de pruebas diagnósticas disponibles
 - Revisaremos los tratamientos que han demostrado mayor eficacia en el control de estos procesos.
- B) Estudio retrospectivo de casos de complejo pénfigo tratados en la consulta de Dermatología del hospital UNIZAR durante un año.

4. Metodología

4.1. Revisión bibliográfica a través de buscadores académicos como GOOGLE SCHOLAR, PUBMED, SCIENCE DIRECT, y WEB OF SCIENCE.

Utilizaremos las **Palabras claves**: complejo pénfigo, pénfigo foliáceo, pénfigo eritematoso, pénfigo vulgaris, pénfigo vegetans, pénfigo pustular panepidémico, pénfigo inducido por drogas, pénfigo paraneoplásico.

4.2. Revisión de las historias clínicas del Servicio de Dermatología desde 1 junio 2021 a 31 mayo 2022, seleccionando los casos diagnosticados de cualquiera de las enfermedades del complejo pénfigo.

5. Resultados de la revisión bibliográfica

5.1. Enfermedades autoinmunes de la piel

Las enfermedades autoinmunes surgen del fallo del mecanismo de autotolerancia inmunológica seguido de un mecanismo de autorreactividad mediado por linfocitos T y B.

La autotolerancia es la habilidad del sistema inmune para no reaccionar frente a antígenos propios. Para ello existen varios medios de regulación, de los que destaca la selección intratímica de clones de linfocitos T potencialmente autorreactivos. Durante la maduración intratímica de linfocitos T, estos son expuestos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I y II (CMH I y II) que contienen una extensa muestra de péptidos de autoproteínas. Solo los linfocitos

T que no reaccionen a estas proteínas pueden pasar a la siguiente fase de maduración, siendo el resto destruidos por apoptosis (Yotti, 2021b).

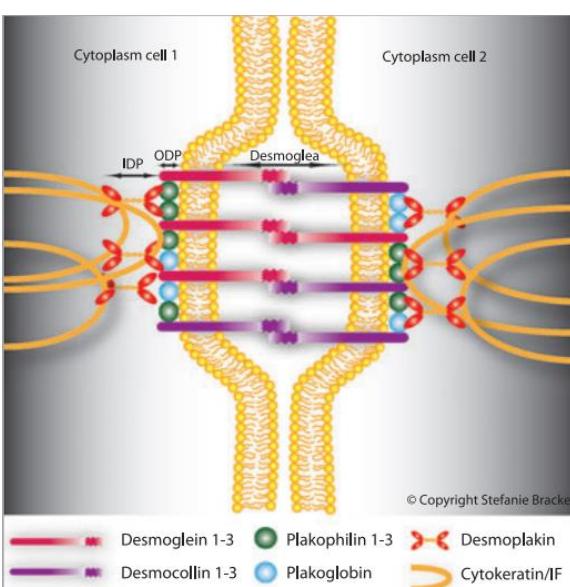
En las enfermedades autoinmunes varios mecanismos de regulación o control fallan, produciendo la liberación de linfocitos T autorreactivos a circulación sanguínea. Aunque estas patologías son de carácter multifactorial, el hecho que se considera determinante en su desarrollo es la actividad insuficiente de células T reguladoras productoras de IL10 durante el control de las células T autorreactivas (Yotti, 2021b).

5.2. Complejo Pénfigo: clasificación, patogenia, diagnóstico y tratamiento.

Como hemos dicho anteriormente, las enfermedades que conforman el complejo pénfigo son las más importantes y son de las que vamos a hablar en esta memoria.

Se trata de un grupo de enfermedades autoinmunes mucocutáneas que se caracterizan por la aparición de ampollas y/o pústulas flácidas con erosiones secundarias de las membranas mucosas y/o piel (Tham et al., 2020). Consiste en que los autoanticuerpos atacan las zonas de unión que hay entre los queratinocitos llamadas desmosomas, causando la ruptura de estas uniones intercelulares dando lugar a un proceso conocido como acantolisis.

Los **desmosomas** son estructuras de adhesión intercelular que están bien desarrolladas en tejidos que sufren gran estrés mecánico, como la epidermis, las mucosas o el miocardio (Tham et al. 2020). Están formados por tres familias de proteínas: las cadherinas transmembrana, las armadillo y las plaquinas. Dentro del grupo de las cadherinas encontramos las desmogleínas 1-4 (Dsg) y las desmocolinas 1-3 (Dsc), que forman parte de la interfase adhesiva y sus colas citoplasmáticas proporcionan sitios de unión a las proteínas armadillo, conformadas por la placoglobulina (PG) y la placofilina (PFi). Por último, en el grupo de las plaquinas tenemos la



desmoplaquina 1 y 2 (DP), la enveloplaquina (EP) y la periplaquina (PP) que se enlazan con los filamentos intermedios del citoesqueleto proporcionándole mayor rigidez a la unión (Sieben et al., 2019).

Figura 3. Interacciones proteicas en los desmosomas (Lambert et al., 2010).

En la patogenia de estas enfermedades los principales autoantígenos son la Dsg1, Dsg3 y Dsc1. Dsg1 y Dsc1 se expresan más intensamente en las capas más superficiales de la epidermis, en el estrato granuloso y el espinoso; mientras que Dsg3 se expresa en las capas más profundas, las basales y suprabasales (Sieben et al., 2019).

Se han descrito distintos tipos de pénfigo canino, los cuales se clasifican, según su patogenia y las manifestaciones clínicas e histopatológicas, en pénfigo foliáceo, pénfigo vulgaris, pénfigo vegetans, pénfigo eritematoso, pénfigo inducido por drogas y pénfigo paraneoplásico, los cuales vamos a ir desarrollando a continuación.

Pénfigo foliáceo

Dentro del complejo pénfigo es el más común y el que se presenta con mayor frecuencia en la clínica. Puede manifestarse a cualquier edad y no existe predisposición sexual, aunque sí que podría presentar una predisposición racial en Akita Inu o Chow Chow (Yotti, 2021b).

En un principio se creía que el principal autoantígeno que actuaba en el pénfigo foliáceo canino era la Dsg1, al igual que en la enfermedad homóloga humana, pero tras varios estudios se demostró que la Dsg1 sólo era un autoantígeno menor. Estos estudios consisten en el inmunomapeado de las principales proteínas desmosomales y no desmosomales, comparando así el perfil de expresión de estas moléculas con el de las proteínas más comunes que aparecen en el patrón sérico del pénfigo foliáceo canino mediante inmunofluorescencia indirecta de las IgG. En la mayoría de las muestras séricas que se tomaron, los autoanticuerpos IgG reconocían a la Dsc1 como autoantígeno mayoritario y en muy pocas a la Dsg1. Por lo que se dedujo que, en el desarrollo de la enfermedad, los autoanticuerpos atacan mayoritariamente a la Dsc1, siendo este el autoantígeno relevante, y en una minoría a la Dsg1 (Bizikova et al., 2012).

Diagnóstico clínico

Las principales lesiones que podemos observar son la aparición de pápulas que progresan rápidamente a pústulas, dando lugar a una enfermedad pustulosa con zonas generalizadas de erosiones y costras amarillas. Además, se pueden observar escamas, collaretes epidérmicos y una alopecia post-inflamatoria que puede ser extensa.

El cuadro lesional comienza afectando a la región facial (Figura 5A), sobre todo al puente nasal (Figura 5B), la zona periocular y los pabellones auriculares. Conforme avanza el curso de la enfermedad, las lesiones se van extendiendo al tronco (Figura 6B) y al abdomen generalizándose (Figura 4). Las almohadillas plantares se ven normalmente afectadas, con la aparición de fisuras y costras (Figura 6A), pudiendo incluso afectar a estas exclusivamente (en raras ocasiones).

Puede haber despigmentación nasal. Normalmente, va acompañado de síntomas sistémicos como letargia, anorexia, linfadenopatía o hipertermia.

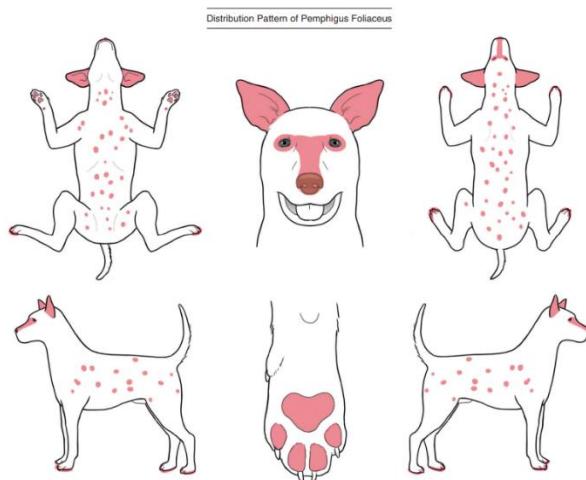


Figura 4. Patrón de distribución del Pénfigo Foliáceo (Hnilica y Patterson, 2017).

La distribución de las lesiones es simétrica y bilateral. En cuanto al grado de prurito, es muy variable, pudiendo ser de moderado a severo según el caso.

De manera frecuente el cuadro clínico puede complicarse con una infección bacteriana secundaria produciendo un agravamiento de los signos y las lesiones del animal.

En el diagnóstico diferencial se podrían incluir todas las enfermedades cutáneas que cursan con la formación de pústulas como la demodicosis, dermatofitosis, la pioderma superficial, dermatosis subcorneal neutrofílica o eosinofílica y la leishmaniosis en las zonas en la que es endémica (Yotti, 2021b). Además, se debería tener en cuenta la historia clínica del animal de administración de medicamentos para descartar la posibilidad de una reacción adversa a estos (Miller et al., 2013).

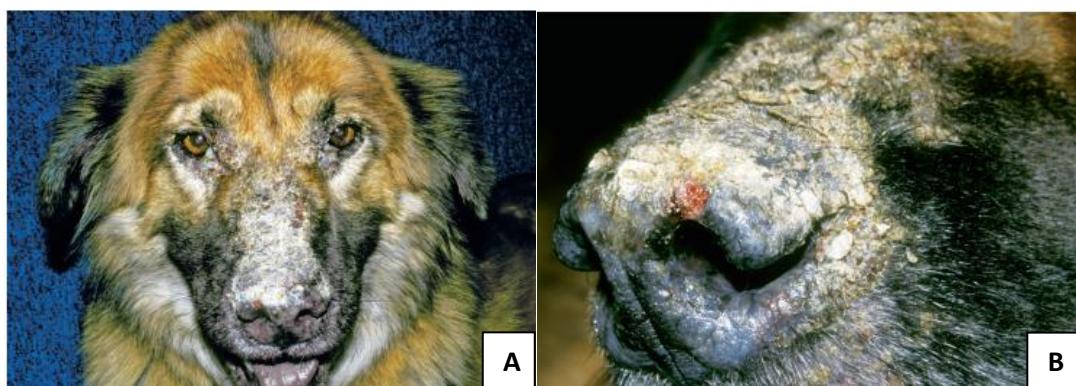


Figura 5. A) Pénfigo foliáceo. Dermatitis alopécica, costrosa y papular en la cara. B) Pénfigo foliáceo. Dermatitis erosiva con costras en plano nasal con despigmentación y pérdida de la estructura (Hnilica y Patterson, 2017).



Figura 6. A) Inflamación periférica e hiperqueratosis de las almohadillas de las patas (Shumaker, 2020).

B) Cuadro de pénfigo foliáceo de distribución troncal (Yotti, 2021b).

Diagnóstico citológico

Es una herramienta útil cuando se examina inicialmente a un perro con sospecha de pénfigo foliáceo (Goodale, 2019).

Se debe realizar la citología de una pústula intacta. En ésta encontraremos gran cantidad de neutrófilos, generalmente no degenerados, junto con queratinocitos acantolíticos dispersos o agrupados en clústeres. En algunos casos podemos ver también algunos eosinófilos (Yotti, 2021b) (Figura 7A).

Los queratinocitos acantolíticos son queratinocitos nucleados redondeados que se tiñen de oscuro (Goodale, 2019) (Figura 7B).

