

12-2014

Revisión de fisiopatología, diagnóstico y terapéutica de pénfigo foliáceo en caninos

Cindy Katherin Camelo Cifuentes
Universidad de La Salle, Bogotá

Follow this and additional works at: https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria



Part of the [Small or Companion Animal Medicine Commons](#), and the [Veterinary Infectious Diseases Commons](#)

Citación recomendada

Camelo Cifuentes, C. K. (2014). Revisión de fisiopatología, diagnóstico y terapéutica de pénfigo foliáceo en caninos. Retrieved from https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/9

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias Agropecuarias at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Medicina Veterinaria by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Programa de Medicina Veterinaria



REVISIÓN DE FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TERAPEUTICA DE
PENFIGO FOLIACEO EN CANINOS

Trabajo de grado para optar por el título de Médico Veterinario
Informe de práctica rotatoria.

Cindy Katherin Camelo Cifuentes
Código 14091090

Bogotá, Colombia
Diciembre 2014

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Programa de Medicina Veterinaria



REVISIÓN DE FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TERAPEUTICA DE
PENFIGO FOLIACEO EN CANINOS

Informe de práctica rotatoria.

Cindy Katherin Camelo Cifuentes

Código 14091090

Tutor

Mauricio Merizalde Vanegas

Bogotá, Colombia

Diciembre 2014

RESUMEN

El pénfigo foliáceo es una patología de carácter dermatológico autoinmune que pertenece al Complejo Pénfigo, es de baja presentación según los reportes de caso encontrados en revisión de literatura y es esta la forma más frecuente de presentación clínica en los animales domésticos dentro del complejo. Ha sido asociado a factores medicamentosos, dermatopatías crónicas, exposición a radiación UV, entre otros. Dentro de la fisiopatología se presenta un proceso de acantólisis que se define como la ruptura de aquellas conexiones de tipo desmosomal que unen a los queratinocitos, ligada a la producción de autoanticuerpos característica de algunas patologías autoinmunes.

La presentación clínica del pénfigo foliáceo en caninos puede ser localizada (Cabeza y cara – Parte distal de miembros anteriores y posteriores) o generalizada, con un patrón de lesiones dermatológicas de carácter pustular – costroso; además de la aparición de diferentes signos clínicos a nivel sistémico.

El plan de diagnóstico abarca la historia clínica completa del paciente, biopsia e histopatología y además la inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. Finalmente, dentro del plan terapéutico se han planteado diferentes alternativas, las principales indican el uso de inmunosupresores sistémicos y tópicos, antibioterapia, bloqueadores solares y otros fármacos de soporte (Ácidos grasos y vitaminas por ejemplo).

Palabras clave: Pénfigo foliáceo, Signos clínicos, Tratamiento, Diagnostico, Fisiopatología.

ABSTRACT

Pemphigus Foliaceus is an autoimmune dermatological pathology that belongs to Pemphigus Complex, its presentation is too low according to case reports that were finding in literature review and this is the most common form of clinical presentation in pets within the Complex. It has been related to medication factors, chronic skin diseases, exposure to UV radiation, among others. In the pathophysiology, acantholysis process is defined as the breakdown of desmosomal connections that are linking keratinocytes which is associated with autoantibody production, this is characteristic of some autoinmunes diseases.

Clinical presentation of Canine Pemphigus Foliaceus can be localized (Head and face – Distal portion of hindlimbs and forelimbs) or widespread, with a pattern of dermatological lesions like crusts and pustules or in some cases the additional presentation of systemic clinical signs.

The diagnostic plan covering the complete medical history of the patient, biopsy and histopathology, added to immunofluorescence and immunohistochemistry. Finally, In the treatment plan, alternatives have been proposed. The main treatments indicate the use of systemic and topical immunosuppressants, antibiotics, sunscreens and other support drugs (fatty acids and vitamins for example).

Keywords: Pemphigus Foliaceus, Clinical signs, Treatment, Diagnosis, Pathophysiology.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	7
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
2. OBJETIVOS	9
2.1. GENERAL	9
2.2. ESPECÍFICOS	9
3. MARCO TEORICO	10
3.1. PENFIGO VULGAR	10
3.2. PENFIGO ERITEMATOSO	12
3.3. PENFIGO VEGETANS	13
3.4. PENFIGO PARANEOPLASICO	13
3.5. PENFIGO FOLIACEO	14
3.5.1. Factores de predisposición y presentación	14
3.5.2. Regiones anatómicas afectadas	15
3.5.3. Fisiopatología	16
3.5.4. Signos clínicos	17
3.5.5. Diagnósticos Diferenciales	18
3.5.5.1. Demodicosis canina	18
3.5.5.2. Pioderma superficial	18
3.5.5.3. Dermatitis responsiva al Zinc	18
3.5.5.4. Lupus eritematoso sistémico	19
3.5.5.5. Dermatitis pustular subcorneal	19
3.5.5.6. Dermatofitosis	20
3.5.5.7. Linfoma Cutáneo epiteliotrópico	20
3.5.5.8. Pénfigo Eritematoso	20
3.5.6. Plan Diagnostico	20
3.5.7. Tratamiento	23
3.5.7.1. Glucocorticoides	23
3.5.7.2. Ciclosporina	23
3.5.7.3. Tacrolimus	24

3.5.7.4	Azatioprina.....	24
3.5.7.5	Tetraciclina - Niacinamida.....	24
3.5.7.6	Dapsona - Sulfasalazina.....	24
3.5.7.7	Sales de Oro.....	25
3.5.7.8	Clorambucilo.....	25
3.5.8	Pronostico.....	25
4.	METODOLOGIA.....	26
5.	IMPACTO E INDICADORES.....	27
6.	DISCUSIÓN.....	28
7.	CONCLUSIONES.....	31
8.	REFERENCIAS.....	32

INTRODUCCIÓN

Algunas de las patologías dermatológicas autoinmunes tienden a ser desconocidas y poco diagnosticadas (Gershwin, 2010). Por lo tanto, la suma de las características microscópicas de las lesiones, la información clínica y una interpretación cuidadosa de las herramientas diagnósticas orientarán a obtener un diagnóstico presuntivo más específico de las mismas (Kennedy, 2008). Por lo general, el estímulo de desarrollo de estas enfermedades es desencadenado por una respuesta aberrante de las células T o B contra antígenos propios y particulares de cada enfermedad (Kennedy, 2008).

