

Uso tópico de tacrolimus 0,1% em um caso de lúpus eritematoso discóide

Topical use of tacrolimus 0.1% in a case of discoid lupus erythematosus

Karina Salafia Apude Cunha - Pós-graduada em cirurgia de pequenos animais, Pós-graduada em anestesiologia de animais de companhia, Pós graduanda em dermatologia veterinária na Universidade, Anhembi Morumbi - SP karinaapude@gmail.com

Cunha KSA. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 15(47); 120-124.

Resumo

O LED é uma dermatose relativamente benigna e com bom prognóstico, com ausência de manifestações sistêmicas, sendo a forma de manifestação do lúpus mais frequente nos cães. Não existe uma predileção por raça ou sexo, a idade de surgimento dos sintomas pode variar de 3 a 132 meses. Nos cães com raça definida, existe uma predileção pelas raças Collie, Shetland Sheepdog, Pastor Alemão, Husky Siberiano e Pointer Alemão. Os sinais clínicos incluem discromia progressiva do plano nasal, crosta, eritema, alopecia, ulceração, exsudação, hiperqueratose e pápula. Para confirmação do diagnóstico recomendam-se exames hematológico e histopatológico da lesão cutânea. O tratamento deve ser baseado no grau de lesão do paciente. O objetivo deste trabalho é relatar um quadro de lúpus eritematoso discoide em um cão, fêmea, sem raça definida, 10 anos, usando de tratamento único o tacrolimus 0,1% tópico.

Palavras-chave: LED, autoimune, tacrolimus.

Abstract

The LED is a relatively benign dermatosis with good prognosis, with no systemic manifestations, being the most frequent manifestation of lupus in dogs. There is no predilection for race or gender, the age of onset of symptoms may range from 3 to 132 months. In dogs with a defined breed, there is a predilection for the breeds Collie, Shetland Sheepdog, German Shepherd, Siberian Husky and German Pointer. Clinical signs include progressive dyschromia of the nasal plane, crust, erythema, alopecia, ulceration, exudation, hyperkeratosis and papule. Hematological and histopathological examination of the skin lesion is recommended for confirmation of the diagnosis. Treatment should be based on the degree of injury to the patient. The objective of this study was to report a picture of discoid lupus erythematosus in a female dog, 10 years old, using a single treatment, tacrolimus 0.1% topical.

Keywords: LED, autoimmune, tacrolimus.

Introdução

O lúpus eritematoso discoide (LED) é uma doença autoimune relativamente comum no cão e não diagnosticado de forma convincente em gatos (1).

Não existe uma predileção por raça ou sexo, a

idade de surgimento dos sintomas pode variar de 3 a 132 meses (2). Nos cães com raça definida, existe uma predileção pelas raças Collie, Shetland Sheepdog, Pastor Alemão, Husky Siberiano e Pointer Alemão (1,3).

O LED é uma dermatose relativamente benigna e com bom prognóstico, com ausência de manifestações sistêmicas, sendo a forma de manifestação do lúpus mais frequente nos cães. A patogenia das lesões de pele é incerta, mas sabe-se que é uma doença multifatorial. Havendo como características das lesões tegumentares: a fotossensibilidade (UVA e UVB), a lesão de ceratinócito, infiltração linfocitária, a produção de auto-anticorpos e a deposição de imunocomplexos (4,5).

Na manifestação clínica podemos notar discromia progressiva do plano nasal, crosta, eritema, alopecia, ulceração, exsudação, hiperqueratose e pápula (2,4). As lesões também podem ocorrer em regiões de: narina, periocular, comissura labial, membros, coxín, escroto e prepúcio (2). Na fase terminal do quadro lesional, nota-se presença de cicatriz, atrofia, discromia, perda do sulcamento do focinho, lesão em “asa de borboleta” quando acomete ponte nasal e ao redor das órbitas (3).

Para a confirmação do diagnóstico é necessário o exame histopatológico, onde é observada uma reação do tecido liquenóide com mudanças na junção dermo-epidérmica que incluem espessamento da membrana basal e degeneração vacuolar das células basais, juntamente com infiltração de células inflamatórias perivasculares de grau variável na derme. Evidente hiperqueratose e obstrução folicular em lesões mais maduras (6).

