

## Penfigóide bolhoso em equino - Relato de caso\*

Thanielle Novaes Fontes<sup>1</sup>, Soraya Santos de Farias<sup>2</sup>, Gessica Aline Cruz Machado<sup>3</sup>, Mariana Bezerra Mascarenhas<sup>4</sup>, Adriana Lopes da Silva<sup>2</sup>, Estela Batista Brandão<sup>1</sup>, Vivian de Assunção Nogueira<sup>5</sup> e Tiago da Cunha Peixoto<sup>6+</sup>

**ABSTRACT.** Fontes T.N., de Farias S.S., Machado G.A.C., Mascarenhas M.B., da Silva A.L., Brandão E.B., Nogueira V.A. & Peixoto T.C. [Equine bullous pemphigoid - Case report.] Penfigóide bolhoso em equino - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.1):55-59, 2016. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110, Brasil. E-mail: tcpeixoto@ufba.br

Bullous pemphigoid is a rare and severe autoimmune dermatosis caused by the production of autoantibodies. It has been reported in humans, dogs, cats and pigs, but, in horses, it has recently been reported in the USA. In Brazil, there were no references of the disease in horses. Due to the rarity of the disease and variety of differential diagnoses, the aim of this study was to register the first occurrence of the disease in equine in Brazil, and to describe the clinic-pathological and histopathological aspects. The horse was treated at the Veterinary Medicine Hospital of UFBA, presenting chronic skin lesions. On physical examination, there were multiple erythematous, ulcerated, crusty and itchy lesions at head, medial thigh and ventral thoracic region. Therapeutic attempts based on topical antiseptics, antibiotics and antifungals were ineffective. Parasitic, fungal and bacterial diseases have been ruled out by additional tests. Due to the worsening of clinical symptoms, the owner opted for euthanasia. At necropsy, there were macular, erosive, ulcerative lesion and intense vesicular-pustular in the muco-cutaneous junctions (lips, nostrils and anus) and coronary band. The oral mucosa was found to be hyperemic, eroded and ulcerated, with rare intact vesicles / blisters, especially the gums located close to the upper teeth and lower incisors, the inner surface of the lips and cheeks and hard palate and oral cavity floor. Throughout the dorsal surface of the tongue, there were large ulcers, usually, coalescing. Histopathology of the skin and oral mucosa revealed several sub-epidermal blistering. The diagnosis of bullous pemphigoid was based on clinical and epidemiological data, the macroscopic findings and confirmed by histopathology.

**KEY WORDS:** Autoimmune disease, dermatopathy, subepidermal cleft.

---

\* Recebido em 17 de março de 2016.

Aceito para publicação em 31 de março de 2016.

<sup>1</sup> Curso de Medicina Veterinária, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: thaniellenf@gmail.com

<sup>2</sup> Médica-veterinária. Residente, Programa de Residência em Patologia Veterinária, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: soraya-farias@hotmail.com

<sup>3</sup> Médica-veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: gessica.cm@hotmail.com

<sup>4</sup> Médica-veterinária, DSc. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: mm.bezerra@yahoo.com - bolsista pós doc/CAPES.

<sup>5</sup> Médica-veterinária, DSc. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Instituto de Veterinária, UFRRJ, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000. E-mail: vivianmedvet@yahoo.com.br

<sup>6</sup> Médico-veterinário, DSc. Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. +Autor para correspondência, E-mail: tcpeixoto@ufba.br