Reportes de literatura determinan que las enfermedades autoinmunes han sido clasificadas por su mecanismo de patogénesis desde el tipo 1 al tipo 6, siendo el tipo 2 el grupo en el que se ubican las formas pertenecientes al Complejo Pénfigo; enfermedades mediadas por autoanticuerpos contra las proteínas epidermales (Pedersen, 1999; Day, 2011). Así como una clasificación general en la que estas enfermedades autoinmunes han sido agrupadas en: organoespecíficas (Complejo pénfigo), sistémicas, inmunodeficiencias, entre otros (Tizard, 2012).

Contemplando la alta presentación de las patologías dermatológicas asociadas con la experiencia clínica obtenida durante la práctica de pasantía, se hace necesario desarrollar una revisión de índole bibliográfico en donde se contemplen las características propias del Pénfigo foliáceo, siendo esta una dermatopatía desatendida y comúnmente sub diagnosticada (Machicote, 2011; Miller et al., 2014).

El pénfigo foliáceo se caracteriza por la formación de vesículas y pústulas formadas como consecuencia del fenómeno de acantólisis que representa la disociación de las células epidérmicas por acción de la deposición de los autoanticuerpos que tienen como marcador antigénico a los desmosomas (Desmogleina 1) (Larsson, 2009).

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la práctica diaria de la Medicina Veterinaria, se hace común la presentación en consulta de propietarios que asisten con sus mascotas para recibir asesoría clínica especializada en el área de la Dermatología, debido a la manifestación de diversas lesiones que son evidentes en piel, oídos y uniones mucocutáneas del paciente; argumento que es planteado a partir de la experiencia obtenida en la práctica de pasantía realizada en la clínica de pequeñas especies de la Universidad de la Salle.

Es así como se hace necesario considerar la importancia de la alta incidencia clínica de las patologías de esta índole, que son consideradas en muchos casos como un reto médico, diagnóstico y terapéutico (Forsythe & Patel, 2010; Machicote, 2011).

Se ha considerado que las dermatopatías en general y las de tipo autoinmune son sub diagnosticadas debido a la denominación generalizada que se les ha dado de poco comunes a raras (Miller et al., 2013; Machicote, 2011), un factor que está ligado de manera directa a la falta de conocimiento y actualización de información por parte de los Médicos Veterinarios (Machicote, 2011); por lo tanto será relevante realizar una revisión de literatura de una de las patologías dermatológicas autoinmunes con mayor reporte de casos clínicos conocidos como lo es el Pénfigo Foliáceo, haciendo énfasis en su definición, fisiopatología, signos clínicos, planes diagnósticos y tratamiento.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Describir la forma de presentación clínica del Pénfigo Foliáceo, fisiopatología, planes de diagnóstico y tratamiento haciendo uso de una revisión actualizada de la literatura.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Identificar los diagnósticos diferenciales más comunes para el Pénfigo Foliáceo.

2.2.2 Determinar cuáles son los hallazgos histopatológicos específicos descritos para la patología.

3. MARCO TEORICO

El complejo pénfigo ha sido definido como un grupo de enfermedades dermatológicas de tipo autoinmune poco comunes; que afectan a caninos, felinos, equinos y cabras (Miller et al., 2013). La acantólisis es la característica clásica de esta patología, que está dada como la ruptura de las conexiones desmosomales intercelulares (Miller et al., 2013). Se identifica como causa común de las patologías propias de este complejo, la producción de autoanticuerpos frente a componentes que son específicos de la epidermis y la unión de éstos a la superficie celular (Payne et al., 2004; Machicote, 2011). Es importante mencionar que las formas clínicas de la enfermedad y los hallazgos histopatológicos serán evidentes de acuerdo a la capa de la piel que esté involucrada por la reacción inmune (Gershwin, 2010).

A continuación se mencionan las patologías o subtipos del complejo pénfigo identificadas en la revisión de literatura realizada, en donde se reconocen a grandes rasgos de 4 a 5 formas de la enfermedad, descritas como reacciones de hipersensibilidad tipo II (Mueller, 2005; Breatthnachm 2008) y asumiendo un mismo mecanismo patológico en donde los autoanticuerpos (IgG y algunas veces IgA e IgM) actúan en contra proteínas de membrana (desmogleinas y caderinas) como ya fue mencionado (Larsson, 2005). Se hará énfasis en el pénfigo foliáceo como el tema objetivo y de interés de la presente actualización de información y conocimientos respecto al mismo, tratando temas como el fundamento de la enfermedad, signos clínicos, fisiopatología, plan diagnóstico y terapéutica:

3.1 PÉNFIGO VULGAR

Durante la historia de la medicina veterinaria fue el primer patrón adjunto al complejo pénfigo en el año 1989 (Larsson 2005); desde entonces se reportan casos en caninos, felinos, equinos, cabras y llamas (Kennedy, 2008). Ha sido denominada

como la forma de presentación menos frecuente y la más severa, puesto que la acantólisis (reacción autoinmune contra la desmogleina 3) sucede en la región suprabasal (Machicote, 2011; White, 2012) y/o cercana a la unión dermoepidérmica (Hnilica, 2011), provocando lesiones erosivas y ulcerativas en las uniones mucocutáneas (Prepucio, ano, vulva, boca, nariz) y la cavidad oral principalmente (Machicote, 2011). En casos crónicos pasarán a ser lesiones costrosas y podrán generalizarse a áreas como espacios interdigitales, almohadillas, cara interna de los muslos, abdomen, ingle, lechos ungueales y región axilar (Machicote, 2011; Fogel & Manzuc, 2009).

Se reconoce además, que dependiendo de la gravedad de las lesiones y el periodo de cronicidad, suelen presentarse signos sistémicos como linfadenopatía generalizada, salivación marcada, anorexia, letargo, fiebre, piodermas secundarios y en los casos más graves sepsis (Mueller, 2005; Hnilica, 2011; Kennedy, 2008; Paterson, 2008). Otros signos clínicos menos comunes pero que son reportados en la literatura: paroniquia ulcerativa, onicomadesis, halitosis, signo de Nikolsky (Paterson, 2008), dolor intenso, postración, disfagia e incluso la muerte (Larsson, 2005).

