

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

ANA PAULA CORRÊA FOGLIATTO

**GRANULOMAS E PIOGRANULOMAS ESTÉREIS CUTÂNEOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

Porto Alegre

2022/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

**GRANULOMAS E PIOGRANULOMAS ESTÉREIS CUTÂNEOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

Autora: Ana Paula Corrêa Fogliatto

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação de Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Coorientadora: M.V. Keylla Hörbe Steffen dos Santos

Porto Alegre

2022/2

Ana Paula Corrêa Fogliatto

**GRANULOMAS E PIOGRANULOMAS ESTÉREIS CUTÂNEOS: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

Aprovado em 30 SET 2022

APROVADO POR:

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi

Orientador e Presidente da Comissão

M.V. Keylla Hörbe Steffen dos Santos

Coorientadora e Membro da Comissão

Prof. Dra. Anelise Bonilla Trindade-Gerardi

Membro da Comissão

M.V. Msc. Letícia Talita Baretta

Membro da Comissão

Dedico este trabalho a todas as pessoas neurodivergentes que sonham em concluir a graduação. A universidade pública também é um espaço nosso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Roberto e Vera, meus maiores orgulhos, que me ensinaram a sonhar e persistir. Vocês são e sempre serão meu maior exemplo de dedicação e trabalho duro. Obrigada, também, à minha irmã Roberta, que apesar de nunca dizer, sei que me ama.

Ao meu noivo, Daniel Gomes, por estar ao meu lado mesmo em meio aos momentos mais turbulentos, obrigada por ser meu porto seguro e não desistir de mim quando parecia que eu mesma já havia desistido.

À minha falecida avó, Adélia, por me ensinar a amar e cuidar dos animais. Se a medicina veterinária fez parte de minhas escolhas, com certeza, foi por influência dela.

Aos amigos que conquistei durante a graduação por fazerem da faculdade um tipo de lar, especialmente às amigas Carol, Fernanda, Kamila, Kendra e Luiza.

A todos os professores que, apesar das adversidades do ensino público, conseguiram contribuir com a minha formação.

Ao Setor de Dermatologia Veterinária da UFRGS que me acolheu e foi minha segunda casa desde o segundo semestre da graduação.

Ao meu orientador, Daniel Gerardi, por me orientar não somente agora, mas durante quase toda a graduação. Obrigada pelos ensinamentos e todas as oportunidades que me foram dadas. Quando “crescer”, quero ser igual a ti.

À minha coorientadora, Keylla, por todo o suporte e ajuda, seja com o trabalho ou emocional, sem ti, esse trabalho não seria concluído.

Por fim, agradeço à minha psiquiatra, Malu, e psicóloga, Pâmela, que em conjunto com a minha pessoa conseguiram organizar a minha cabeça um pouco melhor depois do meu diagnóstico de autismo. Sem o suporte de vocês eu não saberia que era capaz.

RESUMO

Os granulomas e piogranulomas estéreis cutâneos são, com exceção do granuloma de corpo estranho, doenças de pele de etiopatogenia desconhecida. Entre eles estão a síndrome do granuloma/piogranuloma estéril, celulite juvenil, sarcoidose canina, xantoma cutâneo e a histiocitose reativa cutânea. São doenças de ocorrência incomum a rara em cães e gatos o que torna a pesquisa e acesso a informações dificultosas ao médico veterinário, podendo levar a um diagnóstico errôneo ou tardio dessas desordens dermatológicas. Para o diagnóstico dessas doenças, é de extrema importância descartar uma possível etiologia bacteriana ou fúngica, para isso são utilizadas diversas técnicas, incluindo a citologia, cultura, PCR, histopatologia e imuno-histoquímica. O relato a ser apresentado nesse trabalho, é um caso de histiocitose reativa cutânea, uma doença incomum caracterizada por um padrão nodular estéril.

Palavras-chave: Dermatologia veterinária, granuloma, piogranuloma, histiocitose.

ABSTRACT

Sterile cutaneous granulomas and pyogranulomas are, with the exception of foreign body granuloma, skin diseases of unknown etiopathogenesis. Between them, there are sterile granuloma/pyogranuloma syndrome, juvenile cellulitis, canine sarcoidosis, cutaneous xanthoma and cutaneous reactive histiocytosis. These are diseases with uncommon to rare occurrence in dogs and cats what makes researching and accessing these information difficult for the veterinarian and may lead to an erroneous or late diagnosis of these dermatological disorders. For the diagnosis of these diseases, it is extremely important to discard a possible bacterial or fungal etiology, for this, several techniques are used, including cytology, culture, PCR, histopathology and immunohistochemistry. The report to be presented in this work is a case of cutaneous reactive histiocytosis, an uncommon disease characterized by a sterile nodule pattern.

Keywords: Veterinary dermatology, granuloma, pyogranuloma, histiocytosis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Desenho esquemático da epiderme e derme de cães e gatos demonstrando a dermatite nodular. O infiltrado inflamatório organiza-se em nódulos distintos localizados em diferentes regiões da derme.15
- Figura 2** – (A) Canino com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril apresentando pápulas alopécicas eritematosas e nódulos em trufa nasal. (B) Canino síndrome do granuloma/piogranuloma estéril apresentando nódulos ulcerados e crostosos em ponte nasal e região periocular.21
- Figura 3** – (A) Placas granulomatosas ulceradas em focinho de canino diagnosticado com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril. (B) Nódulos em forma de goma e placas em dorso de canino com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril.21
- Figura 4** – Gato com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril. (A) Lesão nodular em lábios. (B) Nódulos que coalescem com uma pápula crostosa no mesmo gato..22
- Figura 5** – Celulite juvenil em filhote da raça rottweiler. Presença de edema, eritema, exsudação, crostas e alopecia na face e focinho.25
- Figura 6** – Pápulas eritematosas, placas e nódulos presentes no tronco de um cão afetado com sarcoidose canina.28
- Figura 7** – Xantoma em um felino. (A) Presença de lesões xantomatosas múltiplas em jarretes. (B) Presença de xantomas em coxins.31
- Figura 8** – Canino da raça border collie com lesão em plano nasal com perda de arquitetura e deformidade, ulcerações e edema.38
- Figura 9** – Mesmo cão, apresentando lesão ulcerativa em plano nasal, edemaciada e contaminada por miíase em região onde localiza-se a narina direita.38
- Figura 10** – Imagem da citologia aspirativa por agulha fina realizada no paciente, onde é possível visualizar células com núcleo reniforme, macrocitose, células binucleadas, mitoses atípicas de histiócitos, além de, presença de anisocitose e anisocariose moderada.39
- Figura 11** – Exame histopatológico do paciente com presença de células apresentando núcleo reniforme, macrocitose, células binucleadas, atividade mitótica intensa, além de, anisocitose e anisocariose moderada.40
- Figura 12** – Lesão em trufa nasal do mesmo canino no último atendimento realizado, apresentando redução na extensão da lesão, do eritema e ausência de edema.....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais doenças Infecciosas granulomatosas.	16
Tabela 2 - Principais doenças não infecciosas granulomatosas.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
BID	2 vezes ao dia
CAAF	Citologia aspirativa com agulha fina
CD	Célula dentrítica
dL	Decilitros
h	Horas
HDLs	Lipoproteínas de alta densidade
HRC	Histiocitose reativa cutânea
HRS	Histiocitose reativa sistêmica
Kg	Quilogramas
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LPLs	Lipoproteínas lipases
L	Litros
µL	Microlitros
mg	Miligrama
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SGPE	Síndrome do granuloma/piogranuloma estéril
SID	1 vez ao dia
TID	3 vezes ao dia
U.I.	Unidades internacionais
VLDLs	Lipoproteínas de densidade muito baixa
VO	Via oral
%	Porcento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 GRANULOMAS/PIOGRANULOMAS	15
2.1 Etiologia/Etiopatogenia	15
3 GRANULOMA DE CORPO ESTRANHO	18
3.1 Etiologia.....	18
3.2 Sinais Clínicos.....	18
3.3 Diagnóstico.....	19
3.4 Tratamento.....	19
4 SÍNDROME DO GRANULOMA/PIOGRANULOMA ESTÉRIL	20
4.1 Etiologia.....	20
4.2 Sinais Clínicos em Cães	20
4.3 Sinais Clínicos em Gatos	21
4.4 Diagnóstico.....	22
4.5 Tratamento.....	22
5 CELULITE JUVENIL	24
5.1 Etiologia.....	24
5.2 Sinais Clínicos.....	24
5.3 Diagnóstico.....	25
5.4 Tratamento.....	26
6 SARCOIDOSE CANINA	27
6.1 Etiologia.....	27
6.2 Sinais Clínicos.....	27
6.3 Diagnóstico.....	28
6.4 Tratamento.....	28
7 XANTOMA CUTÂNEO	30

7.1 Etiologia.....	30
7.2 Sinais Clínicos.....	30
7.3 Diagnóstico.....	31
7.4 Tratamento.....	32
8 HISTIOCITOSE REATIVA CUTÂNEA.....	33
8.1 Etiologia.....	33
8.2 Sinais clínicos.....	34
8.3 Diagnóstico.....	34
8.4 Tratamento.....	35
9 RELATO DE CASO.....	37
9.1 Caso clínico.....	37
9.2 CAAF.....	39
9.3 Histopatologia.....	40
9.4 Técnicas histoquímicas.....	41
9.5 Diagnóstico presuntivo.....	41
9.6 Tratamento e evolução.....	41
9.7 Discussão.....	42
10 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

A inflamação granulomatosa/piogranulomatosa é um padrão lesional caracterizado por aglomerados de células inflamatórias organizadas em nódulos distintos, de fácil identificação, múltiplos ou únicos, de localização perivascular ou perianexial (SANTOS; ALESSI, 2016). Macroscopicamente pode se apresentar como pápulas, nódulos e placas em cães e gatos (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). Já microscopicamente, é caracterizada pela presença de leucócitos mononucleares, especificamente histiócitos (macrófagos), responsivos a inúmeros mediadores químicos da lesão celular (SHAH; PRITT; ALEXANDER, 2017). Os granulomas cutâneos podem ser divididos em dois grupos principais, os de origem infecciosa (causados por protozoários, bactérias e fungos) e os de origem não infecciosa/estéreis (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008).