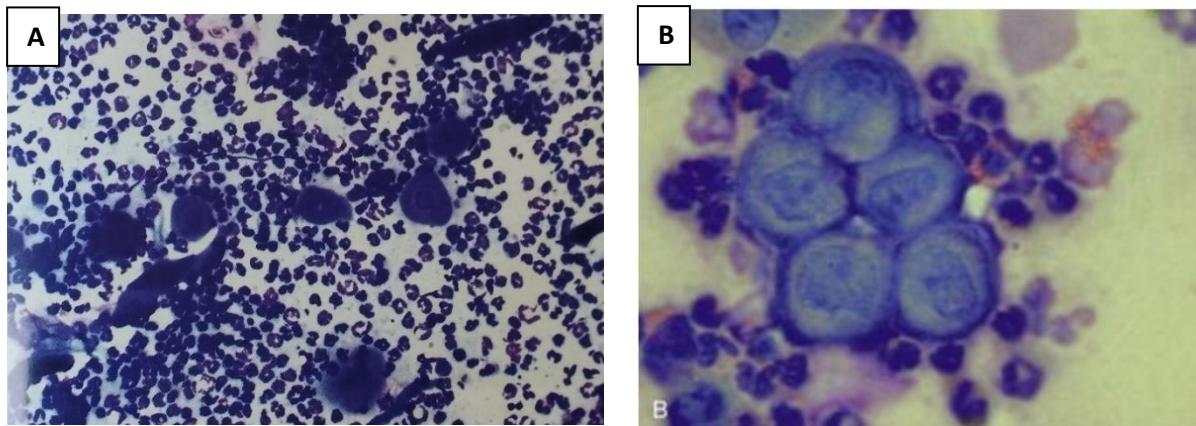


Figura 7. A) Imagen microscópica de Pénfigo Foliáceo canino. Células acantolíticas con abundantes neutrófilos (Yotti, 2021b). B) Grupo de células acantolíticas de una pústula de Pénfigo Foliáceo.

También pueden verse eosinófilos y neutrófilos (Miller et al., 2013).

Diagnóstico histopatológico

Es preciso para obtener el diagnóstico definitivo (Goodale, 2019). Hacer una biopsia de pústulas intactas o del centro de las costras (Shumaker, 2020). La muestra se toma mediante sección elipsoidal con bisturí o con un sacabocados o punch de 8mm, preservando la integridad de la pústula y del tejido subyacente de las costras (Yotti, 2021b).

Los hallazgos histopatológicos propios del pénfigo foliáceo son: pústulas subcorneales con células acantolíticas en el interior de éstas junto con un infiltrado abundante de neutrófilos no degenerados y una cantidad variable de eosinófilos (Figuras 8 y 9) (Yotti, 2021b).

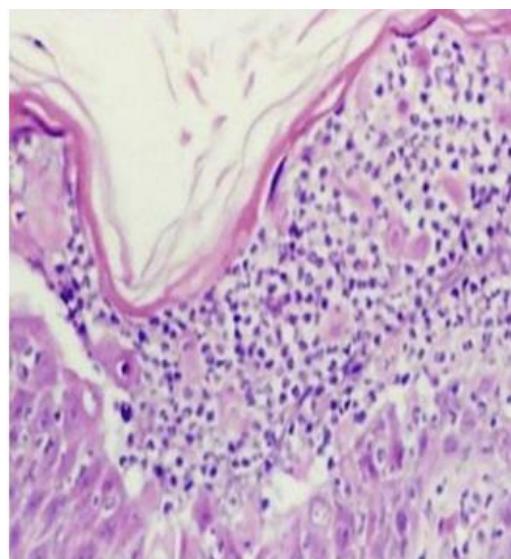


Figura 8. Histopatología de un caso de Pénfigo Foliáceo. Pústula subcorneal con células acantolíticas mezcladas con neutrófilos (Miller et al., 2013).

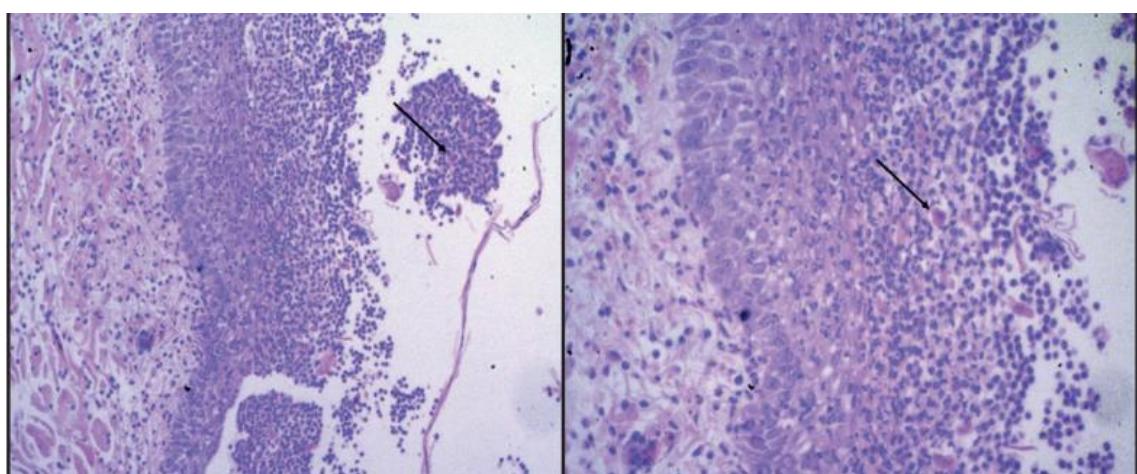
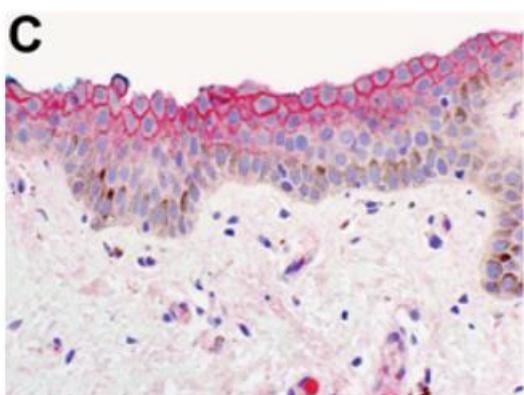


Figura 9. Histopatología de una pústula con formación bullosa subcorneal con presencia de queratinocitos acantolíticos (flecha), neutrófilos y macrófagos (Pereira et al., 2020).

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

El diagnóstico inmunohistoquímico o por inmunofluorescencia sirven de apoyo, pero no como diagnóstico definitivo, los resultados se deben confirmar histológicamente (Hnilica y Patterson, 2017). Mediante estas técnicas detectamos la evidencia de deposición intercelular de anticuerpos, la cual se restringe a las capas externas de la epidermis (Miller et al. 2013).

En cuanto al diagnóstico inmunohistoquímico, no hay mucha información en la especie canina, pero sí que se han realizado investigaciones en la especie humana. Según un estudio realizado por Zhang et al. (2012) en humanos, para evaluar la utilidad de la inmunohistoquímica para IgG4 en secciones de parafina como prueba diagnóstica del pénfigo, determinó que la IgG4 era la subclase de inmunoglobulina G predominante en las enfermedades activas. Se vio que se trataba de una prueba sensible y altamente específica para el diagnóstico, especialmente cuando no se dispone de tejido congelado para realizar inmunofluorescencia directa y para cuando se examinan lesiones acantolíticas activas, en las cuales, muestra mayor sensibilidad. La positividad a la prueba se definió como una inmunorreactividad continua, definida y condensada localizada en las uniones intercelulares de los queratinocitos. Esta inmunorreactividad se encontró en los casos de pénfigo foliáceo en la zona superficial (Figura 10), lugar donde se ubica la Dsg1 que es



el principal autoantígeno en la enfermedad humana.

Figura 10. Inmunorreactividad para IgG4 en las uniones intercelulares de los queratinocitos superficiales (Zhang et al., 2012).

Por otro lado, para el diagnóstico mediante inmunofluorescencia se han llevado a cabo estudios en perros con pénfigo foliáceo comparando la inmunofluorescencia directa (DIF) con la indirecta (IIF), concluyéndose que ambas pruebas tienen alto grado de concordancia y fiabilidad con la histopatología, lo que indica que son útiles y eficaces como pruebas complementarias para mejorar el diagnóstico del pénfigo foliáceo canino. La positividad a los ensayos de DIF e IIF se estableció mediante la presencia de una fluorescencia verde homogénea intercelular con diferentes intensidades según la deposición de anticuerpos IgG (Figura 11). Además, se observó una débil correlación entre los títulos de IIF y la actividad del pénfigo foliáceo, por lo que se necesitan más estudios para determinar si los títulos de IIF pueden utilizarse o no para monitorizar el desarrollo de la enfermedad (Severo et al., 2018).

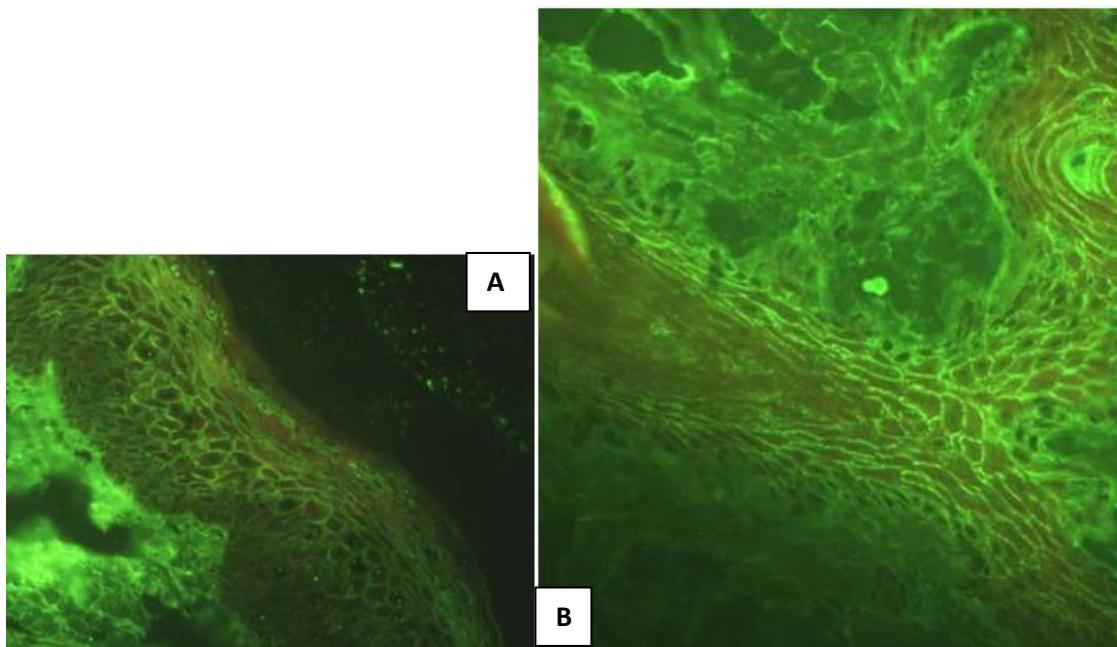


Figura 11. A) Fluorescencia homogénea de intensidad moderada en las regiones intercelulares e intraepiteliales que representa la presencia de anticuerpos anti-IgG en un perro con Pénfigo Foliáceo, B) Intensa fluorescencia en regiones intercelulares e intraepiteliales que representa la reacción a inmunofluorescencia indirecta en un perro con Pénfigo Foliáceo (Severo, J.S. et al., 2018).

Diagnóstico al microscopio electrónico

Se ha investigado sobre todo en la especie humana y por el momento no hay muchos estudios aplicados a la especie canina, por lo que este diagnóstico lo vamos a basar en un estudio realizado en humanos que consistió en examinar la acantolisis temprana en la piel de pacientes con Pénfigo Foliáceo a nivel estructural (Van der Wier et al., 2012). Solo las muestras de biopsia de piel teñidas con Nikolsky-positivo (N+) mostraron resultado. Se pudo observar un ensanchamiento intercelular sin acantolisis y desmosomas disminuidos de tamaño y en número en las capas basal y espinosa inferior (Figura 12A). En las muestras con acantolisis se observaron desmosomas hipoplásicos, los cuales también eran reducidos en número; y estructuras en forma de placa sobre la superficie celular de los queratinocitos (Figura 12B).

Con estas pruebas concluyeron que en el mecanismo de aparición de la acantolisis, inicialmente, las IgG causan una depleción de la Dsg1 no funcional produciendo un ensanchamiento intercelular entre los desmosomas de las capas inferiores de la piel que se va extendiendo hacia las capas superficiales. Esta depleción impide el ensamblaje de los desmosomas, lo que da lugar a los desmosomas hipoplásicos y a una disminución del número. Además, los anticuerpos. también podrían tener un papel en esta acción. En las capas superiores de la epidermis, donde la Dsg3 no se expresa, no puede compensar la pérdida de Dsg1 y acabará provocando la desaparición total de los desmosomas y, por tanto, produciendo acantolisis.