Dentro de los diagnósticos diferenciales se listan (Fogel & Manzuc, 2009; Hnilica, 2011; Paterson, 2008):

- Penfigoide ampollar
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Reacciones medicamentosas
- Linfoma epiteliotrópico
- Eritema multiforme
- Lupus eritematoso sistémico
- Vasculitis

3.2 PÉNFIGO ERITEMATOSO

Enfermedad considerada como una forma benigna del Pénfigo Foliáceo, es posiblemente un estado intermedio entre éste y el Lupus Eritematoso (Larsson, 2005; Paterson, 2008). Es de carácter fotosensible y está restringida de manera primaria a la cabeza de manera simétrica, cara y las orejas (Machicote, 2011). La acantólisis se presenta en las áreas subcorneal, folicular infundibular e intraepidérmica (Kennedy, 2008; Machicote, 2011). Se ha reportado mayor número de casos en razas como el Ovejero, Pastor alemán y los Collie, además de un grupo etario afectado de edad media en mayores de 4 años (Fogel & Manzuc, 2009). Los signos clínicos evidentes son: eritema (plano nasal y parpados), costras, pústulas, despigmentación nasal - ocular y descamación (Paterson, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Hnilica, 2011).

De acuerdo a las características clínicas y la forma de presentación de la enfermedad, se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales (Fogel & Manzuc, 2009; Hnilica, 2011):

- Pénfigo foliáceo
- Lupus eritematoso discoide
- Demodicosis localizada
- Dermatitis responsiva al cinc
- Cuadros alérgicos
- Pioderma nasal
- Dermatitis nasal solar
- Síndrome uveodermatológico

3.3 PENFIGO VEGETANS, VEGETANTE O PUSTULAR PANEPIDERMICO

Algunos autores lo han considerado una variante rara del pénfigo foliáceo y/o una forma benigna del pénfigo vulgar que es autolimitante del área de la cabeza, con lesiones por acantólisis a nivel intraepidérmico, suprabasilar, folicular y subcorneal (Fogel & Manzuc, 2009; Machicote, 2011). Da inicio con una fase pustular que evoluciona paulatinamente a una de tipo proliferativo papilomatoso (Fogel & Manzuc, 2009; Kennedy, 2008; Machicote, 2011), con posible formación de úlceras que continúan como placas costrosas y excoriaciones (Kennedy, 2008; Fogel & Manzuc, 2009); éstas se desarrollan en la cara de manera primaria y posteriormente podrán ser generalizadas (Paterson, 2008).

Contemplando los hallazgos histológicos es pertinente mencionar que dentro de los diagnósticos diferenciales podrían listarse (Kennedy, 2008):

- Pénfigo foliáceo facial
- Lupus eritematoso sistémico o discoide
- Micosis
- Foliculitis bacteriana
- Síndrome uveodermatológico

3.4 PÉNFIGO PARANEOPLASICO

Se determina que han sido pocos los casos reportados en la literatura y que comparte ciertas características clínicas con el Pénfigo foliáceo y el Pénfigo vulgar, pero siempre siendo desencadenado por neoplasias como el timoma, linfoma tímico, carcinoma mamario y tumor de células de Sertoli. (Machicote, 2011; White, 2012)

3.5 PÉNFIGO FOLIÁCEO

Es esta la forma de presentación clínica del Complejo Pénfigo más frecuente en los animales domésticos, que ha sido reportada en caninos, felinos, cabras y equinos (Mueller, 2005; Horvath et al., 2007; Kennedy, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Machicote, 2011), a lo largo del tiempo después del primer caso clínico confirmado en el año 1977; considerando que desde entonces han sido numerosos los estudios que definen su presentación clínica, hallazgos histopatológicos, inmunopatología y regímenes terapéuticos (Iwasaki, 2010; Vaughan et al., 2010; Miller, 2013).

Esta enfermedad autoinmune se presenta debido a la producción de autoanticuerpos contra la desmogleina I (componente de los desmosomas en superficie de la epidermis y epitelio de folículos pilosos) (Farias et al., 2009). Su prevalencia general ha sido del 1% al 2% de los casos dermatológicos reportados en la literatura (Olivry et al., 2008; Machicote, 2011; Olivry & Chan, 2001). Se hace relevante mencionar, que los primeros casos clínicos documentados en Sur América, se reportan en el año 1987 y 1995 en Argentina y Brasil respectivamente (Larrson, 2005). De manera consecuente con el propósito de este trabajo, se presentan con detalle los siguientes temas de revisión del Pénfigo foliáceo reportados por diferentes autores:

3.5.1 Factores de predisposición y presentación

Se han planteado diferentes factores predisponentes de presentación de esta enfermedad dermatológica que son poco numerosos pero muy específicos:

- Forma Espontánea - Idiopática (Fogel & Manzuc, 2009; Farias et al., 2009; Hnilica, 2011)
- Forma Medicamentosa (Nuttall et al., 2009)
- Inducción por medicamentos; Sulfonamidas por tiempo prolongado, oxacilina, oxitetraciclina y un caso de reporte por cefalexina (Horvath et al.,

2007; Nuttall et al., 2009; Fogel & Manzuc, 2009; Farias et al., 2009; Hnilica, 2011). Además de un estudio de reporte de signología por uso crónico de ectoparasiticida (Miller, 2013)

- Dermatopatías crónicas: atopia, DAPP (Dermatitis alérgica por picadura de pulga), alergia alimentaria, (Fogel & Manzuc, 2009; Farias et al., 2009; Hnilica, 2011; Miller, 2013)
- Radiación UV (Miller, 2013)
- Raza:
 - Akita (Olivry & Chan, 2001; Mueller, 2005; Paterson, 2008; Kennedy, 2008; Farias et al., 2009; Nuttall et al., 2009; Gershwin, 2010; Iwasaki, 2010; Miller et al., 2013)
 - Chow chow (Olivry & Chan, 2001; Mueller, 2005; Paterson, 2008; Kennedy, 2008; Nuttall et al., 2009; Gershwin, 2010; Miller et al., 2013)
 - Collies y Dóberman pinscher (Paterson, 2008; Nuttall et al., 2009)
 - Springer spaniel (Kennedy, 2008; Nuttall et al., 2009; Miller et al., 2013)
 - Shar pei (Nuttall et al., 2009)
 - Dachshunds, pastor ovejero y labrador (Paterson, 2008; Miller et al., 2013)

3.5.2 Regiones anatómicas afectadas

Las zonas mayormente afectadas y con evidencia de lesiones compatibles con pénfigo foliáceo son cara, orejas (punta de las mismas), área periorbital, cuello, extremidades (Kennedy, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Machicote, 2011; Hnilica, 2011), trufa, área podal, espacios interdigitales, lechos ungueales, almohadillas, abdomen e ingle (Fogel & Manzuc, 2009; Iwasaki, 2010) que pueden llegar a generalizarse. En la mayoría de los casos las lesiones clínicas estarán asociadas con infecciones secundarias por *Staphylococcus* en plano nasal, cara, punta de las orejas y almohadillas (Miller et al., 2008; Gortel, 2013), que por lo general son de distribución simétrica y bilateral (Olivry & Chan, 2001; Nuttall et al., 2009).