Os granulomas/piogranulomas estéreis cutâneos são, com exceção do granuloma de corpo estranho, doenças da pele de etiopatogenia desconhecida (GROSS *et al.*, 2005). As lesões granulomatosas são caracterizadas por seu infiltrado inflamatório formado, em sua maioria, por macrófagos, frequentemente com células organizadas como granulomas discretos. Já as lesões piogranulomatosas são compostas em sua maioria por neutrófilos centralizados circundados por macrófagos. Existe ainda uma terceira característica morfológica, a histiocitose reativa, esta é caracterizada microscopicamente por células dendríticas dérmicas que se acumulam em padrões semelhantes a tumores (GROSS *et al.*, 2005).

Estão classificadas como granulomas/piogranulomas estéreis cutâneos algumas doenças como a Síndrome do Granuloma/Piogranuloma Estéril e a Histiocitose Reativa Cutânea (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008).

O diagnóstico de granulomas/piogranulomas estéreis cutâneos normalmente inclui a exclusão de causas infecciosas (bacteriana, fúngica e protozoótica) além de doenças neoplásicas (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). O diagnóstico definitivo é baseado no histórico, exame físico, cultura e exame histopatológico. Apesar de infrequente, existem relatos do uso do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) como ferramenta de auxílio diagnóstico de granulomas e piogranulomas. Essa utilização é altamente indicada, já que permite excluir

diagnósticos diferenciais importantes como a leishmaniose em cães e gatos, principalmente em áreas endêmicas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Para o tratamento das doenças granulomatosas e piogranulomatosas estéreis é comum o uso de medicações imunomoduladoras em doses imunossupressoras como glicocorticóides, ciclosporina e azatioprina.

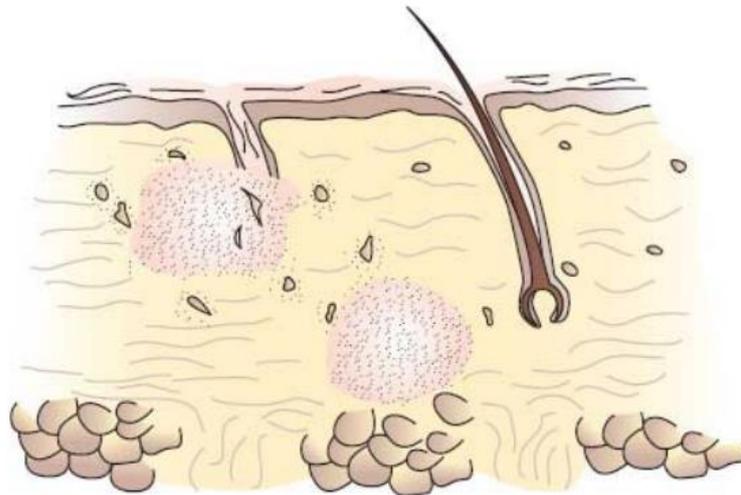
Esse trabalho objetiva abordar os diferentes tipos de granulomas e piogranulomas cutâneos estéreis e resumir as informações disponíveis na literatura dessas doenças a fim de evidenciar suas particularidades clínicas e histopatológicas facilitando suas diferenciações, assim como, evidenciando as possibilidades terapêuticas. Também será apresentado um caso clínico de histiocitose reativa cutânea (doença com padrão nodular estéril) em um cão, enfatizando a conduta diagnóstica e terapêutica.

2 GRANULOMAS/PIOGRANULOMAS

2.1 Etiologia/Etiopatogenia

Granulomas e piogranulomas cutâneos são exemplos de dermatites nodulares (figura 1), as quais recebem esta nomenclatura quando o padrão inflamatório da derme possui aglomerados de células inflamatórias organizadas em nódulos distintos, de fácil identificação, múltiplos ou únicos, de localização perivascular ou perianexial (SANTOS; ALESSI, 2016).

Figura 1 – Desenho esquemático da epiderme e derme de cães e gatos demonstrando a dermatite nodular. O infiltrado inflamatório organiza-se em nódulos distintos localizados em diferentes regiões da derme.



Fonte: Santos; Alessi, 2016. (Oribes Conceição)

Quando os agregados celulares do padrão nodular se fundem, resultando em um infiltrado celular difuso (no qual não se observa mais a morfologia da derme) dá-se o nome de dermatite difusa. É comum encontrar ambos os padrões, infiltrado inflamatório nodular e difuso, na mesma lâmina histológica. O infiltrado, em ambos os padrões, pode ser: histiocitário, neutrofílico, plasmocitário, linfocitário, eosinofílico ou misto. Temos a formação de um granuloma quando o infiltrado é predominantemente macrofágico e histiocitário com reação tecidual circunscrita, subaguda a crônica. Os infiltrados inflamatórios granulomatosos possuem tipos celulares específicos como as células espumosas, células epitelióides e células gigantes multinucleadas. Quando os infiltrados granulomatosos apresentam um grande número de neutrófilos, estes, são então, denominados de infiltrados piogranulomatosos (SANTOS; ALESSI, 2016).

Existe ainda uma terceira característica morfológica de lesões nodulares, a histiocitose reativa cutânea, esta é caracterizada microscopicamente por células dendríticas dérmicas que se acumulam em padrões semelhantes a tumores (GROSS *et al.*, 2005).

O padrão granulomatoso ou piogranulomatoso pode ser classificado como infeccioso (tabela 1) ou não infeccioso (tabela 2) (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008).

Tabela 1 - Principais doenças Infecciosas granulomatosas.

Principais doenças Infecciosas granulomatosas
Leishmaniose (visceral e cutânea)
Criptococose
Histoplasmosose
Pitiose
Micetomas eumicóticos e actinomicóticos
Micobacterioses
Prototecoses

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 2 - Principais doenças não infecciosas granulomatosas.

Doenças não infecciosa de origem conhecida	Não infecciosa de origem desconhecida:
Corpos estranhos exógenos e endógenos	Síndrome do granuloma/piogranuloma estéril
	Celulite juvenil
	Sarcoidose canina
	Xantoma cutâneo
	Histiocitose reativa cutânea

Fonte: Elaborada pela autora.

Segundo Santoro, Prisco, Ciaramella (2018), os granulomas/piogranulomas podem ser subdivididos em 4 subgrupos:

- (1) Infecção por agentes etiológicos visíveis por histologia;
- (2) Infecção por agentes etiológicos não visíveis por histologia;
- (3) Não infecciosa de origem conhecida e
- (4) Não infecciosa com um mecanismo imunomediado.

Antes de concluir a etiologia estéril, é necessário que se pesquise a presença de corpos estranhos ou agentes infecciosos por meio de colorações especiais (Metenamina de Prata de Grocott, Ácido Periódico de Schiff e Ziehl-Neelsen), culturas (bacterianas e fúngicas) e luz polarizada. Ao contrário, o resultado da terapia pode não ser eficiente (SANTOS; ALESSI, 2016).

Em processos eosinofílicos, quando há associação com histiócitos, com frequência se formam os granulomas em paliçada - histiócitos se arranjam como estacas, paralelamente uns aos outros, e margeiam uma zona central de degeneração colagênica - que podem estar presentes no xantoma cutâneo e reações a corpos estranhos. Já os granulomas chamados de sarcoídicos (também conhecidos pelo termo “granulomas nus”) exibem células epitelioides destituídas de infiltrado marginal linfoplasmocitário e fibroplasia, estes são vistos na sarcoidose e em algumas reações a corpos estranhos (SANTOS; ALESSI, 2016).

