

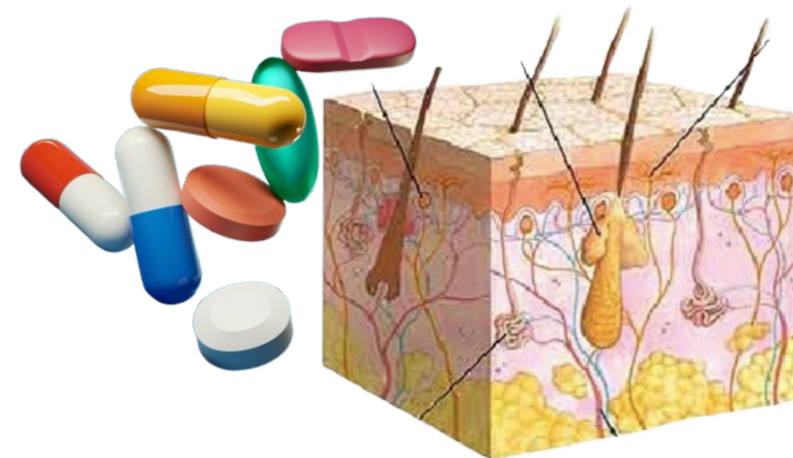
Farmacodermias

Profa. Dra. Bruna Duarte Pacheco



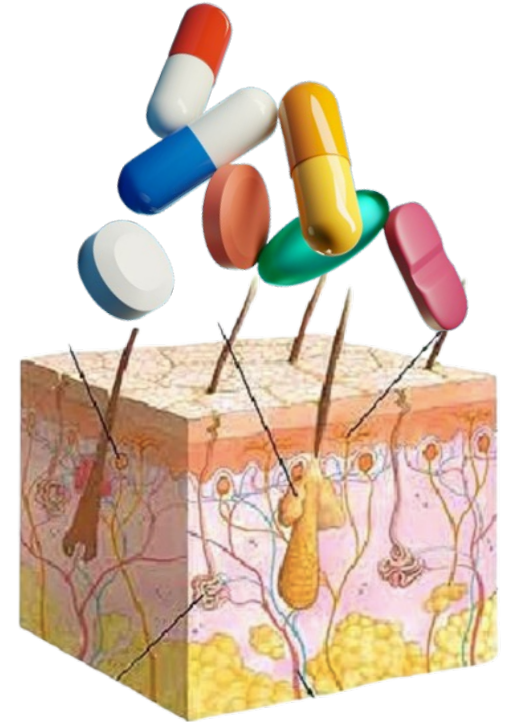
Introdução

- ❖ Reação cutânea adversa a medicamentos
- ❖ Sinônimos: Erupção, toxidermia ou dermatite medicamentosa
- ❖ Qualquer fármaco independente da via de administração
(Oral, tópico, colírio, alimentar, inalatória)
- ❖ Pele, mucosas e anexos cutâneos



Introdução

- ❖ Farmacodermias podem mimetizar qualquer dermatose
- ❖ Qualquer medicamento pode causar farmacodermia, mesmo os Corticóides
- ❖ Em humanos pacientes com DA e LES parecem ter maior predisposição
- ❖ Anamnese detalhada – Quais medicamentos utilizou nos últimos dias/meses



Incidência



Difícil diagnóstico – Pode mimetizar qualquer doença



Ocorre em 2% dos cães e 1,6% dos gatos (não temos estudos multicêntricos)



Tutores não lembram quais medicamentos foram utilizados

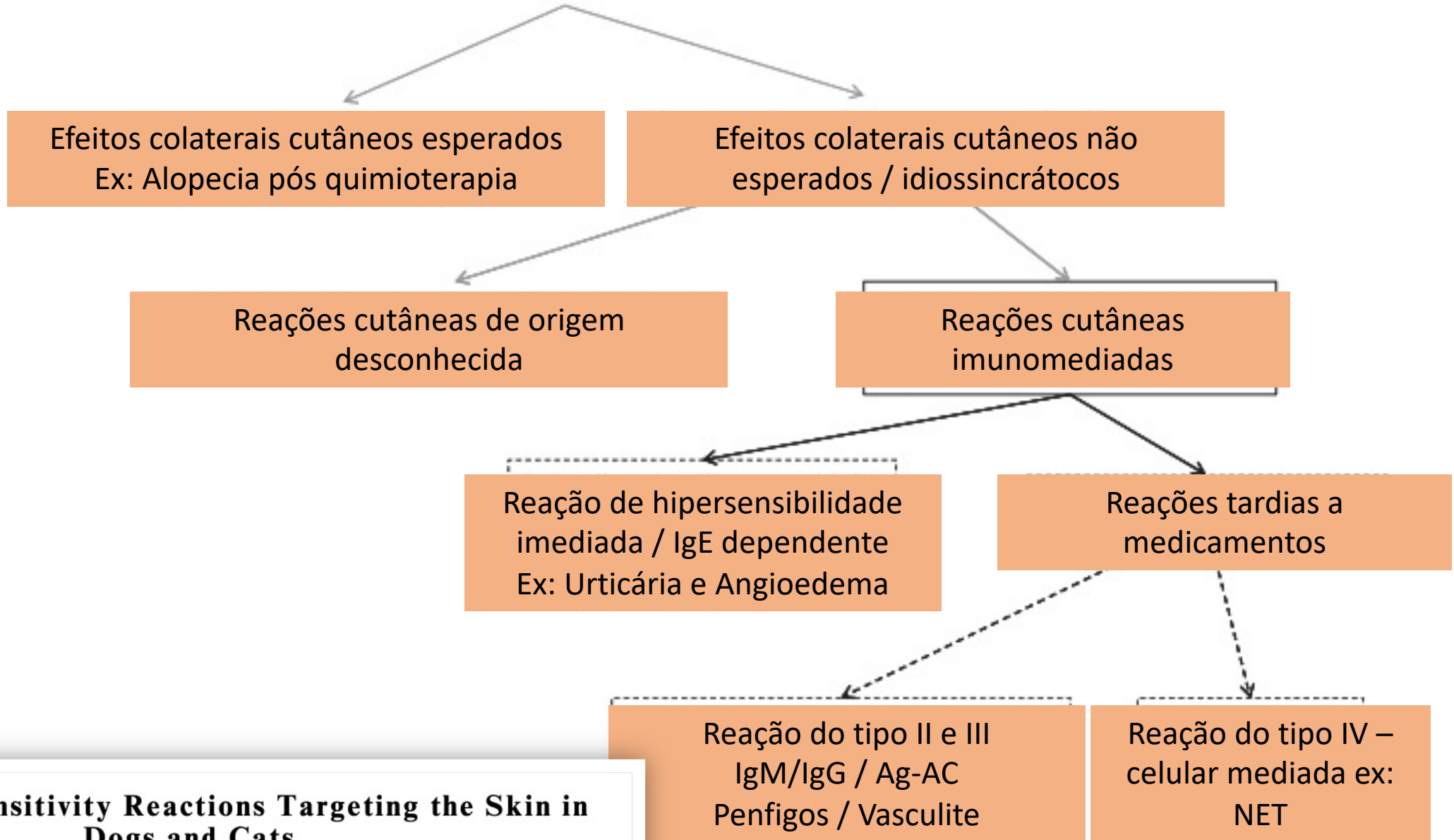


Não consideram xampus, vermífugos, pomadas, colírios, vacinas.. **TEMOS QUE LEMBRAR!**

Introdução

- ❖ São quadros raros, prurido é variável e com lesões cutâneas de tipos e configurações variáveis.
- ❖ Independe da dose administrada (profilática ou terapêutica)
- ❖ Dose dependente ou idiossincrásica
- ❖ Pode ocorrer entre 7-21 dias, com uma ou após múltiplas doses do medicamento
- ❖ Lesões podem persistir por semanas a meses após administração do fármaco

REAÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS



Drug Hypersensitivity Reactions Targeting the Skin in Dogs and Cats

K.L. Voie, K.L. Campbell, and S.N. Lavergne



Reações cutâneas a medicamentos

ANAIAS DO CONGRESSO MUNDIAL DA ASSOCIAÇÃO MUNDIAL DE VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 2005

Carlos Eduardo Larsson

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
Brasil

PRINCIPAL : Dermatologia : Reação cutânea a medicamentos

Urticária	Ivermectina, ciclosporina, vacinas, bacterinas, meios de contraste radiográficos ou tomográficos, penicilinas, ampicilinas, cefalosporinas, ciprofloxacino
Eritrodermia	Sulfonamidas, itraconazol, peróxido de benzoíla, iodopovidona, lincomicina
Vesicobolhoso	Sulfonamidas, ampicilina, penicilina, cefalosporinas, dietilcarbamazina, hidralazina, cimetidina
Reações a injeções locais	Corticosteroides, ivermectina, vacinas, fipronil, sulfonamidas
Maculopapular	Ciclosporina, flumetasona
Erupção medicamentosa fixa	Clemastina, 5 flucitosina
Liquenóide	Ciclosporina, flumetasona
Vasculite	Cloranfenicol, medicamento antiparasitário contra vermes, vacinas, sulfonamidas
Ulceração	Moxidectina
Eritema multiforme	Sulfonamidas, levamisol, ciprofloxacinos, cefalexina, gentamicina, penicilina, neomicina

Table 9-5 Cutaneous Adverse Drug Reactions in Dogs

Reaction Pattern	Frequency	Drugs
Urticaria-angioedema	R	Penicillin, ampicillin, cephalosporins, sulfonamides, tetracycline, ivermectin, moxidectin, levamisole, barbiturates, etoposide, neostigmine, xylazine, phenamidine, cyclosporine, amitraz, polyhydroxydine, vaccines, bacterins, antisera, blood transfusions, radiographic contrast media, allergen extracts, vitamin K, hypoallergenic shampoo
Maculopapular (morbilliform)	U	Penicillins, sulfonamides, amoxicillin clavulanate, griseofulvin, 5-fluorocytosine, diethylcarbamazine, hydroxyzine, procainamide, cimetidine, various shampoos, amitraz
Erythroderma/exfoliative dermatitis	C	Various topical agents, sulfonamides, quinidine, levamisole, lincomycin, itraconazole, hydroxyzine, chlorpheniramine, acepromazine
Autoimmune-like: Pemphigus foliaceus	R	Sulfonamides, ampicillin, penicillin, cephalosporins, diethylcarbamazine, metaflumazone/amitraz
Pemphigus vulgaris		Procainamide, thiabendazole, phenytoin
Bullous pemphigoid		Triamcinolone
Systemic lupus erythematosus		Sulfonamides, hydralazine, primidone, vaccines
Erythema multiforme	U	Sulfonamides, amoxicillin, amoxicillin clavulanate, cephalixin, chloramphenicol, enrofloxacin, erythromycin, gentamicin, lincomycin, tetracycline, aurothioglucose, diethylcarbamazine, ivermectin, levamisole, L-thyroxine, phenobarbital, chlorpyrifos, D-limonene, otic drops, itraconazole
Toxic epidermal necrolysis	R	Sulfonamides, ampicillin, penicillin, cephalixin, griseofulvin, levamisole, 5-fluorocytosine, D-limonene, aurothioglucose
Pruritus and self-induced lesions (allergy-like)	U	Sulfonamides, chloramphenicol, griseofulvin, acepromazine, primidone, levamisole, diethylcarbamazine, gentamicin, thyroid extracts, lincomycin, astemizole, phenobarbital, cephalixin, various topicals
Injection site reactions: Panniculitis	U	Rabies vaccine, others
Vasculitis		Rabies vaccine, others
Atrophy		Glucocorticoids
Contact dermatitis/otitis externa	C	Numerous topical (dermatologic and otic)

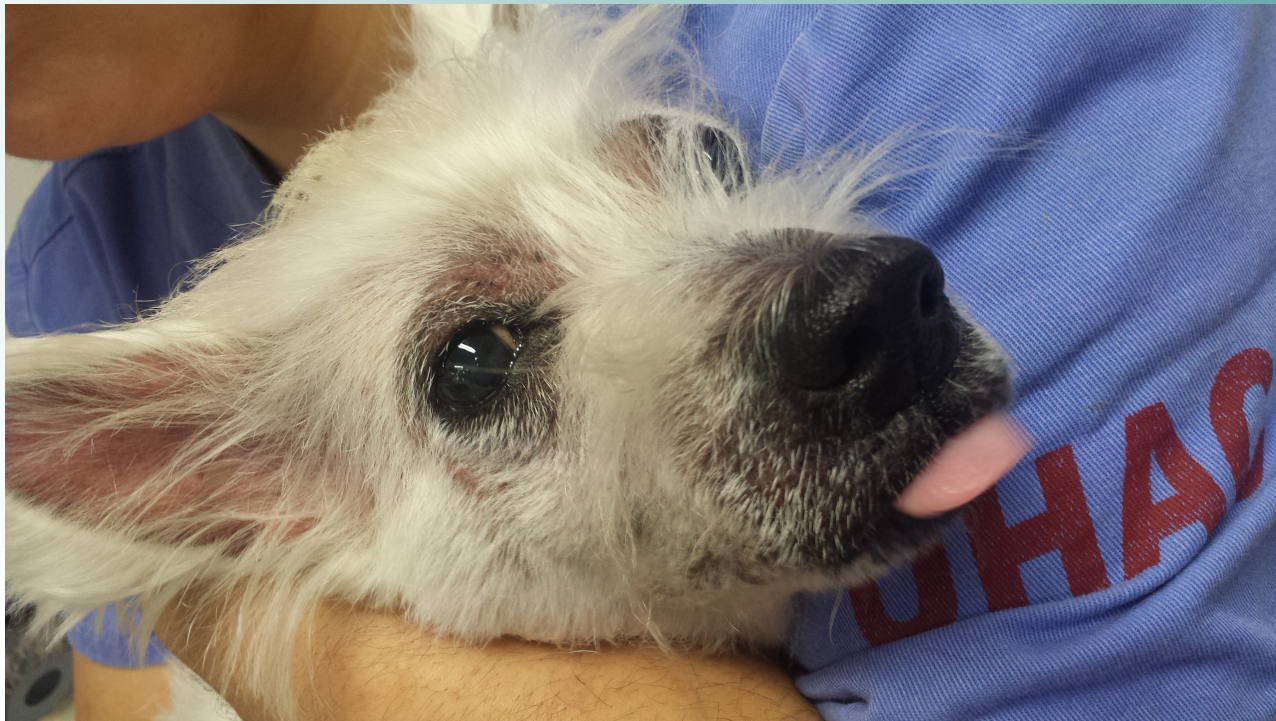
Vasculitis: Local Multifocal	U	Injectables (especially rabies vaccine) Sulfonamides, ampicillin, erythromycin, penicillin, chloramphenicol, amoxicillin, enrofloxacin, gentamicin, ivermectin, metronidazole, phenobarbital, furosemide, itraconazole, loperamide (Imodium), metoclopramide, vaccines, enalapril, phenylbutazone
Fixed eruption	R	Diethylcarbamazine, ampicillin, amoxicillin clavulanate, cephalexin, 5-fluorocytosine, aurothioglucose, thiacetarsemide, L-thyroxine
Granulomatous mural folliculitis	R	Cefadroxil, amitraz, shampoos, L-thyroxine
Lichenoid	VR	Drug combinations
Miscellaneous: Mucocutaneous dermatitis Pressure point ulceration, onychomadesis Alopecia and increased susceptibility to infection Flushing and pruritus Hirsutism, papillomatosis, lymphoplasmacytoid dermatitis Superficial suppurative necrolytic dermatitis Epitheliotropic lymphoma-like Subcorneal to follicular neutrophilic pustulosis Urticarial eosinophilic dermatitis Sterile abscess Scabies-like Follicular necrosis and atrophy		Retinoids Bleomycin Glucocorticoids, numerous immunosuppressive agents Doxorubicin Cyclosporine Shampoos Ketoconazole, drug combinations Sulfonamides, carprofen Diethylcarbamazine Sulfonamides Amoxicillin-clavulanate Sulfonamides, levamisole