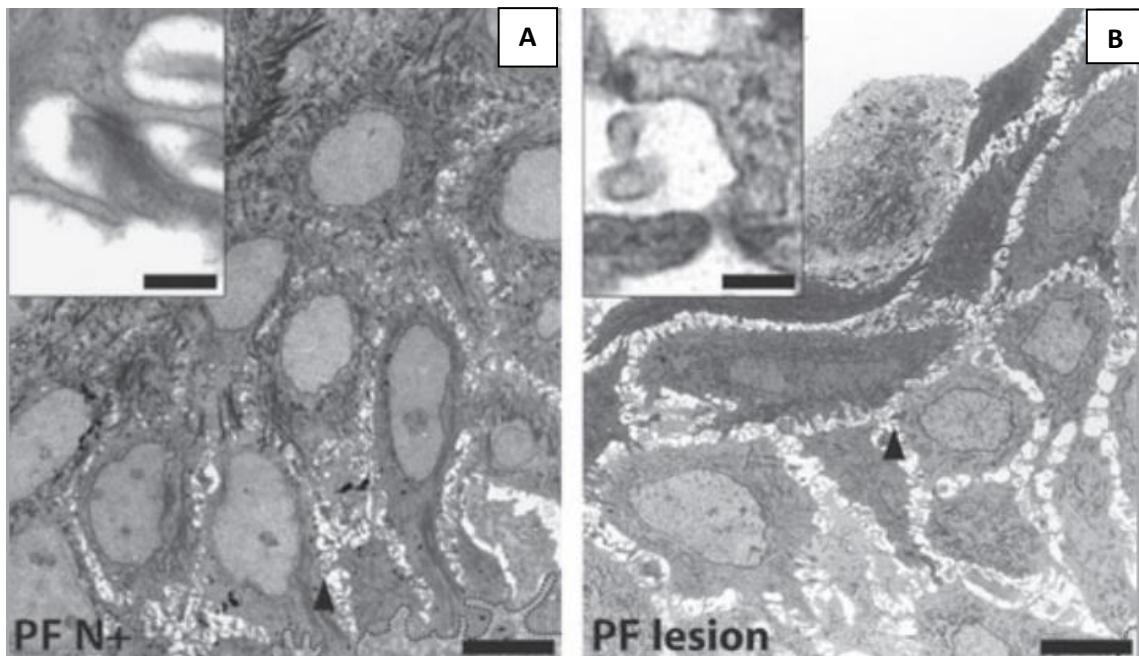


Figura 12. A) Muestra de piel positiva a Nikolsky (N+) sin acantolisis. Ensanchamiento intercelular entre desmosomas a nivel de las capas basal y suprabasales. La flecha señala pequeños desmosomas. B) Muestra de piel lesionada con acantolisis. Mayor ensanchamiento intercelular con filopodios prominentes en todas las capas. La flecha señala pequeños desmosomas (Van der Wier, G., 2012).

Pénfigo vulgaris

El pénfigo vulgaris es más grave que el pénfigo foliáceo, pero mucho menos frecuente. No existe predisposición sexual o racial y puede aparecer a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia a edad mediana o adulta (Miller et al., 2013).

Las lesiones, fundamentalmente, son consecuencia del ataque de la Dsg3 por parte de los autoanticuerpos, siendo Dsg3 el autoantígeno principal. En la forma mucocutánea, además de la Dsg3, también se ve implicada la Dsg1 (Tham et al., 2020). La Dsg3 se expresa principalmente en la capa basal de queratinocitos de la epidermis y en el epitelio de la mucosa donde aparecen las lesiones (Mauldin y Peters-Kennedy, 2016).

La etiopatogenia en la especie canina no se conoce con exactitud, pero se cree que podría ser similar a la descrita en humanos, la cual estaría mediada por una desregulación en el protooncogén c-Myc en la piel y las mucosas, produciendo un cuadro de sobreproducción de células proliferativas positivas para el antígeno ki67 (Yotti, 2021b). El c-Myc regula la proliferación y la diferenciación terminal en células de mamíferos. Los autoanticuerpos del pénfigo vulgaris y los niveles altos de c-Myc interfieren con la cascada de señalización que controla la expresión de la Dsg3 en los queratinocitos suprabasales, contribuyendo al

agotamiento de las células madre epidérmicas y a la persistencia de la lesión, que es lo que ocurre en la especie humana (Tham et al., 2020).

Diagnóstico clínico

Las lesiones son inicialmente vesículobullosas, aunque progresan rápidamente a erosiones y úlceras (Figura 14A). Se localizan especialmente en la piel de axilas e ingles, en las uniones mucocutáneas, matriz ungueal, labios, fosas nasales, párpados y en las membranas mucosas, cavidad oral, ano, vulva (Figura 15), prepucio o conjuntiva. También aparecen signos sistémicos como fiebre, depresión y anorexia (Hnilica y Patterson, 2017). Las lesiones tienen especial importancia en la cavidad oral (Figura 13A y 13B) y en las uniones mucocutáneas, que es donde las encontramos principalmente (Miller et al., 2013).

Si hay afectación en las almohadillas (Figura 14B) y en la matriz ungueal suele aparecer con onicomadesis (Shumaker, 2020) y las lesiones orales van acompañadas de halitosis y gran salivación (Hnilica y Patterson, 2017).

Normalmente, en la exploración dermatológica se aprecia signo de Nikolsky positivo, es decir, la epidermis se desprende con facilidad de la dermis al aplicar una ligera presión oblicua con un objeto romo (Yotti, 2021b).

El curso clínico suele ser crónico o insidioso, pero en algunos casos puede tener un curso explosivo o hiperagudo (Yotti, 2021b).

En el diagnóstico diferencial deberíamos incluir todas las enfermedades de carácter bulloso o erosivo como enfermedades bullosas subepidérmicas, el penfigoide bulloso, la epidermólisis bullosa adquisita, el lupus eritematoso sistémico o el linfoma epiteliotropo (Yotti, 2021b). También, hay que tener en cuenta cualquier afección neoplásica que pueda sugerir penfigo paraneoplásico y la historia clínica de los medicamentos administrados al animal (Miller et al., 2013).

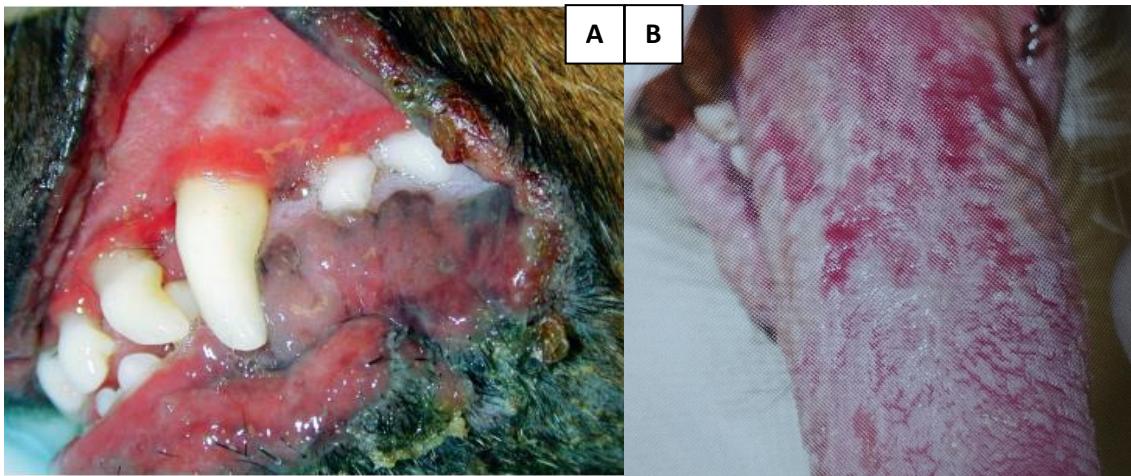


Figura 13. A) Lesiones erosivas en las encías de un perro con Pénfigo Vulgaris (Hnilica y Patterson, 2017).
 B) Lesiones erosivas-ulcerativas en la superficie dorsal de la lengua de un perro con Pénfigo Vulgaris (Yotti, 2021b).

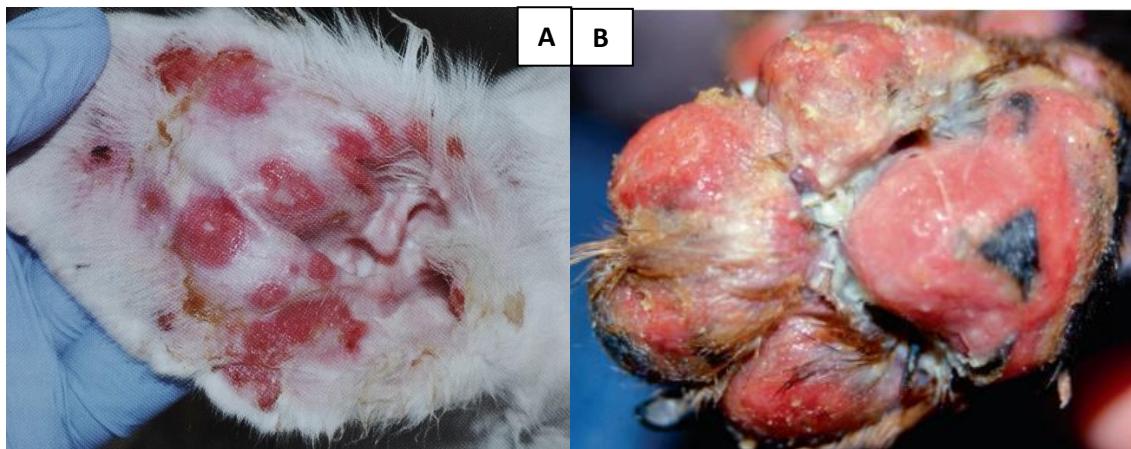


Figura 14. A) Lesiones erosivo-ulcerativas en la zona interna del pabellón auricular de una hembra afectada de Pénfigo Vulgaris (Yotti, 2021b). B) Erosión completa de las almohadillas en un perro con Pénfigo Vulgaris (Hnilica y Patterson, 2017).



Figura 15. Ulceración de la mucosa vulvar de una paciente con Pénfigo Vulgaris (Yotti, 2021b).

Diagnóstico citológico

La citología tiene una utilidad limitada debido a que las lesiones se localizan en zonas más profundas de la epidermis, por lo que los hallazgos citológicos en la mayoría de las muestras obtenidas suelen ser inespecíficos y escasos, rara vez se observan células acantolíticas (Yotti, 2021b).

Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico del Pénfigo Vulgaris se confirma mediante estudios histopatológicos (Miller et al., 2013). Se realizan diversas biopsias cutáneas de vesículas intactas, aunque a menudo es inviable en la práctica debido a la extrema fragilidad y carácter transitorio de las lesiones. En caso de no poder tomar biopsia de las vesículas intactas, se obtienen de los márgenes de las zonas ulceradas o erosionadas (Yotti, 2021b).

Se puede observar acantolisis de los queratinocitos suprabasales y del estrato espinoso. En la zona suprabasal la acantolisis produce una hendidura del epitelio por encima de la capa de las células basales (Figura 16A) y da lugar a la formación de vesículas y/o ampollas. Las células basales se separan en sus superficies laterales y apicales y exhiben hipertrofia celular leve, solamente una fila de células basales individualizadas permanece adherida a la membrana basal debajo de la hendidura formando lo que se conoce como una “fila de lápidas” (Figura 16B). La acantolisis de los queratinocitos en el estrato espinoso se produce a lo largo del techo de la hendidura, donde las células acantolíticas o grupos de células llamadas “balsas” son poco frecuentes o ausentes (Mauldin y Peters-Kennedy, 2016).

Además, se produce una exocitosis leve de linfocitos y/o neutrófilos junto con un patrón de inflamación perivascular, intersticial o liquenoide (Mauldin y Peters-Kennedy, 2016).

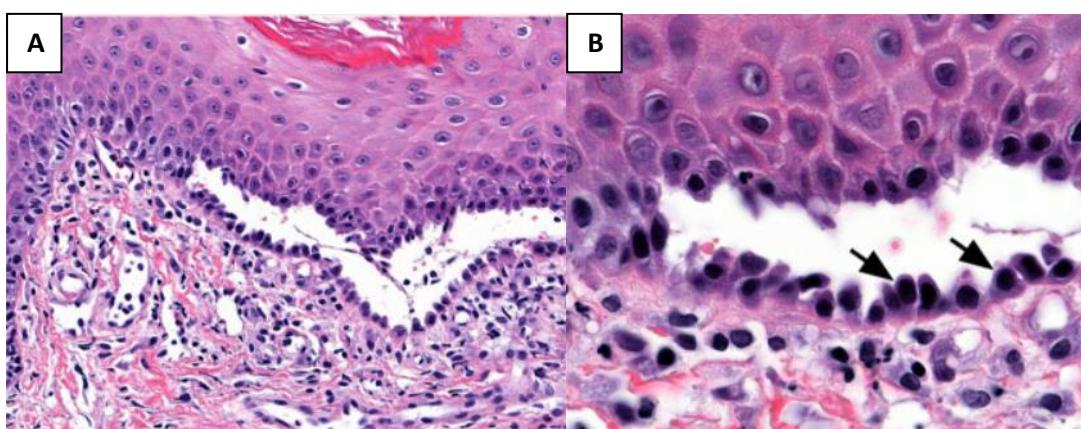


Figura 16. A) Hendidura suprabasal en la epidermis debido a la acantolisis de los queratinocitos. B) Fila de queratinocitos basales individualizados y redondeados que permanece adherida a la dermis debajo de la hendidura (Tham et al., 2020).

