

Complexo granuloma eosinofílico em felinos domésticos

Ana Paula S. Cerdeiro

Mestranda em Ciência Animal PUCPR. anacerdeiro@veterinaria.med.br

Ana Laura P. D'Amico Fam

Profa. de Patologia Clínica da Universidade Tuiuti do Paraná (UTP), contato@labvetprovita.com.br

Marconi Rodrigues de Farias

Professor Adjunto Doutor de Clínica Médica de Animais de Companhia e do Mestrado em Ciência Animal- PUCPR. marconi.puc@terra.com.br

Resumo

O complexo granuloma eosinofílico felino compreende três tipos de lesões comuns que acometem pele e mucosa de felinos, o granuloma eosinofílico, a placa eosinofílica e úlcera eosinofílica. Este não representa uma morbidade isolada, e sim um padrão reacional, o qual está geralmente associado à doenças alérgicas, porém podem ocorrer também secundárias a doenças virais, bacterianas, fúngicas ou serem de causa idiopática. O tratamento é realizado utilizando-se antibioticoterapia e corticosteroides e inibidores da calcineurina, como a ciclosporina. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre o granuloma eosinofílico felino, focando uma atualização do tema.

Palavras-chave: felinos; granuloma eosinofílico; dermatologia.

Abstract

The feline eosinophilic granuloma complex comprises three kind of common lesions that can affect skin and mucosa of cats. The lesions are divided between eosinophilic granuloma, eosinophilic plaque and eosinophilic ulcer. Although clinical aspect of lesions are different, cytological and histological pattern are the same, observing eosinophils prevalence and secondary bacterial infection is common. The main causes are allergic diseases, but lesions may also occur secondary to viral, bacterial and fungal diseases or be idiopathic. The treatment is performed using antibiotics and corticosteroids, drugs with better response and commonly used. The aim of this study is to discuss the feline eosinophilic granuloma, focusing on an update to the topic.

Keywords: feline; eosinophilic granuloma; dermatology.

Introdução

O complexo granuloma eosinofílico felino (CGEF) compreende um grupo de lesões que comumente afetam a pele, junções mucocutâneas e cavidade oral dos felinos (1,2). Embora o termo seja usado como um diagnóstico final, em muitos casos, a doença representa um padrão de reação da pele felina, mormente associada a uma reação de hipersensibilidade a artrópodes, uma reação cutânea adversa a alimentos e a dermatite atópica (não alérgica a trofoalérgenos e artrópodes) (3,4,5,6). Infecções virais e bacterianas também têm sido associadas à doença (7,8) e, em alguns casos, a doença é caracterizada como idiopática (2).

Gatos de qualquer idade podem desenvolver as lesões. Predisposição racial ou de gênero sexual não ocorrem ou não foram consistentemente documentadas (9).

Fazem parte do CGEF três tipos de lesões clínicas clássicas: o granuloma eosinofílico, a placa eosinofílica e a úlcera indolente, os quais apresentam aspectos clínicos distintos, apesar de causas etiológicas comuns (8,10). Deve-se suspeitar da doença a partir de suas características clínicas e análise citológica, a qual geralmente mostra macrófagos, neutrófilos e numerosos eosinófilos. A biópsia deve ser realizada a fim de diferenciar de outras dermatopatias de origem neoplásica, viral, bacterianas e fúngicas subcutâneas e profundas (9).

O objetivo deste trabalho foi revisar os principais aspectos clínicos, diagnósticos e de controle terapêutico das dermatopatias que compreendem o complexo granuloma eosinofílico em gatos.

Granuloma eosinofílico felino

O granuloma eosinofílico felino, também chamado de granuloma linear ou granuloma colagenolítico, compreende lesões cutâneas, mucocutâneas e de mucosa oral comum em felinos. Não há predisposição sexual, racial ou etária para seu desenvolvimento, embora gatos com menos de dois anos possam apresentar involução espontânea sintomatológica (8).

Clinicamente, a maioria dos granulomas eosinofílicos ocorre nos membros pélvicos, face, região mentoniana e cavidade oral, especialmente no palato, língua e região glossofaríngea (2,3).

As lesões mentonianas podem ser de aspecto nodular, circunscrita, de consistência variável, e tem sido referida como “edema de queixo felino”(3) (Figura 1).