Table 9-6 Cutaneous Adverse Drug Reactions in Cats

Reaction Pattern	Frequency	Drugs
Urticaria-angioedema	VR	Tetracycline, penicillin, ampicillin, vaccines
Maculopapular (morbilliform)	R	Cephalexin, sulfonamides, penicillin, ampicillin, griseofulvin
Erythroderma/exfoliative dermatitis	U	Various topicals, penicillin
Autoimmune-like pemphigus foliaceus	R	Ampicillin, cimetidine, doxycycline, cephalexin, sulfonamides
Erythema multiforme	R	Cephalexin, penicillin, aurothioglucose, amoxicillin, sulfonamides, griseofulvin, propylthiouracil
Toxic epidermal necrolysis	R	Cephaloridine, hetacillin, ampicillin, griseofulvin, penicillin, aurothioglucose, cephalexin, FeLV antiserum
Pruritus and self-induced lesions (allergy-like)	U	Methimazole, amoxicillin clavulanate, propylthiouracil, ampicillin, hetacillin, gentamicin

Injection site reactions: Panniculitis Vasculitis Atrophy	U	Vaccines, glucocorticoids Vaccines, ivermectin, antibiotics Glucocorticoids, progestationals
Contact dermatitis/otitis externa	C	Numerous topicals (dermatologic and otic)
Vasculitis: Local Multifocal	R	Injectables Penicillin, fenbendazole
Fixed eruption	VR	Clemastine, enrofloxacin
Lichenoid	VR	Drug combinations
Miscellaneous: Pinnal erythema Generalized atrophy and fragility		Ciprofloxacin, enrofloxacin Glucocorticoids, progestationals, phenytoin

Tipos de Reações - Esperadas



Ex: Alopecia periocular e facial secundário a quimioterapia com Doxorrubicina (eflúvio anagênico)



Alopecia periorcular
pós quimioterapia
com doxorrubicina





Ex: Atrofia,
alopecia e
calcinose
cutânea por
uso de
corticoide
tópico



Ex: Atrofia,
alopecia e
calcinose
cutânea por
uso de
corticoide
tópico





Tipos de Reações – Não esperadas

Imprevisíveis



Não é erro de Dose



Não relacionada com ação farmacológica



Ex: Urticária e Angioedema secundária ao uso de Meperidina

Padrões de Lesões Cutâneas

- ❖ Alopecias
- ❖ Eritrodermia esfoliativa
- ❖ Dermatite liquenóide
- ❖ Reação a injeção, extravasamento medicamentos
- ❖ Dermatite superficial necrolítica
- ❖ Urticário e Angioedema
- ❖ Auto-imune like (pênfigo foliáceo)
- ❖ Eritema multiforme
- ❖ Síndrome Steven Johnson
- ❖ Necrólise epidérmica tóxica

Eritrodermia esfoliativa



Eritrodermia esfoliativa

- Mais de 50% do corpo eritematoso
- Descamação e esfoliação da pele
- Reação de contato irritante / geralmente relacionado a medicamentos tópicos
- Exs: Medicações de uso tópico (Humilac), Antifúngicos (Itraconazol), Acaricidas, Xampus (clorexidina, enxofre), quimioterápicos.

Humilac











Extravasamento de
medicamentos e reação a
injeção

Extravasamento de medicamentos e reação a injeção

- Relacionados a cicatrização após aplicação do medicamento
- Nas alopecias – pensar nos diagnósticos diferenciais
- Exs: Quimioterápicos; Vacina raiva; Corticóides

Alopecia pós injeção

❖ Vacinas, corticoide, quimioterapia





Extravasamento de
Vincristina



Aplicação de Amoxicilina

Reações de Hipersensibilidade

Tipo I (IgE) → Urticária, angioedema, choque anafilático

Tipo II (Reação citotóxica) → Pênfigo farmacodérmico

Tipo III (Complexo imune Ag-AC) Deposita na pele/parede do vaso → Vasculite

Tipo IV → Células T (celular mediada) → Steven Johnson, eritema multiforme e NET

Tipo I – Urticária, angioedema, anafilática



Tipo I – Urticária, angioedema, anafilática

- Reação IgE mediada
- Reação imediata ao uso do medicamento
- Vacinas, antibióticos, vitamina K, ciclosporina, transfusão, anestésicos, contrastes..
- Não pensar só em acidente com artrópodes (medicamentos e alimentos também podem causar)





Vacinação – V10



Meperidina



Alergia Alimentar



Tipo II – Reação citotóxica

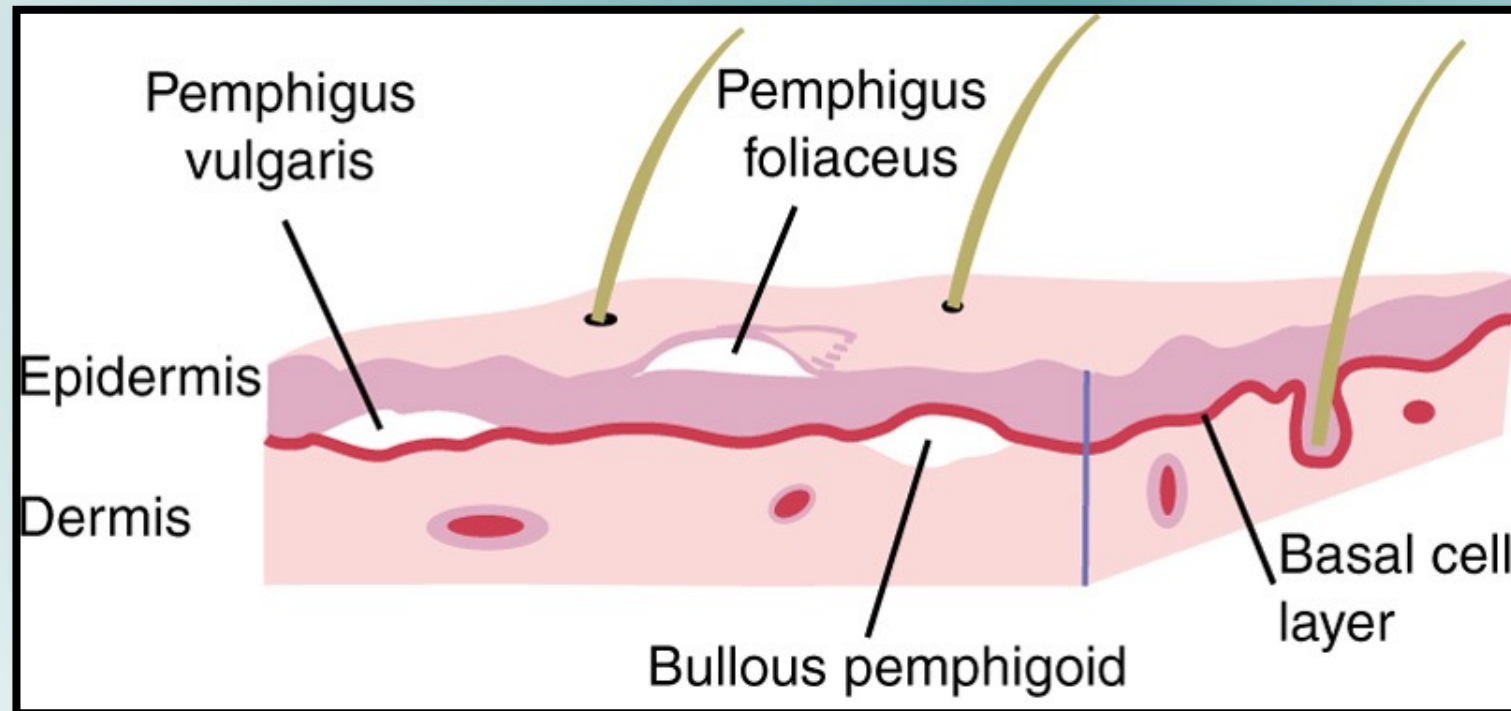
- Dermatose pustular superficial Ex: Enalapril
- Pênfido farmacodérmico
- Lesões eritematosas, vesicobolhosas ou pustulares
- Fármacos envolvidos: Principalmente antibióticos