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

Si realizamos inmunohistoquímica e inmunofluorescencia directa o indirecta, generalmente los resultados serán positivos, pero estos deberán confirmarse mediante histología. Se puede identificar la presencia de autoanticuerpos contra Dsg 3 y/o Dsg 1 (Miller et al., 2013).

La inmunofluorescencia directa revela anticuerpos IgG asociados a la membrana de los queratinocitos y la indirecta los anticuerpos IgG antqueratinocitos circulantes (figura 17) (Olivry y Linder, 2009).

Según un estudio realizado por Rehman et al. (2019), al hacer la inmunohistoquímica en varios pacientes tomando muestras de biopsia de tejido oral se confirmó el aumento de p53, que es un factor de transcripción clave en las respuestas al estrés celular, tanto en el citoplasma como en casi toda la capa epitelial estratificada (figura 18). De manera que con la depleción de Dsg3, aumenta la expresión y actividad de p53, siendo una vía que potencia el curso clínico del pénfigo vulgaris.

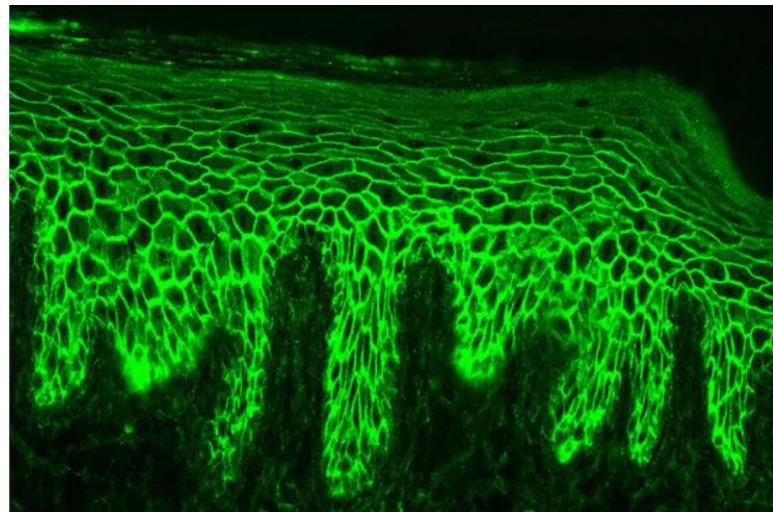


Figura 17. Inmunofluorescencia indirecta realizada en una muestra de la mucosa bucal canina revela un patrón de red que sugiere la presencia de autoanticuerpos IgG antqueratinocitos en el suero de un perro con pénfigo vulgaris (Tham et al., 2020).

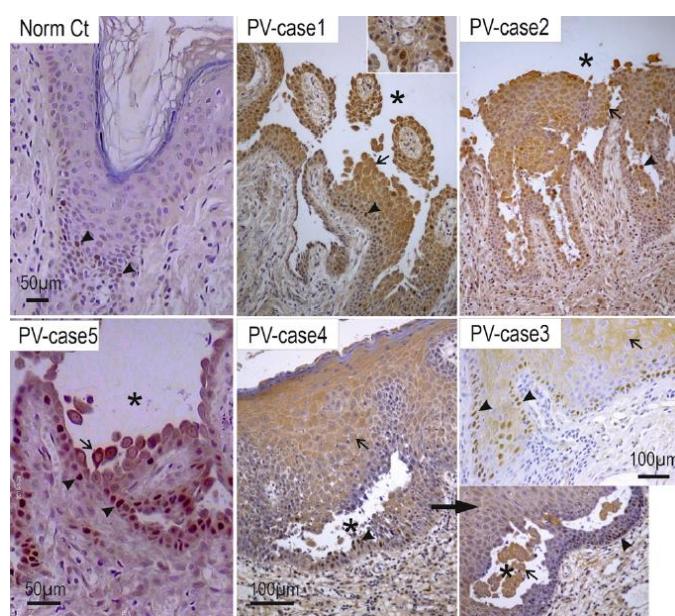


Figura 18. Inmunohistoquímica en tejidos de la mucosa oral de pacientes con pénfigo vulgaris (PV). En la mayoría de los pacientes se detectó una tinción de p53 significativa, indicado por las puntas de flecha en caso de tinción nuclear y por las flechas de tinción citoplasmática (Rehman et al., 2019).

Diagnóstico al microscopio electrónico

Los estudios de microscopía electrónica publicados corresponden principalmente a la especie humana. En ellos se realizan exámenes ultraestructurales directos de tejidos, células, etc. para observar el mecanismo patogénico de la separación célula-célula (acantolisis) en las enfermedades penfigoides (Sokol et al., 2015).

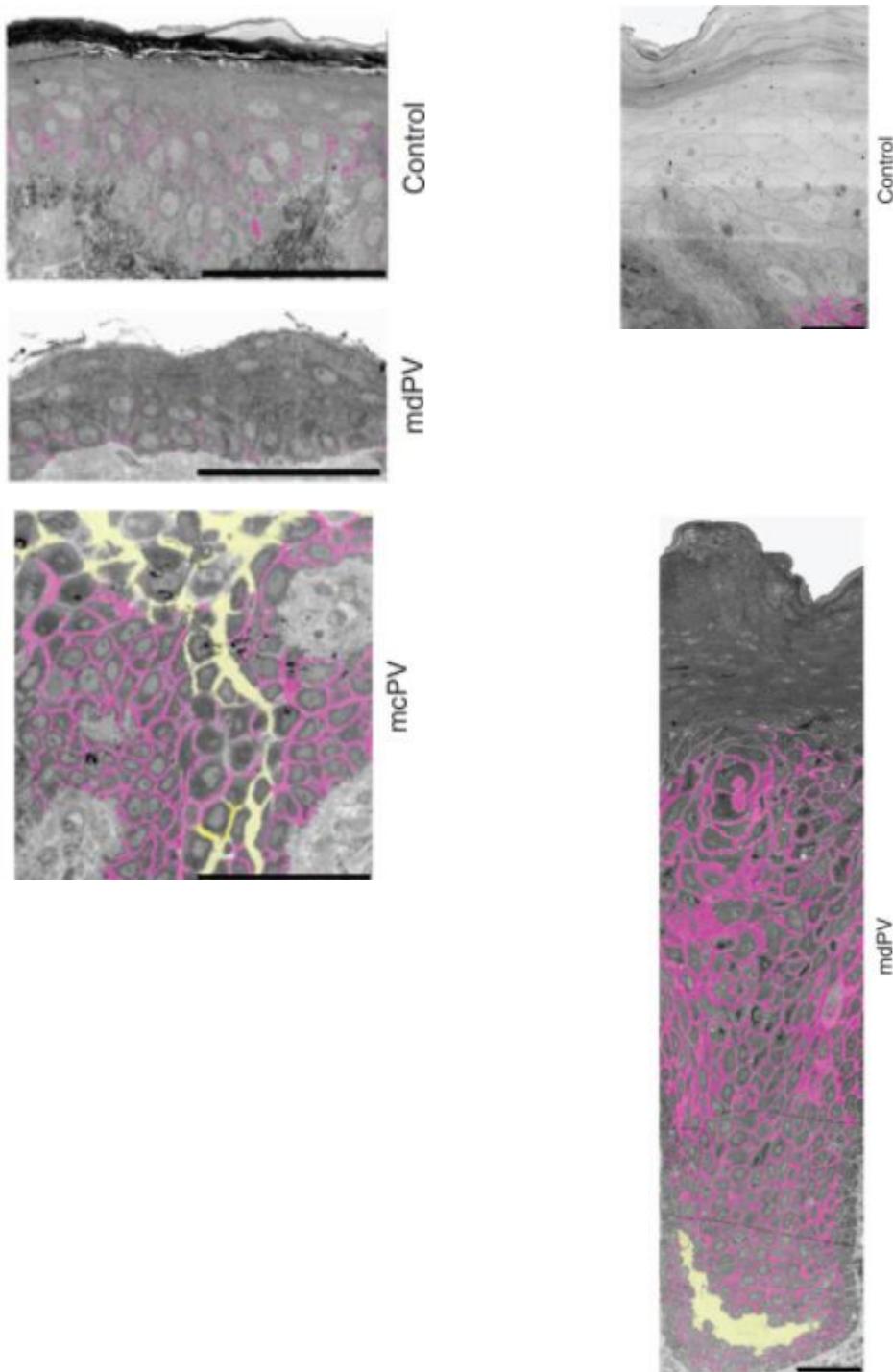


Figura 19. Ampliación del espacio intercelular (rosa) y acantolisis (amarillo) en el estrato espinoso en humano con pénfigo vulgaris. mdPV= pénfigo vulgar dominante en las mucosas; mcPV= pénfigo vulgar mucocutáneo (Sokol et al., 2015).

Pénfigo vegetans

El pénfigo vegetans se considera una variante del pénfigo vulgaris y, por lo tanto, se cree que su etiopatogenia es similar (Tham et al., 2020). Los anticuerpos IgG e IgA reaccionan con los mismos antígenos diana, con la Dsg 3 y a veces con la Dsg 1, siendo los anticuerpos anti-Dsg 3 los responsables de las lesiones en la capa suprabasal en la mucosa y los anti-Dsg1 en la epidermis superficial (Ruocco et al., 2015).

Se trata de un tipo de pénfigo que aparece raramente en perros, por lo que supone un problema para la investigación sobre la etiopatogenia, los métodos de diagnóstico y el tratamiento. La mayoría están descritos en los seres humanos, por lo que es lo que sirve de base para aplicarlo a la especie canina (Tham et al., 2020).

Diagnóstico clínico

Las lesiones iniciales son pústulas y vesículas pruriginosas que se van generalizando y terminan desarrollando costras verrugosas (figura 20C), erosiones, úlceras, sobre todo en zonas mucosas y mucocutáneas (Tham et al., 2020). Pueden aparecer proliferaciones papilomatosas que supuran y están llenas de pústulas, el signo de Nikolsky puede estar presente y el prurito y dolor son variables (Ruocco et al., 2015).

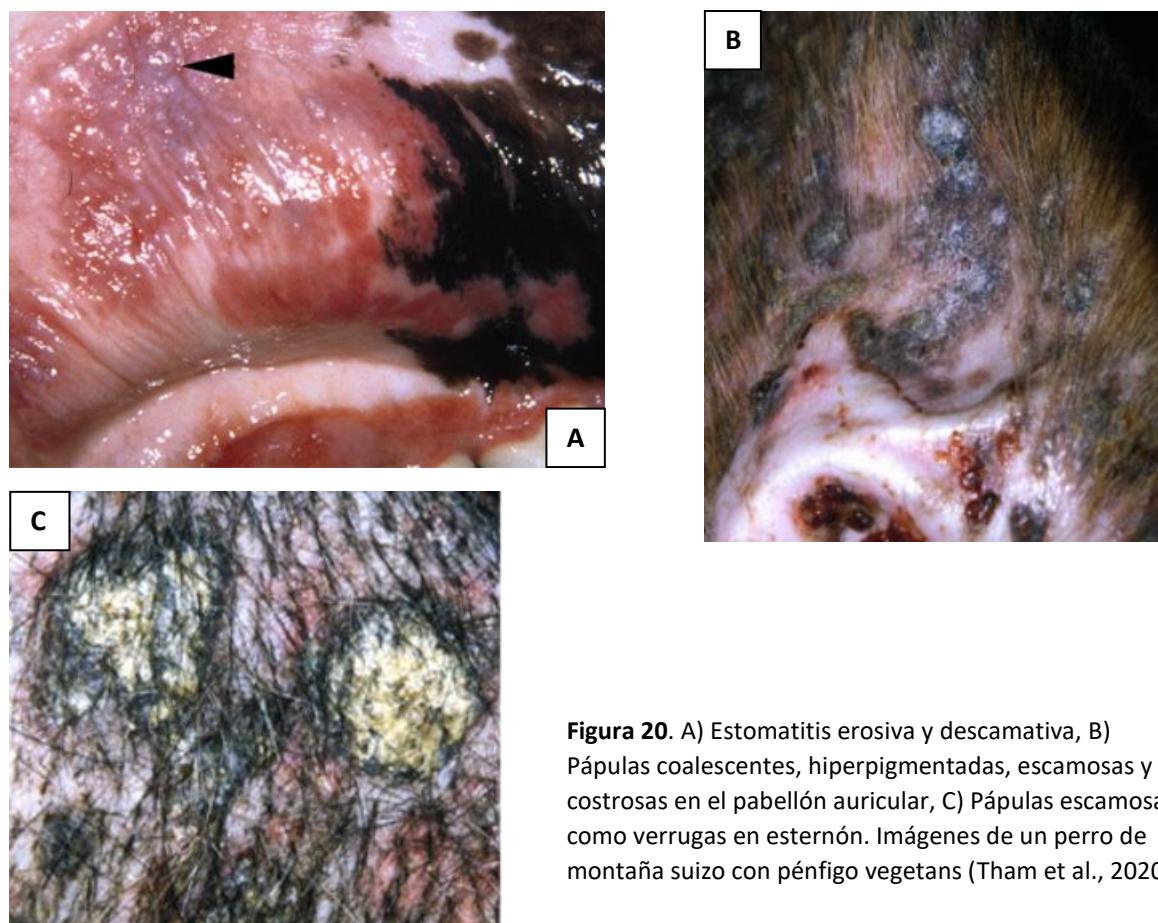


Figura 20. A) Estomatitis erosiva y descamativa, B) Pápulas coalescentes, hiperpigmentadas, escamosas y costrosas en el pabellón auricular, C) Pápulas escamosas como verrugas en esternón. Imágenes de un perro de montaña suizo con pénfigo vegetans (Tham et al., 2020).