3 GRANULOMA DE CORPO ESTRANHO

3.1 Etiologia

O granuloma de corpo estranho é muito comum em cães e menos comum em gatos devido ao comportamento de *autogrooming*. Entre os corpos estranhos mais comumente identificados estão as lascas, material de sutura, cascalho de estrada, espinhos de cactos, pedaços de gramas e rebarbas de planta bardana (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). Os corpos estranhos penetram a pele normalmente atravessando a epiderme e se alojando na derme, panículo ou subcutâneo. A inflamação piogranulomatosa ou granulomatosa resulta da resposta do organismo do hospedeiro contra o material estranho e presença de possíveis agentes infecciosos transportados para o ferimento. Entre esses microrganismos estão bactérias que causam infecções secundárias (como o *Staphylococcus intermedius*), actinomicetos, fungos saprófitos que podem agir como oportunistas, dermatófitos e algas (GROSS *et al.*, 2005). Existem ainda os corpos estranhos de origem endógena que podem se formar através de queratinas de pelos soltos e lamelas de queratina dentro da derme, secundários à furunculose e danos foliculares traumáticos que provocam uma reação inflamatória. A matriz extracelular alterada, bem como a deposição de amiloide ou alterações de colágeno secundárias à degranulação de eosinófilos pode gerar uma resposta granulomatosa (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

3.2 Sinais Clínicos

O local da penetração do corpo estranho pode não ser visível até a progressão da inflamação. Os primeiros sinais costumam ser o edema e eritema localizado. A medida em que o corpo estranho migra internamente, surge o aparecimento de nódulos firmes e abscessos, que podem fistular e drenar exsudato seropurulento ou serossanguinolento (GROSS *et al.*, 2005). Os locais mais afetados por corpos estranhos advindos de pedaços de gramas são o canal externo da orelha, dorso do interdígito, olhos, trufa nasal e área lombar (BRENNAN; IHRKE, 1983). Cães jovens de raças usadas para trabalho e caça são mais afetados, demonstrando, assim, que animais com atividades ao ar livre são mais expostos (GROSS *et al.*, 2005).

3.3 Diagnóstico

Entre os diagnósticos diferenciais de granuloma de corpo estranho estão a foliculite profunda e furunculose (sem corpo estranho), infecção fúngica profunda, cistos de ruptura folicular e neoplasias. Podem ser feitas citologia e *imprint* do local da lesão, além disso, é necessária a identificação clínica ou histológica para o diagnóstico definitivo (GROSS *et al.*, 2005).

Histologicamente, o processo, geralmente crônico, envolve derme, subcutâneo e muitas vezes o músculo esquelético. Quando há infecção secundária, as lesões podem conter inflamação supurativa. Há presença numerosa de histiócitos, a cavitação central pode incluir o material estranho com a presença numerosa de macrófagos epitelióides em paliçada o circundando. Eventualmente há um canal de drenagem fazendo a conexão do centro da lesão com a superfície da pele (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

3.4 Tratamento

Alguns corpos estranhos podem ser eliminados durante o processo de fistulação ou através da formação de vias de drenagem, as lesões costumam cicatrizar posteriormente. Quando há presença de infecções secundárias, as lesões devem ser limpas de forma apropriada, drenadas e o uso de antibióticos deve ser instituído (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

4 SÍNDROME DO GRANULOMA/PIOGRANULOMA ESTÉRIL

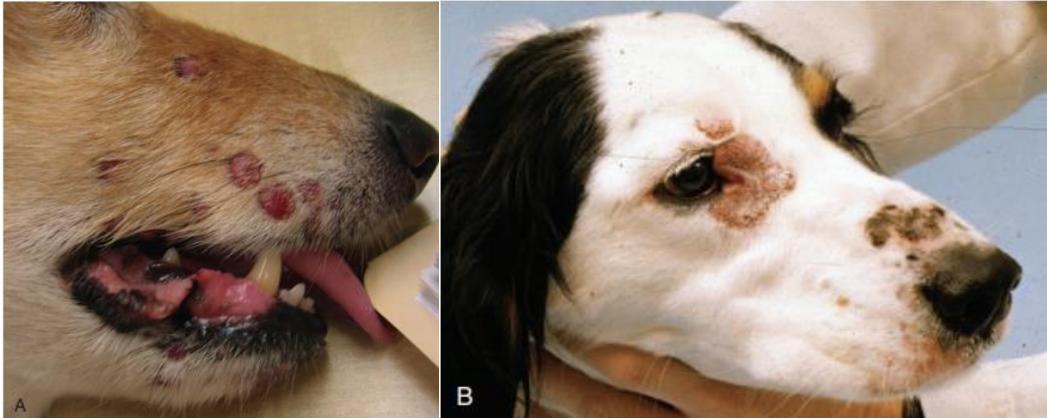
4.1 Etiologia

A síndrome do granuloma/piogranuloma estéril (SGPE) é um grupo heterogêneo de lesões cutâneas nodulares com características histopatológicas semelhantes. Essa síndrome é incomum em cães e rara em gatos (GROSS *et al.*, 2005). A causa e etiopatogenia dessa síndrome são desconhecidas, tem-se especulado que uma disfunção imunológica ou resposta a agentes infecciosos não identificados ou antígenos de agentes infecciosos possam iniciar a resposta inflamatória. Alguns casos respondem à tetraciclina ou doxiciclina, por meio de seus mecanismos anti-inflamatórios (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Estudos em 46 casos de cães que foram previamente diagnosticados com SGPE mostraram 21 animais positivos para *Leishmania* por teste da PCR e pela técnica imuno-histoquímica (CORNEGLIANI *et al.*, 2005). A natureza histiocítica do infiltrado inflamatório, a falha em demonstrar um agente isolado das lesões, a boa resposta aos glicocorticóides e a outros fármacos imunomoduladores, como a ciclosporina, sugerem que há um processo imunomediado na patogênese dessa síndrome (TORRES, 1999; ROBSON; GREGORY; BURTON, 2003).

4.2 Sinais Clínicos em Cães

As lesões cutâneas típicas em cães consistem em placas ou nódulos dérmicos alopecicos múltiplos, firmes e bem demarcados (figura 2). Estes geralmente medem entre 0,5 e 2 cm de diâmetro. As lesões mais comumente afetam a cabeça, particularmente o dorso e lateral do focinho, pinas e pele periorbitária (figura 3). As lesões também podem ocorrer em pescoço, tronco e, ocasionalmente, nas extremidades de membros. Lesões maiores podem ulcerar e infectar-se secundariamente. As lesões podem permanecer indolentes, regredir espontaneamente ou aumentar e diminuir (GROSS *et al.*, 2005).

Figura 2 – (A) Canino com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril apresentando pápulas alopécicas eritematosas e nódulos em trufa nasal. (B) Canino síndrome do granuloma/piogranuloma estéril apresentando nódulos ulcerados e crostosos em ponte nasal e região periocular.



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013

Figura 3 – (A) Placas granulomatosas ulceradas em focinho de canino diagnosticado com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril. (B) Nódulos em forma de goma e placas em dorso de canino com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril.



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013.

4.3 Sinais Clínicos em Gatos

Em gatos, são observados nódulos firmes, bem demarcados a coalescentes, sem pelos, medindo 2 a 10 mm de diâmetro (figura 4). As lesões frequentemente são restritas ao focinho, mas também podem afetar as orelhas e extremidades de membros ou regiões adjacentes dos coxins (GROSS *et al.*, 2005). A SGPE felina pode ser pruriginosa e resultar em autotrauma. Esta doença vem sendo descrita em gatos com granuloma eosinofílico, paniculite estéril e adenite sebácea granulomatosa. Histologicamente as lesões foram caracterizadas por dermatite granulomatosa a piogranulomatosas predominantemente perifolicular. A condição é responsiva a glicocorticóides, mas frequentemente recorre (SCOTT; BUERGUER; MILLER, 1990).

Figura 4 – Gato com síndrome do granuloma/piogranuloma estéril. (A) Lesão nodular em lábios. (B) Nódulos que coalescem com uma pápula crostosa no mesmo gato.



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013.

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico diferencial inclui outras doenças granulomatosas e piogranulomatosas (bacterianas, fúngicas, protozoóticas e corpo estranho) e doenças neoplásicas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Esfregaços de impressão (*imprint*), bem como, exame histopatológico de rotina devem passar por colorações especiais para a investigação de agentes infecciosos. A cultura fúngica só deve ser realizada após o descarte das micoses sistêmicas (blastomicose, histoplasmose e coccidioomicose) através de *imprint* e histopatologia, já que uma tentativa de cultura pode apresentar um risco à saúde. Os testes de imuno-histoquímica e PCR podem ser utilizados para a avaliação de agentes infecciosos específicos. O suporte adicional do diagnóstico de SGPE é obtido caso se tenha resposta à terapia com glicocorticóide (GROSS *et al.*, 2005).