Outros testes para diagnóstico, como anticorpos anti-nucleares e de células LE, no geral mostram-se negativos. Exames como hemograma, exames bioquímicos, urina, eletroforese de proteínas, mostram-se dentro da normalidade (3).

A terapia tópica pode ser uma ferramenta importante para o tratamento de lúpus eritematoso discóide, e pode inclusive, isoladamente, controlar o quadro. Uma escolha segura é o uso de tacrolimus a 0,1% diariamente (3).

O tacrolimus (FK 506-proteína de ligação) é um imunomodulador que foi isolado em 1984 do fungo *Streptomyces Tsukubaensis*, encontrado no Japão. É um agente que se liga à proteína citoplasmática da macrofilina, formando um complexo que bloqueia a calcineurina-fosfatase dependente de cálcio. Como resultado a calcineurina não pode remover o fosfato ligado ao fator nuclear da célula T ativada, evitando que o componente citoplasmático entre no núcleo. O núcleo por sua vez, não pode ativar a transcrição do gene da interleucina 2 (IL-2) (7,8).

Além de inibir a transcrição da IL-2, também inibe outros eventos dependentes de cálcio: síntese de óxido nítrico, degranulação celular e apoptose. Além disso, o tacrolimus também afeta células B, consequentemente a produção de citocinas IL-3, IL-4, IL-5, interferon gama (INF- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), também podem ser prejudicadas (8).

No início do uso, o tacrolimus pode causar irritação local, em alguns casos reação adversa como rápido eritema e crostas; nestes casos se indica suspender o tratamento local (9).

Relato de caso

Uma cadela, sem raça definida, 10 anos de idade, foi atendida na Clínica Veterinária Pet Star, no estado de São Paulo, encaminhada para o serviço de dermatologia com queixa de alopecia e eritema em plano nasal. Proprietário refere início do quadro há 3 meses, nega prurido e não realizou tratamento anterior.

Ao exame físico o animal apresentava-se ativo, com bom estado geral e com funções vitais dentro da normalidade. Foi observada lesão eritematosa na junção entre o plano nasal e a pele, com presença de crosta, eritema e hipocromia das narinas, como mostrado nas figuras 1 e 2.

Foram realizados exames complementares e pré-anestésicos (hemograma, ALT, FA, uréia, creatinina, glicemia e eletrocardiograma), os quais não mostraram alterações. O animal foi anestesiado e realizado coleta de material para exame histopatológico, com o auxílio de um punch (6 mm) em região de transição da pele lesionada e a pele íntegra. Foram enviados três fragmentos de pele, onde o laudo relata epiderme que revela acantose moderada, espongirose e vacuolização das células da membrana basal, multifocal, leve. Raramente identificam-se queratinócitos apópticos. A junção derme-epiderme apresenta-se difusamente obscurida por infiltrado inflamatório em faixa rico em linfócitos, plasmócitos, histiócitos e raros neutrófilos. Soma-se incontinência pigmentar representada por histiócitos dérmicos contendo pigmento castanho intracitoplasmático (interpretado como melanófagos). Notam-se inúmeras bactérias nos óstios e lúmen foliculares, glândulas anexas dentro da normalidade (Figuras 3 e 4).



Figura 1 - Canino, Fêmea, SRD, com despigmentação do plano nasal, crostas e eritema em junção pele e plano nasal. Fonte: arquivo pessoal



Figura 2 - Canino, Fêmea, SRD, com despigmentação do plano nasal, crostas e eritema em junção pele e plano nasal. Fonte: arquivo pessoal

Com base no exame físico, exames complementares e exame histopatológico, conclui-se estar diante de um quadro de dermatite liquenoide morfológicamente compatível com lúpus eritematoso discoide (LED), associado à piodermite superficial.