**RESUMO.** O penfigóide bolhoso é uma rara e grave dermatose autoimune causada pela produção de autoanticorpos. Tem sido descrito no homem, cães, gatos e suínos, sendo apenas recentemente relatado em equinos nos Estados Unidos. No Brasil, não foram encontradas referências da doença em equinos. Devido à raridade da enfermidade e variedade de diagnósticos diferenciais, objetivou-se com este trabalho registrar pela primeira vez, a ocorrência da doença em um equino no Brasil, bem como descrever os achados clínicos e anatomohistopatológicos. O equino foi atendido no Hospital de Medicina Veterinária da UFBA, com histórico de lesões cutâneas crônicas. Ao exame físico, verificaram-se múltiplas lesões eritematosas, ulceradas, crostosas e pruriginosas na cabeça, face medial da coxa e região torácica ventral. Tentativas terapêuticas a base de antissépticos tópicos, antibióticos e antifúngicos foram ineficazes. Doenças parasitárias, fúngicas e bacterianas foram descartadas por exames complementares. Devido ao agravamento do quadro clínico o proprietário optou pela eutanásia *in extremis*. À necropsia, observaram-se lesões maculares, erosivas, ulcerativas e vesículo-pustulares intensas nas junções mucocutâneas (lábios, narinas e ânus) e rodete coronário. A mucosa oral encontrava-se hiperêmica, erodida e ulcerada, com raras vesículas ou bolhas intactas, sobretudo, na gengiva, mucosa dos lábios, bochechas, palato duro e assoalho cavidade bucal. Por toda a superfície dorsal da língua verificaram-se grandes úlceras, em geral, coalescentes. A avaliação histopatológica da pele e mucosa oral revelou diversas fendas subepidérmicas. O diagnóstico de penfigóide bolhoso foi estabelecido com base nos dados clínico-epidemiológicos, nos achados macroscópicos e confirmado pela histopatologia.

**PALAVRAS-CHAVE.** Dermatopatia, doença autoimune, fenda subepidérmica.

## INTRODUÇÃO

As doenças do complexo pênfigo e o penfigóide bolhoso fazem parte de um grupo de doenças cutâneas bolhosas, que se caracterizam pela produção de autoanticorpos contra proteínas de adesão da pele e de mucosas (Nousari & Anhalt 2011, Schmidt et al. 2012). No complexo pênfigo ocorre uma resposta imunológica do tipo II e o envolvimento de autoanticorpos produzidos contra proteínas responsáveis pela adesão célula-célula dos ceratinócitos (desmossomos e especialmente desmogleínas 1 e 3) (Hargis & Ginn 2013). A ação dos autoanticorpos resulta em acantólise, devido destruição

dessas proteínas de superfície, o que induz a separação das camadas da epiderme, com formação de fendas intraepidérmicas (Kershenovich et al. 2014). O penfigóide bolhoso (PB) é uma rara dermatose que acomete o homem (Souza 2005, Lopes-Jornet & Bermijo-Fenoll 2005), cães (Iwasaky 2005, Xu 2000), gatos (Olivry et al. 1999) e suínos (Hargis & Ginn 2013, Olivry et al. 2000). Em equinos, a doença é muito pouco descrita (Olivry et al. 2000). De fato, segundo Scott & Miller (2011a) o PB em equinos é muito raro e responde por apenas 0,2% de todas as doenças cutâneas dessa espécie.

A enfermidade ocorre devido à ação de autoanticorpos contra um ou mais antígenos do interior da zona da membrana basal (junção dermo-epidérmica) (Anhalt & Morrison 2001, Fisler 2003, Breathnach 2008), o que resulta na separação entre epiderme e derme com formação de fendas subepidérmicas (Hargis & Ginn 2013). A doença clínica cursa com o desenvolvimento de vesículas, erosões e úlceras cutâneas, bem como urticária, eritema (Ujii et al. 2012, Cozzani et al. 2015) e placas que podem afetar todo o corpo, porém, a manifestação de lesões orais (junções mucocutâneas), tronco, axila e virilha é mais frequente (Breathnach 2008).

O diagnóstico deve ser realizado através da avaliação microscópica das lesões cutâneas e mucocutâneas, na qual pode ser evidenciada acantólise com formação de fendas subepidérmicas características (Olivry et al. 2000). Adicionalmente, pode ser realizada imunofluorescência direta para detecção de auto-anticorpos IgG, depositados de forma linear na junção dermo-epidérmica em mucosas (Olivry et al. 1999, Ujii et al. 2012) ou imunofluorescência indireta, onde observa-se auto-anticorpos IgG específicos de membrana basal circulantes (Kershenovich et al. 2014).