Diagnóstico citológico

Se puede realizar la prueba de Tzanck que muestra células acantolíticas y fenómenos de citoadherencia característicos, adherencia de leucocitos (Ruocco et al., 2015). Es útil para descartar el pénfigo, aunque si es positiva debe confirmarse con histopatología, la clínica y la identificación de anticuerpos (Messersmith y Krauland, 2022).

Diagnóstico histopatológico

La principal lesión observable es una hiperplasia epidérmica junto con una acantolisis suprabasal típica del pénfigo vulgaris (Tham, et al., 2020) que se acompañan de múltiples pústulas intraepidérmicas con neutrófilos y eosinófilos (Miller, et al, 2013).

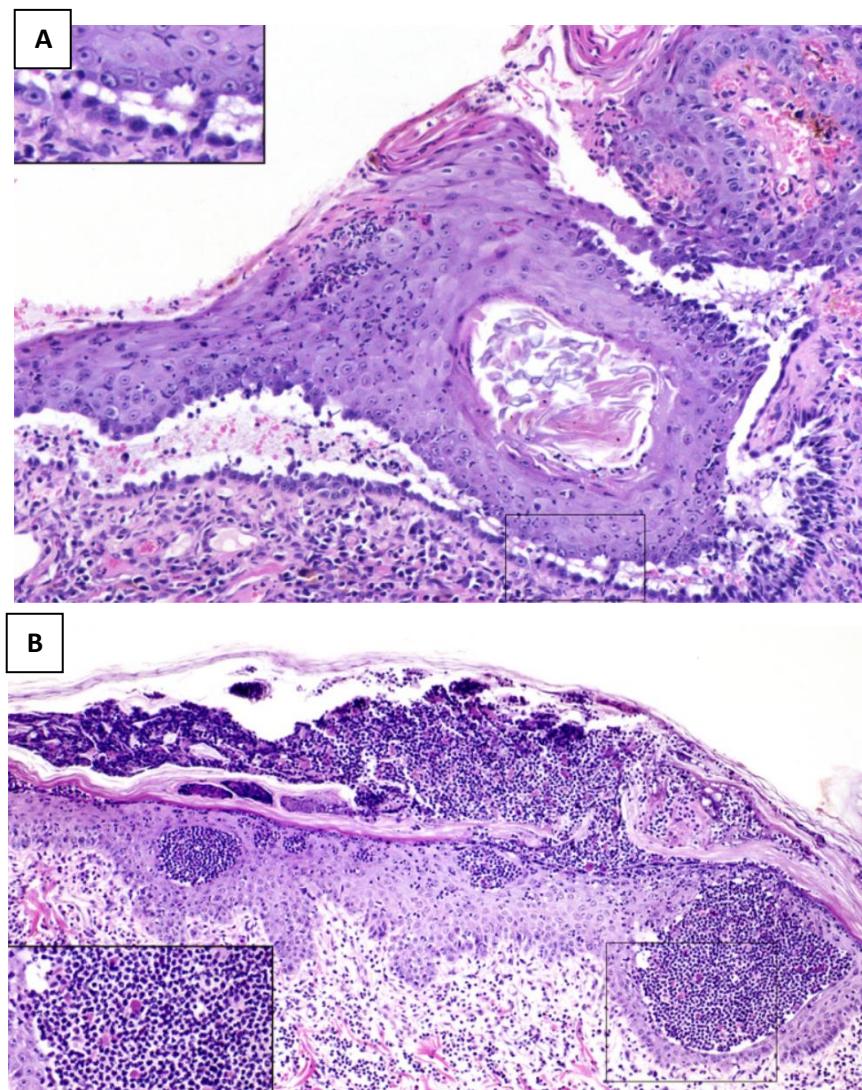


Figura 21. A) Hendidura suprabasal acantolítica presente en la piel prepucial y asociada a una fila de células basales, señalado en el recuadro. Exocitosis neutrofílica y pequeñas pústulas en zonas superficiales de la epidermis e inflamación neutrofílica y linfoplasmocitaria en submucosa. B) Pústulas acantolíticas neutrofílicas en epidermis superficial y profunda, en abdomen (Tham et al., 2020).

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

La inmunofluorescencia directa e indirecta dan positivo a la detección de anticuerpos anti-Dsg 1 (Miller et al., 2013). La directa revela depósito de IgG y C3 en la superficie celular de los queratinocitos y en el espacio intraepidérmico; y la indirecta IgG en superficie celular circulante. Raramente se observa depósito de IgA, que junto con IgG son indicadores de la respuesta al tratamiento (Messersmith y Krauland, 2022).

Diagnóstico al microscopio electrónico

Los queratinocitos muestran una reducción de los tonofilamentos y raramente se pueden ver desmosomas. La membrana basal suele aparecer dañada como consecuencia del infiltrado inflamatorio (Messersmith y Krauland, 2022).

Pénfigo eritematoso

Este tipo de pénfigo se considera una variante benigna de pénfigo foliáceo o una mezcla entre pénfigo foliáceo y lupus discoide eritematoso. Es común en perros, con mayor incidencia en pastores alemanes, collies y pastores Shetland. Es frecuente que aparezcan infecciones secundarias producidas por bacterias (Hnlica y Patterson, 2017).

La patogenia sigue sin estar caracterizada y no existen datos suficientes sobre las características clínicas, histológicas, inmunológicas y pronósticas (Olivry y Linder, 2009).

Diagnóstico clínico

Afecta únicamente a la zona facial, especialmente al puente nasal en forma de mariposa (figura 22A y 22B), alrededor de los ojos y pabellones auriculares (figura 23). Frecuentemente, va acompañado de despigmentación nasal concomitante (Yotti, 2021b).

Es una enfermedad mal caracterizada que combina lesiones cutáneas superficiales sugestivas de pénfigo foliáceo con lesiones cutáneas ulcerosas profundas semejantes a las del lupus discoide eritematoso (Olivry y Linder, 2009).

Es típica la aparición de erosiones superficiales, escamas y costras simétricas. Las lesiones pueden ser ligeramente pruriginosas (Hnlica y Patterson, 2017).

En el diagnóstico diferencial incluimos principalmente al pénfigo foliáceo, distinguiéndose por la presencia de actividad interfase y necrosis en las células epiteliales basales, y, por tanto, de las mismas enfermedades que hemos incluido en el diagnóstico diferencial de este: demodicosis, dermatofitosis, pioderma superficial, etc. (Gonsalves-Hubers, 2005).

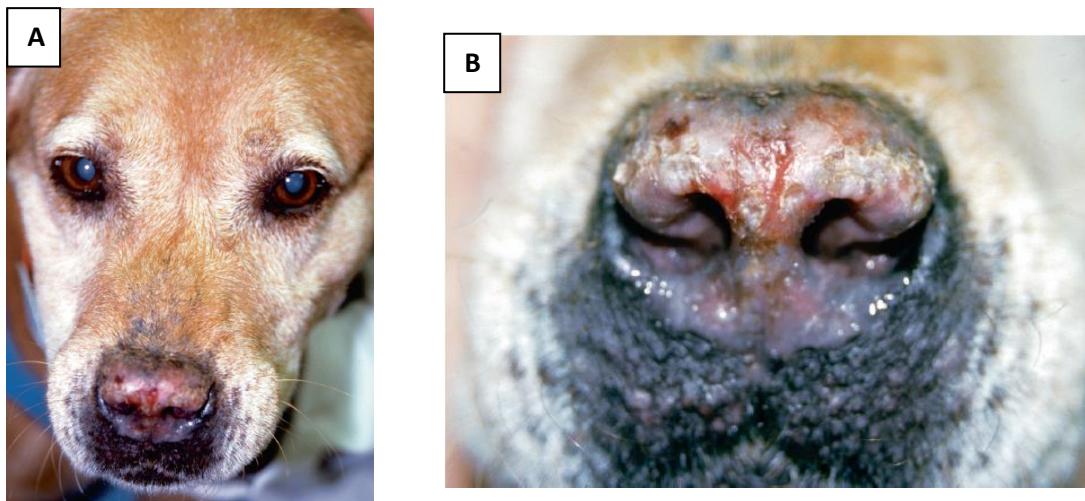


Figura 22. Despigmentación y erosiones en plano nasal (Hnilica et al., 2017)

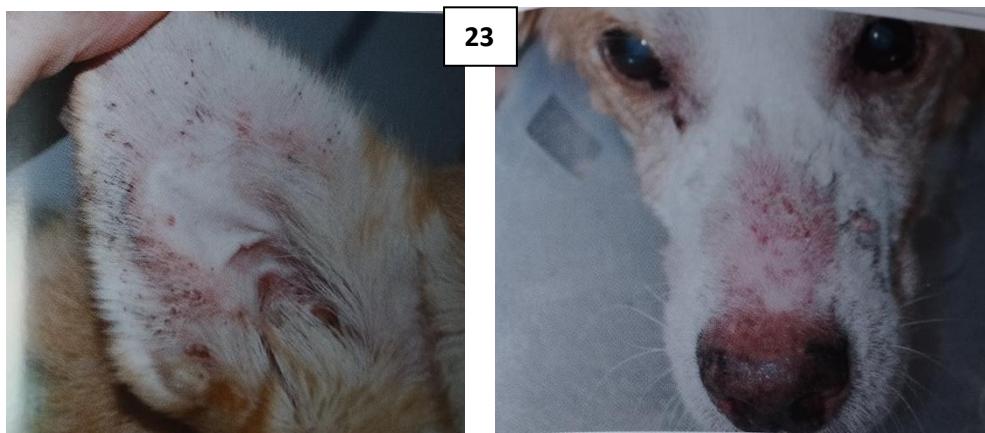


Figura 23. Afectación facial más severa en puente nasal, alrededor de los ojos y pabellones auriculares (Yotti, 2021b).

Diagnóstico citológico

La citología se realiza de las pústulas, las cuales son difíciles de encontrar. Al hacerla, en la muestra podemos encontrar neutrófilos, células acantolíticas y a veces, eosinófilos (Hnilica y Patterson, 2017).

Diagnóstico histopatológico

En el estudio histopatológico encontramos los hallazgos típicos del pénfigo foliáceo, dermatitis pustular subcorneal con acantolisis y del lupus eritematoso, dermatitis liquenoide (Yotti, 2021b).

En un estudio realizado en un perro chow chow (Gonsalves-Hubers, 2005), los hallazgos encontrados fueron una epidermis hiperplásica con erosiones multifocales y ulceraciones cubierta por costras serocelulares gruesas que contenían neutrófilos. Los folículos pilosos también estaban afectados por pequeñas pústulas intraespinosas que consistían en neutrófilos intactos que rodeaban a las células acantolíticas.

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

En inmunohistoquímica, se puede realizar la tinción para IgG, mediante el método del complejo avidina-biotina peroxidasa, observándose así una tinción lineal de la membrana basal epidérmica y del espacio intercelular (figura 24) (Suárez et al., 2019).

En la inmunofluorescencia directa también se detectan los depósitos de anticuerpos en el espacio intercelular, típicos del pénfigo foliáceo y en la membrana basal (figura 25). En la indirecta, en algunos casos podemos obtener títulos significativos, aunque bajos, de anticuerpos antinucleares, pero en la mayoría de los casos nos saldrán resultados negativos (Miller et al., 2013).

En ambas, los resultados deben confirmarse histológicamente (Hnilica y Patterson, 2017).