4.5 Tratamento

Pode-se realizar uma tentativa com o uso de tetraciclina e niacinamida antes do uso de fármacos imunossupressores mais potentes. Estas são administradas na dosagem de 250 mg/cão 3 vezes ao dia (TID) em cães com menos de 10 kg e 500 mg/cão TID em cães com mais de 10 kg. Pode ser necessária a excisão cirúrgica das lesões solitárias caso a farmacoterapia se mostre ineficaz. Glicocorticóides sistêmicos

podem ser utilizados em casos de lesões múltiplas nas quais a cirurgia não é viável ou aconselhada. Em cães, prednisona ou prednisolona administrada via oral (VO), 2,2 a 4,4 mg/kg SID (uma vez ao dia) até a regressão das lesões (geralmente 7 a 14 dias). Em casos em que os cães não respondem ao tratamento com glicocorticóides ou quando a SGPE torna-se refratária após variáveis períodos de remissão, a ciclosporina (VO, 5 a 7 mg/kg SID) isoladamente ou associada com a prednisolona pode ser efetiva. Azatioprina (VO, 2,2 mg/kg SID) até remissão, depois em dias alternados, também pode ser utilizada nesses casos. Após a remissão ser mantida por vários meses, a terapia pode ser descontinuada de forma efetiva em alguns casos (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). O prognóstico é bom na maioria dos cães, embora a terapia vitalícia pode ser necessária em alguns casos (HNILICA; PATTERSON, 2018). Em gatos, geralmente as lesões desaparecem espontaneamente após cerca de 9 meses, mas podem ser adotadas terapêuticas semelhantes, exceto que o clorambucil é usado no lugar da azatioprina, já que, felinos são mais suscetíveis a toxicidade dessa medicação, que mesmo em pequenas doses, pode ocasionar leucopenia e trombocitopenia (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

5 CELULITE JUVENIL

5.1 Etiologia

A celulite juvenil é uma desordem pustular e granulomatosa incomum que costuma afetar as pinas e linfonodos submandibulares, quase exclusivamente de filhotes (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; GROSS *et al.*, 2005). Há a probabilidade de ser ocasionada por uma disfunção imune latente devido sua boa resposta a dosagens imunossupressoras de glicocorticoide (GROSS *et al.*, 2005). A causa e a patogenia da celulite juvenil são desconhecidas, sugere-se uma causa genética devido a ocorrência prevalente em determinadas raças e pela relação do histórico familiar da doença (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). O envolvimento bacteriano, quando presente, é secundário, e culturas bacterianas, colorações especiais e microscopia eletrônica não revelam possíveis microrganismos causadores da doença (REIMANN *et al.*, 1989). A idade de início da doença e a ocorrência frequente de vacinações sugerem que as reações vacinais sejam um fator de risco. A doença é autolimitante e pode ocorrer cura espontânea em 1 a 3 meses (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

5.2 Sinais Clínicos

Geralmente filhotes são acometidos entre as 3 semanas e os 4 meses de idade, um ou vários filhotes de uma mesma ninhada podem apresentar a doença (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Alguns estudos sugerem que essa desordem pode afetar cães com mais idade, assim como descrito por Bassett, Burton, Robson (2005) em um relato de um cão de 8 meses de idade. Algumas raças como golden retrievers, dachshunds, setters gordon, labrador retrievers e lhasa apsos são predispostas. Sem predileção de sexo (GROSS *et al.*, 2005).

Os primeiros sinais clínicos observados pelos tutores são edema de face, especialmente nas pálpebras, lábios e focinho. No exame físico é possível observar linfadenopatia submandibular (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Dentro de 24h o edema é rapidamente acompanhado de eritema bilateral simétrico, pápulas, nódulos e pústulas. Crostas resultam da ruptura de pústulas e vesículas. As lesões podem

fistular e drenar material purulento. As regiões mais afetadas são focinho, região periorbital, mento e pavilhão auricular. A alopecia simétrica bilateral envolve região ao redor do plano nasal e periorbital (figura 5). Após a fistulação das lesões é comum o aparecimento de infecções bacterianas secundárias (GROSS *et al.*, 2005). As lesões vão de brandas a graves, geralmente dolorosas, mas não pruriginosas. Filhotes com a doença grave tendem a apresentar depressão, anorexia e febre (HNILICA; PATTERSON, 2018).

Figura 5 – Celulite juvenil em filhote da raça rottweiler. Presença de edema, eritema, exsudação, crostas e alopecia na face e focinho.



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013. (J. Vogel)

5.3 Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico diferencial é o angioedema, sendo esse não acompanhado de linfadenopatia e doença sistêmica. Após o aparecimento das lesões inflamatórias, outros diagnósticos diferenciais incluem dermatite estafilocócica, demodicose e reações cutâneas medicamentosas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). O diagnóstico da celulite juvenil é feito baseado no histórico do animal, exame clínico, histopatologia e culturas negativas (NEUBAR *et al.*, 2004). A citologia pode ser feita do exsudato cutâneo ou óptico, nela é possível observar uma inflamação purulenta a piogranulomatosas, muitas vezes sendo também possível observar infecções secundárias por bactérias e leveduras. Na citologia do aspirado do linfonodo podemos observar presença de inflamação supurativa, piogranulomatosas ou

granulomatosa. Na histopatologia é observada dermatite e paniculite (pio)granulomatosa difusa. A cultura bacteriana do exsudato é geralmente estéril, mas podem ser isoladas bactérias em casos de infecções secundárias, porém, a melhora clínica é mínima ou ausente após o tratamento com antibioticoterapia (HNILICA; PATTERSON, 2018).

5.4 Tratamento

O tratamento da celulite juvenil inclui o uso de glicocorticoides isoladamente ou em associação a antibiótico sistêmico de amplo espectro. É feita a administração de prednisona ou prednisolona VO (2mg/kg, SID) até que a doença esteja inativa, o que ocorre, geralmente, em 14 a 28 dias. Alguns cães respondem melhor à dexametasona VO (0,2 mg/kg, SID). Em casos de infecção bacteriana secundária é feita a associação com antibiótico sistêmico (cefalexina, cefadroxila, amoxicilina com clavulanato) (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). O manejo da doença com terapia imunossupressora utilizando a combinação de ciclosporina e prednisolona se mostra eficiente (PARK *et al.*, 2010). A griseofulvina, antibiótico fungistático que também possui propriedades imunomoduladoras, foi utilizada na dose 14,2-34 mg/kg, VO, 2 vezes ao dia (BID), em um estudo para o tratamento de celulite juvenil em 6 cães e se mostrou eficiente na totalidade dos casos que, tiveram melhora completa em 3 semanas (SHIBATA; NAGATA, 2004).

6 SARCOIDOSE CANINA

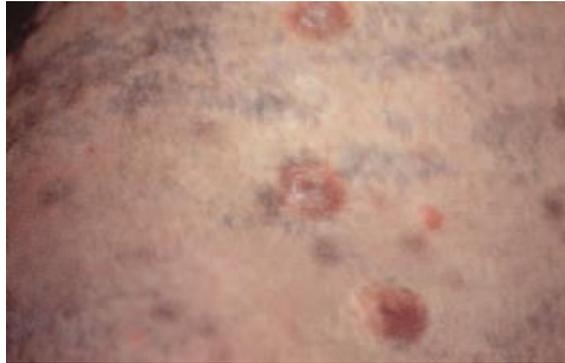
6.1 Etiologia

A sarcoidose canina é rara, idiopática, caracterizada histologicamente por granulomas “nus” que não possuem o componente linfocítico característico de outras doenças de pele granulomatosas e piogranulomatosas. A sarcoidose canina possui características histopatológicas semelhantes a sarcoidose em humanos (GROSS *et al.*, 2005). Em humanos, a ocorrência de sarcoidose requer 3 elementos principais: (1) a exposição ao(s) antígeno(s), (2) imunidade celular adquirida contra o antígeno e mediada por células apresentadoras de antígeno e linfócitos T antígeno-específicos, e (3) o aparecimento de células efetoras imunes que promovem resposta inflamatória específica. A identidade do(s) suposto(s) antígeno(s) envolvidos na sarcoidose é desconhecida. Em humanos, a sarcoidose é uma doença que normalmente envolve pulmões, pele, olhos, fígado e linfonodos periféricos sendo as lesões de pele divididas em específicas (apresentam granulomas na biópsia) e inespecíficas (achados reativos e sem apresentação de granulomas sarcóides) (MARCHELL *et al.*, 2012). Diferentemente da sarcoidose humana, até o momento, somente foi observado o envolvimento cutâneo na sarcoidose canina (GROSS *et al.*, 2005).

6.2 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos da sarcoidose canina incluem pápulas eritematosas, placas e nódulos (figura 6) sem presença de dor e prurido. Os locais mais afetados são tronco, pescoço, face e orelhas (GROSS *et al.*, 2005; SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008).

Figura 6 – Pápulas eritematosas, placas e nódulos presentes no tronco de um cão afetado com sarcoidose canina.



Fonte: Gross *et al.*, 2005. (D.W. Scott)

6.3 Diagnóstico

Os diagnósticos diferenciais da sarcoidose canina incluem neoplasia e outras doenças granulomatosas ou piogranulomatosas estéreis ou infecciosas. As características clínicas não são confiáveis para a diferenciação da doença. O diagnóstico pode ser feito por histopatologia e colorações especiais para descartar o possível envolvimento de agentes infecciosos, assim como a cultura (GROSS *et al.*, 2005). Na histopatologia, a sarcoidose canina é caracterizada pela presença de granulomas “nus”, padrão na qual não é observada a infiltração linfocítica. Os nódulos encontram-se principalmente na superfície da derme, mas também são relatados o envolvimento de subcutâneo. As lesões são compostas predominantemente por infiltrado de histiócitos com raros linfócitos marginais. Raramente há presença de neutrófilos.

