

XVI CONGRESO
ANDALUZ DE
VETERINARIOS
12 y 13 noviembre 2021



Diagnóstico y tratamiento de procesos cutáneos inmunomediadas.

César Yotti Álvarez
Centro Dermatológico Veterinario Skinpet
www.skinpet.com



Sistema inmune

A. RESPUESTA INMUNE CUTÁNEA INNATA.

- Rápida e inespecífica.
- **La barrera cutánea;** moléculas antibacterianas + microbioma.
- **Respuesta celular:**
 - Neutrófilos, en fase aguda de inflamación.
 - Macrófagos, en fase crónica.

Sistema inmune

B. RESPUESTA INMUNE CUTÁNEA ADAPTATIVA.

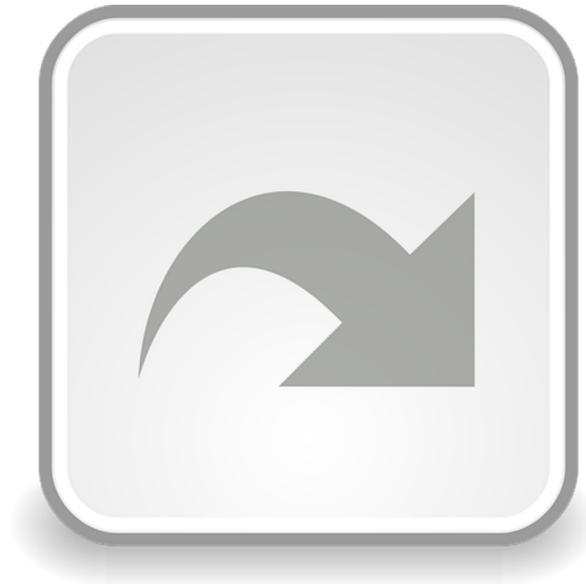
- Respuesta evolutiva, potente y específica.
- **Linfocitos T:** Producen citoquinas que regulan y modulan la respuesta inmune adaptativa.
- **Linfocitos B:** Se transforman en células plasmáticas, productoras de anticuerpos específicos.

Fallos en el sistema.

A. Enfermedades autoinmunes.

- Reacción inmunológica frente a un **antígeno propio** del organismo.
(Autoantígeno)
- Fallo del mecanismo de autotolerancia inmunológica. (Proceso de maduración intratímica de linfocitos T)
- Actividad deficitaria de células T reguladoras productoras de IL10.
- Liberación de linfocitos T autorreactivos.
- Mecanismo de autorreactividad, conducido por linfocitos T y B.

Fallos en el sistema.

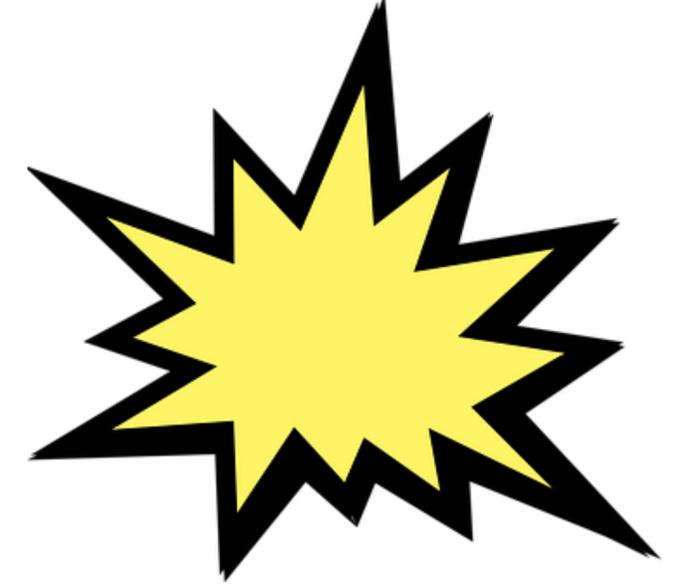


B. Enfermedades inmunomediadas.

- Reacción inmunológica exacerbada o desregulada, frente a un **antígeno externo** al organismo.
- Proteínas de origen infeccioso (virus o bacterias)
- Proteínas de origen químico (fármacos)

Fallos en el sistema.