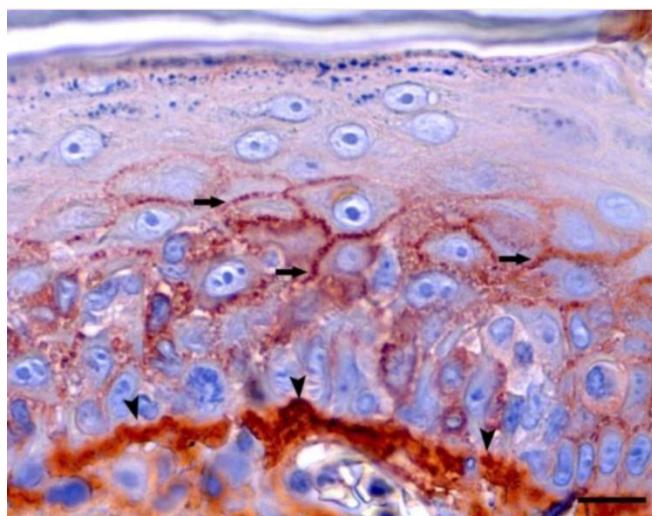


Figura 24. Inmunohistoquímica de IgG que muestra el depósito de inmunoglobulinas en la membrana basal y en el espacio intercelular (Suárez Bonnet et al., 2019).

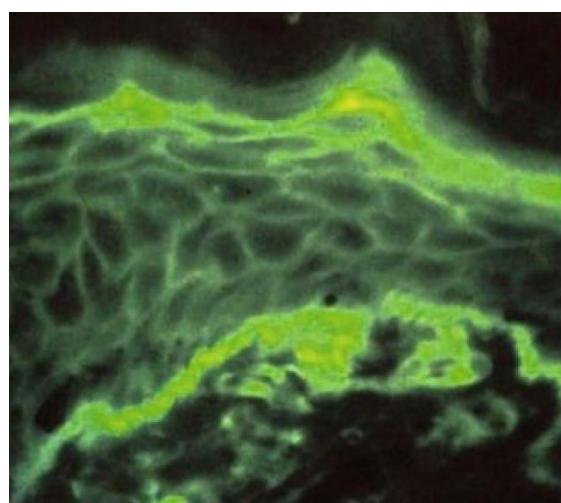


Figura 25. Inmunofluorescencia directa en pénfigo eritematoso. Depósitos de inmunoglobulinas intercelulares en epidermis y en la unión dermoepidérmica (Miller et al., 2013).

Pénfigo pustular panepidérmico

Ha sido propuesto para englobar los casos de pénfigo en los que la acantolisis va acompañada de un infiltrado neutrofílico y/o eosinofílico en toda la epidermis, como se observa en las descripciones de algunos casos de pénfigo vegetans y el pénfigo eritematoso (Miller et al., 2013).

Según estudios, el pénfigo pustular panepidérmico comparte con el pénfigo foliáceo similitudes en la expresión alterada de proteínas epidérmicas y la respuesta inmunológica (Theerawatanasirikul et al., 2018), considerándose muchos de los casos descritos variantes de éste (Miller et al., 2013). La principal diferencia entre los dos es la observación de pústulas en las capas granular y espinosa superior en el pénfigo foliáceo y la aparición de estas lesiones en toda la epidermis en el pénfigo pustular panepidérmico. Existen pocas evidencias que apoyen la separación de este último del grupo pénfigo principal, se necesitan más estudios para determinar si la información clínica, de tratamiento e inmunológica justifican su individualización (Olivry, 2006).

Pénfigo inducido por drogas

Los factores que intervienen en el desarrollo del pénfigo son numerosos, los antecedentes genéticos desempeñan un papel importante, aunque cada vez cobran más importancia los factores exógenos, de los cuales, los fármacos son los desencadenantes más conocidos en humanos y los más frecuentemente propuestos en los informes del pénfigo foliáceo canino. En la clínica veterinaria, rara vez se aplica un enfoque sistemático para determinar la causa de una reacción a un fármaco, por lo tanto, la mayoría de los casos notificados de pénfigo foliáceo canino desencadenados por fármacos siguen sin estar fundamentados (Bizikova et al., 2014).

Se han llevado a cabo varias investigaciones en las que se ha asociado la aparición de pénfigo foliáceo a la aplicación de fármacos, por ejemplo, los estudios realizados por Bizikova et al. (2011) en la aplicación de Promeris Duo, un preventivo tópico contra pulgas y garrapatas, también autorizado para la demodicosis, para perros, que contiene metaflumizona y amitraz y un ectoparasiticida tópico (2014) que contiene fipronil, amitraz y s-metopreno. Este último es el más reciente, por lo que me centraré en los resultados que se obtuvieron en el estudio, cuyo objetivo fue describir las características clínicas, histológicas e inmunológicas de la reacción adversa al fármaco.

Diagnóstico clínico

De los perros que se usaron el estudio, los podemos dividir en dos grupos, los que desarrollaron un fenotipo localizado (figura 26A), en los que las lesiones solo aparecen en el lugar de aplicación y los que desarrollaron un fenotipo generalizado (figura 26B), en los que las lesiones aparecen en el lugar de aplicación y en zonas distantes, no contiguas, al lugar de aplicación.

Las lesiones que se observaron fueron pústulas, erosiones, costras y alopecia. Además, los que tenían un fenotipo generalizado, mostraron signos sistémicos como fiebre, anorexia y letargia.

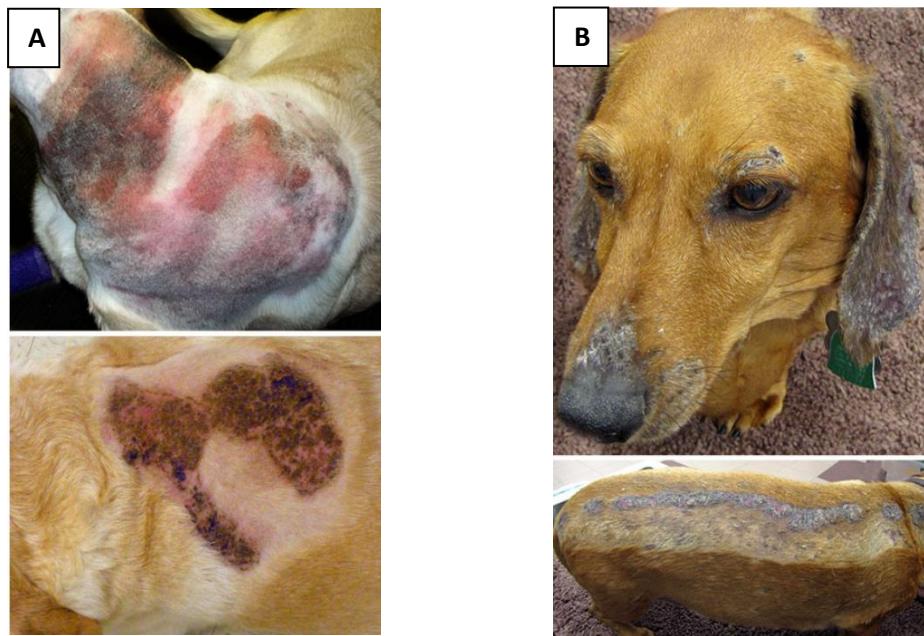


Figura 26. A) Perro con lesiones del fenotipo localizado. Eritema, erosiones, alopecia y costras. B) Perro con lesiones del fenotipo generalizado. Eritema, erosiones, alopecia y costras (Bizikova et al., 2014)

Diagnóstico citológico

Las muestras se toman de los lugares en los que se aplica el fármaco y de las zonas distantes en las que se desarrollan lesiones. Se forman pústulas epidérmicas con acantolisis de queratinocitos (Bizikova et al., 2014).

Diagnóstico histopatológico

Las muestras que se toman es igual que en la citología. También se observan las pústulas epidérmicas con acantolisis de queratinocitos (figura 27A). En algunos casos se pueden ver que las pústulas estaban activas y en otros que éstas estaban en resolución como costras con queratinocitos acantolíticos “fantasma”. Predominaban las pústulas subcorneales, afectando sólo a la epidermis superficial, aunque ocasionalmente podían extenderse en profundidad, también podían estar rodeadas de un anillo perinuclear eosinofílico. Estas pústulas

evolucionaron a costras (figura 27B). En muchos casos se produce de manera prematura necrosis epidérmica de los queratinocitos (Bizikova et al., 2014).

En la dermis se observó inflamación perivasicular e intersticial linfoplasmocítica junto con neutrófilos y eosinófilos.

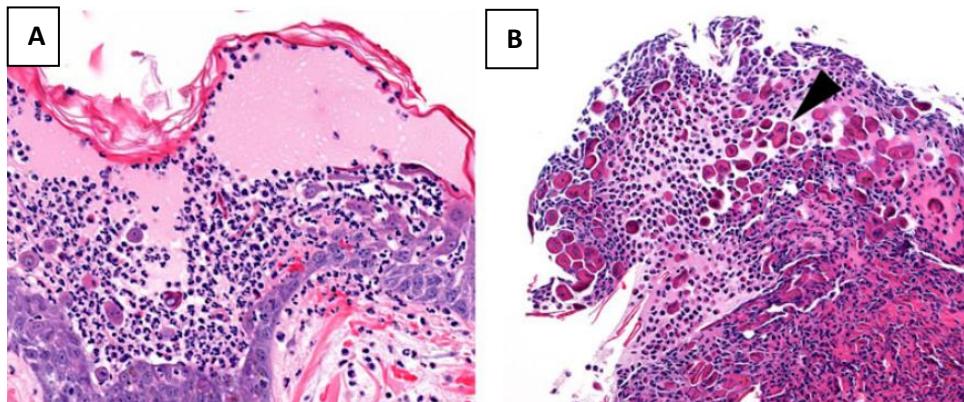


Figura 27. A) Pústula subcorneal con queratinocitos acantolíticos y numerosos neutrófilos. B) Costra formada a partir de una pústula resuelta con queratinocitos acantolíticos “fantasma” (Bizikova et al., 2014).

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

Se realizó inmunofluorescencia directa para la detección de anticuerpos IgG, IgA e IgM unidos a los queratinocitos y C3 activado. La deposición de IgG era irregular en forma de parche o difusa en forma de red unidos a los queratinocitos de la zona superior, inferior o de toda la epidermis. La IgM se depositó en la epidermis en forma de parche, entre las células o en su interior debajo de pústulas o costras. C3 e IgA se detectaron como depósitos intercelulares en la epidermis, también debajo de pústulas o costras.

Con la inmunofluorescencia indirecta se buscó la detección de anticuerpos antokeratinocitos IgG e IgA circulantes (figura 28B). Se encontraron unidos a los queratinocitos de almohadillas plantares, la IgG siguiendo un patrón intercelular en las capas superficiales de la epidermis, con alguna excepción, que se encontraron en los niveles basal y estrato espinoso inferior. La IgA presentaba una deposición citoplasmática en las capas basal e inferior del estrato espinoso. Además, se detectaron anticuerpos IgG anti DSC1 (figura 28C).

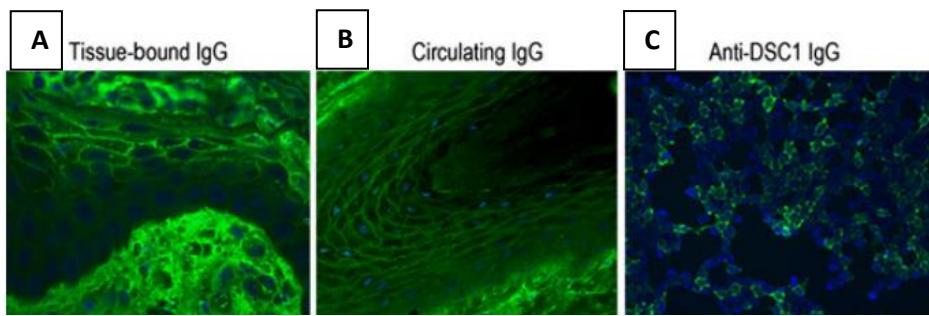


Figura 28. Autoanticuerpos IgG antiqueratinocitos y anti-DSC 1 unidos a los tejidos y circulantes.

Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad cutánea ampollosa autoinmune rara que va asociada a una neoplasia concurrente (Wilhelm, 2012). A penas hay casos informados en animales domésticos, por el momento solo tres en perros y uno en gato, de los cuales ninguno sobrevivió (Tham et al., 2012).

La palabra “paraneoplásico” hace referencia a síndromes asociados con tumores malignos, pero que no están relacionados con su invasividad o metástasis. En el caso de los tres perros los tumores malignos que se encontraron fueron un timoma, un linfoma tímico y un sarcoma esplénico (Tham et al., 2012).

En distintas investigaciones sobre la patogenia del pénfigo paraneoplásico en estos casos se ha demostrado que los anticuerpos actúan contra dos miembros de la familia de la plaquinas, la periplaquina y la envoplaquina, similar a la que se desarrolla en humanos (Miller et al., 2013).

Diagnóstico clínico

Las lesiones más comunes que se presentan son erosiones y úlceras en uniones mucocutáneas, mucosas y cutáneas. En ocasiones, los animales también pueden presentar vesículas y/o alopecia. La cavidad bucal y los labios son las mucosas más afectadas (figura 29a). De las zonas cutáneas encontramos lesiones en puente nasal, pabellones auriculares (figura 29c), hocico, tronco (figura 29b) y almohadillas plantares (figura 29e) (Tham et al., 2012).