6.4 Tratamento

Em humanos, o uso de corticosteroides sistêmicos é a terapia de primeira escolha quando há risco de vida e/ou comprometimento de órgão (GRUTTERS; BOSCH, 2006). Apesar de ainda não haver tratamento de escolha em cães, Iyori *et al.* (2009) relataram um caso em que uma fêmea canina da raça beagle, com 11 anos de idade que não respondeu bem a terapia com prednisolona 1.8 mg/kg VO SID. Entretanto, o uso da medicação foi de apenas duas semanas, o que pode não ter sido o suficiente já que o animal apresentava lesões crônicas de pele. Os autores

obtiveram uma boa resposta ao tratar o animal com ciclosporina oral, o que se deve possivelmente ao efeito inibitório das células T.

7 XANTOMA CUTÂNEO

7.1 Etiologia

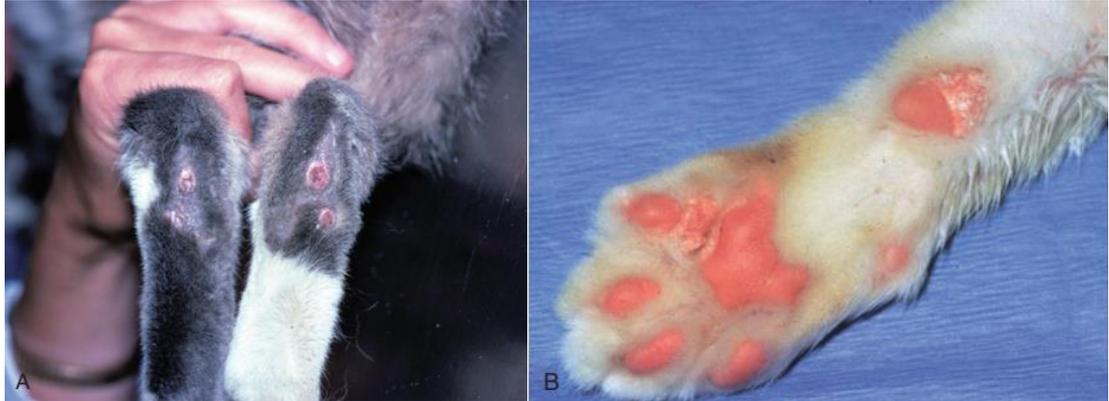
O xantoma cutâneo é uma doença benigna granulomatosa multifocal caracterizada por lesões de pele contendo depósitos de derivados lipoproteicos associados a dislipoproteinemias que podem ocorrer devido a uma dieta rica em gordura ou diabetes mellitus (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). É uma doença rara em gatos e muito rara em cães, em todas as espécies a formação de xantomas reflete concentrações anormais de colesterol, triglicérides ou lipoproteínas no plasma (dislipoproteinemias) (GROSS *et al.*, 2005). Os depósitos de lipoproteínas ocorrem de forma secundária a elevados níveis séricos de lipídios induzidos por dislipoproteinemias, geralmente uma hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia ou hipercolesterinemia. Esses distúrbios lipídicos podem ser primários (herdados) ou secundários (adquiridos) (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). A infiltração e deposição de lipoproteínas no tecido secundário a níveis elevados de lipídios séricos causa o xantoma. O mecanismo exato é desconhecido, mas traumas podem predispor sua formação (GROSS *et al.*, 2005).

7.2 Sinais Clínicos

Nos felinos, o xantoma cutâneo é caracterizado por múltiplas pápulas, placas ou nódulos amarelo-pálidos a brancos com margens eritematosas (figura 7), massas maiores podem ulcerar e apresentar secreção amorfa e necrótica. Placas eritematosas, amareladas, marrom avermelhadas ou roxas são comumente vistas em região pré-auricular, podendo se estender periorbitalmente (GROSS *et al.*, 2005). Proeminências ósseas em membros, além dos coxins são outras áreas que podem ser afetadas (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

Em cães podem se desenvolver pápulas e nódulos amarelos em diversos locais sendo face, orelhas, pescoço, pernas, membros, patas, cauda e ventre os mais comuns. Pode ser realizado o perfil lipídico e eletroforese de lipoproteínas em jejum de 24h para avaliar alterações em triglicérides, colesterol e lipoproteínas para auxiliar no diagnóstico de xantoma (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

Figura 7 – Xantoma em um felino. (A) Presença de lesões xantomatosas múltiplas em jarretes. (B) Presença de xantomas em coxins.



Fonte: Miller; Griffin; Campbell, 2013. (D. Chester)

7.3 Diagnóstico

Os diagnósticos clínicos diferenciais incluem outros granulomas e piogranulomas estéreis e neoplasias. Primeiramente é necessária a realização de um painel metabólico do paciente para avaliar a presença de diabetes mellitus ou lipídios elevados. Pode ser realizado o perfil lipídico e eletroforese de lipoproteínas em jejum de 24h para avaliar alterações em triglicerídeos, colesterol e lipoproteínas para auxiliar no diagnóstico de xantoma, além de definir sua origem. É importante a mensuração de triglicerídeos, colesterol, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), Lipoproteínas de alta densidade (HDLs) assim como a atividade das lipoproteínas lipases (LPLs) (GROSS *et al.*, 2005).

Para o diagnóstico histopatológico deve-se evitar a amostragem de lesões ulceradas bem como traumatizadas já que a inflamação ou a necrose podem impedir a correta avaliação (GROSS *et al.*, 2005; AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). Caso seja possível, é importante também evitar a amostragem dos coxins, já que neste local a cicatrização pode ser prolongada caso a razão subjacente da dislipoproteinemia não esteja controlada (GROSS *et al.*, 2005).

Microscopicamente, a lesão é caracterizada por um infiltrado nodular a difuso de grandes histiócitos espumosos que rompem o tecido normal, estes histiócitos podem paliçar ao longo dos feixes de colágeno. Lagos extracelulares de lipídios, às vezes, associados à presença de fendas de colesterol, podem separar o infiltrado histiocitário. Frequentemente há presença de eosinófilos, e menos proeminente a

infiltração por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

7.4 Tratamento

Lesões associadas ao diabetes mellitus ou a hiperlipoproteinemia tendem a se resolverem espontaneamente após o manejo da doença subjacente (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Para o tratamento, é necessário um ajuste na dieta do animal, devendo ser utilizado um alimento com baixo teor de gordura e colesterol, uma vez que assim é possível minimizar os efeitos de um distúrbio lipídico primário. Pode ser feita a excisão cirúrgica dos nódulos cutâneos que, apesar desta conduta não prevenir o desenvolvimento de novas lesões, pode melhorar o desconforto causado pelas lesões já existentes (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

8 HISTIOCITOSE REATIVA CUTÂNEA

8.1 Etiologia

A histiocitose reativa cutânea (HRC) está inserida dentro das histiocitoses reativas caninas juntamente com a histiocitose reativa sistêmica (HRS). Acredita-se que a diferenciação entre HRC e HRS em doenças distintas já não é justificável, podendo ser consideradas dentro do espectro de histiocitoses reativas de células dendríticas (CD) apresentadoras de antígenos de origem intersticial (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). Enquanto na forma cutânea as lesões se limitam somente a pele e ao subcutâneo, na forma sistêmica, há envolvimento de outros órgãos como linfonodos, pálpebras, esclera, cavidade nasal, pulmões, baço e medula óssea (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). A etiologia e patogênese das histiocitoses reativas são desconhecidas e, as lesões são consistentes com um processo inflamatório em resposta a um antígeno persistente. Entretanto, a natureza desse(s) antígeno(s) ainda é desconhecida já que a avaliação de agentes infecciosos é consistentemente negativa. O curso da doença e a resposta à terapia imunossupressora com medicamentos capazes de inibir a ativação de células T indicam uma disfunção imunorregulatória decorrente de uma interação defeituosa entre CDs e células T (GROSS *et al.*, 2005; AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009).

A HRC, mais precisamente, é uma doença proliferativa histiocítica que envolve pele e subcutâneo, não se estendendo além dos linfonodos locais. Não há ênfase de linfadenopatia envolvida nos casos publicados, estando presente em apenas um pequeno número de casos (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). Não há evidências de predisposição racial associada à HRC, apesar disso, há uma maior prevalência em cães da raça collie e pastor de shetland, bem como cães de meia-idade a idosos (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Não há relatos da ocorrência de histiocitose reativa em felinos até o momento (GROSS *et al.*, 2005).

A proliferação de células histiocíticas presentes nas histiocitoses reativas expressam consistentemente CD45, CD18, CD1c, MCH II, CD90 e CD4, mas não possuem expressão de E-caderina, fenótipo, este, é característico das células dendríticas dérmicas (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008). A imunofenotipagem de espécimes congelados revela densos acúmulos de células

dentríticas apresentadoras de antígenos (DAPCs) ativadas que coram positivamente para os marcadores imuno-histoquímicos CD1, CD4, CD8, CD11b e CD90 (Thy-1) (COOMER; LIPTAK, 2008).

