

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

ANA PAULA PINTO BECK

**ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS DAS PRINCIPAIS ENDOCRINOPATIAS
CANINAS**

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PORTO ALEGRE

2017/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

**ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS DAS PRINCIPAIS ENDOCRINOPATIAS
CANINAS**

Autora: Ana Paula Pinto Beck

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária.

Orientador: Daniel Guimarães Gerardi

PORTO ALEGRE

2017/2

RESUMO

Recentemente, tem se afirmado o conceito de que a pele pode ser considerada um órgão endócrino periférico, pois é um importante local de atuação do metabolismo e interconversão de muitos hormônios esteroides. Atualmente as dermatoses relacionadas às doenças endócrinas representam 8,6% das consultas dermatológicas em cães, as quais integram o conjunto de alterações que provocam a atrofia dos anexos cutâneos e interrupção do ciclo folicular. Nesse conjunto, enquadram-se diversas endocrinopatias que se desenvolvem em cães, como o hipotireoidismo, o hiperadrenocorticismo, as dermatoses relacionadas aos hormônios sexuais e a alopecia X. Todas manifestam alopecia em diferentes intensidades e, histopatologicamente, caracterizam-se pelo predomínio de folículos pilosos em fase telogênica e ainda, atrofia dos vários anexos cutâneos, em diferentes níveis de apresentação. Estas doenças de pele se originam a partir de desequilíbrios nas glândulas do sistema endócrino, que resultam em alterações na pele e em outros órgãos quando há excesso ou falta de hormônios sendo produzidos. Estabelecer o diagnóstico destas doenças, a partir de sinais dermatológicos e análises histopatológicas de uma biópsia de pele torna-se complicado, partindo do pressuposto que as alterações comumente observadas são muito semelhantes dentre as endocrinopatias referidas. Deste modo, corrobora-se a importância de realizar uma boa anamnese e exame físico, de forma a encontrar alterações sistêmicas que possam orientar o diagnóstico correto, e a escolher os exames complementares mais adequados a cada situação.

Palavras-chaves: dermatopatias, doenças endócrinas, análises histopatológicas.

ABSTRACT

Recently, it has been claimed the concept that the skin can be considered a peripheral endocrine organ, as it is a major site of metabolic activity and interconversion of many steroid hormones. Currently, dermatoses related to endocrine diseases account for 8.6% of dermatological consultations in dogs, which constitute the set of changes that cause atrophy of the skin appendages and interruption of the follicular cycle. Included in this group are several endocrine diseases that develop in dogs, such as hypothyroidism, Cushing, dermatosis related to sex hormones and Alopecia X. All of these diseases manifest alopecia at different intensities and are histopathologically characterized by the predominance of hair follicles in telogenic phase and atrophy of various skin appendages at different levels. These skin disorders arise from imbalances in endocrine glands, resulting in changes in the skin and other organs when there is excess or absence of hormones being produced. The diagnosis of skin diseases from dermatological signs and histopathological analysis of skin biopsy becomes complicated, as the observed changes are very similar among the endocrine diseases. Thus, it reinforces the importance of carrying out detailed anamnesis and physical examination in order to find systemic changes that can guide the correct diagnosis, providing background information to choose the most appropriate laboratory tests to each situation.

Key-words: *skin diseases, endocrine disorders, histopathological examinations.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH: Hormônio adrenocorticotrópico