Además, suelen presentar signos sistémicos: hipertermia, letargia, depresión, anorexia, pérdida de peso e hipersalivación. La demostración de una neoplasia concomitante se puede realizar en el momento o después del desarrollo de las lesiones (Tham et al., 2012).



Figura 29. Pénfigo paraneoplásico: Dermatitis erosiva y ulcerativa en cara (a), tronco (b), pabellones auriculares (c) y almohadillas plantares (e). En estos dos últimos, la epidermis está desprendida (Tham et al., 2020).

Diagnóstico histopatológico

Las lesiones observables revelan una combinación de pénfigo vulgar y eritema multiforme (Wilhelm, 2012). Se puede ver una acantolisis suprabasal del tipo del pénfigo vulgar y apoptosis de queratinocitos junto a una dermatitis de interfase asociada al eritema multiforme en piel y/o mucosas, pueden encontrarse o no simultáneamente en la misma muestra de la biopsia. La dermatitis de interfase daña las células basales y da lugar a una imagen de una hilera de lápidas con pérdida y aplanamiento de células basales acantolíticas (figura 30A). También, podemos encontrar exocitosis leucocítica de linfocitos y neutrófilos y satelitosis neutrofílica (figura 30B). Para poder diferenciar histológicamente el pénfigo paraneoplásico del pénfigo vulgar, deberíamos encontrar la dermatitis interfaz y la apoptosis de queratinocitos en lesiones cutáneas sin hendiduras suprabasales (Tham et al., 2020).

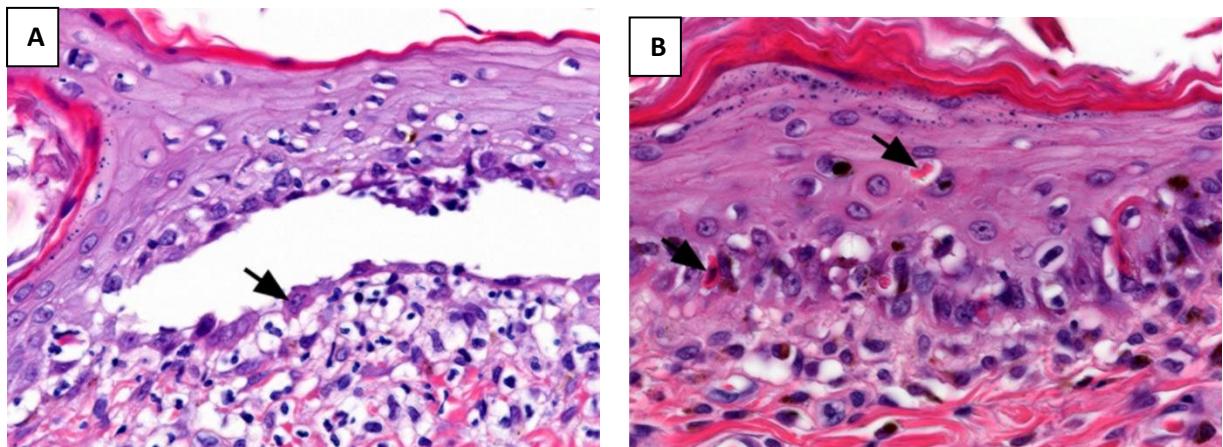


Figura 30. A) Hendidura suprabasal acantolítica en epidermis con una sola fila de queratinocitos basales (flecha). Células basales redondeadas y aplanadas por la dermatitis de interfase. Exocitosis linfocítica. B) Dermatitis citotóxica linfocítica por la dermatitis de interfaz en las capas basal y suprabasales. Queratinocitos apoptóticos indicados con las flechas asociados a la exocitosis linfocítica. Pénfigo paraneoplásico canino (Tham et al., 2020).

Diagnóstico inmunohistoquímico e inmunofluorescencia

En estudios realizados en animales mediante la inmunofluorescencia indirecta se han obtenido títulos elevados de IgG antiqueratinocitos circulantes en muestras de labio y encía (figura 31B) e IgG anticélulas uroteliales en vejiga. Por otro lado, en la inmunofluorescencia directa se ha encontrado IgG epidérmica intercelular (Tham et al., 2020).

En humano hay investigaciones más desarrolladas, en las que estas técnicas tienen resultados similares. Para la DIF se deben tomar muestras de piel perilesionales y de la mucosa y podemos encontrarnos con tres patrones diferentes: depósito de IgG y/o su complemento en los espacios intercelulares, depósito granular o lineal de IgG (figura 31A) y/o su complemento a lo largo de la zona de membrana basal o una combinación de ambas (Lee y Kim, 2010). En cuanto a la IIF, usando piel humana, esófago de mono u otros sustratos como vejiga (figura 31C), miocardio y pulmón de rata (Kim y Kim, 2019), se puede observar autoanticuerpos de la familia de la plaquina. Aunque, para esta enfermedad los métodos de diagnóstico de elección, además de la histopatología, son la inmunoprecipitación y la inmunotransferencia (Lee y Kim, 2010).

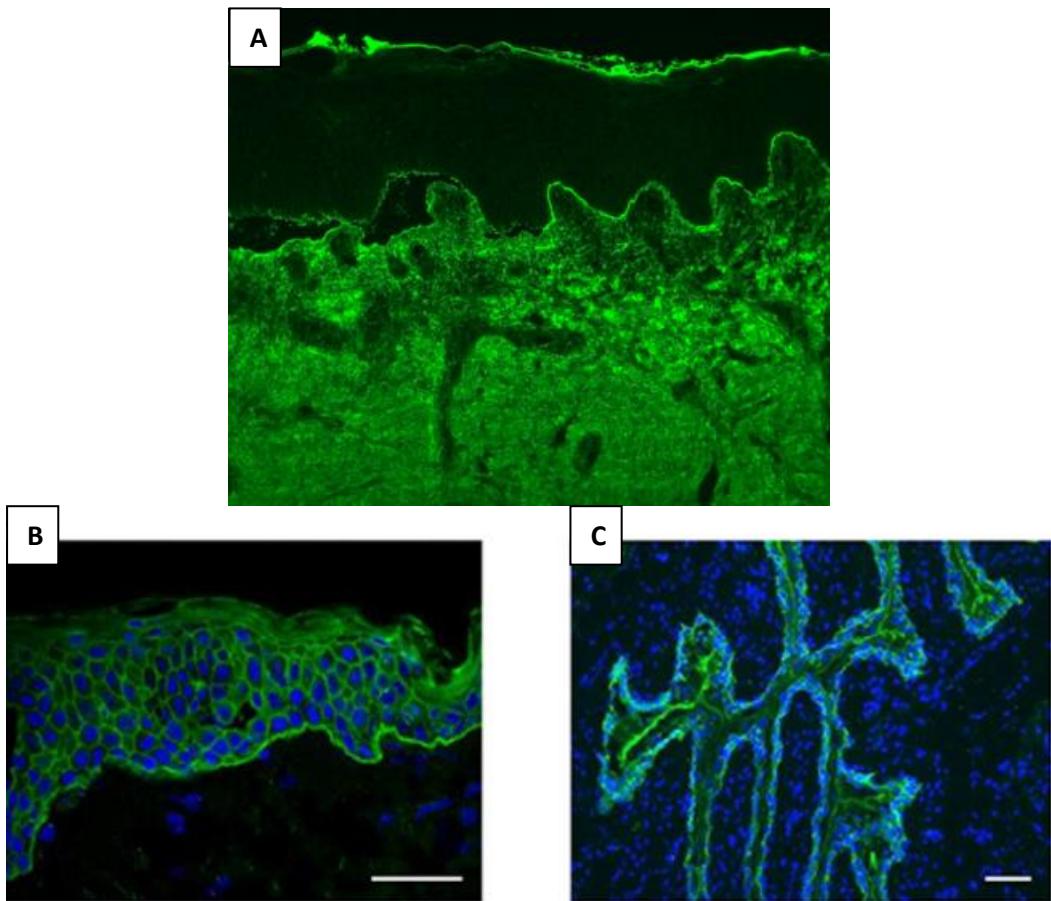


Figura 31. A) DIF en una lesión bullosa cutánea. Depósito lineal de IgG en la membrana basal (Lambiel et al., 2017). B) IIF. Depósito de IgG en los espacios intercelulares de los queratinocitos y la unión dermoepidérmica. C) Depósito de IgG en la superficie de las células epiteliales de vejiga de rata (D) (Kim y Kim, 2019).

Tratamiento

El manejo terapéutico de los pénfigos caninos son un reto y suelen requerir medicamentos inmunosupresores para conseguir una remisión clínica a largo plazo (Chong et al., 2022). El objetivo principal del tratamiento es controlar la enfermedad y sus síntomas con el mínimo de efectos adversos posibles, y por esta razón lo que más se usa son terapias en combinación. Los fármacos más usados que están dentro de esta terapia inmunosupresora son los siguientes (Hnilica y Patterson, 2017):

Glucocorticoides: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona...

Tiene efectos inmunosupresores, antiproliferativos y vasoconstrictores antiinflamatorios, ya que, interaccionan de manera que regulan el aumento de expresión de proteínas antiinflamatorias y la disminución de proteínas proinflamatorias. También, inhibe factores de transcripción que desempeñan un papel dominante en la respuesta inflamatoria. De manera

más específica en cuanto al pénfigo, actúa disminuyendo la IL-2, reduciendo la expansión de los clones de las células B, la síntesis de autoanticuerpos, la inmunidad mediada por células y la proliferación de células T. El tratamiento a largo plazo con dosis elevadas supone mayor incidencia de efectos adversos graves (Kridin, 2018).

Inmunosupresores no esteroideos: Azatioprina, Ciclosporina, Oclacitinib, Clorambucilo, Ciclofosfamida, Micofenolato mofetil, inmunoglobulinas intravenosas...

Se usan como adyuvantes en combinación con los corticosteroides sistémicos, sobre todo, en casos en los que la enfermedad sea permanente, en casos en los que los corticosteroides suponen un riesgo por su uso prolongado o por el uso de altas dosis. Tienen un efecto ahorrador de esteroides que permite reducir los efectos secundarios de los corticosteroides y pueden llevar a una remisión sin esteroides (Kridin, 2018).

En un estudio realizado por Chong et al. (2022) para comprobar la eficacia de la ciclosporina oral como inmunosupresor adyuvante administrada junto a glucocorticoides como tratamiento para el pénfigo foliáceo demostró el efecto ahorrador de esteroides y su eficacia como tratamiento inicial y a largo plazo, ya que la mayoría de los perros alcanzaron una remisión completa durante la fase de inducción, aunque hubo dos que desarrollaron nuevas lesiones durante el tiempo que duró el tratamiento.

Terapia tópica en lesiones localizadas: hidrocortisona, dexametasona, triamcinolona, o tacrolimus...

Además, como terapia complementaria se podría recetar ácidos grasos esenciales, vitamina E, tetraciclina y niacinamida y antibióticos sistémicos para evitar infecciones secundarias (Hnilica y Patterson, 2017).

6. Resultados y discusión del estudio retrospectivo de casos clínicos

Hemos hecho un estudio retrospectivo de los casos de enfermedades inmunomediadas autoinmunes del complejo pénfigo que han sido atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital Veterinario desde el 1 de junio de 2021 al 31 de mayo de 2022 y que a continuación valoraremos.

Se ha observado que el número de casos de procesos inmunomediados es muy elevado porque los perros presentan gran cantidad de reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, el porcentaje de casos de enfermedades autoinmunes del complejo pénfigo es muy bajo.

De la revisión de casos atendidos desde junio de 2021 a mayo de 2022 hemos encontrado:

- Pénfigo foliáceo 5
- Pénfigo vulgaris 0
- Pénfigo vegetans 0
- Pénfigo eritematoso 1
- Pénfigo pustular panepidérmico 0
- Pénfigo inducido por drogas 0
- Pénfigo paraneoplásico 0

Paciente	Raza	Peso	Edad	Sexo	Patrón clínico
A	Golden-Setter	21kg	2 años	macho estéril	Facial, pabellones Erosiones almohadillas Pustular generalizado Fiebre, inapetencia
B	Border Collie	19kg	7 años	macho estéril	Eritema y erosiones Facial
C	Teckel-Yorki	12kg	9 años	macho entero	Facial, pabellones Patas Abdomen Pustular y pruriginoso Fiebre y decaimiento
D	Galgo español	21kg	2 años	macho entero	Generalizado escamoso Fiebre
E	Pastor Alemán	38kg	8 años	macho entero	Generalizado pustular Facial, pabellones Fiebre y decaimiento Prurito
F	Husky	17kg	7 años	hembra entera	Facial, trufa, pabellones Patas Fiebre

El diagnóstico y tratamiento de cada caso fue el siguiente:

- A. Pénfigo foliáceo. Terapia con prednisolona y oclacitinib.
- B. Pénfigo eritematoso. Terapia con prednisolona y aceites omega 3 tópicos
- C. Pénfigo foliáceo. Terapia con metilprednisolona y oclacitinib

- D. Pénfigo foliáceo. Terapia con prednisolona
- E. Pénfigo foliáceo. Terapia con prednisolona y Oclacitinib
- F. Pénfigo foliáceo. Terapia con prednisolona y ciclosporina

De los seis casos encontrados, cinco corresponden a pénfigo foliáceo, que se describe como el más frecuente por todos los autores consultados (Vaughan et al., Miller et al., Goodale, etc.), y solo un caso de pénfigo eritematoso en un perro de raza collie, que se considera una raza con predisposición a este tipo de procesos (Yotti et al, 2021). La edad de presentación de nuestros perros se halla en un rango de dos a nueve años. En cuanto al sexo, cinco fueron machos (dos esterilizados y tres enteros) y solo una hembra entera.