Estudos recentes nos Estados Unidos, confirmaram a existência de penfigóide bolhoso em equinos (Olivry et al. 2000), no entanto, no Brasil não foram encontradas referências da ocorrência dessa doença em equinos. Desta forma, devido à raridade dessa enfermidade e a ampla variedade de diagnósticos diferenciais, objetivou-se com este trabalho registrar pela primeira vez, a ocorrência da doença em um equino no Brasil, bem descrever os achados clínicos e anatomohistopatológicos.

## HISTÓRICO

Em fevereiro de 2014, um equino da raça mangalarga machador, macho, inteiro, com três anos de idade, pesando aproximadamente 370 kg, criado confinado em baía no município de Salvador, Bahia foi encaminhado a Clínica Médica de Grandes Animais (CMGA) do Hos-

pital de Medicina Veterinária (HOSPMEV) da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com histórico de lesões cutâneas crônicas.

Ao exame físico realizado após o internamento do cavalo, verificaram-se múltiplas lesões eritematosas, ulceradas, crostosas e levemente pruriginosas localizadas, principalmente, na cabeça, face medial da coxa e região torácica ventral. Adicionalmente, observaram-se comportamento ativo, bom estado nutricional, apetite e ingestão de água normais, mucosas normocoradas e moderado aumento de tamanho dos linfonodos submandibulares. Segundo o proprietário, as lesões cutâneas e mucocutâneas haviam se iniciado há dois meses.

O animal permaneceu internado no HOSPMEV-UFBA por cinco meses. Durante esse período, realizaram-se diversos exames complementares para investigação diagnóstica, tais como raspados cutâneos para pesquisa de ectoparasitos, micológico direto, culturas fúngica e bacteriana. Todos esses exames obtiveram resultados negativos e optou-se por realizar a biópsia cutânea. Tentativas terapêuticas a base de antissépticos tópicos, antibióticos e antifúngicos foram ineficazes. A análise histopatológica da pele evidenciou discreto infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário, com raros eosinófilos, na derme superficial, por vezes, com distribuição perivascular, bem como extensas áreas de ulceração com formação de densas crostas serocelulares contendo dezenas de colônias bacterianas, sugerindo processo imunomediado com infecção bacteriana secundária. A coloração especial pelo PAS (cora fungos) resultou negativa.

Durante o período de internamento, houve nítida piora progressiva do quadro clínico dermatológico. As lesões tornaram-se mais numerosas, extensas e passaram a acometer outras regiões do corpo. Dois meses antes da eutanásia, instituiu-se tratamento à base de corticoides e observou-se resposta satisfatória das lesões cutâneas, entretanto este foi interrompido quatro vezes pelo proprietário, por questões financeiras.

Ao exame dermatológico, realizado um mês antes da necropsia, notaram-se diversas áreas de alopecia; múltiplas máculas eritematosas com bordas irregulares, bem como erosões e úlceras, por vezes, coalescentes de tamanho variado; centenas de vesículas e pústulas, associadas à formação de crostas melicéricas. Nesta ocasião, as lesões já se encontravam distribuídas por todo o corpo do animal, em especial, na face, região peitoral, extremidade dos membros e períneo (Figuras 1 e 2). Em algumas áreas, havia desprendimento das camadas superficiais da pele e, em outras regiões, as lesões apresentavam-se exsudativas.

Durante o período de internamento, houve severo agravamento do quadro clínico geral, com emagrecimento progressivo (perda aproximada de 130 kg), apatia, marcada desidratação, sialorréia, debilidade, relutância em se mover e hiporexia que passou a anorexia (seis últimos dias sem se alimentar), que culminaram, na última semana de vida do animal, com severa inanição. Devido ao agravamento do quadro clínico e prognóstico desfavorável, o proprietário optou pela eutanásia *in extremis*.