As lesões que se desenvolvem na porção caudal da coxa ou lateral escapular geralmente apresenta-se como placas lineares ou ovais, elevadas, alopecícas, firmes e apruríticas (2) (Figura 2).

As lesões em cavidade oral têm aspecto nodular, eritematoso, irregular e de consistência variável (Figura 3 e 4). Geralmente apresentam-se erodidas ou ulceradas, com focos necróticos, e é associada à anorexia, disfagia, sialorreia e halitose (11). Linfonomegalia regional pode estar presente (2). Úlceras focais encimadas por crostas são encontradas tipicamente quando as lesões se encontram nos coxins (12).



Figura 1 - Gato, macho, SRD, adulto, com nódulo eritematoso, circunscrito e de consistência variável secundário à granuloma eosinofílico mentoniano.



Figura 2 - Placa linear, firme e hipotricótica em um gato, macho, adulto, com granuloma eosinofílico linear.



Figura 3 - Múltiplos nódulos, irregulares, brancos, de superfície úlcero-necrótica na superfície dorsal da língua secundário à granuloma eosinofílico oral em um gato, SRD, macho, adulto.



Figura 4 - Nódulo, irregular, eritematoso, de consistência variável, sublingual, secundário à granuloma eosinofílico oral em um gato, SRD, fêmea, de 1 ano de idade.

Placa eosinofílica

A placa eosinofílica é considerada uma manifestação clínica de doença alérgica cutânea e costuma aparecer em gatos jovens, de dois a seis anos de idade, independente do gênero sexual (8).

A placa eosinofílica se caracteriza por lesões lineares a ovais, eritematosas e em relevo, de 0,5 a 7 cm de comprimento, extremamente pruriginosas. Podem ser solitárias, múltiplas ou coalescentes, e geralmente ocorrem na região do abdômen e medial dos membros pélvicos (Figura 5 e 6). Raramente podem ser encontradas em região interdígital, junções mucocutâneas ou outras áreas do corpo.

Devido ao prurido, é comum haver erosão lesional, exsudação e centro úlcero-necrótico (2,12).

Infecção bacteriana é comum em decorrência da lambedura secundária ao prurido (2). Eosinofilia tecidual e no sangue é um achado comum, associado à linfonodopatia regional (3).



Figura 5 - Gato, SRD, macho, 6 anos, com múltiplas placas eritematosas, isoladas e coalescentes, pruriginosa, secundário à placa eosinofílica (Gentilmente cedido pela Dra. Luciana Eyer Lobosco- RJ).



Figura 6 - Gato, SRD, macho, adulto, com múltiplas placas, eritematosas e coalescentes, intensamente pruriginosa e de superfície erodida e exsudativa, secundário à placa eosinofílica (Gentilmente cedido pela Profª. Adj. Dra. Fernanda Amorim- UFRGS);

Úlcera eosinofílica

Também chamada de ‘úlceras indolentes’ acomete a mucosa oral, junção mucocutânea e pele de felinos (12). Lesões iniciais são normalmente nodulares e eritematosas no lábio superior, próxima a fenda medial ou adjacente ao dente canino (8) (Figura 7).

Com a evolução, as bordas lesionais tornam-se elevadas, edemaciadas e firmes, margeando uma úlcera profunda e necrótica, uni, bilateral ou coalescente (Figura 8), associado a linfonodomegalia. Em alguns casos pode haver exsudação purulenta (2), porém dor ou prurido raramente acontecem (3,9).



Figura 7 - Gato, SRD, macho, de dois anos, com úlcera circunscrita, de bordas elevadas, no lábio superior, próximo à fenda medial, secundário à úlcera eosinofílica.



Figura 8 - Gato, SRD, macho, adulto, com úlceras circunscrita bilaterais em lábio superior, secundário à úlcera eosinofílica (Gentilmente cedido pela Profa. Adj. Dra. Fernanda Amorim- UFRGS).

Diagnóstico

O diagnóstico é feito através do histórico, sinais clínicos, exames complementares e resposta à terapia (3). É necessário focar na identificação da causa primária, principalmente em casos recorrentes (9).