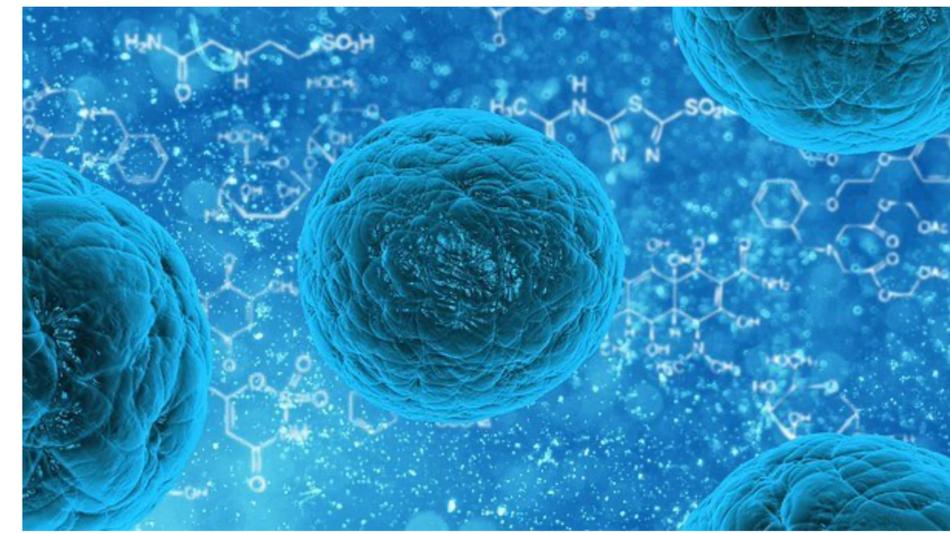
Factores predisponentes.



- Predisposición genética (genes relacionados con CMH y deficit IgA)
- Desequilibrio inmunológico, disfunción de células T reguladoras.
(activación de células Th1, Th17 y Th2 y células B autorreactivas).
- Edad, sexo, estilo de vida y dieta.
- Factores ambientales, como radiación UV
- Fármacos (vacunas y antibióticos principalmente)
- **Agentes infecciosos.**

Fallos en el sistema.

Agentes infecciosos



- Superantígenos (SSAA), origen bacteriano.
- Activación policlonal de linfocitos B. (virus.)
- Efecto de “espectador inocente”, destrucción inespecífica de células del hospedador que transportan al agente infeccioso.(anemia hemolítica)
- Depósito de inmunocomplejos.
- Efecto de “espectador”, activación de linfocitos T inespecíficos que responden al daño tisular originado por el agente infeccioso y por la reacción inflamatoria.
- Mimetismo molecular, por secuencias de aminoácidos similares, entre antígeno infeccioso y antígeno propio (reacción cruzada)

Enfermedades inmunomediadas

Clasificación.

- Eritema multiforme (EM)
- Necrolisis epidérmica tóxica (NET)
- Vasculitis cutánea. (VC)
- Paniculitis nodular estéril (PNE)
- Síndrome de piogranuloma estéril (SGE/SPGE)

Eritema multiforme (EM)

Definición y etiopatogenia.

- El EM en la especie canina y felina es el resultado de la acción citotóxica mediada por linfocitos sobre los queratinocitos, produciendo su apoptosis.
- Las causas más frecuentes son infecciones bacterianas, víricas (parvovirus y herpesvirus), fármacos, alimentos y neoplasias.
- En medicina humana la gran mayoría de los casos descritos se relacionan con infecciones por herpesvirus o mycoplasma.

Eritema multiforme (EM)

Cuadro clínico

- No existe predisposición sexual o racial.
- No se ha identificado una clara predisposición por edad, aunque podría afectar más frecuentemente a individuos de edad avanzada.
- El desarrollo suele ser de carácter agudo.
- Lesiones máculo-papulares con aspecto urticariforme, que confluyen en placas.
- Lesiones arciformes, serpinginosas o anulares, con aclaramiento central.
- Lesiones vesiculares, que dan lugar a extensas erosiones.

Eritema multiforme (EM)

Cuadro clínico

Regiones afectadas por orden de frecuencia:

- Zonas glabras (axilas e ingles) (P,G)
- Uniones mucocutáneas. (P,G)
- Cavidad oral.(P)
- Pabellones auriculares.(P)
- Almohadillas plantares.(P)

Eritema multiforme (EM)

Diagnóstico diferencial

- Pioderma profunda/ celulitis bacteriana.
- Reacciones de urticaria.
- Síndrome de Well's.
- Penfigoide bulloso (PB)
- Pénfigo vulgar (PV)
- Lupus eritematoso cutáneo vesicular (LECV)
- Vasculitis-reacción medicamentosa
- Linfoma cutáneo epiteliotropo.