Figura 1. Penfigóide bolhoso em equino. Múltiplas lesões cutâneas maculares, eritematosas e ulcerativas localizadas, principalmente, na região da cabeça e membros (detalhe).



Figura 2. Penfigóide bolhoso em equino. Múltiplas lesões cutâneas maculares, eritematosas e ulcerativas com formação de crostas melicéricas (dermatite ulcerativa multifocal a coalescente), na região perineal e face caudal e medial dos membros posteriores. Notar a severa lesão na junção mucocutânea do ânus.

Após a eutanásia, o cavalo foi encaminhado para no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da UFBA. À necropsia, observaram-se, além das alterações detectadas ao exame físico-dermatológico, mucosas hipocoradas, lesões maculares, erosivas, ulcerativas e vesículo-pustulares multifocais acentuadas nas junções mucocutâneas dos lábios, das narinas e do ânus, bem como no rodete coronário. O tecido subcutâneo mostrou-se pálido e panículo adiposo pouco evidente com marcada atrofia muscular generalizada. Grande parte da mucosa oral encontrava-se hiperêmica e ulcerada, com raras vesículas ou bolhas intactas, sobretudo, a gengiva adjacente aos dentes incisivos superiores (Figura 3) e inferiores, superfície interna dos lábios (Figura 4B) e das bochechas, bem como palato duro e assoalho cavidade bucal. Por toda a superfície dorsal da língua (ápice,

corpo e base) verificaram-se grandes úlceras, em geral, multifocais a coalescentes (Figura 4A).

Durante a necropsia foram coletados fragmentos de pele de diversas regiões do corpo, junções mucocutâneas, língua, gengiva, narinas, além de fragmentos dos principais órgãos. Esse material foi fixado em formalina 10% tamponada com fosfato. Após a fixação, os fragmentos foram processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina e corados pela hematoxilina-eosina (H.E.). A avaliação histopatológica da pele e mucosa oral revelou diversas fendas subepidérmicas (Figura 5), além das alterações observadas na biópsia realizada anteriormente. Nos demais órgãos e tecidos coletados, não foram observadas alterações dignas de nota.

## DISCUSSÃO

No presente caso, o diagnóstico de penfigóide bolhoso foi estabelecido com base nos dados clíni-



Figura 3. Penfigóide bolhoso em equino. Mucosa oral. Estomatite ulcerativa multifocal a coalescente. Notar a sialorreia.



Figura 4. Penfigóide bolhoso em equino. A. Superfície dorsal da língua. Glossite ulcerativa multifocal a coalescente severa. B. Junção mucocutânea dos lábios e mucosa oral. Estomatite ulcerativa multifocal a coalescente.

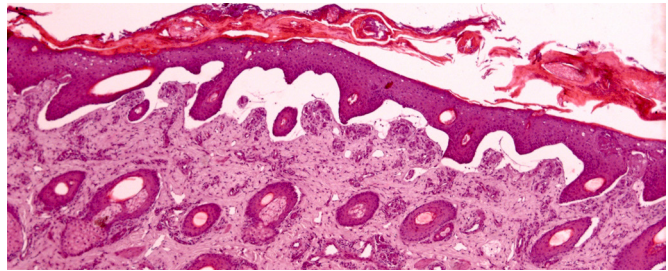


Figura 5. Aspecto microscópico do penfigóide bolhoso em equino. Fotomicrografia da pele evidenciando grande fenda subepidérmica e moderada hiperqueratose. H.E. Obj. 5X.

co-epidemiológicos, nos achados macroscópicos e confirmado pela histopatologia.