COMPLEXO Pênfigo



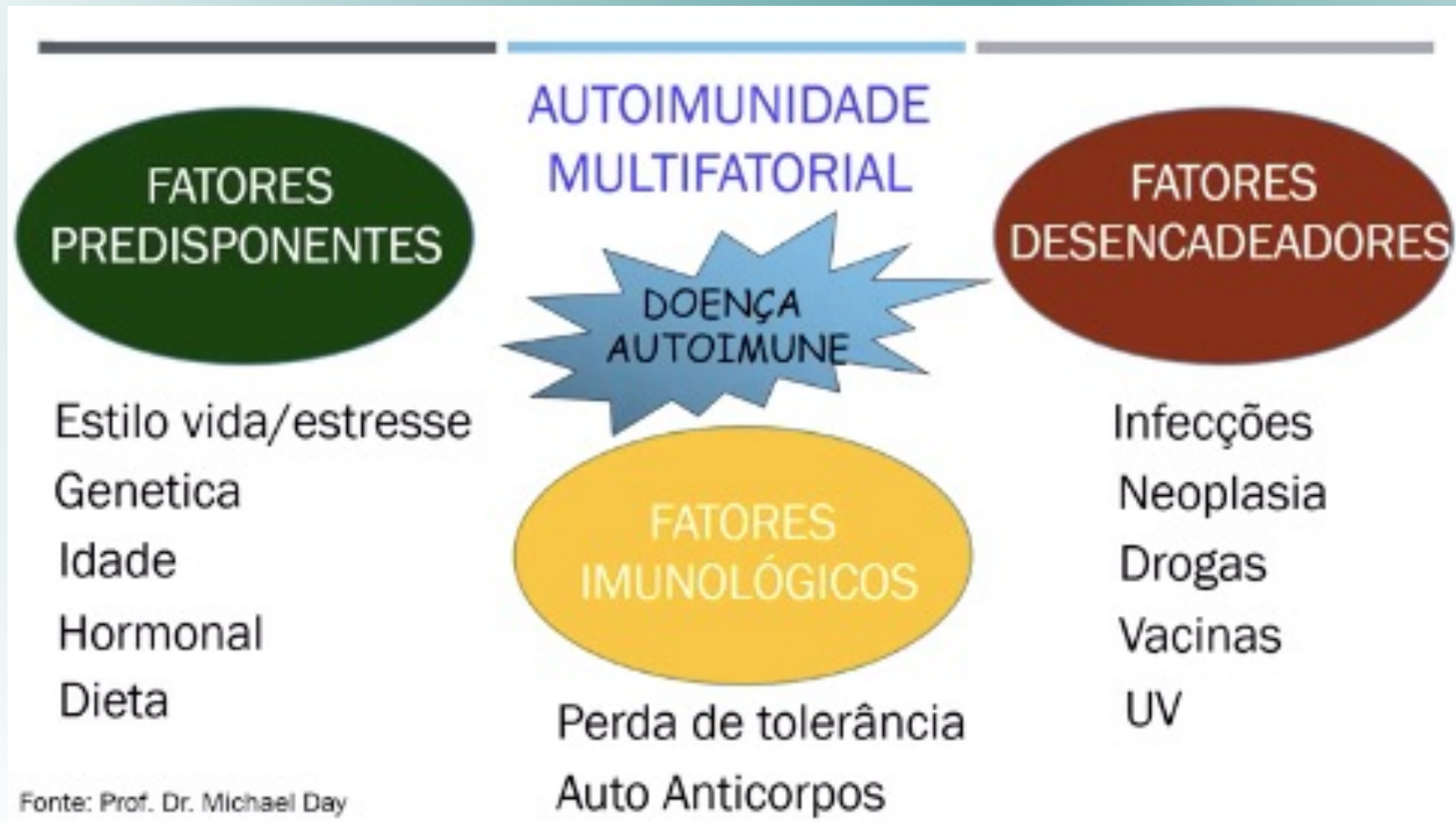


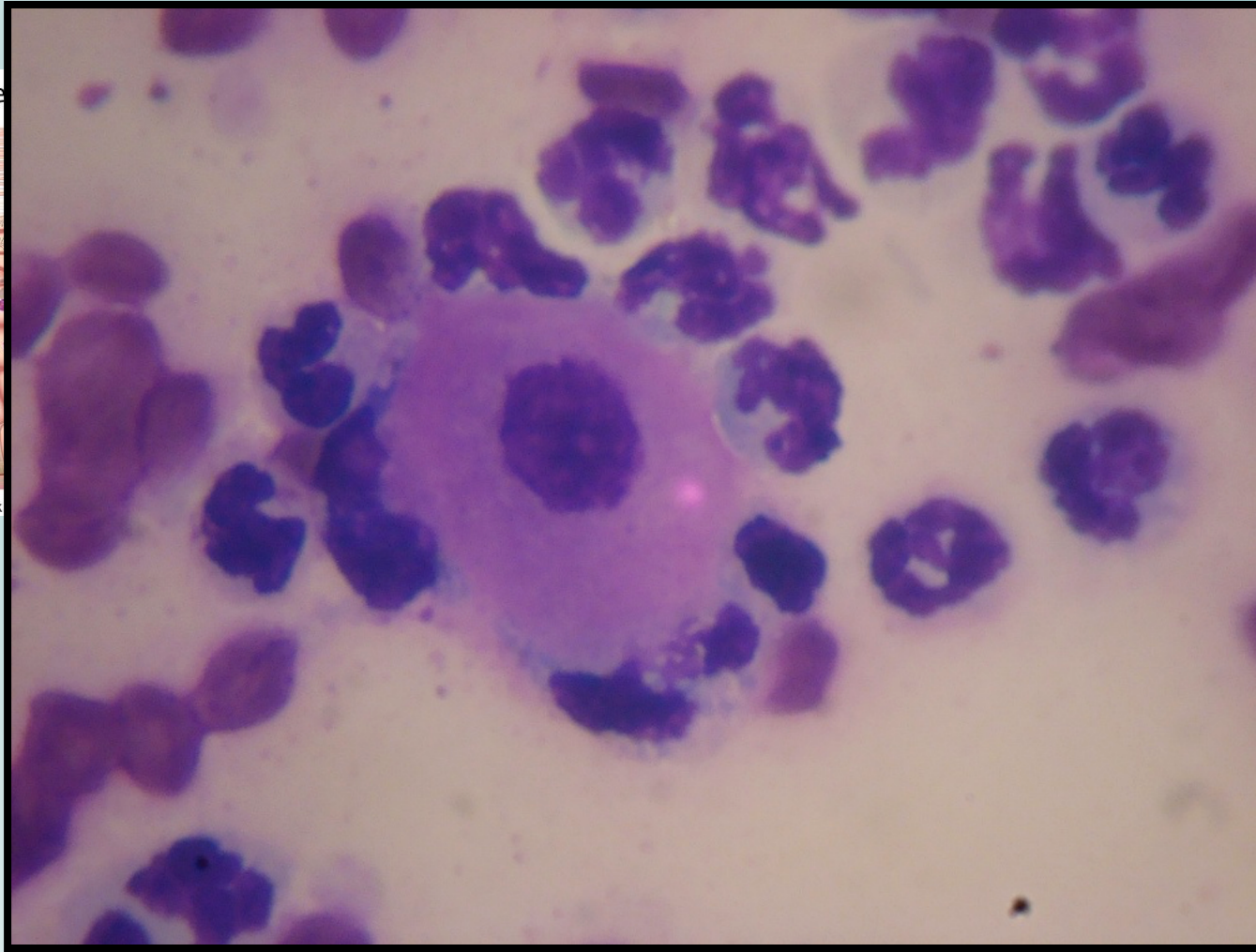
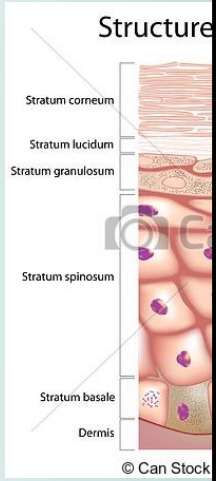
COMPLEXO Pênfigo



(Muller and Kirk's, 2013)

Complexo Pênfigo









Tipo II – Reação citotóxica



Acta Scientiarum Veterinariae, 2017. 45(Suppl 1): 239.

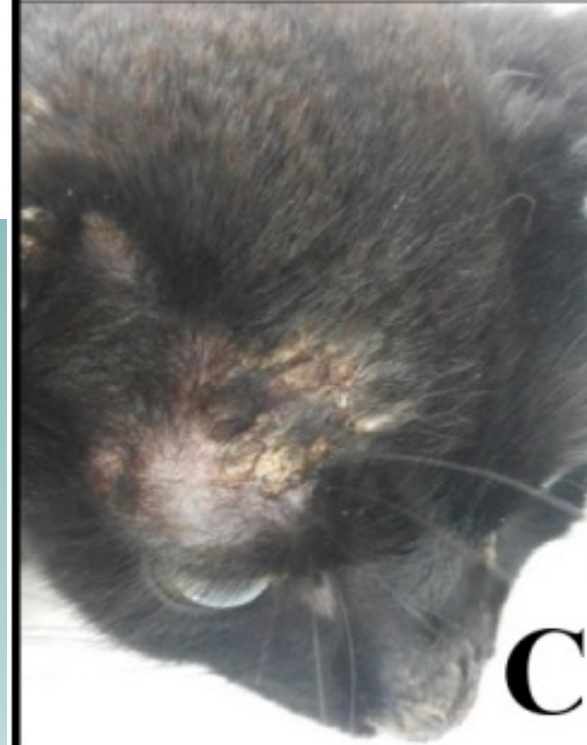
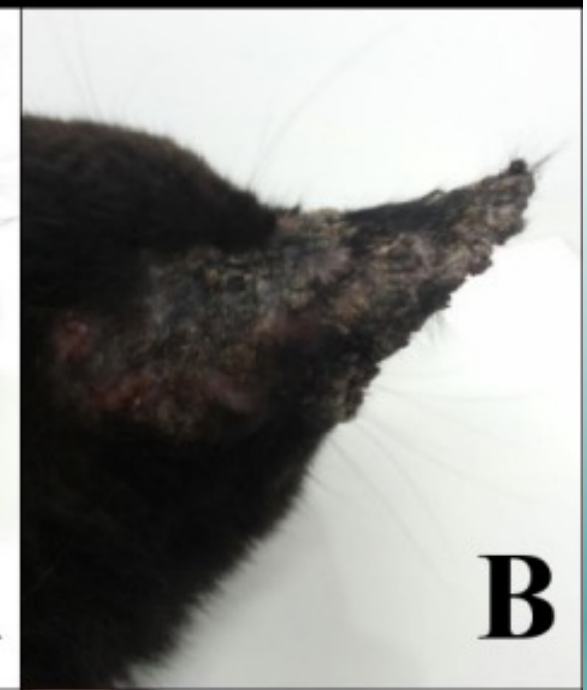
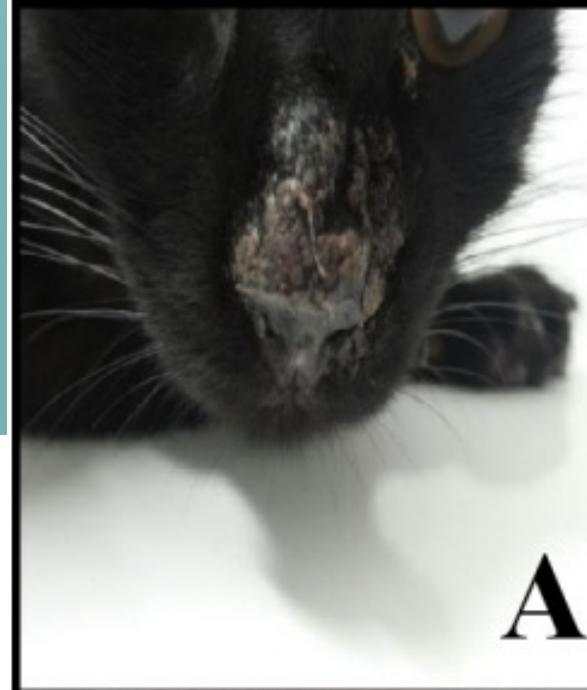
CASE REPORT
Pub. 239

ISSN 1679-9216

Pênfigo foliáceo em um gato de oito meses de idade: possível reação cutânea adversa a fármacos?

Pemphigus Foliaceus in an Eight-month-old Cat: Possible Cutaneous Adverse Drug Reaction?

**Camila Gottlieb Lupion, Eloisa Helena Moreira Pino, Elissandra da Silveira,
Carine Ribas Stefanello, Leticia Talita Baretta & Daniel Guimarães Gerardi**



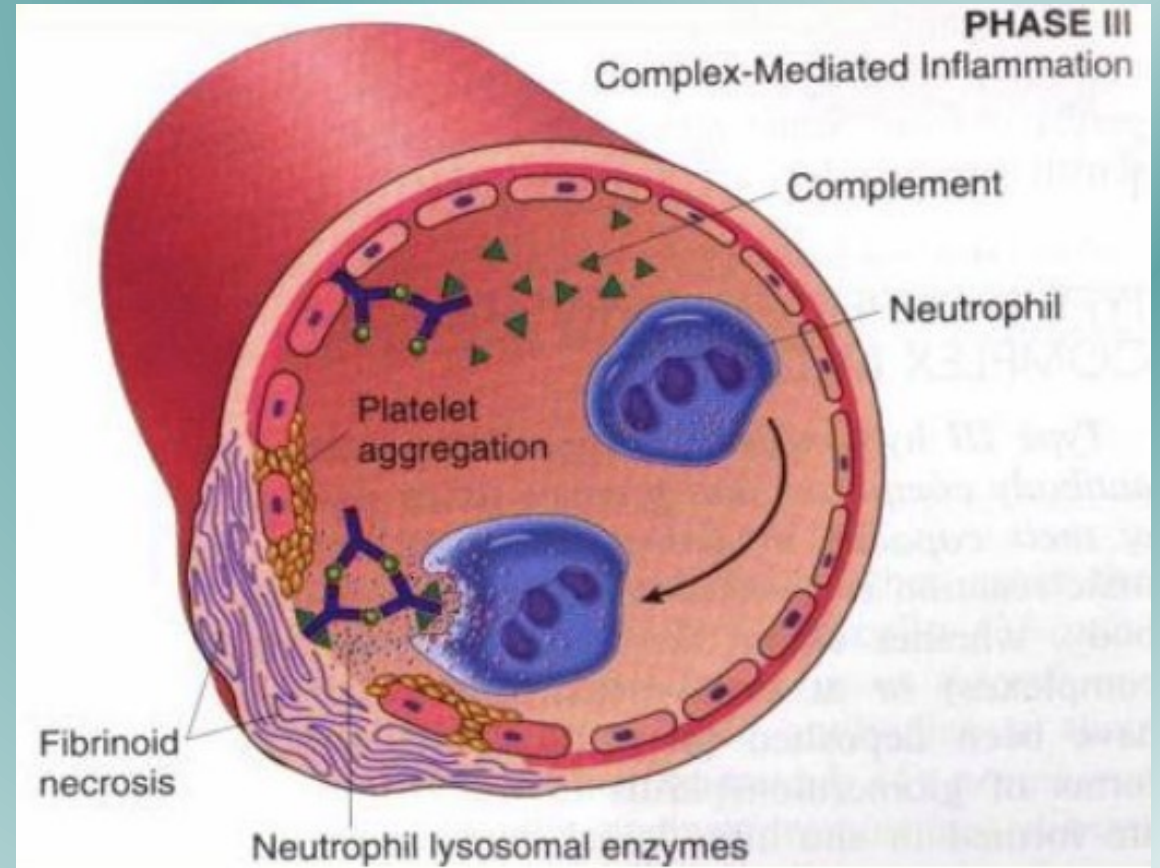
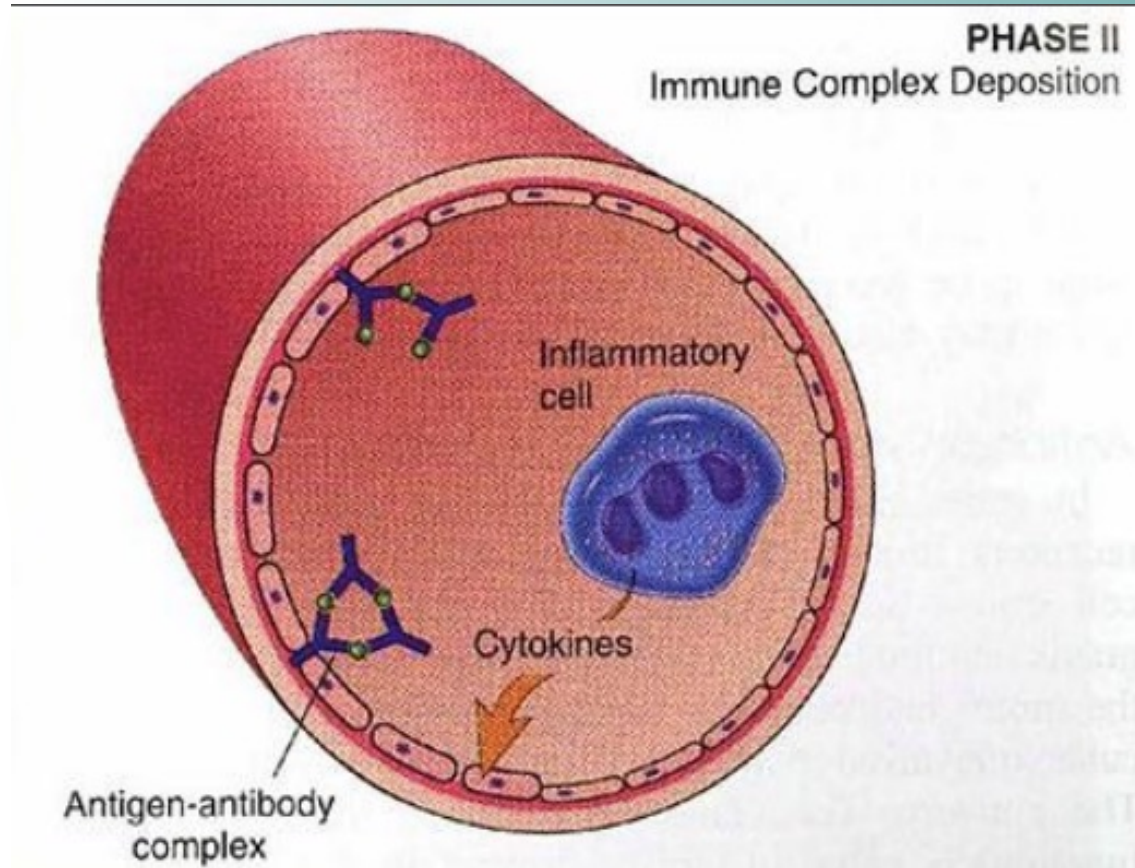
Tipo III - Imunocomplexos

- Vasculite



D, Vasculitic purpura due to chloramphenicol.