Eritema multiforme (EM)

Biopsia

- Cuadro de apoptosis panepidérmica de queratinocitos.
- Satelitosis linfocítica.
- Ocasional dermatitis de interfase.

Eritema multiforme (EM)

Tratamiento

- A menudo es de tipo autolimitante, evolucionando favorablemente en 2-4 semanas, y puede no precisar tratamiento.
- Es imprescindible intentar identificar la causa desencadenante.
- Repertorizar todos los fármacos recibidos por el paciente en las últimas 2-4 semanas previas al desarrollo de las lesiones.
- Chequeo analítico completo, estudio radiológico y ecográfico, con el fin de identificar un origen infeccioso una posible neoplasia.

Eritema multiforme (EM)

Tratamiento

- Glucocorticoides, prednisolona 2 mg/kg cada 24 horas en el perro y 4 mg/kg cada 24 horas en el gato.
- Ciclosporina 5 mg/kg cada 24 horas, en perro y gato.
- Azatioprina 1-2 mg/kg cada 24 horas, en perro.
- Antibioterapia preventiva, antibiótico de amplio espectro.
- Inmunoglobulinas humanas en infusión intravenosa (IVIg)
- Oclacitinib?

Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs
[Endya J. High](#), [Keith E. Linder](#), [Lisa B. Mamo](#), [Britt J. Levy](#), [Ina Herrmann](#), [Petra Bizikova](#)
19 April 2020 <https://doi.org/10.1111/vde.12852>

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Definiciones.

- NET es una enfermedad inmunomediada que afecta a piel y mucosas del perro o gato, produciendo un cuadro ulcerativo grave, potencialmente letal, ya que afecta a más del 30% de superficie corporal.
- SSJ es la denominación empleada en casos de NET donde la extensión y gravedad de las lesiones es de menor entidad, menos del 10% de superficie corporal.

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Etiopatogenia

- TEN y SSJ son el resultado de la acción de células asesinas naturales (NK) y linfocitos T citotóxicos sobre los queratinocitos.
- Papel central de la proteína granulinsina en el proceso. (GRNLY)
- En la inmensa mayoría de los casos se debe a la acción de fármacos.
- De modo mucho menos frecuente se ha relacionado con infecciones o neoplasias.

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Cuadro clínico

- No existe predisposición sexual, racial o por edad.
- Curso sobreagudo.
- Síntomas sistémicos; pirexia, decaimiento y anorexia.
- Lesiones cutáneas de aspecto papular-placoide, que se ulceran con rapidez, propiciando el desarrollo de amplias zonas de necrosis tisular.
- Signo de Nickolsky positivo.

Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Cuadro clínico

- Las zonas afectadas con mayor frecuencia son:
 - Almohadillas plantares.
 - Mucosa oral.
 - Región axilar e inguinal.
 - Uniones mucocutáneas.

Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Diagnóstico diferencial

- Eritema multiforme (EM).
- Quemaduras térmicas o químicas.
- Dermatitis necrolítica supurativa superficial.
- Síndrome de shock tóxico. (SST)

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Biopsia

- Tomar muestras del margen de las lesiones ulcerativas.
- Necrosis de espesor completo de la epidermis.
- Queratinocitos con marcada palidez o picnóticos.
- Escaso componente inflamatorio. (diferencial con EM)

Necrólisis epidérmica tóxica (NET) Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)

Tratamiento

- Terapia de sostén; fluidoterapia y antibioterapia iv.
- Glucocorticoides, riesgo de sepsis fulminante.
- Ciclosporina 5-7 mg/kg cada 24 horas.
- Inmunoglobulinas humanas (IVIg)
- Pronóstico muy grave, mortalidad 50%.

Vasculitis cutánea (EM)

Definición y etiopatogenia.

- Es un término histopatológico descriptivo.
- Propiamente se refiere a procesos inflamatorios que afectan al endotelio vascular.
- También se emplea en relación con cuadros de isquemia vascular, pe por depósitos de inmunocomplejos.
- Las causas de vasculitis en el perro y en el gato son múltiples, lo que dificulta el diagnóstico.