8.2 Sinais clínicos

A apresentação clínica da HRC normalmente é descrita como múltiplos nódulos cutâneos, crostas e /ou áreas de despigmentação localizadas na face, nariz, orelhas, tronco, pescoço, extremidades (incluindo os coxins), períneo e escroto podendo aumentar ou reduzir de tamanho (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Costuma ser não pruriginosa e indolor (GROSS *et al.*, 2005). As lesões e o curso clínico da histiocitose reativa são normalmente lentamente progressivos. As lesões podem regredir espontaneamente, especialmente nos estágios iniciais da doença (COOMER; LIPTAK, 2008). De forma ocasional, os nódulos seguem um padrão linear, indicando a possibilidade de envolvimento de vasos linfáticos ou sanguíneos. Nódulos maiores frequentemente ulceram centralmente, formando uma cavitação e tornando-se necróticos. É possível que ocorra infecção bacteriana secundária após a ulceração profunda. Há um subgrupo distinto de HRC na qual as lesões se limitam a apresentação de alargamento do plano nasal, assemelhando-se a um “nariz de palhaço” (GROSS *et al.*, 2005).

8.3 Diagnóstico

Entre os diagnósticos diferenciais da HRC estão as neoplasias e doenças piogranulomatosas ou granulomatosas estéreis e infecciosas. Dentre as neoplasias cutâneas é importante também a diferenciação de linfoma cutâneo, histiocitomas cutâneos e mastocitomas (GROSS *et al.*, 2005).

Na citologia, a histiocitose cutânea é semelhante à inflamação granulomatosa com presença de histiócitos benignos que possuem citoplasma abundante, núcleos redondos a recortados e nucléolos imperceptíveis. Há presença de números variados de células inflamatórias, além de células gigantes multinucleadas e eritrofagia vistas com pouca frequência. Histologicamente, as lesões contêm infiltrado histiocitário pleocelular (histiócitos de origens distintas), comumente perivascular dentro da derme

e tecido subcutâneo. É comum a visualização de infiltrados linfóides (predominância de células T) e alguns neutrófilos. O epidermotropismo normalmente não é visto, mas podem estar presentes foliculotropismo e invasão vascular. Diferentemente do que é observado nos histiocitomas, a epiderme subjacente não possui a hiperplasia proeminente e formação de cristas interpapilares (*rete ridges*) (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Assim como em outras doenças histiocíticas de origem não infecciosa, o diagnóstico diferencial pode ser realizado através da histopatologia e colorações especiais para a identificação de possíveis agentes. Pode-se realizar o *imprint* de amostras de biópsias “frescas” (sem fixação prévia em conservantes como formol) para realizar a coloração em busca de organismos. Dependendo dos achados histopatológicos, pode ser indicada a cultura fúngica e bacteriana, PCR e imuno-histoquímica para organismos infecciosos específicos. A imuno-histoquímica é essencial para o diagnóstico definitivo de histiocitose reativa e diferenciação de outros processos histiocíticos (GROSS *et al.*, 2005).

8.4 Tratamento

Em lesões iniciais, pode ocorrer a resolução espontânea, ou seja, desde que não estejam em locais sensíveis ou incômodos pode-se aguardar algumas semanas para avaliar a remissão lesional. A maioria dos casos de HRC são irresponsivos ao tratamento medicamentoso. Entretanto, alguns casos respondem bem ao tratamento com doses imunossupressoras de glicocorticóides, e, a ciclosporina é considerada a terapia de escolha (AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). Um estudo retrospectivo avaliou a resposta clínica de 32 cães com HRC ao uso de diferentes combinações de medicamentos, incluindo antibióticos, corticosteróides, tetraciclina/niacinamida, ciclosporina, azatioprina, cetoconazol, ácidos graxos essenciais, vitamina E e terapias tópicas. Todos os animais apresentaram resultados clínicos bastante semelhantes aos diferentes tratamentos. A tetraciclina/niacinamida foi uma opção de tratamento eficaz nessa população de estudo podendo ser utilizada para induzir a remissão de lesões, bem como na terapia de manutenção da HRC, administrando-se 250 mg/cão TID de cada medicação para cães com menos de 10 kg e 500 mg/cão TID de cada medicação para cães com mais de 10 kg. Quando o cão está em remissão do quadro

clínico, é feito o desmame gradual da medicação e o paciente deve ser monitorado quanto a recorrência das lesões (PALMEIRO *et al.*, 2007).

9 RELATO DE CASO

9.1 Caso clínico

Foi atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pelo Setor de Dermatologia Veterinária, um canino, macho, castrado, da raça border collie com 5 anos e 6 meses de idade e 22kg (dia 0). O animal apresentava histórico de discromia progressiva, perda da superfície estratificada normal e lesão ulcerativa em plano nasal com evolução de 5 anos e expressão lenta. O local da lesão já havia sido acometido por miíase diversas vezes segundo a tutora. O paciente já havia sido tratado em outras ocasiões com antibióticos sistêmicos, glicocorticoides e quimioterápico vincristina. Houve melhora parcial após 8 sessões de quimioterapia com vincristina e recidiva das lesões ao término do tratamento. Já havia sido submetido à exérese de parte da lesão e biópsia seguido de eletroquimioterapia. O laudo da biópsia realizada na clínica veterinária anterior resultou em dermatite piogranulomatosa nodular a difusa. O cão já possuía teste rápido de ELISA negativo para leishmaniose.

No exame físico foi possível verificar a perda de estrutura do plano nasal com extensa área ulcerativa e presença de crostas na borda da lesão (figura 8), as narinas encontravam-se obstruídas devido ao edema localizado, o que interferia na respiração do paciente e resultava em desconforto e estridor nasal. Além disso, o cão não apresentava outras manifestações clínicas dermatológicas ou sistêmicas. Inicialmente foi feita a citologia da lesão pelo método de *imprint* que resultou na presença de cocos e neutrófilos. Solicitou-se, então, a realização de hemograma que apresentou monócitos 3000/ μ L (valores de referência entre 150 e 1.350/ μ L) e proteína plasmática total 86 g/L (valores de referência entre 60 e 80 g/L), acima dos valores de referência, além de bioquímicos, aos quais todos estavam dentro dos parâmetros da normalidade. Iniciou-se o tratamento da lesão com a aplicação de clorexidina 1% tópica (SeptClean®, Agener, São Paulo, Brasil) em dias intercalados com o objetivo de reduzir a infecção secundária local e o uso tópico semanal de *spray* a base de permetrina <2,5% (Defendog® Spray, Virbac, São Paulo, Brasil) como repelente e controle de infestação de ectoparasitas.

Figura 8 – Canino da raça border collie com lesão em plano nasal com perda de arquitetura e deformidade, ulcerações e edema.



Foto: Arquivo pessoal da autora, 2022.

No retorno, após um mês do primeiro atendimento (dia 28), o animal apresentava miíase no local da lesão (figura 9) e hiporexia. Tutora afirmou que administrou um comprimido de nitempiram 57 mg (Capstar®, Elanco, São Paulo, Brasil), mas que não houve melhora. Durante o atendimento o animal apresentava espirros constantes e sangramento na lesão devido ao trauma recorrente, além de um maior edema regional. Foi instituído o tratamento com nitempiram (Capstar® 57 mg, Elanco, São Paulo, Brasil) 1 comprimido, VO, SID, por 3 dias consecutivos, além de aplicação tópica de *spray* de prata e unguento SID no local da lesão.

Figura 9 – Mesmo cão, apresentando lesão ulcerativa em plano nasal, edemaciada e contaminada por miíase em região onde localiza-se a narina direita.



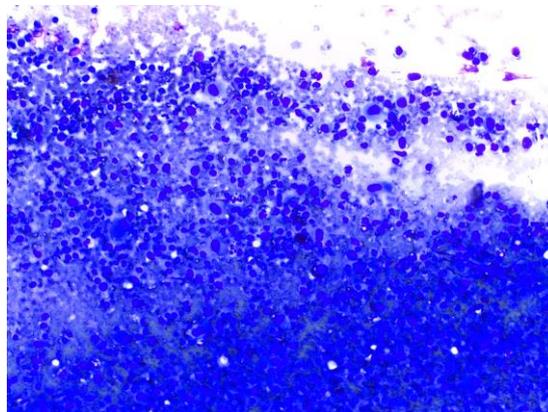
Foto: Arquivo pessoal da autora, 2022.

Após 33 dias do primeiro atendimento, foi realizada a biópsia do local da lesão com *punch* 5 mm e citologia aspirativa com agulha fina (CAAF), para isso, o paciente foi submetido a anestesia geral inalatória. Foram coletados 5 fragmentos de pele medindo entre 0,2 e 0,5 cm de diâmetro e encaminhados ao Departamento de Patologia Clínica Veterinária da UFRGS para avaliação histopatológica. O animal recebeu alta logo após a biópsia com prescrição de enrofloxacina (5mg/kg VO SID por 10 dias), meloxicam (0,1 mg/kg VO SID por 5 dias) e tramadol (2mg/kg VO SID por 3 dias) para o pós-operatório.