Patogenia



Vasculites

- Vasculite: Processo inflamatório agride a parede do vaso sanguíneo
- Alteração no fluxo sanguíneo e injúria isquêmica do tecido adjacente
- Vasculite são classificadas de acordo com o tipo celular que predomina: neutrofílica, eosinofílica, linfocítica.

Vasculites

- Geralmente é secundária: Medicamentos, agentes infecciosos (Erlíquiose, babesiose, leishmaniose), doenças de base.
- Dermatose isquêmica: Inflamação do vaso sanguíneo resulta na oclusão/destruição do vaso e isquemia dos tecidos supridos por ele



- Sem um aporte sanguíneo adequado, surgem lesões cutâneas que podem variar desde alopecia até completa ulceração e necrose, dependendo do tamanho do vaso acometido e da gravidade do distúrbio.

Tipo III – Imunocomplexos - Vasculite

Original

Presumed Idiosyncratic Adverse Cutaneous Drug Reactions in 29 Cats (1997–2012)

特発性皮膚薬物有害反応が疑われた猫の29例

Lisa Benson, Danny W. Scott*, William H. Miller, Jr.

Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University

Received January 29, 2015 and accepted May 3, 2015

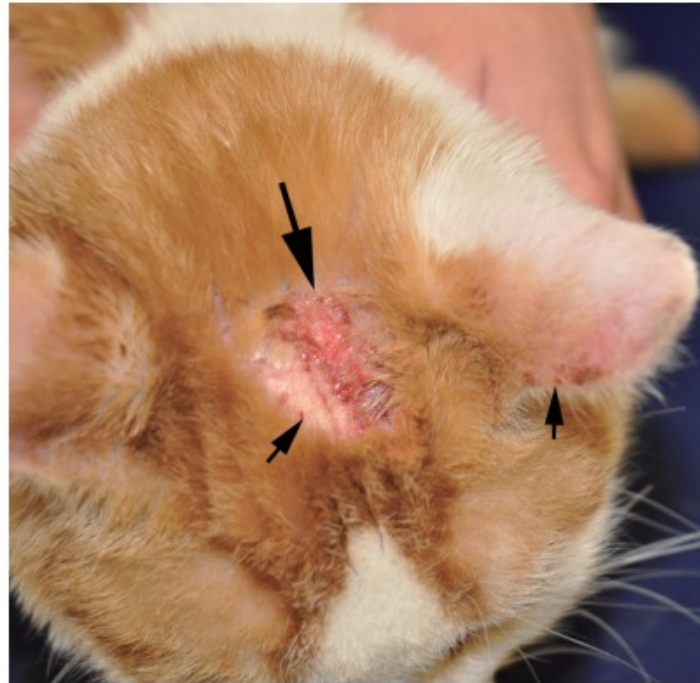


Fig. 1. Necrotizing vasculitis associated with cefovecin administration (case 28). Note the linear (large arrow) and punctate (small arrows) ulcers on the head and pinna.



Fig. 2. Necrotizing vasculitis associated with cefovecin administration (case 28). Note punctate ulcers (green arrow) and black eschar (black arrow) on pinnal margin.



Tipo IV – Reação mediada por células

Eritema multiforme

- Início agudo
 - Reação inflamatória com apoptose de queratinócitos
 - Menor → Mancha eritematosa acometendo a pele e baixo grau
 - Maior → Eritema + úlceras – mucosas e junções mucocutâneas acometidas – mais grave.
-
- Lesões em alvo: halo eritematoso em torno de uma parte central

Eritema Multiforme

O EM é um padrão de reação cutânea caracterizada por lesões pleomórficas que afetam pele e/ou mucosas → Fenômeno de hipersensibilidade mediado por células T → Levando a apoptose focal ou multifocal dos queratinócitos

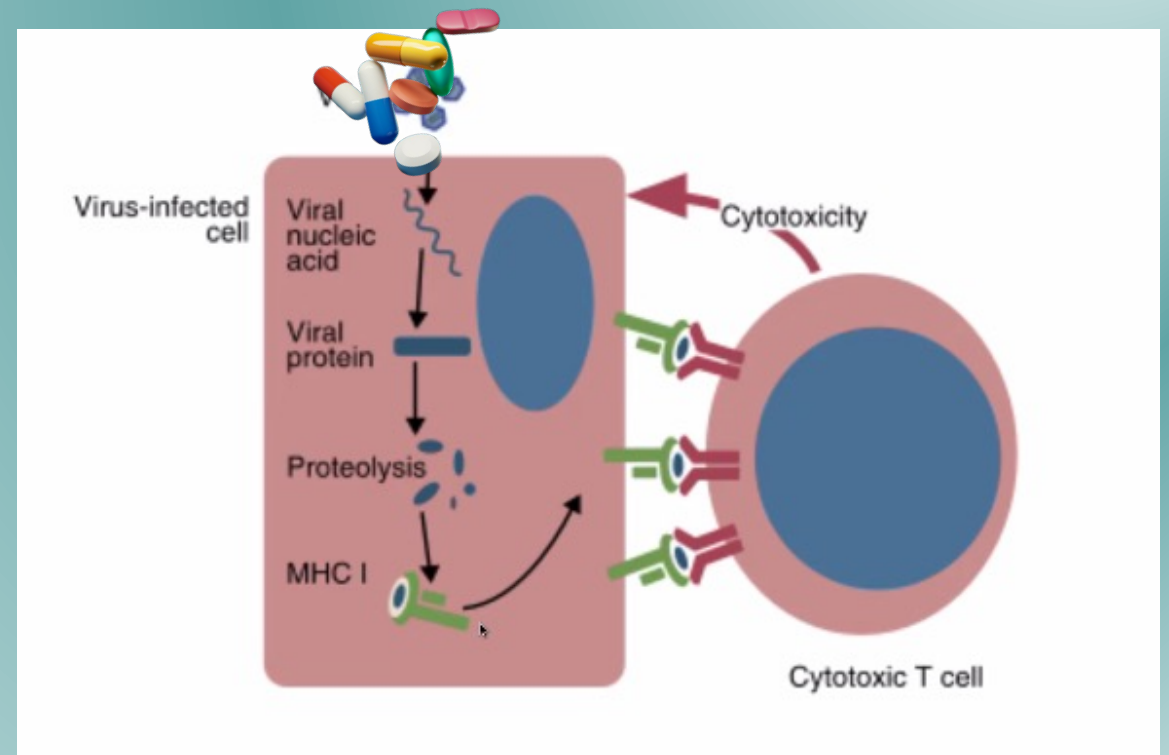
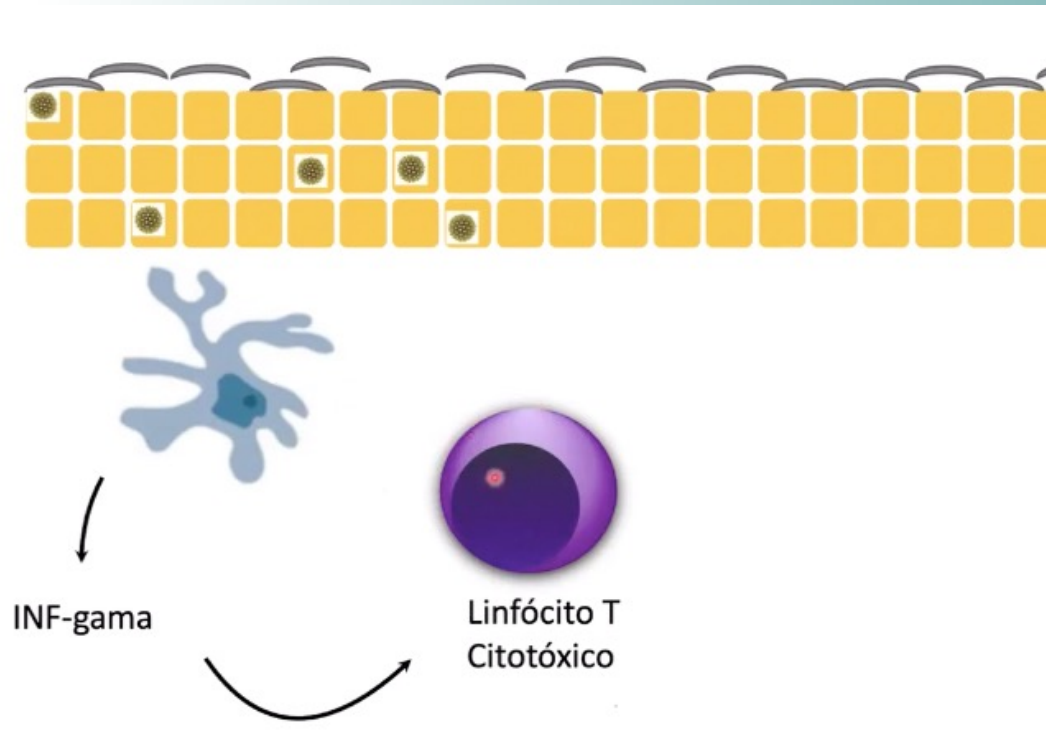
EM - Patofisiologia

A resposta imune celular é dirigida contra Ags associados a queratinócitos (fármacos, infecções, neoplasias);

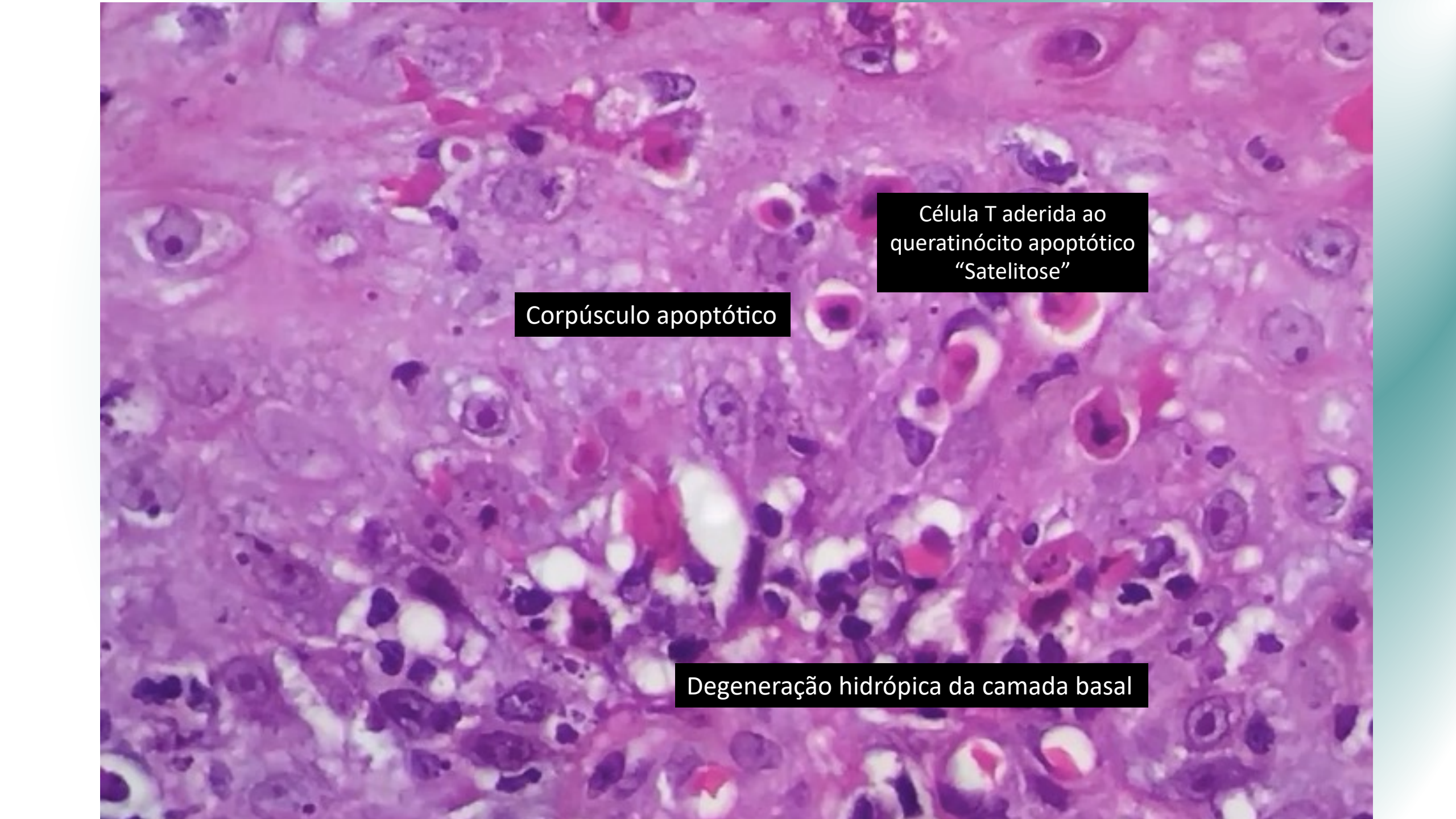
Os linfócitos se ligam aos queratinócitos alterados antigenicamente e desencadeiam a morte celular via apoptose

Citotoxicidade envolve resposta Th1 e células T citotóxicas (levando a apoptose)

Patofisiologia EM



Fármaco é captado pelas células dendríticas – atraindo os linfócitos T citotóxicos, que se ligam aos queratinócitos alterados antigenicamente e desencadeiam a morte celular via apoptose.