HAC: Hiperadrenocorticismo

HPD: Hiperadrenocorticismo pituitário-dependente

TA: Tumor adrenal

TSH: Hormônio tireoestimulante ou tireotropina

FSH: Hormônio folículo estimulante

LH: Hormônio luteinizante

CK: Creatinina quinase

MSH: Hormônio estimulador de melanócito

REE: Gastos de energia em repouso

SNC: Sistema nervoso central

Lista de Figuras

Figura 1	Controle da função da tiroide. (+): estimulação, (-): inibição	11
Figura 2	Dobermann com alopecia bilateral simétrica	14
Figura 3	Alopecia em área de fricção	15
Figura 4	Cão com “cauda de rato”	15
Figura 5	Infecção bacteriana	15
Figura 6	Otite crônica com molduras seborreicas em torno da periferia da orelha	16
Figura 7	Mixedema facial que confere a expressão facial trágica	16
Figura 8	Folículos pilosos em fase telógena sem presença de pelo; destacada hiperplasia na epiderme e infundíbulo folicular	18
Figura 9	Folículos remanescentes sem pelo, em fase telógena, em formato de um fino cordão, sob o epitélio folicular hiperplásico superficial	18
Figura 10	Eixo hipofisário-adrenocortical nos cães com tumor adrenocortical funcional (TA) e nos cães com hiperadrenocorticismo pituitário dependente (HDP)	21
Figura 11	Labrador com alopecia bilateral simétrica e abdômen em forma “de tonel”	23
Figura 12	Poodle miniatura com alopecia truncal completa e marcada hiperpigmentação	23
Figura 13	Múltiplos comedos e estrias na região abdominal	24
Figura 14	Hiperpigmentação	25
Figura 15	Flebetasia, telangiectasia, e pele fina (“em pergaminho”)	25
Figura 16	Perda de elasticidade cutânea	25
Figura 17	Calcinose cutânea, crostas, ulceração e infecção secundária num cão com HAC	26
Figura 18	Pododemodiose	26
Figura 19	Calcinose cutânea	27
Figura 20	Folículo capilar primário atrófico (a baixo), folículos gravemente atrofiados (no fundo) e comedos típico de paredes finas (à esquerda)	28
Figura 21	HAC - Hiperqueratose folicular difusa e atrofia folicular difusa em fase telogênica sem pelo	29
Figura 22	Presença de comedos nos folículos apresentando finas paredes finas, atrofia epidérmica e atrofia folicular difusa	29
Figura 23	Cão, macho, da raça Lulu da Pomerânia, com Alopecia X. Apresenta	

	destacada alopecia bilateral simétrica com hiperpigmentação. A cabeça e extremidades distais são poupadas	33
Figura 24	Folículos telógenos presos demonstram queratina triquilemal proeminente em um padrão semelhante a um pincel e estão desenvolvendo a aparência de folículos de chamas	33
Figura 25	A atrofia folicular difusa em fase catágena predomina. A epiderme é normal	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	HIPOTIREOIDISMO	10
2.1	Introdução	10
2.2	Etiopatogenia	11
2.2.1	Regulação da tiroide	11
2.2.2	Hormônios tireoidianos e a pele	12
2.3	Aspectos epidemiológicos	13
2.4	Exame clínico	13
2.4.1	Alterações dermatológicas	14
2.5	Diagnóstico	17
3	HIPERADRENOCORTICISMO	19
3.1	Introdução	19
3.2	Etiopatogenia	20
3.2.1	Hiperadrenocorticismos pituitário-dependente	20
3.2.2	Hiperadrenocorticismos adrenais (Tumor adrenocortical funcional)	20
3.2.3	Hiperadrenocorticismos iatrogênicos	20
3.3	Aspectos epidemiológicos	21
3.4	Exame Clínico	21
3.4.1	Alterações dermatológicas	23
3.6	Diagnóstico	27
4	ALOPECIA X	30
4.1	Introdução	30
4.2	Etiopatogenia	31
4.3	Exame Clínico	31
4.4	Diagnóstico	32
5	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, tem sido questionada a hipótese da pele também ser considerada um órgão endócrino, pois é um dos locais em que o metabolismo e interconversão de muitos hormônios esteroides ocorrem. Embora esta revisão seja limitada a uma discussão das influências endócrinas na pele, os hormônios também afetam o resto dos sistemas do organismo (GRECO, 1997; JERICÓ, 2016).

As ações específicas de muitos desequilíbrios hormonais provados e alegados na pele são muitas vezes mal compreendidas. O diagnóstico e a perfeita compreensão das dermatoses de causa endócrina se complicam devido às diferenças entre as espécies, a ausência de testes diagnósticos adequadamente padronizados ou prontamente disponíveis, aos dados conflitantes da literatura e as complexas inter-relações fisiológicas e fisiopatológicas entre as glândulas endócrinas e seus produtos hormonais. Deve-se buscar sempre a história clínica completa do animal incluindo dados como idade em que iniciaram as manifestações, descrição e localização das lesões iniciais, dieta alimentar, características do ambiente e possíveis tratamentos prévios (CHASTAIN, GANJAM, 1986; GRECO, 1997; FELDMAN, NELSON, 2004).