Vasculitis cutánea (EM)

- **Agentes infecciosos:**
 - Virus: PIF y Calicivirus en gato/parvovirus en perro.
 - Bacterias: pericarditis y septicemia.
 - Enfermedades vectoriales: Leishmania, ehrlichia, borrelia, bartonela o anaplasma.
- **Enfermedades autoinmunes. (LES)**
- **Agentes externos:**
 - Fármacos: Itraconazol o vacuna leptospirosis pe
 - Quemaduras térmicas o químicas
 - Picaduras de insecto
 - Tóxicos.
 - Alimentos
- **Neoplasias**

Vasculitis cutánea (EM)

Etiopatogenia.

- Reacción de hipersensibilidad de tipo III.
- Precisa una re-exposición al agente causal.
- Desarrollo de gran cantidad de inmunocomplejos circulantes de pequeño peso molecular.
- Depósito en el interior de capilares de pequeño calibre.
- Estenosis vascular o interrupción completa del riego.
- Afecta principalmente a zonas de mayor turbulencia circulatoria (glomerulo renal y capilares cutáneos)

Vasculitis cutánea (EM)

Cuadro clínico

- Existen razas predispuestas como: Shar-pei, pastor alemán, Jack Russell terrier, galgo, Scottish terrier y San Bernardo.
- Las zonas afectadas principalmente son las zonas distales:
 - Zona apical de pabellones auriculares, en si cara cóncava.
 - Matriz ungueal.
 - Zona terminal de la cola.
 - Labios, mucosa oral y philtrum nasal.
 - Zonas de apoyo como codos, escroto, tarsos y almohadillas.

Vasculitis cutánea (EM)

Cuadro clínico

- Lesiones de tipo erosivo-ulcerativo, de modo clásico.
- Edema transitorio.
- Lesiones papulares.
- Eritema regional.
- Petequias y equimosis.
- Alopecia focal, multifocal o regional.
- Sintomatología sistémica ocasional: pirexia, anorexia, miositis, poliartritis, glomerulonefritis y trombocitopenia.

Vasculitis cutánea (EM)

Clasificación

- **Dermatopatía isquémica.**
 - Dermatomiositis familiar canina (DMF)
 - Síndrome similar a dermatomiositis en razas atípicas.
 - Vasculitis focal postvacunal
 - Dermatopatía isquémica generalizada postvacunal
 - Dermatopatía isquémica generalizada idiopática.
- **Necrosis trombovascular de la oreja.**
- **Arteritis proliferativa del philtrum nasal.**

Vasculitis cutánea (EM)

Diagnóstico diferencial

- Demodicosis.
- Foliculitis bacteriana.
- Dermatofitosis.
- Péñfigo foliaceo.
- Péñfigo vulgar.
- Eritema multiforme (EM)
- Necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Vasculitis cutánea (EM)

Biopsia

- Daño vascular de distinta consideración.
- Infiltrado endotelial neutrofílico, eosinofílico o macrofágico.
- Infiltrado muscular de tipo mixto en casos de DMF.
- Infiltrado muy escaso o pobre en células de modo ocasional.
- Cuadros de atrofia o fibrosis, resultado de hipoxia.

Vasculitis cutánea (EM)

Tratamiento

- Es fundamental identificar la posible etiología del proceso.
- Listado de fármacos recientes y vacunación en los últimos 2-6 m.
- Serología y/o PCR para enfermedades infecciosas (leishmaniosis, ehrlichiosis, anaplasmosis y babesiosis)
- Más del 50% de cuadros de vasculitis son idiopáticas.

Vasculitis cutánea (EM)

Tratamiento clásico

- **Fase de inducción:**

- Prednisona 2 mg/kg cada 12-24 horas (P)
- Metilprednisolona 1,7 mg/kg cada 12-24 horas (P)
- Dexametasona 0,2-0,4 mg/kg cada 24 h (G)
- Triamcinolona 1-2 mg/kg cada 24 horas (G)

- **Fase de mantenimiento, terapia combinada:**

- Ciclosporina 5-7 mg/kg cada 24 horas (P-G)
- Azatioprina 1-2 mg/kg cada 24 horas (P)
- Clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg cada 24 horas (G)
- Pentoxifilina 15 mg/kg cada 8-12 horas (P)
- Tacrolimus 0,1 % cada 12-24 horas (P)

Vasculitis cutánea (EM)