En cuanto al patrón clínico, todos mostraron afección facial con lesiones eritematosas y pustulares-costrosas. Los cinco casos de pénfigo foliáceo, además de la sintomatología dermatológica, presentaban signos sistémicos de fiebre, anorexia y decaimiento; además, en dos casos de estos había prurito de grado 6-7.

Respecto al tratamiento, todos los casos precisaron del uso de corticoides (prednisolona) solos o combinados con oclacitinib o con ciclosporina.

7. Conclusiones

Después de haber realizado la revisión bibliográfica y estudiado los casos del HVUZ, podemos sacar las siguientes conclusiones:

- Las dermatopatías autoinmunes del complejo pénfigo tienen se dan con baja frecuencia en la clínica de pequeños animales.
- Se debe hacer un buen diagnóstico diferencial debido a las similitudes entre las propias enfermedades del complejo pénfigo y con otras enfermedades dermatológicas.
- Es fácilmente probable que los pénfigos cursen con una infección secundaria concomitante que empeore el curso clínico, hecho que se debe controlar y evitar.
- Existen muchas técnicas de diagnóstico, pero la que nos da la confirmación de la enfermedad es la histopatología en biopsias cutáneas.
- El tratamiento base son los corticosteroides tipo prednisolona a dosis inmunosupresoras que normalmente van acompañados de inmunomoduladores adyuvantes, para reducir la dosis de esteroides y prevenir sus efectos adversos.
- Son enfermedades que siguen en estudio, y, por tanto, nos falta mucha información en la especie canina, por lo que, de momento, debemos comparar con la especie humana.

En próximos años, se espera tener un mayor conocimiento de la patogenia y tratamiento de estas enfermedades en el ámbito de la veterinaria.

CONCLUSIONS

After having completed the review and studied the cases of HVUZ, we can make the following conclusions:

- Pemphigus complex dermatitis occur infrequently in the small animals.
- A good differential diagnosis should be made due to the similarities between the pemphigus complex diseases themselves and with other dermatological diseases.
- It is easy that pemphigus may have a concomitant secondary infection that worsens the clinical course, and this should be monitored and avoided.
- There are many diagnostic techniques, but the one that gives us confirmation of the disease is histopathology of skin biopsies.
- The basic treatment is corticosteroids such as prednisolone at immunosuppressive doses which are usually accompanied by adjuvant immunomodulators to reduce the dose of steroids and prevent adverse effects.
- These diseases are still being studied and, therefore, we lack a lot of information in the canine species, so, for the time being, we have to compare with the human species. In the coming years, we hope to have a better understanding of the pathogenesis and treatment of these diseases in the veterinary field.

8. Valoración personal

Al realizar este trabajo me he introducido más en el campo de la dermatología, especialidad que me interesa. Dentro de este campo, las enfermedades autoinmunes han llamado mi atención desde que las vimos en clase, es un tema en el que no se ahonda mucho, por lo que al realizar la memoria he podido profundizar más y adquirir un conocimiento más amplio de estas enfermedades, en concreto, del complejo pénfigo. Me ha resultado un trabajo muy útil a la hora de aprender sobre las enfermedades, desenvolverme leyendo diferentes artículos en inglés y extraer la información más relevante y ser capaz de expresarlo en la memoria. Al buscar tanta bibliografía me he dado cuenta que conforme hacen más investigaciones la información va cambiando y, por tanto, hay que estar continuamente revisando y estudiando las novedades que van surgiendo.

9. Bibliografía

- Bizikova, P., Dean, G.A., Hashimoto, T., Olivry, T. (2012). "Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus". *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 149 (3-4), pp. 197-207. DOI: 10.1016/j.vetimm.2012.06.025
- Bizikova, P., Linder, K.E., Olivry, T. (2014). "Fipronil-amitraz-S-methoprene-triggered pemphigus foliaceus in 21 dogs: clinical, histological and immunological characteristics". *Veterinary Dermatology*, 25 (2), pp. 103-e30. DOI: 10.1111/vde.12117
- Chong, E., Austel, M., Banovic, F. (2022). "A Retrospective Evaluation of the Steroid-Sparing Effect of Oral Modified Ciclosporin for Treatment of Canine Pemphigus Foliaceus". *Veterinary Sciences*, 9 (4), pp. 153
- Gonsalves-Hubers, T. (2005). "Pemphigus erythematosus in a chow chow Huber's". *The Canadian Veterinary Journal*, 46 (10), pp. 925-927
- Goodale, E. (2019). "Pemphigus foliaceus". *The Canadian Veterinary Journal*, 60 (3), pp. 311-313. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380263/> [Consultado 23-03-2022].
- Hnilica, K.A., Patterson, A.P. (2017). "Chapter 8- Autoimmune and Immune-Mediated Skin Disorders". En: Saunders (Coord.) *Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide*. (4^a ed.) St. Louis: Elsevier, 8, pp. 245-301. DOI: 10.1016/B978-0-323-37651-8.00008-0
- Kim, H.J., Kim, S.C. (2019). "Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa". *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 1259. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01259
- Kridin, K. (2018). "Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris". *Dove Press journal: Therapeutics and Clinical Risk Management*, 14, pp. 757-778. DOI: 10.2147/TCRM.S142471.
- Lambert, J., Bracke, S., Van Roy, F., Pas, H.H., Bonné, S., De Schepper, S. (2010). "Serum plakophilin-3 autoreactivity in paraneoplastic pemphigus". *British Journal of Dermatology*, 163 (3), pp. 630-632. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09845.x
- Lambiel, S., Dulguerov, P., Laffitte, E., Leuchter, I. (2017). "Paraneoplastic mucous membrane pemphigoid with ocular and laryngeal involvement". *BMJ Case Reports*. DOI: 10.1136/bcr-2017-220887.

- Lee, S.E., Kim, S.C. (2010). "Paraneoplastic pemphigus". *Dermatologica Sinica*, 28(1), pp. 1-14.
- Mauldin, E.A., Peters-Kennedy, J. (2016). "Integumentary System". En: Grant Maxie, M. (Coord.). *Jubb, Kennedy and Palmer's of Domestic Animals: Volume 1*. Ontario: Elsevier, pp. 509-736.
- Messersmith, L., Krauland, K., (2022) "Pemphigus Vegetans" *StatPearls Publishing*; In: StatPearls (January); NCBI books, pp: 1-25.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2013). "Autoimmune and Immune-Mediated Dermatoses". En: Saunders. (Coord.). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. (7^a ed.) St. Louis: Elsevier, pp. 845-977.
- Monteiro, V., Tavares Camelo Oliveira, A., Ferreira, T.C. (2020). "Pemphigus Foliaceus in a Dog – Clinical and Laboratorial Assessment". *Acta Scientiae Veterinariae*, 48 (1), pp. 589. DOI: 10.22456/1679-9216.105171
- Moreci, R.S., Lecheler, T. (2020). "Epidermal structure and differentiation". *Current Biology* 30, R135–R158, February 24: 144-149.
- Oberkirchner, U., Linder, K.E., Dunston, S., Bizikova, P., Olivry, T. (2011). "Metaflumizone-amitraz (Promeris)-associated pustular acantholytic dermatitis in 22 dogs: evidence suggests contact drug triggered pemphigus foliaceus". *Veterinary Dermatology*, 22 (5), pp. 436-448. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2011.00974.x
- Olivry, T. (2006). "A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I-Superficial pemphigus". *Vet Dermatol*, 17 (5), pp. 291-305. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2006.00540.x
- Olivry, T., Linder, K.E. (2009). "Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases". *Veterinary Dermatology*, 20 (5-6), pp. 313-326. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00821.x
- Rehman, A., Cai, Y., Hünefeld, C., Jedličková, H., Huang, Y., Teck Teh, M., Ahmad, U.S., Uttagomol, J., Wang, Y., Kang, A., Warnes, G., Harwood, C., Bergamaschi, D., Parkinson, E.K., Röcken, M., Wan, H. (2019). "The desmosomal cadherin desmoglein-3 acts as a keratinocyte anti-stress protein via suppression of p53". *Cell Death & Disease*, 10 (10), pp. 750. DOI: 10.1038/s41419-019-1988-0
- Ruocco, V., Ruocco, E., PhD, Caccavale, S., Gambardella, A., Lo Schiavo, A. (2015). "Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas)". *Clinics in Dermatology*. 33 (4), pp. 471-476.
- Severo, J.S., Aoki, V., Santana, A.E., Mantovani, M.M., Michalany, NS., Larsson Junior, C.E., Larsson, C.E. (2018). "Comparative study of direct and indirect

immunofluorescence for diagnosis of canine pemphigus foliaceus". *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 70 (3), pp. 649-655. DOI: 10.1590/1678-4162-9917

- Shumaker, A. (2020). "Autoimmune and immune-mediated dermatologic disorders". En: Coyner, K.S. (Coord.) *Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology*. Hoboken: Wiley Blackwell, 11, pp. 255-291.
- Sieben, C., Machuca, M.A., Broglia, G., Massone A.R. (2019). "Actualización en dermatosis autoinmunes en caninos caracterizadas por pústulas, vesículas y ampollas: anatomopatología y diagnóstico". *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30 (1), pp. 1-13. DOI: 10.15381/rivep.v30i1.15778.
- Sokol, E., Kramer, D., Diercks, G.F.H., Kuipers, J., Jonkman, M.F., Pas, H.H., Giepmans, B.N.G. (2015). "Large-Scale Electron Microscopy Maps of Patient Skin and Mucosa Provide Insight into Pathogenesis of Blistering Diseases". *Journal of Investigative Dermatology*, 135 (7), pp. 1763-1770.
- Suárez Bonnet, A., García González, B., Ramírez, G.A., Peñafiel Verdú, C., Jaber, J.R. (2019). "Pemphigus erythematosus and cutaneous epitheliotropic lymphoma in a Labrador Retriever dog". *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20 (3), pp. 221-224.
- Tham, H.L., Linder, K.E., Olivry, T. (2020). "Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses: a comprehensive review". *BMC Veterinary Research*, 16, pp. 457. DOI: 10.1186/s12917-020-02677-w
- Theerawatanasirikul, S., Rungsipipat, A., Banlunara, W., Pongket, P. (2018). "Expression of keratins, epidermal proteins and inflammatory cells in superficial pemphigus dogs". *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 21 (2), pp. 186-197. DOI: 10.15547/bjvm.1066.
- Van der Wier, G., Jonkman, M.F., Pas, H.H., Diecks, G.F.H. (2012). "Ultrastructure of acantholysis in pemphigus foliaceus re-examined from the current perspective". *British Journal of Dermatology*, 167 (6), pp. 1265-1271. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11173.x
- Vaughan, D.F., Hodgin, E.C., Hosgood, G.L., Bernstein, J.A. (2009). "Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: a retrospective evaluation of 40 dogs". *Veterinary Dermatology*, 21 (2), pp. 166-174. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00775.x

- Wilhelm, S. (2012). "Paraneoplastic diseases in cats and dogs in veterinary dermatology", *From Practice to Practice – Dermatology*. Warsaw, 14-15 enero 2012. Universidad de Zurich.
- Yotti, C. (2021a). "Funciones y estructura de la piel". En *Dermatología Clínica en el Perro y en el Gato*. Ed. Multimédica Ediciones Veterinaria, pp: 1-12.
- Yotti, C. (2021b). "Enfermedades autoinmunes e inmunomediadas de la piel". En *Dermatología Clínica en el Perro y en el Gato*. Ed. Multimédica Ediciones Veterinaria, pp. 513-550.
- Zhang, X., Hyjek, E., Soltani, K., Petronic-Rosic, V., Shea, C.R. (2012). "Immunohistochemistry for Immunoglobulin G4 on Paraffin Sections for the Diagnosis of Pemphigus". *Arch Pathol Lab Med*, 136 (11), pp. 1402-1407. DOI: 10.5858/arpa.2011-0425-OA