3.5.3 Fisiopatología

La fisiopatología inicia con un factor desencadenante o predisponente como ya fue descrito anteriormente, de esa forma los autoanticuerpos (IgG) se unen con el antígeno (glicoproteínas de transmembrana del queratinocito responsables de la adhesión celular denominadas desmosomas, pertenecientes a la familia de las caderinas dependientes de calcio) dentro del epitelio escamoso estratificado (Kennedy, 2008); esta unión a grandes rasgos (estimulación de la inmunoglobulina en célula diana o queratinocito) puede activar el complemento e incentivar la activación de la fagocitosis por medio de la migración de neutrófilos al tejido afectado, liberando mediadores de la inflamación que estarán involucrados en el desarrollo de las lesiones y signos clínicos característicos (Angus, 2005; Machicote, 2011).

Se han descrito diferentes mecanismos de acantólisis, el primero indica que la formación del complejo autoanticuerpo – antígeno en la superficie celular permite su internalización y unión con los lisosomas intracelulares activando y liberando enzimas proteolíticas, la reacción intracelular da paso a la liberación del factor activador de plasminógeno uroquinasa siendo éste una proteasa que permite la conversión de la citoquina plasminógeno extracelular en plasmina que actúa como enzima y produce hidrólisis de las moléculas de adhesión (Mueller, 2005; Larsson, 2005; Breatthnach, 2008; Kennedy, 2008). El segundo mecanismo se refiere a que la simple unión del autoanticuerpo y el antígeno queratinocito (desmogleina 1) irrumpe la integridad estructural de las moléculas de adhesión por interferencia directa (Payne, 2004; Kennedy, 2008; Yabuzoe, 2008; Machicote, 2011) y se involucra la pérdida de tensión superficial y la modificación de la arquitectura celular como ayudantes en este proceso (Larsson, 2009). Por último, el tercer mecanismo está dado por la activación de receptores colinérgicos por parte de los anticuerpos lo que induce la separación de los desmosomas (Kennedy, 2008; Machicote, 2011).

Estudios recientes demostraron la participación de los eosinófilos en la fisiopatología de la enfermedad, que son activados por los linfocitos T ayudadores y las interleuquinas IL-4, IL-5 e IL-10, que una vez migran a los tejidos liberando los gránulos y metaloproteinasas aportan a la destrucción tisular y la formación de vesículas (Vaughan et al., 2010), siendo ésta una de las teorías de formación de estas últimas y de las pústulas. Sin embargo, eventos patológicos como el ataque de los autoanticuerpos, la internalización del complejo y la activación y liberación de las enzimas proteolíticas están relacionados directamente con el desarrollo del patrón pustular (Angus, 2005), asumiendo que la ruptura de los puentes de unión celular da paso al desarrollo de microvesículas por la acumulación de líquido asociada con el desprendimiento de los queratinocitos. (Breatthnach, 2008).

3.5.4 Signos clínicos

Como fue mencionado anteriormente, las lesiones clínicas dan inicio en la cara con posterior generalización de los signos; proceso que estará direccionado por un patrón de mácula a pápula, de pápula a pústula y de pústula a costra amarillenta (Hill, 2009; Paterson, 2008). Es así como los signos clínicos de presentación más común son: erosiones superficiales, collarettes epidérmicos, despigmentación nasal en casos crónicos, hiperqueratosis de almohadillas (siendo éste en algunos casos el único signo evidente de manera inicial) (Paterson, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Hnilica, 2011), alopecia, descamación, (Kennedy, 2008; Iwasaki, 2010), eritema generalizado, prurito ocasional, onicomadesis, onicogriposis, signo de Nikolsky (Olivry & Chan, 2001; Nuttall et al., 2009) y lesiones ulcerativas (Kennedy, 2008; Fogel & Manzuc, 2009). Bajo la formación característica de las costras, es evidente una zona erosionada de tipo húmedo (Machicote, 2011).

Además, se ha reportado la presentación de síntomas de carácter sistémico como depresión, anorexia, pirexia, linfadenopatía generalizada y edema en miembros (Paterson, 2008; Hnilica, 2011; White, 2012; Miller et al., 2013), así como dolor podal y claudicaciones (Larsson, 2005 y 2009).

3.5.5 Diagnósticos Diferenciales

Haciendo uso de la revisión de literatura, han sido diversos los diagnósticos diferenciales planteados por los autores, que se fundamentan en los signos clínicos evidentes en los pacientes que padecen de pénfigo foliáceo. Es así como se listan los diferenciales principales y una descripción breve de los mismos.

3.5.5.1 Demodicosis Canina (Paterson, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011; Machicote, 2011)

Enfermedad dermatológica que está asociada a tendencias genéticas con signos clínicos variables y generalizados: liquenificación, hiperpigmentación, pústulas, alopecia, eritema, pápulas y prurito, además de una presentación conocida como pododemodicosis. Se define por 5 o más lesiones focales o 2 o más regiones del cuerpo afectadas (Hnilica, 2011).

3.5.5.2 Pioderma Superficial (Paterson, 2008; Fogel & Manzuc, 2009; Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011; Machicote, 2011; Gortel, 2013)

Infección bacteriana superficial que envuelve folículos pilosos y la epidermis adyacente, que es por lo general secundaria a una causa subyacente (Hnilica, 2011). Está caracterizada por áreas focales, multifocales o generalizadas de pápulas, pústulas, costras, collaretes epidérmicos y áreas de eritema y alopecia (Hnilica, 2011).

3.5.5.3 Dermatitis Responsiva al Zinc (Fogel & Manzuc, 2009; Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011;)

Desorden de queratinización inducido por un déficit de Zinc, asociado a una inherente disminución de la habilidad del tracto intestinal para absorberlo, dietas

bajas en su concentración o antagonistas minerales que previenen su absorción. (Hnilica, 2011).

Las lesiones son costrosas, eritematosas, alopécicas e hiperqueratósicas y signos sistémicos como anorexia, linfadenomegalia y edema en la región distal de las extremidades (Hnilica, 2011).