O HVF-1 é uma das causas de dermatite e estomatite ulcerativa. Um estudo conduzido por Lee, Bosward e Norris (2010) submeteu amostras histopatológicas de gatos com lesões características de CGEF a análise imunohistoquímica, e dois gatos de 30 animais mostraram imunoreatividade positiva ao HVF-1 (7). Porém, bom estado de saúde e vacinação rotineira diminuem a probabilidade de CGEF ser secundário ao vírus da herpes ou leucemia felina (FeLV) (9).

Tricograma, raspado cutâneo, cultura fúngica e exame com lâmpada de Wood devem ser realizados para descartar à possibilidade de infecção dermatofítica (3).

Se há suspeita de fundo alérgico uma triagem deve ser conduzida. Após exclusão de hipersensibilidade à ectoparasitas com controle ectoparasiticida, e de reação adversa ao alimento após à instituição com dieta de eliminação por até oito semanas, a dermatite atópica é a causa mais provável do CGEF (9).

Um estudo conduzido por Wisselink, Ree e Willemse em 2002 sugere que a auto-sensibilização com o alérgeno Fel d I, presente nos pelos e saliva dos gatos, pode ser um fator patogênico importante na inflamação crônica do CGEF em gatos alérgicos (18).

A análise citológica das lesões revelando grande quantidade de eosinófilos é altamente sugestiva de CGEF. Porém, nódulos, úlceras, placas e tumores devem ser obrigatoriamente biopsiados para excluir diagnósticos diferenciais, como neoplasias, infecções virais ou fúngicas (9). Se infecções bacterianas ou fúngicas são suspeitadas, uma amostra adicional de tecido deve ser encaminhada para culturas específicas (2).

A biópsia é essencial para confecção do diagnóstico final, e deve ser realizada com anestesia geral e local, usando punch de 4-6mm e as amostras devem ser adequadamente fixadas em formol.

Histopatologicamente, o granuloma eosinofílico revela dermatite granulomatosa nodular a difusa, com áreas multifocais de colágeno degenerado, circundadas por eosinófilos e material granular (figuras em chamas) (14). Eosinófilos e células

gigantes histiocíticas multinucleadas são achados comuns. Podem estar presentes ainda foliculite e furunculose eosinofílica mural infiltrativa a necrotizante, mucinose da epiderme e bainha externa da raiz do folículo piloso e paniculite focal infiltrativa. Lesões crônicas podem conter uma quantidade menor de eosinófilos e são caracterizadas por granulomas ao redor das fibras colágenas degeneradas (2). Lesão histologicamente similar chamada de ceratite eosinofílica ocorre na conjuntiva e está frequentemente à infecção herpética (HVF-1) (15). Em relação a placa eosinofílica, o exame citopatológico revela grande quantidade de eosinófilos e neutrófilos, com ou sem bactérias intracitoplasmáticas (2). Já à avaliação histopatológica geralmente revela acantose, espongiose e exocitose eosinofílica proeminente. Mucinose epidermal e folicular é comum, e pode ser grave. Outros achados incluem infiltração eosinofílica na derme e pústulas eosinofílicas intraepidermais (8,16).

As úlceras eosinofílicas se caracterizam citopatologicamente por revelar numerosos eosinófilos e também neutrófilos, por vezes fagocitando bactérias (2). Os achados da biópsia são variáveis e podem incluir ulceração epidermal com necrose subjacente (16,17). Úlceras indolentes agudas contêm predominantemente eosinófilos, mastócitos e macrófagos na derme. Os neutrófilos são encontrados nas lesões agudas mas podem permanecer em todas as fases da ulceração. Eosinófilos e macrófagos persistem conforme a lesão se torna crônica e plasmócitos e linfócitos podem se tornar evidentes entre cinco a sete dias. Lesões com duração de meses podem conter predominantemente eosinófilos e macrófagos. O tecido fibrovascular também prolifera com a cronicidade da lesão, e os capilares são proeminentes entre as células inflamatórias. Fibras musculares afetadas podem estar distendidas e o núcleo do miócito picnótico ou fragmentado (16).