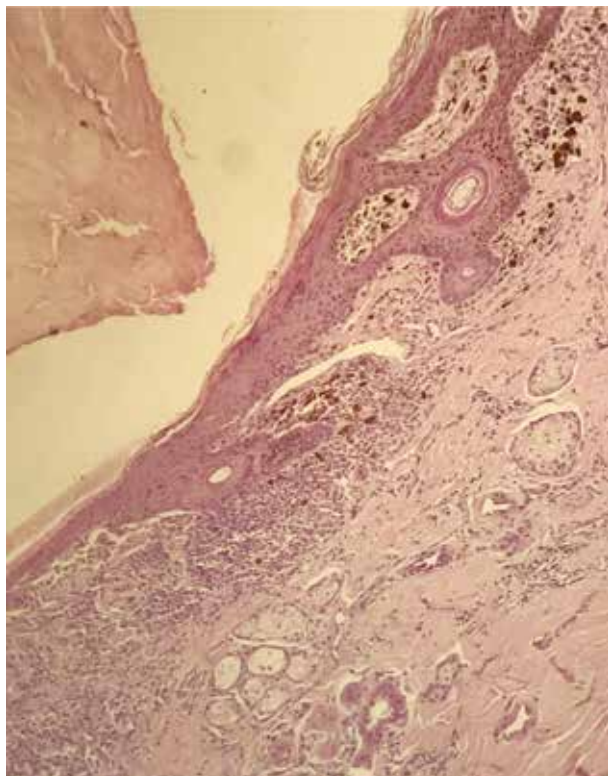


Figura 3 - Fotomicrografia de secção de pele exibindo dermatite de interface e incontinência pigmentar (coloração H&E). Fonte: arquivo pessoal

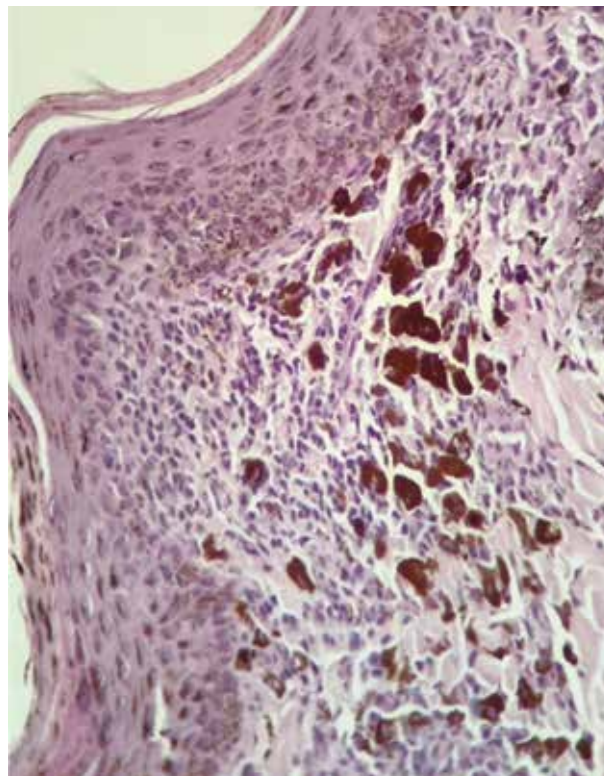


Figura 4 - Fotomicrografia de secção de pele exibindo dermatite de interface e incontinência pigmentar (coloração H&E). Fonte: arquivo pessoal

No tratamento foi utilizado cefalexina 30 mg/kg a cada 12 horas, durante 21 dias, protetor solar (óleo de argan 0,5%, aloe vera 0,1%, filtro solar FPS 30 creme gel), Tarfic® 0,1% a cada 12 horas.



Figura 5 - Plano nasal sem crostas, sem eritema, com mucosa íntegra e melhora em sua coloração. Fonte: arquivo pessoal

Após 8 semanas o animal retornou ao consultório com evolução satisfatória da lesão, como mostrado nas figuras 5 e 6.



Figura 6 - Mucosa nasal sem eritema e com melhora no quadro de despigmentação. Fonte: arquivo pessoal

Discussão

Clínica, histológica e imunologicamente, as lesões cutâneas deste caso relatado, foram compatíveis com lúpus eritematoso cutâneo. LED é o tipo mais comum de lúpus, manifestando-se com despigmentação nasal, eritema, deposição crostosa hemática ou melicérica, ausência do típico padrão do focinho: “calçamento em pedra” ou “mosaico português”, tornando-se liso, com erosões e descamação (3).