3.5.5.4 Lupus Eritematoso Sistémico (Paterson, 2008; Larsson, 2005; Fogel & Manzuc, 2009; Machicote, 2011)

Enfermedad multisistémica inmunomediada caracterizada por la producción de autoanticuerpos que forman complejos inmunes circulantes (Hnilica, 2011). Los signos cutáneos son variables y tienden a caracterizarse por ser “imitadores” de otras patologías. Se identifican signos como: alopecia, eritema y costras, ubicuos de la cara, plano nasal, orejas y parte distal de las extremidades - almohadillas (Hnilica, 2011).

3.5.5.5 Dermatitis Pustular Subcorneal (Larsson, 2005; Paterson, 2008; Hnilica, 2011; Machicote, 2011)

Dermatitis de causa desconocida, que ha sido considerada una variante del Pénfigo Foliáceo por algunos autores; se observan signos como la formación de pústulas generalizadas con desarrollo de costras secundarias, áreas de alopecia, collarettes epidérmicos y excoriación (Hnilica, 2011). Las lesiones involucran cabeza, tronco y almohadillas. Además se presentan signos sistémicos como debilidad, anorexia, prurito generalizado, linfadenomegalia periférica (Hnilica, 2011).

3.5.5.6 Dermatofitosis (Paterson, 2008; Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011)

Dermatopatía de origen infeccioso que afecta los folículos pilosos y el estrato corneo de la piel. Son evidentes signos clínicos como prurito, alopecia, foliculitis, costras, onicomycosis y paroniquia (Paterson, 2008).

3.5.5.7 Linfoma Cutáneo Epiteliotrópico (Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011; Machicote, 2011)

Neoplasia de rara presentación caracterizada por la infiltración de linfocitos T en la piel (Nuttall et al., 2009). Es evidente una forma inicial con desarrollo de signos como el prurito, eritema, formación de costras, despigmentación y alopecia (Nuttall et al., 2009).

3.5.5.8 Pénfigo Eritematoso (Larsson, 2005; Fogel & Manzuc, 2009)

Como fue descrito anteriormente, es una forma benigna del Pénfigo Foliáceo que limita sus lesiones básicamente a la cara y la punta de las orejas; con formación de costras, pústulas y despigmentación nasal (Hnilica, 2011).

3.5.6 Plan Diagnóstico

Es relevante mencionar que el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes suele ser complejo y requiere del buen uso e interpretación correcta de las herramientas diagnósticas que se tienen a la mano. Por ende se hace importante identificar la raza, edad del paciente y realizar examen físico, dermatológico (distribución y evolución de las lesiones) y otológico completos (Larsson, 2005; Breatthnach, 2008; Hill, 2009).

Se ha indicado que para lograr un diagnóstico preciso de Pénfigo Foliáceo, será necesario emplear aquellos planes diagnósticos que permitan descartar los

principales diferenciales de la enfermedad (Hnilica, 2011). Posteriormente, se reporta la utilidad del uso de la citología de pústulas en un paciente sospechoso de la patología en donde es probable observar neutrófilos no degenerados, eosinófilos y células acantolíticas (Paterson, 2008; Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011; Machicote, 2011; Gortel, 2013).

Por otra parte, es fundamental el uso de la dermatopatología y de ahí la inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en muestras tomadas por biopsia con el fin de determinar la deposición de anticuerpos a nivel intercelular (Paterson, 2008; Gershwin, 2010; Hnilica, 2011). Para este proceso, la literatura reporta que las biopsias deberán ser tomadas de pústulas, pápulas y costras sin evidencia de infecciones previas; de ser piel ulcerada la muestra estará combinada con piel sana y están indicadas de 3 a 5 muestras (Mueller, 2005; Hill, 2009).

A nivel de hallazgos histopatológicos diagnósticos para la enfermedad se evidencia la pérdida de cohesión entre las células epidermales (acantólisis) debido a la degeneración de puentes intercelulares, formación de hendiduras y vesículas - pústulas a nivel intraepidermal contenidas por neutrófilos sin cambios degenerativos, eosinófilos y acantocitos (Larsson, 2005; Teske, 2009; Machicote, 2011), denominado de manera clásica como dermatitis pustular intragranular o subcorneal (Horvath et al., 2007; Kennedy, 2008; Vaughan et al., 2010). Las células epidermales que se encuentran separadas son conocidas como acantocitos o queratinocitos acantolíticos, de manera característica son alargadas con núcleo central de patrón irregular, citoplasma basófilo de bordes bien definidos (Hill, 2009; Teske, 2009). En síntesis, los hallazgos típicos son (Kennedy, 2008; Vaughan et al., 2010; Machicote, 2011):

- Acantólisis epidermal
- Foliculitis con células acantolíticas
- Acantocitos rodeados de neutrófilos
- Costras inflamatorias (por ruptura de las pústulas)

- Formación pustular en pared del folículo piloso
- Edema dérmico
- Congestión vascular
- Hemorragias ocasionales

Es válido mencionar que muchas veces estas lesiones no son evidentes y por lo tanto será necesario repetir la biopsia como está indicado y considerando que a nivel de exámenes clínicos exista compatibilidad con la enfermedad (Fogel & Manzuc, 2009).

En el caso específico de presentación de infecciones bacterianas secundarias se pueden complicar las lesiones, haciendo de la foliculitis superficial bacteriana el diferencial histopatológico primario; como fue mencionado en pénfigo foliáceo las pústulas también abarcan la epidermis interfolicular y los múltiples folículos; sin embargo en la foliculitis superficial las pústulas están ubicadas en el centro de los folículos (Olivry & Chan, 2001; Kennedy, 2008). La evidencia de recornificación y formación de pústulas es característico de pénfigo foliáceo. (Olivry & Chan, 2001; Kennedy, 2008).

La inmunofluorescencia es otra técnica descrita que de manera directa en las áreas lesionadas permite la detección de IgG en la superficie de los queratinocitos (Payne, 2004), en puentes intercelulares de todas las capas de la epidermis suprabasal o en la epidermis superficial (Kennedy, 2008) y se han identificado además IgM e IgA, además de fracción C3 del complemento (Olivry & Chan, 2001; Farias et al., 2009). Sin embargo, se ha reportado la posible presentación de falsos positivos por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia (Mueller, 2005). En cuanto a la inmunofluorescencia indirecta, se detectan autoanticuerpos circulantes (Kennedy 2008).