Em muitos casos as manifestações cutâneas são mais precoces que os sinais sistêmicos e dependendo da alteração em consideração, podem ser percebidas mais facilmente pelo proprietário. A pele pode responder a determinadas alterações de diversas maneiras. Classicamente, os distúrbios endócrinos, como o hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo e alopecia X têm os folículos pilosos do tronco afetados o que causa uma perda de pelo simétrica e não pruriginosa, pelagem seca e sem brilho e de difícil crescimento após a sua remoção, hiperpigmentação da pele e queratinização (CERUNDOLO, 1999; BOND, 2004; FAVROT, 2011). Estas dermatoses normalmente são do tipo não pruriginosa, salvo nos casos crônicos devido à quebra da barreira de proteção imunológica da pele que determina a piodermite secundária e seborréia freqüentemente pruriginosa (GRECO, 1997; JERICÓ, 2016). Deve-se considerar que as condições dermatológicas citadas podem ser confundidas com outras dermatoses como a dermatofitose, demodicose, piodermas e dermatose congênita ou hereditária (HILL, 2005).

O diagnóstico definitivo da maioria das alopecias obtém-se através da realização de testes laboratoriais, tais como exame microscópico do pelo, biópsias cutâneas para a realização de exames

histopatológicos, testes laboratoriais de triagem (análise sanguínea e urinária) e testes hormonais associados aos dados coletados na anamnese e exame físico (CERUNDOLO, 1999; BOND, 2004).

A presente revisão de literatura tem por objetivo abordar as principais doenças endócrinas em cães e destacar as várias alterações dermatológicas comuns entre elas, salientando a importância da realização de uma minuciosa anamnese e exame físico, e seus possíveis diagnósticos diferenciais dentro da medicina veterinária.

2. HIPOTIREOIDISMO

2.1 Introdução

O hipotireoidismo é causado por desequilíbrios no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, que por sua vez, ocorre de forma natural ou iatrogênica e pode ser classificado como primário, secundário ou terciário (FERGUNSON, 2007; SCOTTMONCRIEFF, 2007). As principais apresentações do hipotireoidismo primário são atribuídas à tireoidite linfocítica autoimune e atrofia idiopática da tireoide, que acarretam em uma gradual redução da função tireoidiana (KEMPPAINEN, CLARK, 1994; SCOTTMONCRIEFF, GUPTILLYORAN, 2004).

Histologicamente, a tireoidite linfocítica é uma destruição imunomediada, que envolve componentes humorais e mediados por células. Neste caso, a glândula tireoide apresentará infiltração multifocal a difusa de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Na tireoidite linfocítica em estágio final, a inflamação é resolvida e a atrofia folicular e a cicatrização permanecem. Sendo assim, a atrofia idiopática da tireoide, que caracteriza-se pela perda do parênquima tireóideo pode ser um distúrbio degenerativo primário ou representar um estágio final da tireoidite linfocítica autoimune (BREYER, 2004; MILLER, GRIFFIN, CAMPBELL, 2013).

O hipotireoidismo secundário, consequência da falha no desenvolvimento de tireotrofos hipofisários ou da disfunção nas células tireotróficas hipofisárias, causam uma falha na secreção de tireotropina (TSH) pela adeno-hipófise, resultando na deficiência da síntese e secreção de hormônios tireoidianos. Na falta do TSH, a glândula tireoide, vai gradativamente desenvolvendo atrofia folicular. A forma secundária também pode ser atribuída à destruição de tireotrofos hipofisários, como em uma neoplasia hipofisária, ou mais comumente, à supressão da função tireotrófica por hormônios ou fármacos, como glicocorticoides (NELSON, 2015a).