9.2 CAAF

A amostra coletada a partir da CAAF apresentava acentuada celularidade e viabilidade adequada, composta predominantemente por células redondas (histiócitos) de citoplasma amplo e fracamente basofílico, núcleos excêntricos e com aspecto frequentemente reniforme, cromatina pontilhada com até dois nucléolos evidentes. Presença de moderada anisocitose e anisocariose acentuada com frequente macrocitose e células binucleadas. Grande quantidade de linfócitos pequenos, neutrófilos (íntegros e degenerados) e ocasionalmente plasmócitos. Visualização de alguns histiócitos com figuras de mitoses atípicas e, menos frequentemente, atividade leucofagocítica (figura 10).

Figura 10 – Imagem da citologia aspirativa por agulha fina realizada no paciente, onde é possível visualizar células com núcleo reniforme, macrocitose, células binucleadas, mitoses atípicas de histiócitos, além de, presença de anisocitose e anisocariose moderada.

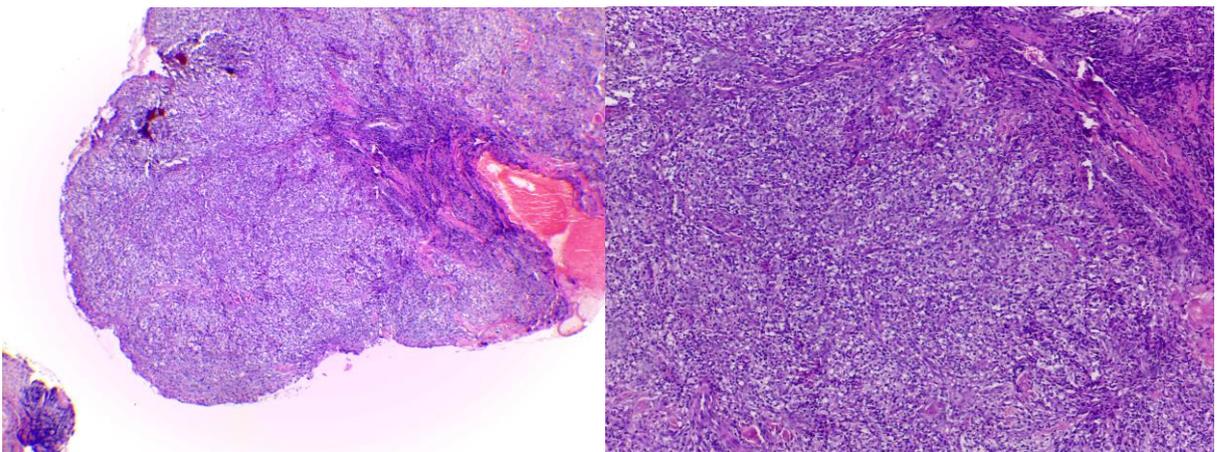


Fonte: Acervo SPV-UFRGS, 2022.

9.3 Histopatologia

Na histopatologia foi possível observar infiltração difusa e acentuada de células histiocíticas na derme superficial e profunda, obliterativa e sustentada por estroma fibrovascular moderado. Histiócitos apresentando acentuado pleomorfismo celular, em sua maioria, um amplo citoplasma eosinofílico com bordas indistintas atribuindo à lesão um aspecto de manto. Núcleos clivados, grandes, paracentrais, com cromatina pontilhada e nucléolos evidentes. Presença de anisocitose e anisocariose moderada, macrocariose e macrocitose, binucleação e atividade mitótica intensa. Moderada quantidade de células exibindo fragmentação nuclear (carriorexia) e/ou picnose. Acentuado infiltrado de pequenos linfócitos e discreto a moderado infiltrado de plasmócitos e neutrófilos permeando as células histiocíticas. Pequenos vasos sanguíneos apresentando infiltração transmural linfohistiocitária e neutrofílica (vasculite), igualmente observada na periferia do tecido cartilaginoso. Todos os fragmentos apresentando ulceração epidermal profunda em associação à deposição de fibrina, neutrófilos degenerados, hemorragia e formação de crostas fibrino-leucocitárias. Epiderme remanescente composta por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, moderadamente hiperplásico e paraquerótico. Presença de moderada exocitose neutrofílica multifocal (figura 11).

Figura 11 – Exame histopatológico do paciente com presença de células apresentando núcleo reniforme, macrocitose, células binucleadas, atividade mitótica intensa, além de, anisocitose e anisocariose moderada.



Fonte: Acervo SPV-UFRGS, 2022.

9.4 Técnicas histoquímicas

Técnicas de Metenamina de Prata de Grocott, Ácido Periódico de Schiff e Ziehl-Neelsen negativas para a pesquisa de fungos e micobactérias.

9.5 Diagnóstico presuntivo

Baseado nas características microscópicas da lesão na citologia e histopatologia, na ausência de agentes infecciosos evidenciados através das técnicas histoquímicas realizadas e na história clínica do paciente o diagnóstico é compatível com doenças associadas às desordens histiocitárias, bem como, a HRC havendo a necessidade da realização de testes imuno-histoquímicos (para os marcadores CD1, CD4, CD8, CD11b e CD90) adicionais para confirmar a origem intersticial das células dendríticas.

9.6 Tratamento e evolução

Como tratamento inicial, optou-se pela administração de prednisolona em dose imunossupressora (2 mg/kg VO), ômega 3 (1000 mg 2 cápsulas/dia VO) e vitamina E 400 mg (1 comprimido SID). O animal retornou para avaliação 2 meses após a realização da biópsia (dia 77), mais ativo e com normofagia, a lesão apresentava-se menor e sem edema 10 dias após a tutora dar início a administração da prednisolona, entretanto, não houve aderência ao uso da vitamina E. Um mês depois (dia 103), deu-se início a redução da dose (desmame) progressiva da prednisolona e associação com azatioprina na dose de 2mg/kg (VO SID), além de dar continuidade ao uso do ômega 3 (1000 mg 2 cápsulas/dia VO).

No último atendimento (dia 168), o paciente apresentava melhora significativa da lesão (figura 12), foi feita a retirada completa da prednisolona e deu-se seguimento ao tratamento com azatioprina (2 mg/kg VO SID), e ômega 3 (1000 mg 2 cápsulas/dia VO) como manutenção.

Figura 12 – Lesão em trufa nasal do mesmo canino no último atendimento realizado, apresentando redução na extensão da lesão, do eritema e ausência de edema.



Foto: Arquivo pessoal de Rosane Duarte, 2022.

9.7 Discussão

A HRC é uma doença proliferativa histiocítica que envolve pele e subcutâneo e se diferencia da HRS por suas lesões se limitarem somente à pele (SANTORO; PRISCO; CIARAMELLA, 2008), o envolvimento sistêmico pode ser evidenciado através de exames complementares como hemograma e bioquímicos, além de, exames de imagem (ultrassom abdominal e radiografia de tórax) (PALMEIRO *et al.*, 2007). No caso relatado, apesar de não ter sido solicitado os exames de imagem, o paciente não apresentou alterações significativas nos exames de sangue, bem como não foram observadas demais alterações em exame clínico além das lesões descritas no relato. Não há evidências suficientes de que exista uma predisposição racial da doença, entretanto, algumas literaturas sugerem que cães da raça collie sejam mais suscetíveis à HRC (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Diferentemente do caso relatado, em que o paciente apresentava lesões desde o primeiro ano de vida, a maioria dos cães afetados pela doença são animais de meia-idade a idosos (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013), entretanto, um estudo retrospectivo de 32 casos de Palmeiro *et al.* (2007) relatou a HRC em pacientes com idades entre 1 e 8 anos,

evidenciando que as lesões relacionadas à doença podem surgir em animais mais jovens.

O paciente não possuía lesões pruriginosas, característica vista na maioria dos pacientes relatados no estudo de Palmeiro *et al.* (2007), no qual apenas 8 cães da amostragem de 32 casos apresentavam prurido. Além disso, o cão apresentava lesões envolvendo o plano nasal com apresentação de edema, eritema e despigmentação, bem como, a apresentação de sons de estertores na respiração devido a obstrução ocasionada pelas lesões, sinais clínicos semelhantes aos já descritos na literatura (PALMEIRO *et al.*, 2007).

Apesar de não ter sido requisitado, devido ao histórico de uso de antibióticos do paciente, teria sido importante a realização de cultura e antibiograma antes da instituição da enrofloxacina (antibiótico de amplo espectro), medicamento, este, que foi utilizado na alta após a realização da biópsia.

Cães diagnosticados com HRC costumam responder bem ao tratamento com doses imunossupressoras de glicocorticoides (PALMEIRO *et al.*, 2007; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013) bem como visto no caso relatado, em que o paciente apresentou melhora significativa após 10 dias do início da prednisolona. A azatioprina foi iniciada na dose de 2mg/kg SID, segundo a literatura, essa dose, futuramente, pode ser reduzida para até 0,8 mg/kg a cada 48h como manutenção (PALMEIRO *et al.*, 2007), entretanto, para isso, é necessário fazer o devido acompanhamento do caso para saber se essa redução é possível sem que haja recidiva das lesões.