Fondati, Fondevila e Ferrer (2001) de acordo com estudo, afirmam que eventualmente as três formas clínicas do CGEF são indistinguíveis histopatologicamente e propõem que os termos granuloma eosinofílico, placa eosinofílica e úlcera indolente devam limitar-se à dermatologia clínica, por serem lesões com características macroscópicas distintas, enquanto na dermatohistopatologia os termos mais corretos são dermatites eosinofílicas (14).

Tratamento

Uma série de tratamentos podem ser indicados para pacientes com CGEF. Antibióticos sistêmicos como a cefalexina (22-30mg/kg/BID), clindamicina (5-10mg/kg/BID) e amoxicilina com ácido clavulânico (22mg/kg/BID) utilizado de quatro a seis semanas podem ser utilizados (3). Um estudo conduzido por Wildermuth, Griffin e Rosenkrantz (2011) avaliou a eficácia da amoxicilina com clavulanato de potássio triidratada no tratamento de placas eosinofílicas e úlceras indolentes com infecção bacteriana secundária confirmada em análise citológica, constatando que a mesma é efetiva como agente monoterápico em casos de placas eosinofílicas, não havendo significância estatística em casos de úlceras indolentes (19). No geral, os felinos acometidos pelo CGEF possuem boa resposta aos glicocorticóides sistêmicos. Prednisolona por via oral na dose de 1-2mg/kg/SID é efetiva, porém, em alguns casos, doses de 4mg/kg/SID são necessárias (9). Outros esteroides que podem ser utilizados são a triamcinolona (0,1-0,2 mg/kg/SID) ou dexametasona (0,1-0,2mg/kg/SID), em casos em que os pacientes não respondem à terapia com prednisolona, ou tornaram-se resistentes ao medicamento (3).

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina que exerce efeito imunomodulador, suprimindo a função dos Linfócitos T. Estudos demonstram que ela é efetiva no tratamento do CGEF de base alérgica na dose de 3,6-13,3 mg/kg/SID (20,21). O medicamento deve ser utilizado continuamente por quatro semanas e se houver boa resposta, ser utilizado em dias alternados e, logo após, duas vezes na semana. Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais, como êmese e diarreia (9).

O Clorambucil é um derivado nitrogenado da mostarda que age como agente alquilante, antineoplásico e imunossupressor. Deve ser utilizado somente em casos refratários a esteroides, em combinação com glicocorticoides. A dose utilizada é de 0,1-0,2mg/kg/SID ou em dias alternados, a ser utilizado de quatro a oito semanas. Com melhora clínica, a dose do esteroide deve ser reduzida. Efeitos colaterais incluem vômito, diarreia, anorexia, hepatotoxicidade e supressão de medula óssea. Recomenda-se realizar perfil hematológico e bioquímico a cada três meses nos pacientes em uso deste medicamento para monitoramento (3,9). Anti-histamínicos associados a ácidos graxos Ômega-3 e 6 apresentam pouca resposta em quadros de CGEF (3).

Outras opções de tratamento incluem uso da doxiciclina 25mg/BID, excisão cirúrgica, crioterapia, excisão a laser e progestágenos. Este último, apesar de controlar as lesões do CGEF, possui efeitos colaterais graves como diabetes mellitus, supressão adrenocortical, piometra e hiperplasia mamária e não é recomendado (3,9). Salvo em casos idiopáticos, o manejo da doença primária deve ser realizado. Tratamentos com glicocorticoides e ciclosporina nas doses citadas anteriormente costumam ser eficazes no controle de doenças alérgicas. Casos associados a hipersensibilidade à saliva de pulga ou reação cutânea adversa a alimentos devem ser controlados com terapia de exclusão alérgica. Em casos de dermatite atópica, terapia adicional com imunoterapia alérgeno-específica e melhora de função de barreira cutânea devem ser considerados (9).

Conclusão

O complexo granuloma eosinofílico felino compreende um grupo de lesões cutâneas e mucocutâneas comuns em gatos domésticos. Em alguns casos, pode haver lesões graves e extensas, com graus variados de dor e prurido. Encontrar a causa de base é de extrema valia, uma vez que caso o fator primário não seja diagnosticado podem haver recidivas. Embora a citologia e histologia das três formas do CGEF sejam idênticas, realizar exames complementares se torna importante para excluir causas virais, bacterianas e fúngicas da doença.