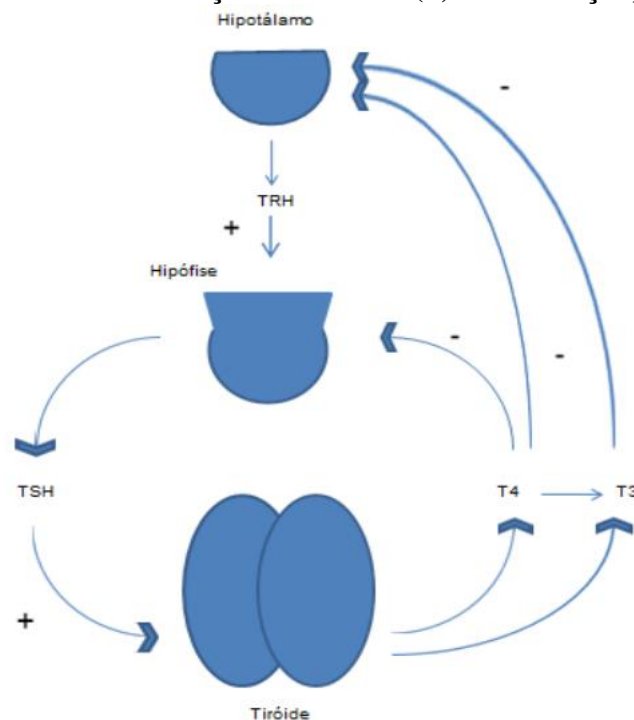
2.2 Etiopatogenia

2.2.1 Regulação da tiroide

A regulação do eixo tireoidiano depende da síntese e secreção diárias de T4 (CASTILLO 2011). A atividade da tiroide por sua vez, é diretamente controlada pela TSH, produzida e secretada por células tireotróficas da hipófise. A liberação de TSH é regulada pelo controle de TRH, produzida em neurônios específicos no núcleo paraventricular do hipotálamo (HÉRIPRET, 2008a).

No hipotálamo e na hipófise, o T4 inibe a síntese de TRH e de TSH respectivamente. (Fig. 1). Assim, se a síntese de T4 reduz metabolicamente, o hipotálamo e as células tireotróficas não são devidamente inibidos e por consequência ficam em níveis acima do normal no organismo. Em contrapartida, quando a síntese de T4 está aumentada, ocorre uma maior conversão de T4 em T3, e o TRH e o TSH ficam inibidos (DUCAN, HARVEY, WILLIAMS, 2003; SNYDER, 2000).

Fig.1: Controle da função da tiroide. (+): estimulação, (-): inibição.



Fonte: DIXON, 2004.

Os níveis dos hormônios da tiroide no plasma mantêm-se constantes através de um mecanismo de *feedback* negativo, envolvendo a hipófise e o hipotálamo. Hormônios tireoidianos livres asseguram o bom funcionamento deste mecanismo. Os glicocorticoides e andrógenos também inibem a secreção de TSH (HÉRIPRET, 2008a).

2.2.2 Hormônios tireoidianos e a pele

Os hormônios tireoidianos desempenham um papel dominante no controle do metabolismo e são essenciais para um adequado crescimento e desenvolvimento. Os principais mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos são estimulação da síntese de proteínas citoplasmáticas e aumento do consumo de oxigênio nos tecidos. Entende-se que estes efeitos tem início a partir da ligação dos hormônios tireoidianos à cromatina nuclear e pelo aumento da transcrição da informação genética, portanto desempenham um papel fundamental na diferenciação e maturação da pele dos mamíferos, bem como na manutenção da função cutânea (MILLER, GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

No ciclo do folículo piloso, os hormônios tireoidianos são fundamentais para o início da fase anágena (MESSINGER, 1993). Cães com alteração dos hormônios tireoidianos, podem apresentar atraso ou ausência da fase anágena dos pelos, resultando na permanência de folículos pilosos na fase telógena e por consequência um crescimento insuficiente do pelo e alopecia (GUNARATNAM, 1986). A administração oral ou tópica de T4 aos cães normais aumenta tanto a taxa de crescimento do pelo quanto o número de folículos pilosos anágenos, especialmente nos flancos. A deiodação local de hormônio da tireoide também pode ter papel na alopecia truncal em cães (RUDAS, 1994).

O hipotireoidismo promove atrofia e distúrbios de queratinização, pois causa redução da síntese proteica, da atividade mitótica e do consumo de oxigênio. A deficiência dos hormônios tireoidianos na epiderme comprometem a lipogênese e a síntese de esterol pelos queratinócitos que são fundamentais para a integridade, hidratação e permeabilidade da membrana celular epidérmica. Outra resposta do organismo é a atrofia das glândulas sebáceas e também por consequência a redução da secreção sebácea, pois os hormônios tireoidianos tem influência direta sobre as concentrações de ácidos graxos séricos e cutâneos, assim é comum que cães hipotireoideos apresentem alterações seboreicas, como intenso ressecamento piloso e descamação excessiva, embora possa ser observado, paradoxalmente, aumento da oleosidade ou dermatite seboreica. Estas alterações podem se manifestar nos ouvidos, na forma de otite crônica, no corpo ou em ambos. No corpo as alterações seboreicas podem ser generalizadas, focais ou multifocais (MILLER *et al*, 2013; NELSON, 2015a; DE MARCO 2016a).