Com relação aos sinais clínicos e lesões macroscópicas, o diagnóstico diferencial de penfigóide bolhoso em equinos deve ser realizado com dermatofilose, dermatofitose, pênfigo foliáceo, pênfigo vulgar, lúpus eritematoso sistêmico, epidermólise bolhosa, sarcoidose, dermatite esfoliativa eosinofílica, eritema multiforme, alergia alimentar, reação cutânea adversa à medicação, dermatite de contato, sarcóide verrucoso, seborreia, doença epiteliotrópica eosinofílica multissistêmica, linfoma epiteliotrópico, intoxicação por certas plantas tóxicas como *Vicia* spp. (“ervilhaca”) ou que causam fotossensibilização, além de toxicoses por outras substâncias tais como arsênico, iodo, alumínio e silício (Spiegel et al. 2006, Judson 2008, Scott & Miller 2011b, Tokarnia et al. 2012, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan & Grinwis 2013).

Logo após o internamento do cavalo, quando as lesões cutâneas eram iniciais, suspeitou-se de dermatite de natureza infecciosa (fúngica, bacteriana ou parasitária), contudo, sucessivos raspados cutâneos e tentativas de isolamento de agentes infecciosos resultaram negativo, além disso, o tratamento inicial à base de antissépticos tópicos, antibióticos e antifúngicos foram ineficazes, o que descartou tais doenças. A possibilidade de reação cutânea adversa à medicação, dermatite de contato, fotossensibilização primária ou secundária, bem como intoxicações por outras plantas tóxicas ou substâncias acima citadas foi excluída com base na anamnese e dados epidemiológicos, uma vez que o animal era criado confinado em baia e alimentado exclusivamente com feno e concentrado no cocho e não havia histórico de administração de medicamentos ou de qualquer produto sobre a pele do animal. Adicionalmente, dermatose mecanobolhosa foi excluída visto que a fricção da pele e mucosas não resultava no desenvolvimento de novas lesões. Cabe ressaltar que, lesões cutâneas decorrentes dessas doenças podem ser muito semelhantes e mi-

metizar clinicamente diversas dermatites e dermatoses. Após o resultado da biópsia de pele, no qual, parte das lesões sugeriu processo imunomediado com infecção bacteriana secundária, instituiu-se a hipótese de dermatite alérgica, além de descartar outros diagnósticos diferenciais (sarcoïdose, sarcóide verrucoso, seborreia, doença epiteliotrópica eosinofílica multissistêmica, linfoma epiteliotrópico), entretanto, a possibilidade de tratar-se de uma das outras doenças imunomediadas acima listadas, não puderam ser excluídas.

Convém dizer que, no presente caso, apesar de tratar-se de doença autoimune (Stannard 2000), para a qual se preconiza tratamento com drogas imunossupressoras ou agentes imunomoduladores (White 2013), a administração de corticoides não foi eficaz. Tal fato foi atribuído ao uso descontínuo e por tempo reduzido pelo proprietário. Devido à piora progressiva das lesões cutâneas e, em virtude da suspeita de doença autoimune, novo exame histopatológico foi recomendado ao proprietário, uma vez que, não raramente, mais de uma biópsia é necessária para que sejam evidenciadas fendas subepidérmicas (infrabasilares), características de penfigóide bolhoso (Gross 2009), entretanto o proprietário não realizou novo exame. Contudo, o diagnóstico definitivo da doença foi estabelecido somente após a morte do animal, através da avaliação histopatológica das diversas amostras de pele e mucosas colhidas durante a necropsia.

Desta forma, o caso aqui descrito, ao relatar pela primeira vez um caso de PB em equino no Brasil, reforça a importância da inclusão dessa enfermidade no diagnóstico diferencial de outras dermatopatias vesicobolhosas ou ulcerativas em equinos no país, além de destacar o valor diagnóstico da biópsia de pele na rotina da clínica de grandes animais.