Referências

1. Porcellato I, Giontella A, Mechelli L, Rossi ED, Brachelente C. Feline Eosinophilic Dermatoses: a Retrospective Immunohistochemical and Ultrastructural Study of Extracellular Matrix Remodelling. *Vet Dermatol* 2014; 25: 86–e26.
2. Miller WHJ, Griffin CE, Campbel KL. *Miscellaneous Skin Diseases. Small Animal Dermatology*. 7th ed. Missouri: Elsevier, 2013; p. 715-718.
3. Bloom, PB. Canine and Feline Eosinophilic Skin Diseases. *Vet Clin Small Anim* 2006; 36: 141–160.
4. Mason KV; Evans AG. Mosquito Bite-caused Eosinophilic Dermatitis in Cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198(12): 2086-2088.
5. O'Dair H, Markwell P, Maskell I. An Open Prospective Investigation into Aetiology in a Group of Cats with Suspected Allergic Skin Disease. *Vet Dermatol* 1996; 7(4): 193-202.
6. Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. Feline Atopic Dermatitis: a Retrospective Study of 45 Cases (2001-2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–e28.
7. Lee M, Bosward KL, Norris JM. Immunohistological Evaluation of Feline Herpesvirus-1 Infection in Feline Eosinophilic Dermatoses or Stomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2010; 12(2): 72-79.
8. Foster, AP. The Skin. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM. *Feline Medicine and Therapeutics*. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 2004; p. 88-90.
9. Buckley L, Nuttall T. Feline Eosinophilic Granuloma Complex(ities) – Some Clinical Clarification. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2012; 14: 471–481.
10. Rees, CA. Eosinophilic Granuloma Complex. In: Norsworthy GD, Crystal MA, Grace SF, Tilley LP. *The Feline Patient*. 4th ed. Iowa: Blackwell, 2011; p. 154-156.
11. Foster A. Clinical Approach to Feline Eosinophilic Granuloma Complex. In *Practice* 2003; (25): 2-9.
12. Sandoval JG, Esmeraldino A, Rodrigues NC, Fallavena LCB. Complexo Granuloma Eosinofílico em Felinos: Revisão de Literatura. *Veterinária em Foco* 2005; 2(2): 109-119.
13. González JL, Sagredo P, Fraile C, Rollán E. Complejo Granuloma Eosinofílico. *Clínica Veterinaria de pequeños animales* 1994; 14 (3). p. 175-181.
14. Fontadi A, Fondevila D, Ferrer L. Histopathological study of feline eosinophilic dermatoses. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 333–338.
15. Sila GH, Davidson HJ. Eosinophilic Keratitis. In: Norsworthy GD, Crystal MA, Grace SF, Tilley LP. *The Feline Patient*. 4th ed. Iowa: Blackwell, 2011; p. 157-158.
16. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Spongiotic and Vesicular Diseases of the Epidermis. In: editors. *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 2005. p. 109-111.
17. Colombini S, Hodgins EC, Foil CA, Hosgood G, Foils LD. Induction of feline flea allergy dermatitis and the incidence and histopathological characteristics of concurrent indolent lip ulcers. *Veterinary Dermatology* 2001; (12): 155-161.
18. Wisselink MA, Ree RV, Willemse T. Evaluation of *Felis domesticus* allergen I as a possible autoallergen in cats with eosinophilic granuloma complex. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63(3): 338-341.
19. Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Response of Feline Eosinophilic Plaques and Lip Ulcers to Amoxicillin Trihydrate–clavulanate Potassium Therapy: a Randomized, Double-blind Placebo-controlled Prospective Study. *Veterinary Dermatology* 2011; (23): 110–e25.
20. Guaguère E, Prelaud P. Efficacy of Cyclosporin in the Treatment of 12 Cases of Eosinophilic Granuloma Complex. *Vet Dermatol* 2000; 11: S31.
21. Vercelli A, Raviri G and Cornegliani L. The Use of Oral Cyclosporin to Treat Feline Dermatoses: a Retrospective Analysis of 23 Cases. *Vet Dermatol* 2006; 17: 201–206.

Recebido para publicação em: 12/06/2015.

Enviado para análise em: 12/06/2015.

Aceito para publicação em: 13/06/2015.