Os hormônios tireoidianos se mostram fundamentais para a adequada cicatrização de feridas, visto que para haver a proliferação dos queratinócitos, o hormônio T3 é quem deve

promover o estímulo dos genes da queratina cicatrizante (SAFER, 2004). Por isso cães hipotireoideos possuem uma cicatrização extremamente retardada e lesionam a pele com maior facilidade (SAFER *et al*, 2005). Também são eles que impedem o acúmulo de glicosaminoglicanos nos fibroblastos da pele, sendo assim, quando a função tireoidiana estiver reduzida, pode haver um acúmulo destes na derme (SMITH *et al*, 1981).

Outra complicação comum em cães com hipotireoidismo é a piodermite bacteriana. Em várias espécies animais, estudos relatam que o desenvolvimento do tecido linfóide depende da integridade da glândula tireoidea, resultados de tireoidectomia na hipoplasia de órgãos linfóides e timo, e depleção de hormônios da tireoide resultam no comprometimento das funções neutrofílicas de linfócitos B e T (PANCIERA, 1990; BEALE, 1993; ROSYCHUK, 1997).

2.3 Aspectos epidemiológicos

Nos últimos anos foram publicados estudos epidemiológicos, relatando a prevalência de hipotireoidismo em cães de médio ou grande porte, na faixa etária em torno de quatro a oito anos como sendo os principais acometidos pelo hipotireoidismo, todavia, os sinais clínicos tendem a se manifestar mais precocemente em raças mais predispostas e cães de grande porte. As raças referidas são: Golden Retriever, Doberman, Labrador Retriever, Teckel, Schnauzer miniatura, Cocker Spaniel, Poodle, Maltês, Husky Siberiano, Boxer, Rottweiler, Chow-chow, Setter Irlandês, Airedale e Old Sheep Dog. Cães castrados também apresentam uma maior prevalência, em relação aos inteiros, embora não seja observada uma significativa predisposição sexual (DE MARCO, 2016b)

2.4 Exame Clínico

No hipotireoidismo primário, os sinais clínicos surgem de forma insidiosa e gradual, sendo comumente imperceptível pelos tutores até que a suplementação com o hormônio da tireoide seja colocada em prática (NELSON, COUTO, 2015).

O surgimento dos sinais clínicos se diferenciam de acordo com a idade em que o animal se apresenta quando a deficiência do hormônio tireoidiano começam a surgir. Também é se observa uma diferença entre raças, conforme o tipo e local da manifestação, por exemplo, a alopecia truncal ocorre com mais frequência em determinadas raças, enquanto o adelgaçamento da cobertura pilosa prevalece em outras. Em cães adultos, geralmente os primeiros sinais mais relevantes de hipotireoidismo são a redução do metabolismo celular e os

seus efeitos no estado e atividade mental do animal. É comum se observar em cães algum grau de retardamento mental, letargia, intolerância ou aversão a exercícios, além da predisposição ao aumento de peso, sem um aumento equivalente no apetite ou ingestão de alimentos. Os sinais clínicos comumente envolvem a pele e menos o sistema neuromuscular (NELSON, COUTO, 2015).

2.4.1 Alterações dermatológicas

Os hormônios tireoidianos são extremamente importantes na manutenção da função cutânea, eles desempenham um papel regulador na diferenciação epidérmica, em parte devido aos seus efeitos nos queratinócitos (DOSHI, BLYUMIN, KIMBALL, 2008). A redução dos hormônios tireoidianos inibe a fase anágena e retêm os folículos em telógeno, promovendo a queda de pelos sem repilação subsequente ou ausência de crescimento do pelo pós-tosa, além de apresentarem um pelo opaco, seco e quebradiço (SCOTT *et al*, 2001; MÜNTENER *et al.*, 2012). Outros achados incluem: hiperpigmentação, focal ou difusa; comedos; escamas; predisposição a infecções bacterianas e fúngicas (DE MARCO, 2016a).