3.5.7 Tratamiento

Considerando que las dermatosis autoinmunes se desarrollan por una respuesta inmune errática e inadecuada debido a la interferencia en los mecanismos normales de control (Breathnach, 2008), el objetivo del plan terapéutico será la regulación del sistema inmune y por lo tanto el control en la presentación de los signos clínicos y el mantenimiento de la remisión clínica, usando fármacos seguros y a bajas dosis (Mueller, 2005, Hnilica, 2011). La combinación de terapias ha sido denominada terapia multimodal para minimizar los efectos adversos de un tratamiento único, y de la severidad de los signos el empleo de los fármacos a dosis que varían según la experiencia obtenida por los diferentes autores y el desarrollo de efectos secundarios, como será descrito en una discusión posterior (Nuttall et al., 2009; Hnilica, 2011)

3.5.7.1 Glucocorticoides

Estos fármacos actúan reduciendo el número de linfocitos (induciendo su apoptosis) y monocitos, además inhiben la liberación de mediadores de la inflamación y la producción de anticuerpos por disminución de la respuesta celular a estos últimos y el procesamiento de antígenos; todo ello por medio de la unión inicial con el receptor citoplasmático intracelular (Chiara, 2010; Viviano, 2013).

3.5.7. 2 Ciclosporina

Polipéptido compuesto por 11 aminoácidos, que tiene la capacidad de inhibir la activación y proliferación de las células T, teniendo como target a nivel intracelular la calcineurina; lo que disminuye la expresión de la IL-2 y a su vez atenúa la proliferación de linfocitos T y B. Sumado a ello, disminuye la producción de interleuquinas IL-3, IL-4 y TNF alfa y de ese modo altera la función natural de macrófagos, granulocitos, eosinófilos y mastocitos (Chiara, 2010; Viviano, 2013).

3.5.7.3 Tacrolimus

Se presenta el mismo mecanismo de acción de la ciclosporina, con un efecto de inmunosupresión. Es empleado con el fin de reducir la inflamación local y disminuir la dosis del tratamiento sistémico, siendo este un fármaco de uso tópico (Chiara, 2010; Hnilica, 2011; Viviano, 2013).

3.5.7.4 Azatioprina

Tiopurina que interfiere en el metabolismo de las purinas inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos; con dicha interferencia se afecta la proliferación de los linfocitos y la reducción en número de los mismos, siendo más marcado en Linfocitos T y generando una depresión de la inmunidad mediada celularmente y la producción de anticuerpos dependientes de estas células. Se reportan efectos positivos después de 3 a 4 semanas de inicio del tratamiento (Nuttall et al., 2009; Chiara, 2010; Viviano, 2013)

3.5.7.5 Tetraciclina – Niacinamida

De esta combinación medicamentosa se resalta la acción antiinflamatoria de la tetraciclina que además afecta las propiedades del complemento, quimiotaxis, producción de anticuerpos y síntesis de prostaglandinas; por otra parte la niacinamida inhibe la de degranulación de los mastocitos (Paterson, 2008; Chiara, 2010).

3.5.7.6 Dapsona – Sulfasalazina

La dapsona es un agente que posee propiedades antiinflamatorias, inhibe las enzimas lisosomales, la quimiotaxis de los neutrófilos, degranulación de mastocitos,

respuesta de células T y síntesis de inmunoglobulinas y prostaglandinas (Chiara, 2010).

3.5.7.7 Sales de Oro

La terapia con sales disminuye la liberación de los mediadores pro inflamatorios, inhibe la acción de algunas enzimas e interfiere en la síntesis celular de anticuerpos. (Mueller, 2005; White, 2012)

3.5.7.8 Clorambucilo

Es un agente alquilante que forma enlaces covalentes con ácidos nucleicos y por ende genera la ruptura de cadenas de DNA, suprimiendo la producción de anticuerpos (Mueller, 2005; Breathnach, 2008).

Dentro de los planes terapéuticos misceláneos se reportan:

- Shampoo queratolítico para la remoción de costras (Paterson, 2008; Hnilica, 2011)
- Antibioterapia sistémica para control y prevención de piodermas secundarios (Hnilica, 2011; White, 2012)
- Protectores solares (Chiara, 2010; Machicote, 2011)
- Vitamina E cada 12 horas que actúa como antioxidante, captador de radicales libres y antiinflamatorio (Mueller, 2005, Fogel & Manzuc, 2009).

3.5.8 Pronóstico

En un paciente con pénfigo foliáceo será reservado y dependiente de la gravedad y cronicidad de las lesiones, extensión del área corporal afectada y la respuesta a la terapéutica de cada individuo. Se ha reportado que aquellos pacientes con lesiones y alteraciones pódales son los del peor pronóstico (Fogel & Manzuc, 2009)

4. METODOLOGIA

Durante un periodo de tiempo de 6 meses de trabajo teórico – práctico en la modalidad de pasantía o practica rotatoria, el estudiante tiene la oportunidad de participar activamente en diferentes labores que hacen parte de la Medicina Veterinaria, como la consulta externa en donde se obtiene la experiencia en el manejo de la relación propietario – paciente, además de la atención oportuna de las emergencias médicas, en cirugía y anestesia de carácter ortopédico y de tejidos blandos (instrumentador, segundo cirujano o volante), imagenología con énfasis en radiología, endoscopia, colonoscopia y ecografía tanto abdominal como cardiorácica y en algunos casos de tipo muscular y ocular, y finalmente el área de hospitalización para atención de pacientes quirúrgicos, hospitalarios y de cuidados intensivos.

De esa forma, la interacción con el plantel médico hace parte de la vivencia más cercana a la práctica profesional y la aplicación de los conocimientos adquiridos, puesto que permite identificar algunas de las diferentes áreas de la Medicina Veterinaria haciendo uso de los casos clínicos diarios y cuál es el papel exacto de cada especialista, siendo este un punto objetivo para la toma de decisiones formativas (especialidades, maestrías y/o doctorados) en sectores como: medicina interna, dermatología, odontología, cirugía, oftalmología, anestesiología, ortopedia y de manera indirecta las áreas de patología veterinaria y laboratorio clínico.

Es así como en este trabajo escrito se realiza una revisión y actualización de información asociada con el Pénfigo Foliáceo, basada en el uso de artículos científicos, publicaciones de revisión, comunicados de conferencias especializadas y libros; haciendo énfasis en signos clínicos, fisiopatología, diferenciales, diagnóstico y tratamiento.

5. IMPACTO E INDICADORES

Dar a conocer la importancia de las enfermedades dermatológicas autoinmunes dentro de la Medicina Veterinaria por medio de información y datos bibliográficos recientes y actualizados, con el fin de llenar algunos de los vacíos médicos, diagnósticos y terapéuticos respecto a estas patologías y evitando sub diagnosticar algunas de ellas por ser consideradas raras o desconocidas y sobre diagnosticar otras que son más comunes.