Tratamientos alternativos

- **Fase de mantenimiento, terapia combinada:**
 - Oclacitinib (P) 0,6 mg/kg cada 12 horas.
 - Micofenolato mofetilo 10 -15 mg/kg cada 12 horas (P)
 - Leflunomida 10 mg/ gato cada 24 horas (P-G)

The role of oclacitinib in the management of ischaemic dermatopathy in four dogs

[Britt J. Levy](#), [Keith E. Linder](#), [Thierry Olivry](#)

21 April 2019 <https://doi.org/10.1111/vde.12743>

Ear tip ulcerative dermatitis treated with oclacitinib in 25 dogs: a retrospective case series

[Silvia Colombo](#), [Luisa Corneigliani](#), [Antonella Vercelli](#), [Alessandra Fondati](#)

12 July 2021 <https://doi.org/10.1111/vde.12992>

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Definición y etiopatogenia.

- Proceso inflamatorio de la grasa subcutánea no producido por elementos infecciosos identificables.
- Etiopatogenia poco conocida.
- Asociado con episodios de pancreatitis, tumores pancreáticos y hepáticos.
- En muchos casos la causa puede ser una reacción medicamentosa.

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Cuadro clínico

- No existe predisposición sexual ni por edad.
- Existen razas claramente predispuestas; **teckel, caniche**, chihuahua, dálmata, pastor alemán y australiano.
- Cursa con presentación nodular única (G) o multifocal (P), con o sin fistulización.
- Lesiones fluctuantes y muy dolorosas a la exploración.
- Desarrollo frecuente de síntomas sistémicos concomitantes (fiebre , anorexia y poliartritis)

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Cuadro clínico

Regiones afectadas por orden de frecuencia:

- Torax y abdomen (P)
- Región cervical (P)
- Abdomen (G)
- Zona costal ventrolateral (G)

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Diagnóstico diferencial

- Paniculitis infecciosa:
 - Bacteriana o micobacteriana.
 - Fúngica.
 - Parasitaria: leishmania o filaria.
- Paniculitis por cuerpo extraño.
- Síndrome de piogranuloma estéril.
 - Reacción medicamentosa.
 - Paniculitis post-inyección.
 - Neoplasia.
 - Esteatitis por deficit de Vit E. (G)
 - Lupus eritematoso discoide generalizado (LEDG)

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Biopsia

- Técnica excisional con bisturí o doble punch, obtener panículo adiposo en la muestra.
- Infiltrado panicular difuso o septal.
- Caracter supurativo, piogranulomatoso o eosinofílico.
- Frecuentes zonas de necrosis en la zona central del tejido.

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Tratamiento

- En lesiones solitarias la exéresis quirúrgica puede ser una buena opción.
- En lesiones múltiples, terapia inmunomoduladora ascendente en dosis y potencia farmacológica.

Paniculitis nodular estéril (PNE)

Tratamiento

- **Fase de inducción:**

- Prednisona 2-4 mg/kg cada 24 horas (P)
- Metilprednisolona 1,7 mg/kg cada 12-24 horas (P)
- Dexametasona 0,2-0,4 mg/kg cada 24 h (G)
- Triamcinolona 1-2 mg/kg cada 24 horas (G)

- **Fase de mantenimiento, terapia combinada:**

- Ciclosporina 5-7 mg/kg cada 24 horas (P-G)
- Azatioprina 1-2 mg/kg cada 24 horas (P)
- Doxiciclina 5 mg/kg cada 12 horas (P)
- Clorambucilo 0,1- 0,2 mg/kg cada 24 horas (G)

Síndrome de granuloma-piogramuloma estéril.

Definición y etiopatogenia.

- Patología muy poco frecuente en el perro y extremadamente rara en el gato.
- Proceso inflamatorio circunscrito a la dermis superficial y/o profunda de origen no infeccioso.
- La etiología parece ser muy diversa; fármacos, infecciones parasitarias o bacterianas.
- Patogenia relacionada con posible reacción aberrante histiocítica

Síndrome de granuloma-piogranuloma estéril.

Cuadro clínico

- Sin predisposición sexual o por edad.
- Marcada predisposición racial: Collie, golden retriever, boxer, dogo alemán, weimaraner, bulldog y pointer.
- Desarrollo de lesiones nodulares, solitarias o multifocales, firmes, no dolorosas al tacto.
- Signos sistémicos concomitantes, de modo esporádico.

Síndrome de granuloma-piogranuloma estéril.