A alopecia pode ser local ou generalizada, simétrica ou assimétrica, geralmente não pruriginosa e não inflamatória (Fig.2) (SCOTT *et al*, 2001; NELSON, 2015a; MÜNTENER *et al.*, 2012). A alopecia e a hipotricose manifestam-se, primariamente, em regiões de maior atrito (como pelo uso de roupas e coleiras) e pressão, como a região ventral do tórax, região da articulação úmero-rádio-ulnar e coxofemoral, face interna dos membros pélvicos, lateral do abdômen e cauda (Fig.3). Vale ressaltar que em alguns casos a queda de pelos na cauda pode ser mais pronunciada, dando-lhe um aspecto de “cauda de rato” (Fig.4) (MILLER, GRIFFIN, CAMPBELL, 2013; DE MARCO, 2016a).

Fig.2: Dobermann com alopecia bilateral simétrica.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005;

Fig.3: Alopecia em área de fricção

Fonte: MOONEY, SHIEL, 2012.

Fig.4: Cão com “cauda de rato”

Fonte: GROSS *et al.*, 2005;

Em alguns casos, as manifestações podem estar restritas ao epitélio folicular e comedos. As alterações seboreicas podem favorecer a infecções estafilocócicas secundárias ou por *Malassezia spp.*, que por sua vez, intensificam o quadro seboreico e a possibilidade de piodermia bacteriana (Fig. 5) (MILLER *et al*, 2013; DE MARCO 2016a).

Fig. 5 : Infecção bacteriana;

Fonte: GROSS *et al.*, 2005;

Em geral, as lesões cutâneas associadas ao hipotireoidismo não são pruriginosas, a menos que uma pioderma ou seborreia secundária estejam presentes. As infecções recorrentes de bactérias e leveduras da pele e orelhas (Fig. 6) geralmente ocorrem secundariamente ao hipotireoidismo e podem ser os únicos sinais de apresentação (MILLER, KIRK, SCOTT, 2001).

Fig. 6: Otite crônica com molduras seborreicas em torno da periferia da orelha.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

Os hormônios tireoideanos regulam a síntese e o catabolismo dos glicosaminoglicanos. Diante da sua deficiência, poderá haver formação de mixedema, pois o catabolismo fica reduzido e há deposição de ácido hialurônico na derme, que por ser higroscópico, atrai uma quantidade excessiva de água para o local e torna a derme edemaciada. Também chamada de mucinose cutânea, esta alteração caracteriza-se por tornar a pele com a espessura aumentada, edemaciada, fria ao toque, sendo mais pronunciado nas pregas cutâneas da face, especialmente nas pálpebras, bochechas e testa, conferindo ao cão hipotireoideo uma “expressão facial trágica” (Fig. 7) (DE MARCO, 2016a). Uma complicação cutânea rara do mixedema é a formação de vesículas mucinosas que se sobressaem da superfície da pele (PANCIERA, 1994).

Fig.7: Mixedema facial que confere a expressão facial trágica



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

A deficiência de hormônios tireoideanos também pode comprometer a capacidade de cicatrização de feridas cutâneas, pois atuam no metabolismo e proliferação dos fibroblastos e na síntese de colágeno. A cicatrização alterada pode ocorrer pela cura retardada de feridas traumáticas ou cirúrgicas ou pelo desenvolvimento de tecido fibroso excessivo em pontos de trauma mínimo (MILLER, GRIFFIN, CAMPBELL, 2013; DE MARCO, 2016a).