6. DISCUSIÓN

Existe variedad de registros de datos hallados en la literatura, reportados por diferentes autores respecto a uso y manejo de los fármacos inmunosupresivos para control y remisión clínica del Péufigo Foliáceo, siendo éstos generadores de gran discusión debido a los efectos secundarios propios de su administración. En cuanto a los glucocorticoides, un primer autor menciona que la prednisona sistémica será empleada a dosis de 2 – 4mg/kg/día repartida en dos tomas y triamcinolona de 0.2 – 0.6 mg/kg/día (Machicote, 2011); un segundo concepto indica el manejo de estos fármacos a dosis de inducción y de mantenimiento como se plantea en la tabla 1 (Paterson, 2008; Hnilica, 2011), seguido de otro en el que la prednisolona como fármaco ideal es administrado por vía oral a dosis de 1 – 2mg/Kg SID (cada 24 horas) o BID (cada 12 horas) por un periodo inicial de 10 a 14 días y posteriormente de 0.25 – 1mg/Kg vía oral cada 48 horas (Nuttall et al., 2009), prednisolona a 6m/kg SID por vía oral dividido en dos dosis durante 10 días de inducción y en periodo de mantenimiento con un día de descanso o cada 48 horas (Olivry & Chan, 2001).

Fármaco	Dosis inducción	Dosis mantenimiento
Prednisolona	1 - 3 mg/Kg PO SID-BID	0.5 – 2 mg/Kg PO q48h
Metilprednisolona	0.8 - 1.4 mg/Kg PO SID-BID	0.4 – 0.8 mg/Kg PO q48h
Triamcinolona	0.1 - 0.3 MG/KG PO SID-BID	0.1 – 0.2 mg/Kg PO q48h
Dexametasona	0.1 – 0.2 mg/Kg SID-BID	0.05 – 0.1 mg/Kg PO q 48h - 72 h

Tabla 1. Uso de glucocorticoides en pacientes caninos con Péufigo (Hnilica, 2011)

La ciclosporina a dosis de 5 – 12.5mg/Kg PO (Via Oral) SID – BID durante el periodo de inducción y en mantenimiento de 2.5 – 5mg/Kg SID o cada 48 horas (Paterson, 2008; Hnilica, 2011), versus una variación de 20mg/Kg/día a dosis inmunosupresoras (Machicote, 2011).

Azatioprina a 2mg/kg PO SID durante 7 a 14 días únicamente (Olivry & Chan, 2001; Viviano, 2013), una variación de 1 – 2mg/Kg PO SID o cada 48 horas (Nuttall et al., 2009), un periodo de tiempo de administración de 30 días como modificación al nombrado inicialmente (White, 2012) y un último autor reporta dosis de inducción

de 1.5 – 2.5mg/kg PO SID y durante la fase de mantenimiento la misma dosis cada 48 a 72 horas (Hnilica, 2011).

Al interpretar estos datos, es evidente la variación numérica entre las dosis ya sean altas o bajas respecto a los rangos de referencia manejados, hallazgo que se asume estará asociado con las experiencias individuales obtenidas en el quehacer clínico diario y el control de los pacientes; siendo un punto base para la toma de decisiones médicas.

Sumado a esta información, es importante determinar que a pesar de los resultados óptimos que puedan obtenerse con los fármacos que hacen parte de la terapéutica de manejo del Pénfigo Foliáceo, no deben dejarse de lado los efectos secundarios de cada uno de ellos. De los glucocorticoides la poliuria, polidipsia, polifagia, cambios comportamentales, síndrome de Cushing iatrogénico, diabetes mellitus secundaria, pancreatitis, úlceras a nivel gastrointestinal, hepatopatías, catabolismo muscular y presentación de infecciones oportunistas secundarias (Chiara, 2010; Viviano, 2013).

Efectos como hiperplasia gingival, hepatotoxicidad y desórdenes linfoproliferativos se han reportado en pacientes medicados con Ciclosporina (Chiara, 2010; Viviano, 2013). Respecto a la azatioprina los efectos secundarios asociados son la mielosupresión, vómito, diarrea, susceptibilidad a las infecciones, necrosis hepática y pancreatitis (Nuttall et al., 2009; Chiara, 2010; Machicote, 2011; Viviano, 2013).

En cuanto a las recomendaciones específicas de tratamiento, se establece la importancia del suministro de glucocorticoides en conjunto con protectores gástricos y control hemático cada 15 días, 2 meses y 6 meses de manera vitalicia (Machicote, 2011), éstos siempre deben estar asociados con la azatioprina para reducir su dosis (Larsson, 2009; Machicote, 2011) y un medicamento como la prednisolona será usado de 2 a 8 semanas para control de signos clínicos y de 8 a 10 semanas adicionales con ajuste de dosis para mantener la remisión de los mismos (Hnilica, 2011). Por último, el manejo adecuado de la dosis de Azatioprina en razas como los Schnauzers en los que se ha demostrado mayor número de efectos secundarios por la carencia de una cantidad efectiva de tiopurina metiltransferasa que les

permita metabolizarla adecuadamente (White, 2012), además es necesario la toma de muestra sanguínea de los pacientes para evaluar los efectos secundarios en células sanguíneas asociadas a anemia, leucopenia y trombocitopenia (Mueller, 2005; Chiara, 2010).

Para finalizar es válido analizar las estrategias de control plasmadas en la literatura que consisten en atacar de manera directa los factores de predisposición para la presentación del pénfigo, determinando si son estas herramientas efectivas para evitarlo como lo son: ante el desarrollo de pioderma o desórdenes costrosos el uso apropiado de antibióticos y antiseborreicos en un periodo corto de tiempo, evitando los tratamientos extensos de dermatopatías de carácter crónico y el uso de los bloqueadores solares ante la exposición permanente a los rayos UV (Breatthnach, 2008).

7. CONCLUSIONES

A pesar de la existencia de diferentes fuentes de información que reportan las características clínicas propias del pénfigo foliáceo, así como su diagnóstico y tratamiento; se hacen necesarios estudios de investigación actualizados que aporten conocimientos claros respecto a la fisiopatología de la enfermedad.

Sin importar la baja incidencia de presentación del pénfigo, ha de considerarse como un diagnóstico diferencial en aquellas patologías dermatológicas en las que sean evidentes las lesiones de tipo pustular y costrosa.