As lesões podem estar presentes no dorso do focinho, nos lábios, na região periorbitária e nas orelhas. Raramente atingem regiões genitais, cavidade oral e extremidades distais (1).

O diagnóstico do lúpus eritematoso discóide é realizado através da junção dos sintomas clínicos com exames complementares, sendo o mais importante o exame histopatológico (10). No caso estudado, o animal apresentava lesão crostosa, eritematosa e havia perda da definição padrão do focinho. O diagnóstico definitivo foi através do exame histopatológico onde foi observado dermatite de interface e incontinência pigmentar; exames hematológicos encontravam-se dentro da normalidade.

O tratamento para o LED deve ser realizado para o resto da vida do animal e deve ser direcionado de acordo com o grau de lesão apresentado (11). No caso relatado, o animal apresentava lesões em

estágio relativamente leve e foi optado por realizar o tratamento tópico com tacrolimus 0,1% (Tarfic®) como medicação única.

O tacrolimus tópico a 0,1% é considerado seguro e o tratamento para LED pode ser eficaz, a terapia pode fornecer uma alternativa com menos efeitos adversos que o tratamento sistêmico (12). No presente relato o uso do tacrolimus 0,1% a cada 12 horas, durante 8 semanas conseguiu estacionar e melhorar o quadro lesional, além disso foi utilizado protetor solar e orientado a retirar o cão do sol no período de 8:00 da manhã até 16:00 da tarde. Após a melhora clínica houve a indicação de manter o tacrolimus a cada 24 horas.

Conclusão

O lúpus eritematoso discoide é uma doença multifatorial e que pode ser bem controlada, em estágios iniciais, com tratamento tópico através do imunomodulador tacrolimus. Além do tratamento tópico, recomenda-se proteção solar.

O caso estudado houve boa aderência do proprietário ao tratamento, notou-se controle e melhora do quadro lesional com o uso de tacrolimus 0,1% a cada 12 horas. O tratamento foi realizado por 8 semanas e a frequência de aplicação foi reduzida para cada 24 horas.

Referências

1. Gross TL, Ihrke PJ, Wlader EJ, Affolter VK. Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009.
2. Palumbo, MIP; et al. Incidência das dermatopatias auto-imunes em cães e gatos e estudo retrospectivo de 40 casos de lúpus eritematoso discóide atendidos no serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP – Botucatu. Semina: Ciências Agrárias, v. 31, n. 3, p.739-743, Londrina; 2010.
3. Larsson CE, Lucas R. Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária. São Caetano do Sul: Interbook; 2016.
4. Larsson CE, Otsuka M. Lúpus eritematoso discóide – LED: Revisão e casuística em serviço especializado na capital de São Paulo. Revista de educação continuada do CRMV-SP. São Paulo. v3, n.1., p.29-39, 2000.
5. Geronymo VV, et al. Ocorrência de lúpus eritematoso em cães atendidos no hospital veterinário do centro regional universitário de espírito santo do pinhal (UNIPINHAL), no período de 1999 a 2003.
6. Suresh PMD. Early diagnosis and treatment of discoid lupus erythematosus. The journal of the american board of Family medicine. v. 22, n. 2, p 206-213.
7. Lampropoulos EC, D’Cruz PD. Topical calcineurin inhibitors systemic lupus erythematosus. Therapeutics and clinical risk management, 6:95-101, 2010.
8. Tran DHQ et al. Tacrolimus in Dermatology. Journal of cutaneous medicine and surgery. Canadá, 2001.
9. Banovic F, et al. Therapeutic effectiveness of calcineurin inhibitors in canine vesicular cutaneous lupus erythematosus. Veterinary dermatology. USA, 2017.
10. Jackson HÁ. Vesicular cutaneous lupus. Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice, v.36, p.251-255, 2006.
11. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Dermatologia de pequenos animais. Rio de Janeiro: Interlivros, 5. Ed. 1996, p. 539-543.
12. Griffies DJ, et al. Topical 0,1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. Journal of the American Animal Hospital Association. v.40: 29-41. Califórnia, 2004.

Recebido para publicação em: 13/12/2017.

Enviado para análise em: 03/01/2018.

Aceito para publicação em: 05/03/2018.