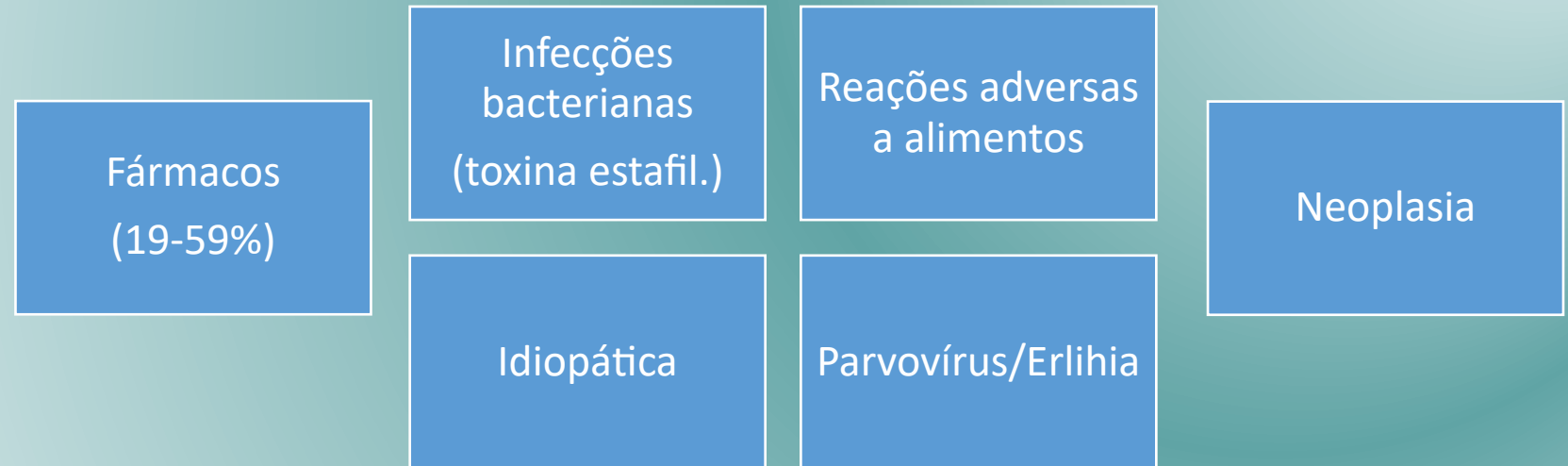
Célula T aderida ao queratinócito apoptótico "Satelitose"

Corpúsculo apoptótico

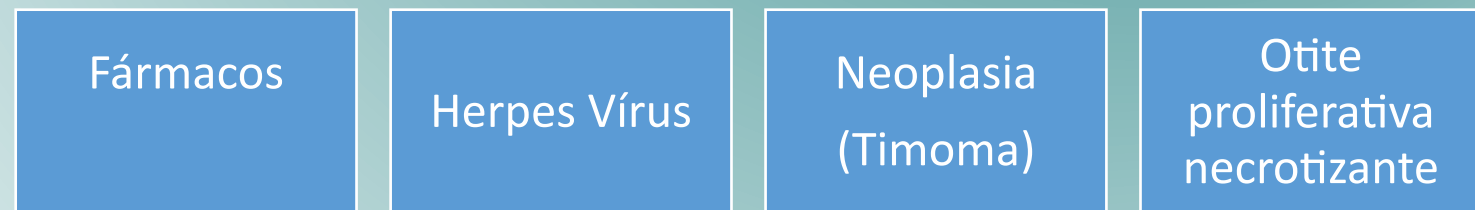
Degeneração hidrópica da camada basal

Eritema Multiforme - Etiologia

Etiologia Cão:



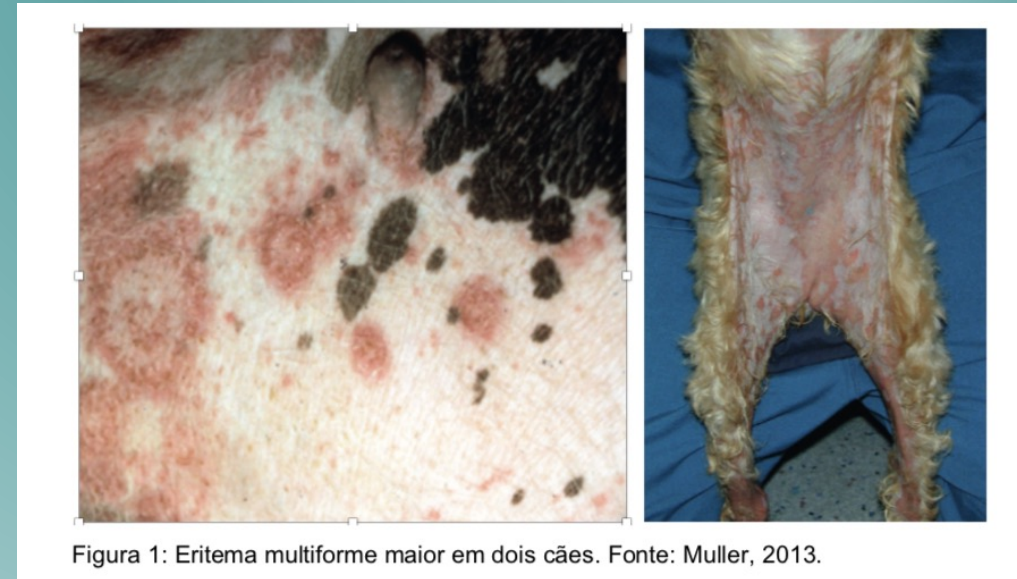
Etiologia Gato:



EM – Apresentação Clínica

Lesões urticariformes que evoluem para placas circulares elevadas e pápulas que se desenvolvem rapidamente em padrões parcialmente simétricos.

Lesões adjacentes podem coalescer para formar padrões arciformes e serpiginosos.















A



B

FIGURE 9-44 **A**, Erythema multiforme in a cat with crusted erythematous and ulcerative lesions of the lateral face. **B**, Lesions extended to neck and dorsal trunk.

EM – Diagnóstico

Histopatologia → Distúrbio apoptótico de queratinócitos;

A biopsia é essencial para confirmar o diagnóstico de um distúrbio apoptótico como EM, porém só os achados da biopsia de pele são insuficientes para um diagnóstico definitivo de EM, visto que eles não distinguem com precisão as doenças caracterizadas por apoptose;

Devido a isso, o histórico clínico, apresentação das lesões e achados histopatológicos são necessários para confirmar o diagnóstico final.

EM – TRATAMENTO

Tratar a causa de base;

Fármacos imunossupressores (prednisolona, azatioprina, ciclosporina);

Analgesia, terapia tópica cutânea restauradora e/ou antisséptica

O prognóstico é variável, dependendo da causa subjacente, sinais clínicos e resposta à terapia.

Tipo IV – Reação mediada por células

Síndrome de Stevens Johnson

- Maior densidade celular e maior número de queratinócitos apoptóticos – de maneira generalizada e difusa
- Doença mais grave e maior risco de vida
- Mais do que uma membrana mucosa acometida (oral principalmente)
- Acometimento cutâneo 10-50% da área corporal
- Até 10% desprendimento epitelial (úlceras pelo corpo)
- Dor, ardência, tendência a sepse e SIRS



Dr. Maicon R Paulo- Doutorando PUCPR

Tipo IV – Reação mediada por células

NET (Necrólise epidérmica tóxica)

- Forma clínica generalizada (reação de morte celular em cadeia)
- Acometimento cutâneo > 50% da área corporal
- mais de 30% de desprendimento da pele/úlceras na pele
- 70-100% úlceras em região oral
- Comum sintomas sistêmicos (necrose de outros órgãos)
- Sinal de Nicolsky positivo – “pele solta na mão” – Indica morte celular

Tipo IV – Reação mediada por células

NET (Necrólise epidérmica tóxica)

- Biopsia → Sugere NET ou queimadura física (ausência de epiderme)
- Mortalidade > 80% (relacionada SIRS e SEPSE)
- Causas diversas: geralmente medicamentosa, mas já foi associada a linfoma, saculite anal, otite por pseudomonas.



Farmacodermia em cães

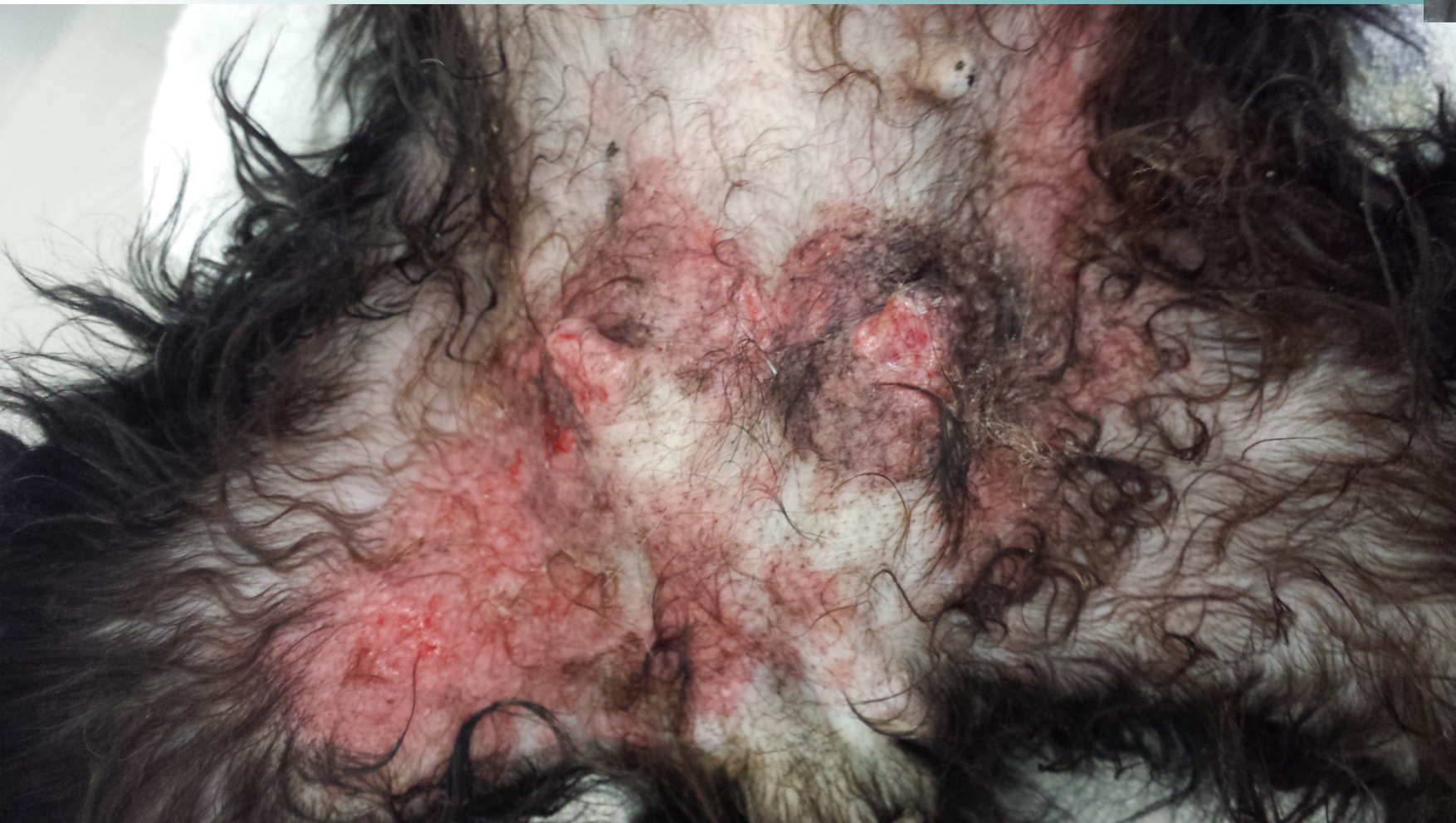
(Pharmacodermis in dogs)

"Revisão/Review"

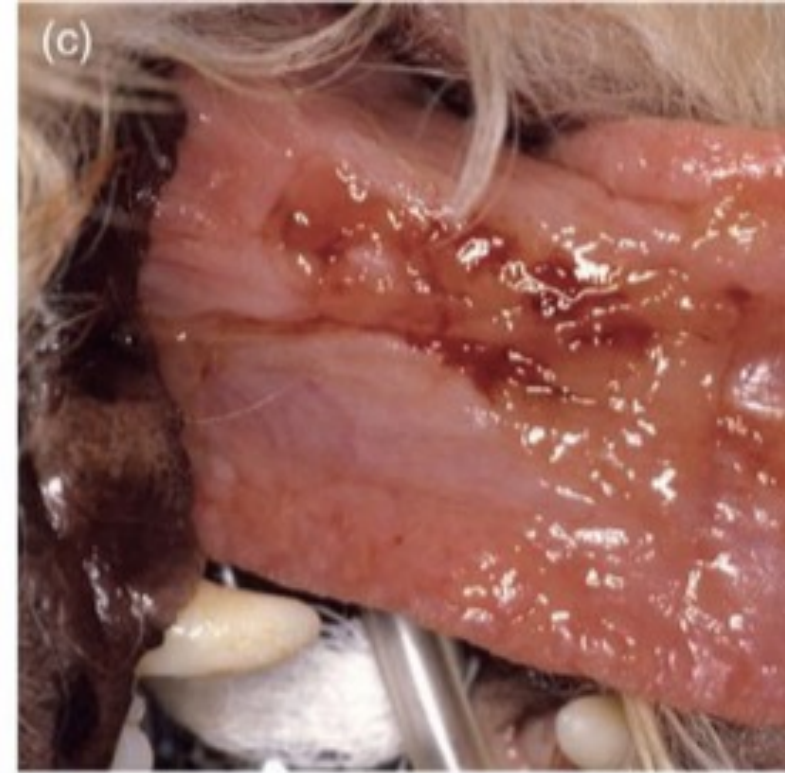
GAS Aleixo^{A(*)}, MCOC Coelho^B, LSA Silvestre^B, AKR Mota^C



Figura 1 - Cadela com suspeita clínica de farmacodermia a antibióticos do grupo β -lactâmico, apresentando desprendimento da pele na região lombar. Fonte: Aleixo (2008).