Alguns estudos, em humanos, sugerem a baixa concentração sérica de antioxidantes em pacientes com doenças autoimunes, associando o estresse oxidativo à patogênese dessas doenças (doenças autoimunes podem ser induzidas por fatores químicos e/ou ambientais) (RAMADAN *et al.*, 2012; SHAKER *et al.*; 2009). A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel que atua como antioxidante prevenindo a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (RAMADAN *et al.*, 2012) e pode ser usada na manutenção da HRC, assim como relatado no estudo de Palmeiro *et al.* (2007), já que apesar de a doença ter sua etiologia desconhecida, a boa resposta de pacientes a terapias imunossupressoras sugere uma disfunção imunorregulatória na doença (GROSS *et al.*, 2005; AFFOLTER; OUTERBRIDGE, 2009). Apesar do uso da vitamina E ter sido instituído após os exames de CAAF, histopatologia e histoquímica, não houve aderência ao tratamento por parte da tutora, impedindo que os possíveis benefícios dessa suplementação fossem observados. O ômega 3 tem uma boa função

anti-inflamatória e imunomoduladora através da modulação da expressão de citocinas e eicosanóides (SIMOPOULOS, 2002), justificando, assim, o uso no caso relatado.

A terapia de manutenção com azatioprina foi instituída visando a utilização mínima possível de glicocorticóides, já que a HRC necessita de terapias de manutenção a longo prazo para a prevenção de recorrências das lesões, como visto no estudo de Palmeiro *et al.* (2007), no qual, 1/3 dos 32 pacientes relatados apresentaram recidiva das lesões cutâneas. O uso indiscriminado e prolongado de glicocorticóides pode levar a inúmeros efeitos colaterais (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013), por esse motivo, seu uso deve ser evitado durante o tratamento de manutenção.

O descarte de outras doenças granulomatosas ou piogranulomatosas de origem infecciosas foi realizado por meio de citologia, histopatologia e colorações especiais das amostragens (Técnicas de Metenamina de Prata de Grocott, Ácido Periódico de Schiff e Ziehl-Neelsen), que negativaram para a presença de bactérias, fungos e protozoários. A posterior realização da imunofenotipagem de amostras congeladas possibilitaria o diagnóstico definitivo da HRC (COOMER; LIPTAK, 2008), contudo, esses exames não foram realizados por questões financeiras da tutora.

10 CONCLUSÕES

As inflamações granulomatosas/piogranulomatosas estéreis são, com exceção do granuloma de corpo estranho, de etiologia desconhecida. Para confirmar sua origem estéril, é imprescindível que se faça a exclusão de agentes infecciosos e processos neoplásicos, mostrando assim, a importância de exames complementares como a citologia, culturas fúngicas e bacterianas, PCR, imuno-histoquímica e histopatologia. A maioria das doenças granulomatosas/piogranulomatosas estéreis são raras ou pouco comuns, revelando a importância de relatar casos como o deste trabalho. A escassez de casos e literatura torna a pesquisa e acesso a informações dificultosas ao médico veterinário, podendo levar a um diagnóstico errôneo a tardio dessas doenças dermatológicas.

REFERÊNCIAS

AFFOLTER, Verena K.; OUTERBRIDGE, Catherine A. Nonneoplastic Nodular Histiocytic Diseases of the Skin. In: BONAGURA, John D.; TWELDT, David C. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. 14. ed. St. Louis: Elsevier, 2009. Cap. 106. p. 462-465.

BASSETT, Rj; BURTON, Gg; ROBSON, Dc. Juvenile cellulitis in an 8-month-old dog. **Australian Veterinary Journal**, [S.L.], v. 83, n. 5, p. 280-282, maio 2005. Wiley.

BRENNAN, K. E.; IHRKE, P. J. Grass awn migration in dogs and cats: a retrospective study of 182 cases. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [s. /], v. 182, n. 11, p. 1201-1204, jun. 1983.

CONCEIÇÃO, Lissandro Gonçalves; LOURES, Fabricia Hallack. Sistema Tegumentar. In: SANTOS, Renato de Lima; ALESSI, Antonio Carlos. **Patologia Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2016. Cap. 7. p. 406-487. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527729253/>. Acesso em: 24 jun. 2022.

COOMER, Alastair R.; LIPTAK, Julius M. Canine Histiocytic Diseases. **Compendium On Continuing Education For The Practising Veterinarian-North American Edition**, [s. /], v. 30, n. 4, p. 202-217, abr. 2008.

CORNEGLIANI, L.; FONDEVILA, D.; VERCELLI, A.; MANTERO, G.; FONDATI, A. PCR technique detection of Leishmania spp. but not Mycobacterium spp. in canine cutaneous 'sterile' pyogranuloma/granuloma syndrome. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 233-238, ago. 2005. Wiley.

GROSS, Thelma Lee. Noninfectious nodular and diffuse granulomatous and pyogranulomatous diseases of the dermis. In: GROSS, Thelma Lee; IHRKE, Peter J.; WALDER, Emily J.; AFFOLTER, Verena K. **SKIN DISEASES OF THE DOG AND CAT: clinical and histopathologic diagnosis**. 2. ed. Ames, Iowa: Blackwell Science, 2005. Cap. 13. p. 320-341.

GRUTTERS, J. C.; BOSCH, J. M. M. van Den. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 627-636, 31 ago. 2006. European Respiratory Society (ERS).

HNILICA, Keith A. Doenças Cutâneas Autoimunes e Imunomediadas. In: HNILICA, Keith A.; PATTERSON, Adam P. **Dermatologia de Pequenos Animais: atlas colorido e guia terapêutico**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. Cap. 8. p. 245-301.

IYORI, Keita; KINOSHITA, Makoto; IMAI, Akihiro; IMANISHI, Ichiro; SHIROTA, Kinji. Clinical and histopathological presentation and successful treatment with ciclosporin for canine sarcoidosis: a case report. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 438, 22 jul. 2019. Wiley.

MARCHELL, Richard M.; THIERS, Bruce; JUDSON, Marc A. Sarcoidosis. In: GOLDSMITH, Lowell A.; KATZ, Stephen I.; GILCHREST, Barbara A.; PALLER, Amy S.; LEFFELL, David J.; WOLFF, Klaus. **Fitzpatrick's: dermatology in general medicine**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2012. Cap. 152. p. 1869-1880.

MILLER, William H.; GRIFFIN, Craig E.; CAMPBELL, Karen L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7. ed. St. Louis: Elsevier, 2013.

NEUBER, A. E.; BROEK, A. H. M.; BROWNSTEIN, D.; THODAY, K. L.; HILL, P. B. Dermatitis and lymphadenitis resembling juvenile cellulitis in a four-year-old dog. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 254-258, maio 2004. Wiley.

PALMEIRO, Brian S.; MORRIS, Daniel O.; GOLDSCHMIDT, Michael H.; MAULDIN, Elizabeth A.. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 332-340, out. 2007. Wiley.

PARK, Chul; YOO, Jong-Hyun; KIM, Ha-Jung; KANG, Byeong-Teck; PARK, Hee-Myung. Combination of cyclosporin A and prednisolone for juvenile cellulitis concurrent with hindlimb paresis in 3 English cocker spaniel puppies. **Cvj**, California, v. 51, n. 11, p. 1265-1268, nov. 2010.

RAMADAN, R.; TAWDY, A.; HAY, R. Abdel; RASHED, L.; TAWFIK, D. The Antioxidant Role of Paraoxonase 1 and Vitamin E in Three Autoimmune Diseases. **Skin Pharmacology And Physiology**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 2-7, 11 set. 2012. S. Karger AG.

REIMANN, K. A.; EVANS, M. G.; CHALIFOUX, L. V.; TURNER, S.; DEBOER, D. J.; KING, N. W.; LETVIN, N. L. Clinicopathologic Characterization of Canine Juvenile Cellulitis. **Veterinary Pathology**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 499-504, nov. 1989. SAGE Publications.

ROBSON, David C.; BURTON, Gregory G. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-9, fev. 2003. Wiley.

SANTORO, D.; PRISCO, M.; CIARAMELLA, P. Cutaneous sterile granulomas/pyogranulomas, leishmaniasis and mycobacterial infections. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 49, n. 11, p. 552-561, 30 out. 2008. Wiley.

SCOTT, Danny W.; BUERGER, Robert G.; MILLER, William H. Idiopathic Sterile Granulomatous and Pyogranulomatous Dermatitis in Cats. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 129-137, set. 1990.

SHAH, Kabeer K.; PRITT, Bobbi S.; ALEXANDER, Mariam P. Histopathologic review of granulomatous inflammation. **Journal Of Clinical Tuberculosis And Other Mycobacterial Diseases**, [S.L.], v. 7, p. 1-12, maio 2017. Elsevier BV.

SHAKER, M. E.; HOUSSEN, M. E.; ABO-HASHEM, E. M.; IBRAHIM, T. M. Comparison of vitamin E, L-carnitine and melatonin in ameliorating carbon tetrachloride and diabetes induced hepatic oxidative stress. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 225-233, set. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

SHIBATA, K.; NAGATA, M. FC-20 Efficacy of griseofulvin for juvenile cellulitis in dogs. **Veterinary Dermatology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 26-26, ago. 2004. Wiley.

SIMOPOULOS, Artemis P. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases. **Journal Of The American College Of Nutrition**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 495-505, dez. 2002. Informa UK Limited.

TORRES, Sheila M.F. Sterile Nodular Dermatitis in Dogs. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 1311-1323, nov. 1999. Elsevier BV.