El control y manejo adecuado de las enfermedades dermatológicas con énfasis en aquellas patologías de carácter crónico que sean tratadas con planes terapéuticos óptimos, evitando el uso prolongado de medicamentos: como herramienta que puede ser útil en la prevención de las enfermedades de tipo autoinmune en caninos.

Es fundamental el conocimiento del mecanismo de acción propio de los fármacos utilizados durante el periodo de remisión clínica de la patología y del mismo modo de los posibles efectos secundarios de cada uno de ellos.

Se hace relevante la interpretación correcta de los hallazgos obtenidos por medio de las ayudas diagnósticas, con énfasis en las lesiones observadas en el proceso de la histopatología como base para realizar un diagnóstico presuntivo acertado.

REFERENCIAS

Angus, J. (2005) *Dermatology secrets: Pemphigus foliaceus in cats*. Trabajo presentado en la North American Veterinary Conference, Florida, Enero.

Breatnach, R. (2008) *Autoimmune skin diseases – The old and the new*. Trabajo presentado en el 33rd World Small Animal Veterinary Congress, Dublin.

Day, M. Clinical immunology of the dog and cat. Chapter 2. Second edition. CRC press, pp, 61 – 75. 2011

Farias, M. Friesen, R. Werner, J. (2009) *Pemphigus foliaceus associated to sebaceous adenitis in an akita dog: a case report*. Trabajo presentado en el 34th World Small animal veterinary congress, Sao Paulo, Junio.

Forsythe, P. Patel, A. Dermatología en pequeños animales: Soluciones Saunders en la práctica veterinaria. Capítulo 1. Elsevier. 2010

Fogel, F: Manzuc, P. Dermatología canina para la práctica clínica diaria. Intermedica, pp 383 - 391. 2009.

Gershwin, L. Autoimmune Diseases in Small Animals. Veterinary Clinical Small Animals, 40, pp 439 – 457. 2010

Gortel, K. Recognizing pyoderma. More difficult than it may seem. Veterinary clinical small animals, 43, pp 1 – 18. 2013

Hill, P. Pemphigus foliaceus: review of clinical signs & diagnosis in dogs and cats. Dermatology ANCVZ. pp 21 – 24. 2009

Hnilica, K. Small Animal Dermatology. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 3. Third edition. Mosby Elsevier, pp 41 – 48. 2011

Hnilica, K. Small Animal Dermatology. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 5. Third edition. Mosby Elsevier, pp 126 – 129. 2011

Hnilica, K. Small Animal Dermatology. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 8. Third edition. Mosby Elsevier, pp 227 – 244. 2011

Hnilica, K. Small Animal Dermatology. A color atlas and therapeutic guide. Chapter 12. Third edition. Mosby Elsevier, pp 375 – 376. 2011

Horvath, C; Neuber, A; Litschauer, B. Pemphigus foliaceus-like drug reaction in a 3-month-old crossbreed dog treated for juvenile cellulitis. Veterinary Dermatology, 18, pp 353 – 359. 2007

Iwasaki, T. Pathogenesis of pemphigus: past, present and future. Dermatology ANCVZ. pp 16 – 20. 2010

Kennedy, J. Pathology of domestic animals Tomo II. Fifth Edition. Saunders Mosby, pp 646 - 650. 2008.

Larsson, C. (2005) *Wandering through the autoimmune dermatoses: Pemphigus complex*. Trabajo presentado en Mexico 30th World congress. The world small animal veterinary association, Mexico.

Larsson, C. (2009) *Pemphigus Complex (Wildfire): Epidemiology and Clinics*. Trabajo presentado en el 34th World small animal veterinary congress, Sao Paulo, Junio.

Machicote, G. Dermatologia canina y felina. Editorial Servet, pp 221 – 230. 2011.

Miller, W; Griffin, C; Campbell, K. Muller & Kirks. Small Animal Dermatology. Chapter 9. Seventh edition. Mosby elsevier, pp 438 – 443. 2013

Mueller, R. (2005) *Immune-mediated Skin Diseases*. Trabajo presentado en el 56° congreso Nazionale Multisal SCIVAC, Italia, Junio.

Mueller, R. (2005) *Immunosuppressive therapy – Art or Science*. Trabajo presentado en el 56° congreso Nazionale Multisal SCIVAC, Italia, Junio.

Noli, C. (2010) *How i treat cutaneous lupus and other autoimmune diseases*. Trabajo presentado en la Southern european veterinary conference, Barcelona, Septiembre – Octubre.

Nuttall, T; Harvey, R; McKeever, P. A color handbook of skin diseases of the dog and cat. Chapter 4. Second edition. Manson Publishing, pp 155 – 158. 2009

Olivry T; Dunston, S; Walker, R; Alhaidari, Z; Messinger, L; Liut, Z. Investigations on the nature and pathogenicity of circulating antikeratinocyte antibodies in dogs with pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*, 20, pp 42 – 50. 2008

Olivry, T; Chan, L. Autoimmune Blistering Dermatoses in Domestic Animals. Elsevier Science, 19, pp 750 – 760. 2001

Paterson, S. Manual of Skin diseases of the dog and cat. Chapter 11. Second edition. Blackwell publishing, pp 188 – 195. 2008

Payne, A; Hanakawa, Y; Amagai, M; Stanley, J. Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impétigo. *Current opinion in cell biology*, 16, pp 536 – 543. 2004

Pedersen, N. A review of immunologic diseases of the dog. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 69, pp 251 – 342. 1999

Teske, E. (2009) *Cytology of subcutaneous, swellings, skin tumors, and skin lesions. Part II*. Trabajo presentado en el 34th World small animal veterinary congress, Sao Paulo, Junio.

Tizard, I. *Veterinary Immunology*. Chapter 35. Ninth edition. Elsevier Health Sciences, pp 414 – 15. 2012

Vaughan, D; Hodgkin, C; Hosgood, G; Bernstein, J. Clinical and histopathological features of pemphigus foliaceus with and without eosinophilic infiltrates: a retrospective evaluation of 40 dogs. *Veterinary Dermatology*, 21, pp 166 -174. 2010

Viviano, K. Update on Immununosuppressive therapies for dogs and cats. *Veterinary Clinical Small Animals*, 43, pp 1149 – 1170. 2013

White, S. (2012) *The pemphigus complex diseases*. Trabajo presentado en Southern European Veterinary conference and Congreso nacional de AVEPA, Barcelona, Octubre.

Yabuzoe, A; Shimizu, A; Nishifuji, K; Momoi, Y; Ishiko, A; Iwasaki, T. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. Veterinary Immunology and Immunopathology, 127, pp 57 – 64. 2009