Erythema Multiforme Versus Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Subtle Difference in Presentation, Major Difference in Management

ENS Russell E. Newkirk, MC USN ; CPT Daren A Fomin, MC USA† ; MAJ Mary M Braden, MC USA†*



Critério Clínico proposto para Eritema Multiforme e Síndrome Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica

Lesões Clínicas	EM menor	EM maior	SSJ	Overlap	NET
Lesão em alvo ou policíclicas, focal ou multifocal, plana ou elevada	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
Número de mucosas envolvidas	0 ou 1	>1	>1	>1	>1
Erupção macular ou irregular eritematosa ou purpúrica (% de superfície corpórea)	<50	<50	>50	>50	>50
Descolamento epidérmico (% de superfície corpórea)	<10	<10	<10	10-30	>30

Miller, Griffin e Campbell, 2013

Veterinary Dermatology

Review

Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review

Julie A. Yager 

First published: 03 July 2014 | <https://doi.org/10.1111/vde.12142> | Citations: 56

Box 9-2 Causes of TEN/EM Reactions in the Dog

Antibiotics

Amoxicillin
Amoxicillin clavulanate
Cephalexin
Chloramphenicol
Enrofloxacin
Erythromycin
Gentamicin
Lincomycin metonidazole
Ormetoprim-sulfadimethoxine
Penicillin
Tetracycline
Trimethoprim-sulfadiazine
Trimethoprim-sulfamethoxazole


Infections

Pseudomonal otitis externa
Staphylococcal dermatitis
Anal sacculitis

Miscellaneous

Anesthetic agents
Aurothioglucose
Chlorpyrifos
Beef and/or soy (in diet and chewable heartworm preventive)
Diethylcarbazine
D-limonene
Dinotefuran/permethrin
Idiopathic
Ivermectin
Levamisole
L-Thyroxine
Moxidectin
Otic drops
Phenobarbital

Cutaneous adverse drug reaction in a dog following firocoxib treatment

Migyeong Geum^{1,2} | Hui-Yeon Ko^{1,2} | Yeon-Joo Na^{1,2} | Ha-Jung Kim^{1,2} 

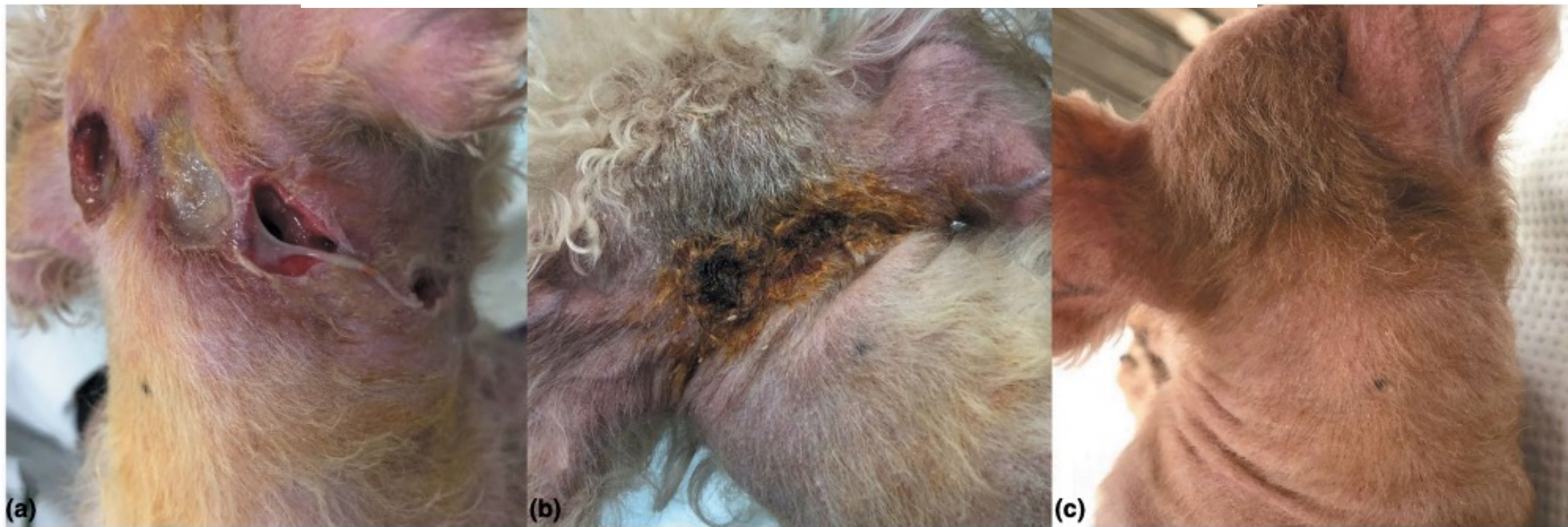


FIGURE 1 Photographs of the dorsal neck of the dog. A: Purulent discharge and ulcerative lesions at presentation. B: The lesions were entirely covered with crusts 4 weeks after the treatment initiation. C: Neck fully recovered from crusts after 7 weeks of treatment

Cutaneous Adverse Drug Reactions in Dogs Treated with Antiepileptic Drugs

Tina Koch¹, Ralf S. Mueller¹, Britta Dobenecker² and Andrea Fischer^{1}*

Figura 3

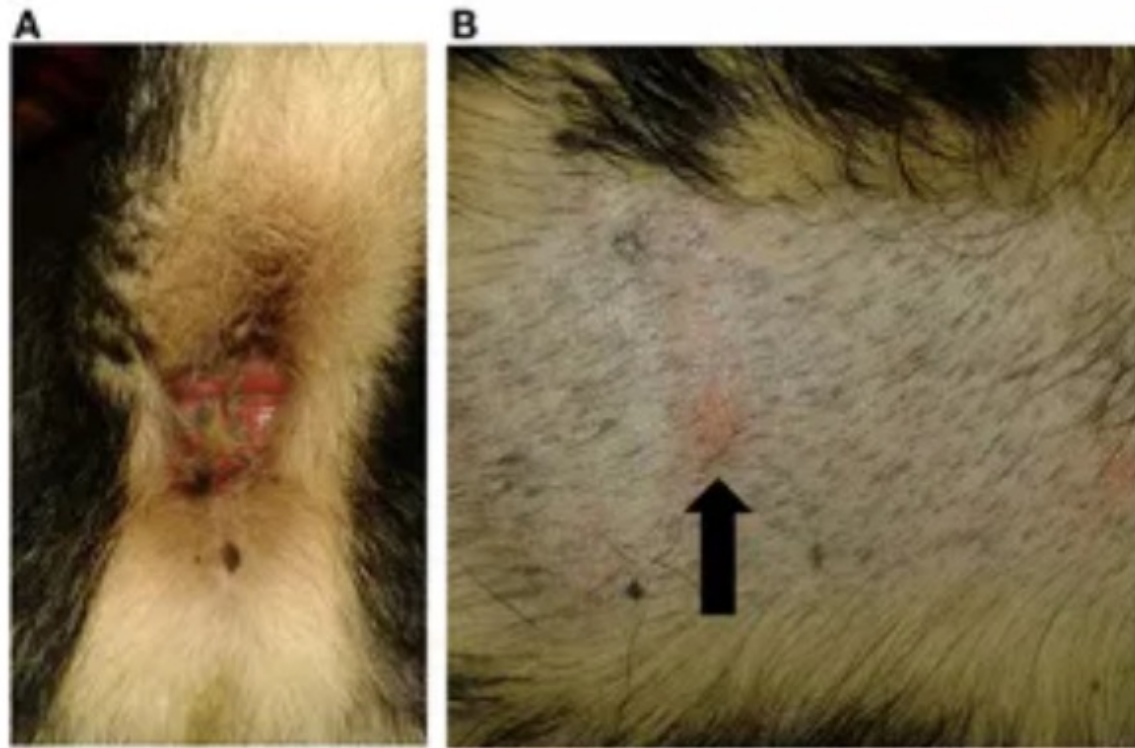


Figura 3. Cão P1 (mestiço, macho, 8 anos) desenvolveu uma inflamação perianal erosiva grave com secreção purulenta após o início do PB (A) . O teste de contato revelou uma reação positiva ao fenobarbital a 10% (seta) (B) .

DIAGNÓSTICO

- ❖ Não existe um exame específico para confirmar o diagnóstico
- ❖ Precisamos SUSPEITAR
- ❖ Não diagnosticamos o que não sabemos
- ❖ Geralmente é agudo



Oi Deus, sou eu de novo..

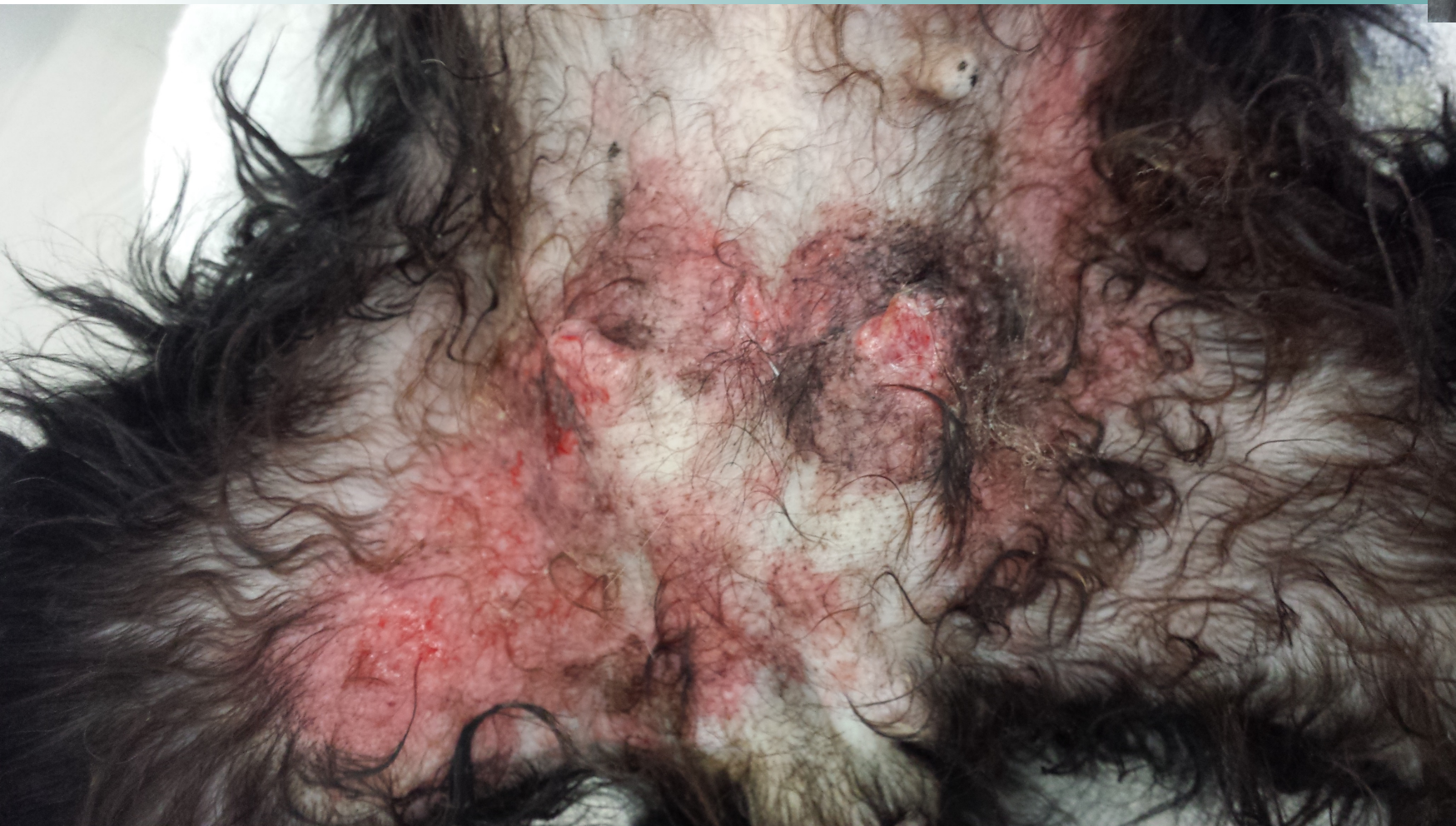
DIAGNÓSTICO

- ❖ Identificar TODOS os medicamentos utilizados ou em uso nos últimos 3 meses
- ❖ História de outras reações a medicamentos
- ❖ Resposta com a retirada do fármaco – Melhorou?
- ❖ A reação pode não ocorrer no primeiro contato com o fármaco
- ❖ Casos idiopáticos podem ocorrer, principalmente em cães idosos

Histopatologia

- ❖ Ajuda a excluir outros diferenciais de lesões eritematosas planas → Folliculite bacteriana, dermatofitose, demodicose, urticária.
- ❖ Não identifica qual medicamento causou a lesão
- ❖ Colher vários fragmentos / Lesões recentes
- ❖ Apoptose de queratinócitos com satelitose linfocítica → EM
- ❖ Os padrões HTP incluem as dermatites perivasculares, interface vesico-pustulares intraepidérmicas, subepidérmicas vasculares, vasculites, paniculite..