## REFERÊNCIAS

- Anhalt G.J. & Morrison L.H. Bullous and cicatricial pemphigoid. *Journal of Autoimmunity*, 4:17-35, 1991.
- Breathnach R. Autoimmune skin diseases: the old and the new. *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Congress*, 33:160-162, 2008.
- Cozzani E., Gasparini G., Burlando M., Drago F. & Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmunity Reviews*, 14:438-445, 2015.
- Fisler R.E. Childhood Bullous Pemphigoid. A clinicopathologic study and review of the literature. *American Journal of Dermatopathology*, 25:183-189, 2003.
- Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affelter V.K. *Doenças de Pele do Cão e do Gato: Diagnóstico Clínico e Histopatológico*. 2ª ed. Editora Roca, São Paulo, 2009. 889p.
- Hargis A.M. & Ginn P.E. O Tegumento, p.1107-1261. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. 5ª ed. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2013.
- Iwasaki T., Olivry T., Lapiere J.C., Chan L.S., Peavey C., Liu Y.Y., Jones J.C., Ihrke P.J. & Woodley D.T. Canine Bullous Pemphigoid (BP): Identification of the 180-kd Canine BP Antigen by Circulating Autoantibodies. *Veterinary Pathology*, 32:387-393, 1995.
- Judson M.A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis and approach to treatment. *American Journal of the Medical Sciences*, 335:26-33, 2008.
- Kershenovich R., Hodak E. & Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*, 2014, p.477-481.
- Lopes-Jornet P. & Bermijo-Fenoll A. Treatment of pemphigus and pemphigoids. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, 10:410-411, 2005.
- Nousari H.C. & Anhalt G.J. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*, 354:667-72, 1999.
- Olivry T., Borrillo A.K., Xu L., Dunston S.M., Slovis N.M., Affolter V.K., Demanuelle T.C. & Chan L.S. Equine bullous pemphigoid IgG autoantibodies target linear epitopes in the NC16A ectodomain of collagen XVII (BP180, BPAG2). *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 73:45-52, 2000.
- Olivry T., Chan L.S., Xu L., Chace P., Dunston S.M., Fahey M. & Marinkovich M.P. Novel feline autoimmune blistering disease resembling bullous pemphigoid in humans: IgG autoantibodies target the NC16A ectodomain of type XVII collagen (BP180/BPAG2). *Veterinary Pathology*, 36:328-335, 1999.
- Scott D.W. & Miller W.H. *Equine Dermatology*, 2ª ed. Elsevier Saunders, Missouri, 2011a. 536p.
- Scott D.W. & Miller W.H. Sarcoidosis, p.453-455. In: Scott D.W. & Miller W.H. (Eds), *Equine Dermatology*. 2ª ed. Elsevier Saunders, Missouri, 2011b.
- Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. & Grinwis G.C.M. Equine sarcoidosis: clinical signs, diagnosis, treatment and outcome of 22 cases. *Veterinary Dermatology*, 24:218-48, 2013.
- Schimidt E., Torre R.D. & Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 32:207-215, 2012.
- Souza B., Mota A., Morgado H., Lopes J.M. & Dias J.A. Penfigóide bolhoso em lactente. *Acta Médica Portuguesa*, 18:159-162, 2005.
- Spiegel I.B., White S.D. & Foley J.S. A retrospective study of cutaneous equine sarcoidosis and its potential aetiological agents. *Veterinary Dermatology*, 17:51-62, 2006.
- Stannard A.A. Immunologic diseases. *Veterinary Dermatology*. 11:163-178, 2000.
- Tokarnia C.H., Brito M.F., Barbosa J.D., Peixoto P.V. & Döbereiner J. *Plantas tóxicas do Brasil para animais de produção*. 2ª ed. Rio de Janeiro, Helianthus, 2012. 566p.
- Ujiie H., Nishie W. & Shimizu H. Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 32:207-215, 2012.
- White S.D. Skin diseases, p.217-218. In: Robinson N.E. (Ed.), *Current therapy in equine medicine*. 5ª ed. Saunders, Philadelphia, 2003.
- Xu L., O'Toole E.A., Olivry T., Hernandez C., Peng J., Chen M. & Chan L.S. Molecular cloning of canine bullous pemphigoid antigen 2 cDNA and immunomapping of NC16A domain by canine bullous pemphigoid autoantibodies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1500:97-107, 2000.