Cuadro clínico

- Localización más frecuente de lesiones de SPGE/SGE:
 - Zona facial, puente nasal, periocular, peribuca y mentón.
 - Pabellones auriculares.
 - Región cervical.
 - Región troncal.
 - Zona distal de extremidades.
 - Región prepucial.
 - Lengua.

Síndrome de granuloma-piogranuloma estéril.

Diagnóstico diferencial

- Enfermedades granulomatosas infecciosas:
 - Bacterias y micobacterias.
 - Hongos
 - Leishmaniosis y dirofilariosis.
- Cuerpo extraño.
- Neoplasia.

Síndrome de granuloma-piogranuloma estéril.

Biopsia

- Dermatitis granulomatosa a piogranulomatosa.
- De nodular a difusa.
- Mayor concentración de neutrofilos en la zona central y de macrófagos en la periferia.
- Cultivos bacterianos y funginos de tejido.
- PCR de tejido para leishmaniosis en zonas endémicas.

Síndrome de granuloma-piogranuloma estéril.

Tratamiento

- **Fase de inducción:**

- Prednisona 2-4 mg/kg cada 24 horas (P)
- Metilprednisolona 1,7 mg/kg cada 12-24 horas (P)
- Dexametasona 0,2-0,4 mg/kg cada 24 h (G)
- Triamcinolona 1-2 mg/kg cada 24 horas (G)

- **Fase de mantenimiento, terapia combinada:**

- Ciclosporina 5-7 mg/kg cada 24 horas (P-G)
- Azatioprina 1-2 mg/kg cada 24 horas (P)
- Doxiciclina 5 mg/kg cada 12 horas (P)
- Clorambucilo 0,1- 0,2 mg/kg cada 24 horas (G)

Consideraciones previas al tratamiento.

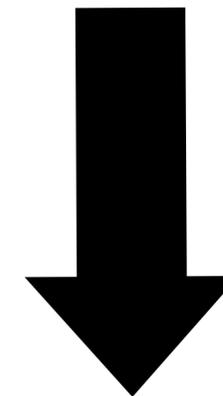
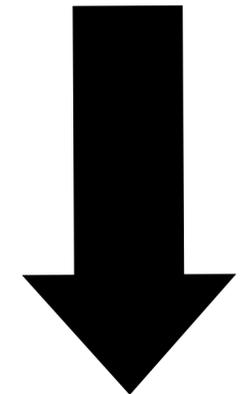
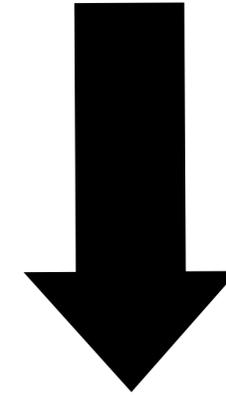
Preguntas clave.

- ¿El diagnóstico es definitivo y cimentado en un protocolo concluyente, o es solo una sospecha clínica?
- ¿Se ha descartado por completo, dentro de lo posible, un origen infeccioso o parasitario?
- ¿Le hemos puesto nombre a la enfermedad?
- ¿Será posible realizar un adecuado seguimiento y control analítico del paciente?
- ¿Tenemos experiencia en el manejo de esta terapia?

Plan de tratamiento.

Fases

- **Inducción.**
- Fase inicial de corta duración 3-4 semanas.
- Fármacos de acción rápida (GC)
- **Transición.**
- Reducción paulatina y gradual de los fármacos.
- Uso de combinaciones.
- Reducción de fármacos (25% cada dos semanas).
- **Mantenimiento.**
- Mínima dosis eficaz.
- Extinción terapéutica, siempre que sea posible.



Preguntas frecuentes de los cuidadores.

Preocupaciones legítimas.

- ¿Por qué le ha pasado esto a mi perro/gato? ¿Alguien ha tenido la culpa? ¿Podría haber hecho algo para evitarlo?
- ¿No podemos evitar hacer la biopsia y probar con algún tratamiento antes, para ver si funciona?
- ¿No hay nada “natural”, para mejorar sus defensas?
- ¿Esta medicación acortará la vida de mi perro/gato? ¿No será peor el remedio que la enfermedad?
- ¿Cuanto tiempo dura el tratamiento? Es muy caro y perjudicial.
- ¿Cuántos análisis hay que hacerle? Ya he hecho muchos y no puedo permitirme tantos gastos.



MUCHAS GRACIAS