Cacau, Poodle, 3 anos





Identificação do Animal – Nome: “CACAU”. **Espécie:** can **Raça:** Poodle. **Sexo:** F. **Idade:** 3 anos.

Médico Veterinário: Dra. Bruna Duarte Pacheco - Hospital Veterinário PUC-PR – 3299-4361.

Histórico: fragmento obtido por biópsia incisional por punch de lesão de pele em placa com centro ulcero necrótico multifocal. As lesões de pele são planas com formação de escaras enegrecidas fortemente aderidas na região dorso-torácica, região lateral torácica e região caudal. Os sintomas iniciaram após uso de sulfassalazina e o quadro cutâneo está associado com gastroenterocolite crônica. Suspeita clínica: síndrome de Stevens-johnson; eritema multiforme maior; necrose epidérmica metabólica; farmacodermia; vasculite; hipoadrenocorticismo.

Amostra: fragmento obtido por biópsia incisional por punch de lesão de pele em placa.

MACROSCOPIA

Frasco identificado como “amostra de pele”. Dez fragmentos de pele medindo entre 5 x 4 x 4 mm e 3 x 3 x 2 mm, de coloração esbranquiçada, com pêlos pretos rarefeitos, exibindo crostas acastanhadas em sua superfície (1B/10F/PI).

MICROSCOPIA

Cortes histológicos sequenciais de pequenos fragmentos de pele. Existe necrose de coagulação difusa severa aguda da epiderme de alguns dos fragmentos com ulceração profunda e intensa infiltração de neutrófilos. Em alguns dos fragmentos existe formação de crostas hematofibrinoleucocitárias superficiais. Não se evidenciam sinais de apoptose dos queratinócitos da epiderme. Toda a derme exibe edema difuso e infiltrado inflamatório misto difuso rico em neutrófilos. Os anexos, quando reconhecíveis, não apresentam alterações patológicas. Foi realizada coloração especial para fungos (PAS c/d) que resultou negativa

DIAGNÓSTICO OU CONCLUSÕES

PELE EXIBINDO NECROSE DA EPIDERME COM ULCERAÇÃO SECUNDÁRIA.

COMENTÁRIOS

O padrão lesional histológico, unido ao histórico clínico, é compatível e faz sugerir que se considere a possibilidade clínica de necrólise epidérmica tóxica.



Relato de Caso

- Lhasa-apso, 6 anos, Fêmea, atendida em março 2018;
- Queixa: Lesões pápulo-crostosas, pruriginosas, distribuição multifocal e sem resposta pregressa a terapia antimicrobiana sistêmica e antisséptica tópica;
- Evolução cínica de oito meses (exames pregressos: Hemograma, histopatologia, teste de supressão com dexametasona).



Fonte: Arquivo pessoal



Fonte: Arquivo pessoal



Fonte: Arquivo pessoal



Figura 4: Cão, shitzu, 6 anos, apresentando placas arciformes na região cutânea abdominal.
Fonte: Arquivo pessoal.



Fonte: Arquivo pessoal



Hemograma 2017

Hemograma Completo		
Material: Sangue com EDTA.	Método: Semi - Auto CC-530/Microscopia	
	Resultado	Valor de Referência
Volume de amostra:	2 mL	Vide Tubo
ERITROGRAMA		
Eritrócitos	4,91 milhões/ μ L	5,5 a 8,5
Hemoglobina	11,1 g/dL	12,0 a 18,0
Hematócrito	35 %	37 a 53
VCM	71,28 μ m ³	60 a 77
HCM	22,61 pg	19,5 a 24,5
CHCM	31,71 %	30 a 36
LEUCOGRAMA		
Leucócitos	20.500 /mm ³	6.000 a 17.000
Neutrófilos	68% 13940 /mm ³	58 a 80% e 3.480 a 13.600
Blastos	0% 0 /mm ³	0% a 0
Metamielócitos	0% 0 /mm ³	0% e 0
Bastonetes	5% 1025 /mm ³	0 a 3% e 0 a 510
Segmentados	63% 12915 /mm ³	60 a 77% e 3.600 a 13.090
Eosinófilos	0% 0 /mm ³	2 a 10% e 120 a 1.700
Basófilos	0% 0 /mm ³	0 a 1% e 0 a 170
Linfócitos	↑ 30% 6150 /mm ³ ↑	12 a 30% e 720 a 5.100
Monócitos	2% 410 /mm ³	0 a 10% e 180 a 1.700
Plaquetas	212.000 /mm ³	150.000 a 800.000
Proteína Plasmática	↑ 10 g/dl	5,5 a 8,0

RELATO DE CASO

- Exames dermatológicos (Raspado de pele, citologia);
- Exames laboratoriais;
- Biopsia de pele;

Hemograma 2018

Proprietário: **Adriana** Exame Nº: **52406-2**
Espécie: **Canina** Raça: **Lhasa** Data de Entrada: **03/04/2018**
Nome: **Lilica 26145** Sexo: **F** Idade: **5 A**
Requisitante: **Dr. Fabio Rodrigo Nogueira** Telefone:
Material remetido: **Sangue**

Hemograma Canino

ERITROGRAMA

Eritrócitos	4.500 milhões/mm ³	5,5 a 8,5
Hemoglobina	10.3 g/dL	12 a 18
Hematócrito	33 %	37 a 55
VGM	73.33 fL	60 a 77
HGM	22.89 pg	
CHGM	31.21 %	32 a 36

LEUCOGRAMA

Leucócitos	14200 /mm ³	6000 a 17000
Eosinófilos	2 % 284 /mm ³	100 a 1250
Basófilo	0 % 0 /mm ³	raros
Linfócitos	88 % 12496 /mm ³	1000 a 4800
Linfócitos atípicos	0 % 0 /mm ³	0
Monócitos	2 % 284 /mm ³	150 a 1250
Mielócitos	0 % 0 /mm ³	0
Metamielócitos	0 % 0 /mm ³	0
Bastonete	2 % 284 /mm ³	0 a 300
Segmentados	6 % 852 /mm ³	3000 a 11500
Neutrófilos	8 % 1136 /mm ³	3000 a 11800
PROTEINA PLASMÁTICA	10.0 g/dL	5,8 a 7,8

CONTAGEM DE PLAQUETAS: Agregados plaquetários. /mm³

Plasma intensamente lipêmico.

Discreta anisocitose e policromasia moderada;
Presença de linfócitos reativos.

Bioquímicos 2018

Colesterol total			
Método: Colesterol esterase-oxidase			
Colesterol total	99 mg/dl	Canino 128 a 359	Felino 69 a 305
Triglicerídeos			
Método: Enzimático-Colorimétrico			
Triglicerídeos	49 mg/dL	Canino 20 a 150	Felino 10 a 160
Uréia			
Método: Enzimático-Colorimétrico			
Uréia	25.57 mg/dL	Canino 10 a 55	Felino 10 a 65
Creatinina			
Método: Picrato alcalino			
Creatinina	0.97 mg/dL	Canino 0,5 a 1,5	Felino 0,5 a 1,9
Transaminase pirúvica			
Método: Reitman e Frankel			
Transaminase pirúvica	38.10 UI	Canino 8 a 57	Felino 8 a 52
Proteínas totais			
Método: Biureto			
Proteínas totais	9.6 g/dL	Canino 5,4 a 7,1	Felino 5,4 a 7,8
Albumina			
Método: Verde de Bromocresol			
Albumina	2.46 g/dL	Canino 2,6 a 4,0	Felino 2,4 a 3,7
Fosfatase alcalina			
Método: Bowers Mc Comb modificado			
Fosfatase Alcalina	77 UI	Canino 20 a 160	Felino 20 a 107

Curitiba, 23 de abril de 2018

Hemograma 2018 – Após 15 dias

Hemograma Canino			
ERITROGRAMA			
Eritrócitos	4.020 milhões/mm ³		5,5 a 8,5
Hemoglobina	8,9 g/dL		12 a 18
Hematócrito	30,0 %		37 a 55
VGM	74,63 fL		60 a 77
HGM	22,14 pg		
CHGM	29,67 %		32 a 36
LEUCOGRAMA			
Leucócitos	21700 /mm ³		6000 a 17000
Eosinófilos	0 %	0 /mm ³	100 a 1250
Basófilo	0 %	0 /mm ³	raros
Linfócitos	87 %	18879 /mm ³	1000 a 4800
Linfócitos atípicos	0 %	0 /mm ³	0
Monócitos	0 %	0 /mm ³	150 a 1250
Mielócitos	0 %	0 /mm ³	0
Metamielócitos	0 %	0 /mm ³	0
Bastonete	0 %	0 /mm ³	0 a 300
Segmentados	13 %	2821 /mm ³	3000 a 11500
Neutrófilos	13 %	2821 /mm ³	3000 a 11800
PROTEINA PLASMÁTICA	11,0 g/dL		5,8 a 7,8
CONTAGEM DE PLAQUETAS:			
Linfócitos reativos.	Agregados plaquetários. /mm ³		

Curitiba, 25 de abril de 2018

Mielograma

O número de linfócitos maduros, a hipoplasia eritróide e a diseritropoiese são achados compatíveis tanto com neoplasias linfoides (como a leucemia linfocítica crônica, quanto com anormalidades do sistema imune.

CELULARIDADE

Exame Geral (10x)
Relação Gordura:Células

MEGACARIÓCITOS

Contagem plaquetária
Presença de
Celularidade (10x)

PROPORÇÃO MIELÓIDE : ERITRÓIDE

Contagem eritrocitária
Contagem leucocitária
Avaliação (100x)

Aumentada (>3:1)

REGULARIDADE DA MATURAÇÃO

Quantidade de blastos
Linhagem celular afetada

Normal (10 a 20%)

MACRÓFAGOS E RESERVA DE FERR

Quantidade
Hemossiderina
Fagocitose

Diminuída (0)
Presente
Normal (hemácias / restos celulares)

OUTRAS CÉLULAS

Plasmócitos
Linfócitos

Normal (até 2%)
Aumentado (>15 ou 20%)

MICROORGANISMOS

Ausente
Presente. Qual?

Sim

Série eritróide, 14 % sendo:
0.5% rubroblasto;
1% prorubrócito;
4% rubrócito;
8.5% metarrubrócito.

Outras células:
35% linfócitos;
2% plasmócitos;
5% monócitos.

Índice mielóide / eritróide: 3.14.

Curitiba, 24 de abril de 2018

erizando uma diseritropoiese.
tropoiese são achados compatíveis tanto com
o com anormalidades do sistema imune.



PCR - FENOTIPAGEM DE LINFOMA

Exame PCR. LINF00012-2018

Clínica: Proprietario_Particular	Proprietário: Adriana
Endereço: xxxxxxxx	Endereço:
Cidade: Campinas	Cidade:
CEP: Fn/Fx:	CEP: Fone:
Veterinário(a): Fabio R Nogueira	
Nome/RG: Lilica	Sexo: Fêmea
Espécie: Canina	Idade: 5 Anos
Raça: Lhasa Apso	Data de entrada: 9/05/2018

PCR para identificação da população clonal de células B e T através da técnica Real Time *q*-PCR, baseado na amplificação dos rearranjos clonais *TCR*, *Ig maior* e *Ig menor*.

MATERIAL

Sangue total com EDTA.

CONCLUSÃO

Padrão de amplificação para identificação da população clonal de células B e T com prevalência de células T.

NOTA1: A avaliação da prevalência imunofenotípica de linfócitos em sangue total em pacientes com marcante linfocitose (com ou sem atípias / de caráter crônico ou agudo), podem sugerir quadros leucêmicos. Indica -se correlação com resultados clínicos, hematológicos e mielograma recentes.

NOTA2: Tal resultado refere-se exclusivamente à amostra enviada pelo solicitante. Os resultados obtidos de amostras de animais sob tratamento com drogas podem apresentar alterações significativas na população linfóide de células clonais.

OBS.: A imunofenotipagem de Linfoma por PCR não determina o quadro de malignidade, mas sim a prevalência da população clonal de células B e T na amostra. Sugere -se exame histopatológico e imunistoquímica para melhor caracterização.

MICROSCOPIA

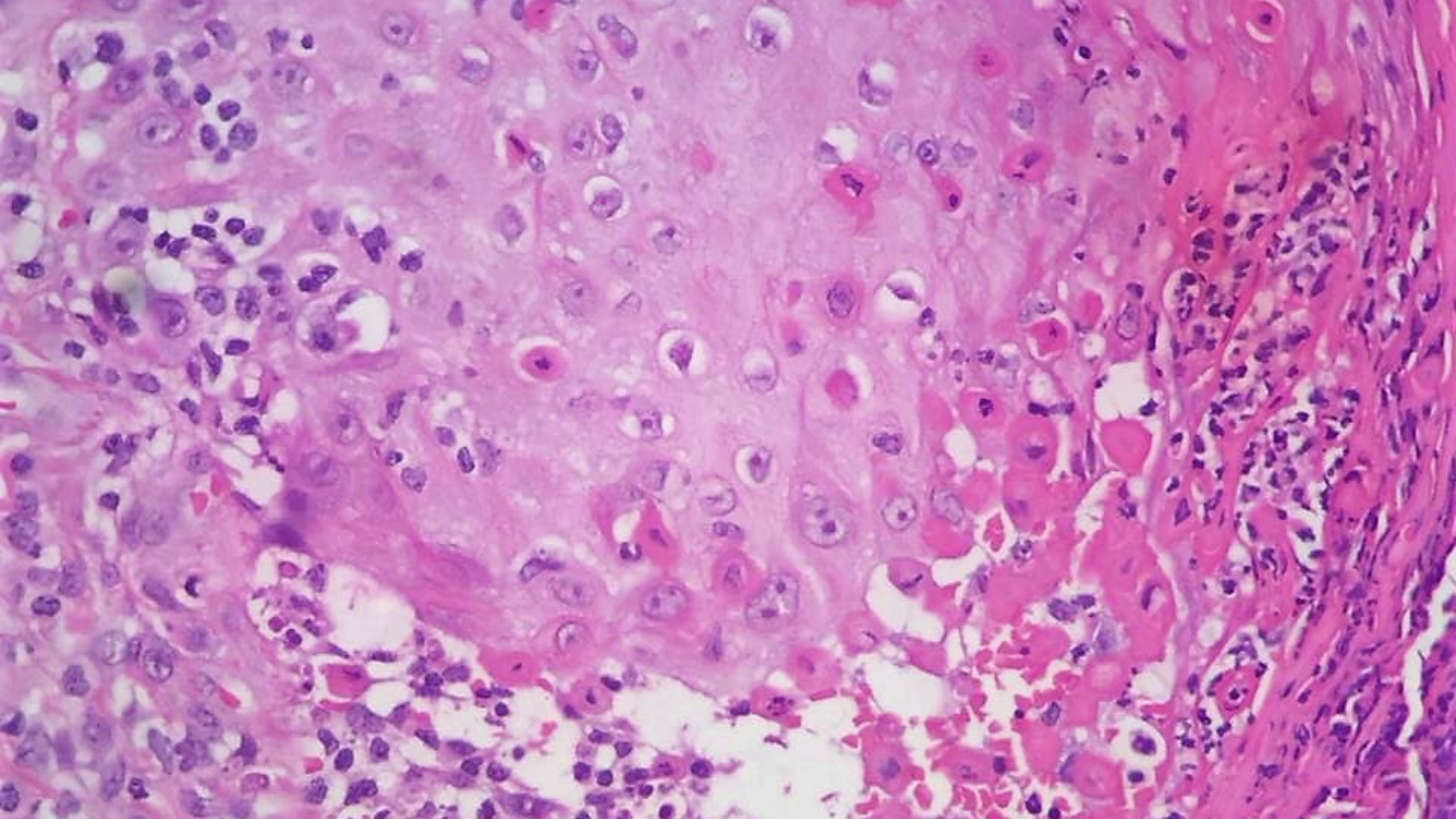
Cortes histológicos sequenciais de fragmentos de pele, todos exibindo padrão lesional semelhante. A epiderme apresenta hiperplasia regular, ortoqueratose laminar discreta, presença de **queratinócitos necróticos em todas as camadas da epiderme** que, por vezes, coalescem causando **necrose da epiderme**. Também há ulceração abrupta (**trauma**) da epiderme com deposição de fibrina e infiltração de neutrófilos com formação de crostas espessas. Reconhecem-se fibras de colágenos degeneradas nas crostas fibrinoleucocitária formadas (**dermatite perfurante**). Não se evidenciam sinais de acantólise. Na derme superficial e média existe infiltrado inflamatório perivascular e perianexal misto com neutrófilos, mastócitos, linfócitos e alguns eosinófilos. Os folículos pilosos estão ativos. Não se evidenciam parasitas foliculares. As glândulas sebáceas estão hiperplásicas e as apócrinas, dilatadas. Foi realizada coloração especial para fungos (PAS c/d) que resultou **negativa**.

DIAGNÓSTICO OU CONCLUSÕES

DERMATITE SUPERFICIAL PERIVASCULAR CRÔNICA COM NECROSE E ESCORIAÇÃO DA EPIDERME.

COMENTÁRIOS

O padrão lesional histopatológico é bastante compatível e faz sugerir que se considere a possibilidade clínica de dermatopatia reacional a fármaco/ produto químico no padrão eritema multiforme *menor*, e que parte das lesões observadas sendo causadas pela própria "Lilica" por mordiscamento ou coçadura.



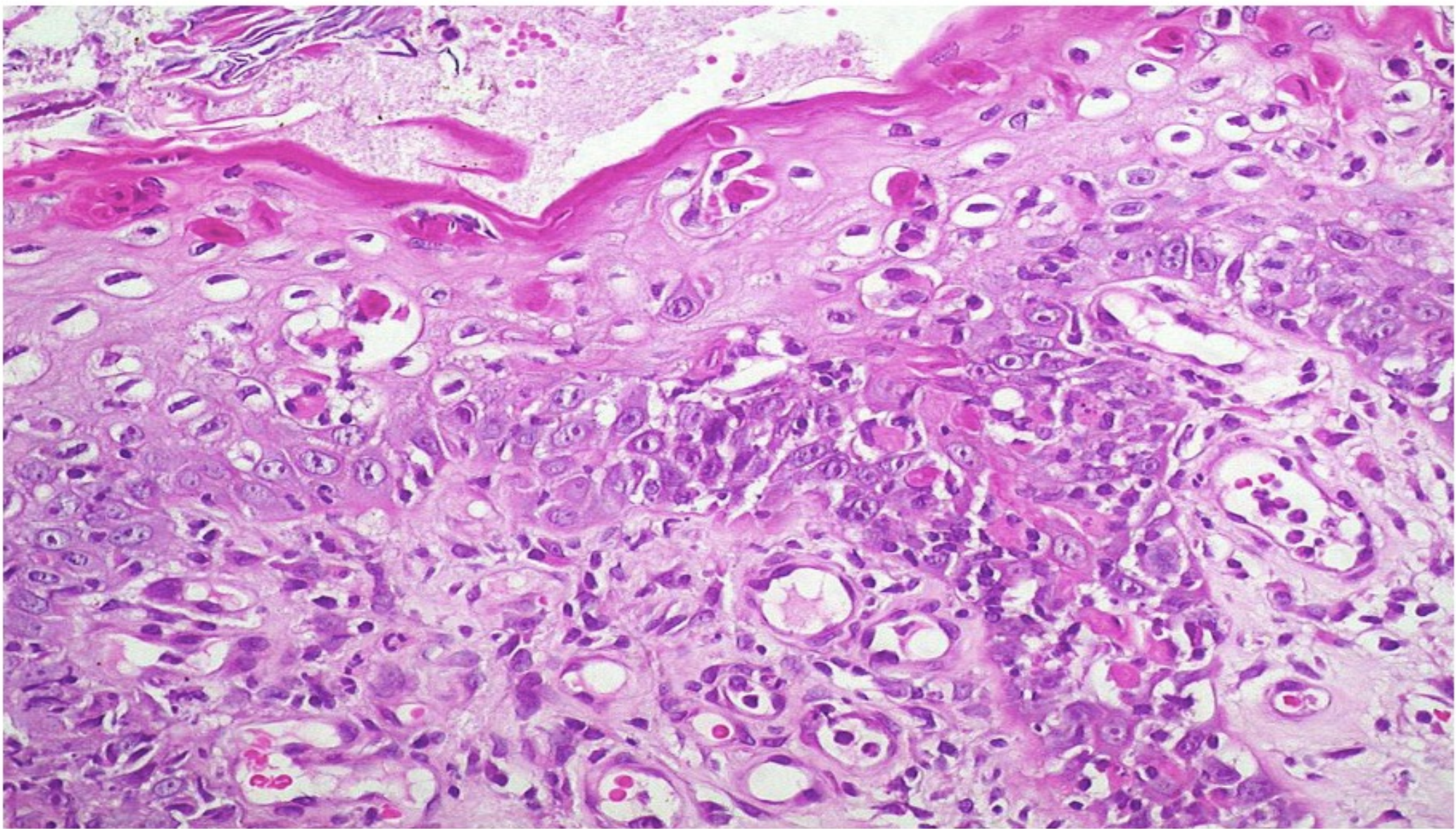


Figure 2. Histopathological section demonstrating keratinocyte apoptosis and lymphocyte satellitosis (H e E, x 100).

Exames Complementares

- Ultrassonografia
- Radiografia de tórax
- SNAP 4Dx Plus – IDEXX Brasil
- Urinálise / Pesquisa de Proteína de Bence Jones



Tratamento

- Clorambucil 0,2mg/kg/SID 7 dias → 0,1mg/kg/EDA
- Prednisolona 1mg/kg/SID 15 dias → 0,5mg/kg/SID
- Após início da terapia a contagem de linfócitos foi apresentando melhora significativa;
- Após seis meses de tratamento a paciente apresentou involução do quadro dermatológico.



Figura 12: Cão, shitzu, 6 anos, apresentando melhora das lesões em abdômen após tratamento. Fonte: Arquivo pessoal.



Sobrevida

- O tempo de sobrevida da paciente após início da terapia foi de três anos;
- Paciente manteve-se com importante qualidade de vida durante o tratamento;
- Ela foi a óbito devido uma pancreatite em março de 2021.

Fonte: Gentilmente cedida pelo MV. Fábio Nogueira

TRATAMENTO

- ❖ Retirar todos os fármacos suspeitos
- ❖ Polimedicamentos? Retirar os menos necessários e os causadores mais prováveis
- ❖ EM → Pode ter curso mais leve e regredir em algumas semanas
- ❖ Casos Graves → SSJ e NET – HOSPITALIZAÇÃO

TRATAMENTO

- ❖ Prednisolona 2-4mg/kg/SID
- ❖ Oclacitinib 0,5-1mg/kg/BID
- ❖ Ciclosporina 5-10mg/kg/SID
- ❖ Pentoxifilina 15mg/kg/BID
- ❖ Imunoglobulina IV humana – 0,5-1,5g/kg – USO HOSPITALAR – NET
(Bloqueia apoptose celular)

Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs

Endya J. High*, Keith E. Linder†‡ , Lisa B. Mamo*, Britt J. Levy* , Ina Herrmann*  and Petra Bizikova*†‡ 



Figure 3. Clinical presentation of a dog with hyperkeratotic erythema multiforme (Case 2).

- EM – caracterizado por apoptose das camadas da epiderme / Etiologia desconhecida;
- Dasch, 1 ano, trombocitopenia imunomediada após vacinação + EM;
- 1mg/kg/bid 6 semanas → 0,5mg/kg/bid 30 dias;
- Medicação descontinuada, sem recidiva após 1 ano.



- Lhasa, 7 anos, lesões hiperqueratóticas com evolução de 1 ano;
- 0,6mg/kg/bid 3 meses e após SID uso contínuo;
- Não conseguiu descontinuar o medicamento.

Figure 1. Clinical presentation of a dog with hyperkeratotic erythema multiforme (Case 1).

A case report of the beneficial effect of oclacitinib in a dog with pemphigus vulgaris

Nicola Martinez ✉, Beth McDonald, Ann Crowley

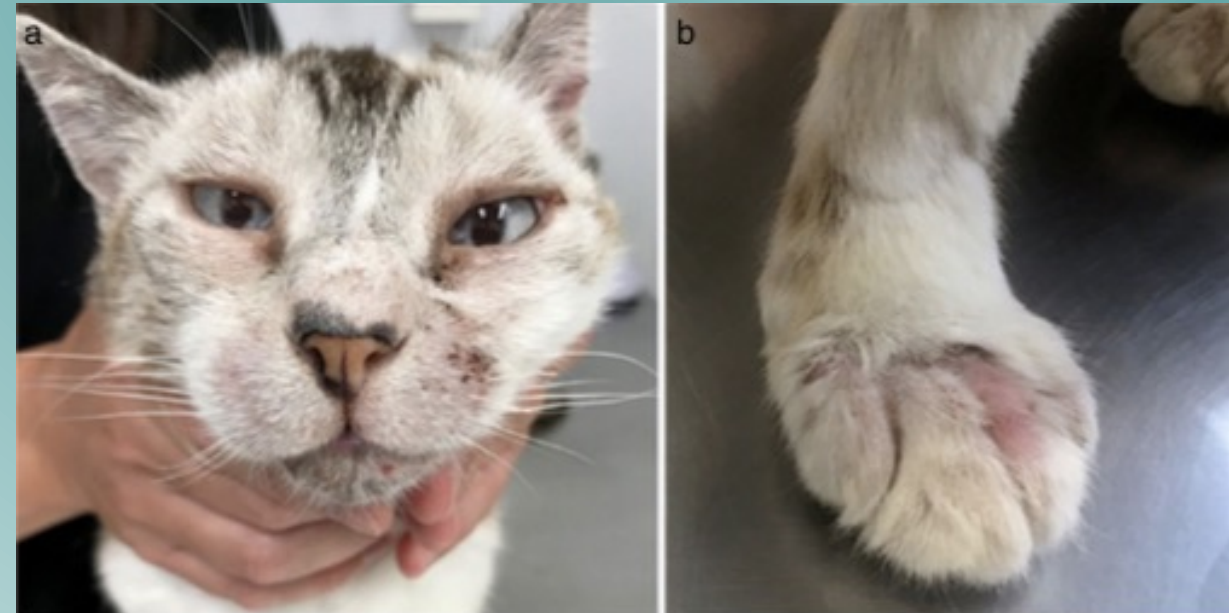
First published: 24 February 2022 | <https://doi.org/10.1111/vde.13063>



- 0,5mg/kg/bid 6 semanas e depois descontinuado sem recidiva

Beneficial effect of oclacitinib in a case of feline pemphigus foliaceus

Isaac Carrasco* , Marta Martínez* and Gloria Albinyana†



- Oclacitinib 1mg/kg/BID → 0,5mg/kg/BID

CONCLUSÕES

- ❖ Todo e qualquer fármaco pode estar envolvido (fazer uma linha do tempo de tudo que o tutor já tenha usado)
- ❖ Diagnóstico difícil → Vai depender da resposta após suspender o fármaco
- ❖ Prognóstico variável
- ❖ Para confirmar o diagnóstico seria necessário melhorar o sintoma e após isso fazer reexposição ao fármaco suspeito → **CONTRAINDICADO!!** → Exacerbação dos sintomas e óbito

CONCLUSÕES

- ❖ As reações ocorrem na minoria dos pacientes que recebem fármacos
- ❖ As manifestações são completamente diferentes da ação esperada do fármaco
- ❖ Não é necessário que uma farmacodermia ocorra sempre na primeira administração do fármaco
- ❖ Após a interrupção da terapia o quadro apresenta melhora, geralmente após 1 ou 2 semanas

Eles são sempre os filhos de alguém!!



Vetbrunapacheco