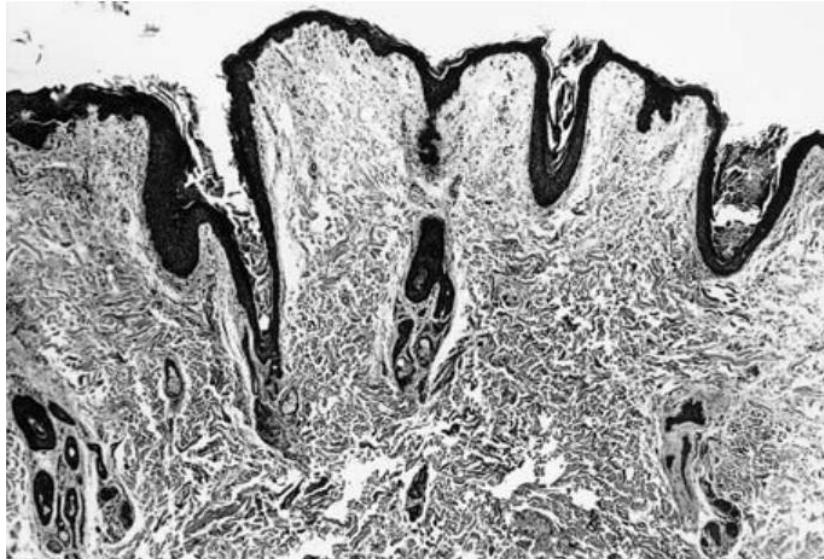
2.5 Diagnóstico

O diagnóstico de hipotireoidismo canino baseia-se no histórico e sinais clínicos sugestivos da doença, com suporte de exames laboratoriais que podem apresentar as concentrações séricas de T4 total e T4 livre baixos e TSH acima do intervalo de referência para a espécie. A resposta à terapia hormonal também é utilizada como forma de reforçar as suspeitas clínicas (FRANK, 2006).

As alterações sanguíneas incluem anemia não regenerativa, normocrítica e normocrômica, pois os hormônios da tiroide estimulam a atividade e secreção da eritropoietina (DIXON, 2001; FRANK, 2006; DAMINET, 2008; HÉRIPRET, 2008a). As alterações bioquímicas mais características são a hiperlipidemia, usualmente atribuída a hipercolesterolemia e, menos comumente, hipertrigliceridemia (FRANK, 2006). Por vezes observa-se aumento moderado das enzimas hepáticas CK (HÉRIPRET, 2008a).

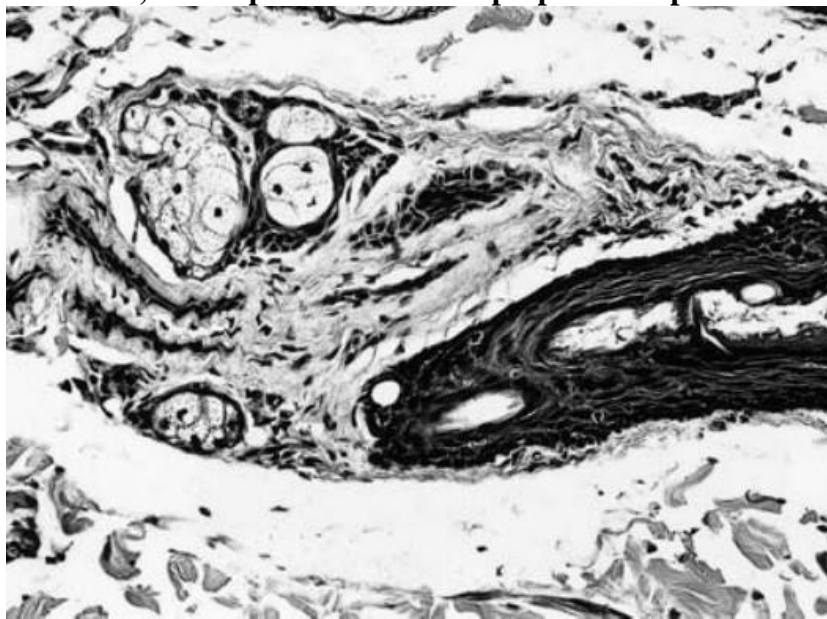
Muitos dos achados histopatológicos cutâneos, de animais com hipotireoidismo, são compatíveis àqueles observados em outras endocrinopatias, atribuindo-lhes um caráter inespecífico para confirmação do diagnóstico, tais como a hiperqueratose ortoqueratótica, melanose epidérmica, queratose folicular, dilatação e atrofia foliculares, telogenização de folículos pilosos (Fig. 8 e 9), queratinização triquilemal excessiva e atrofia das glândulas sebáceas (CREDILLE *et al*, 2001; SCOTT *et al*, 2002). Ainda assim, algumas características, como a vacuolização e atrofia dos músculos piloerectores, aumento da mucina dérmica (mucinose ou mixedema) e espessamento da derme podem apontar com maior fidelidade para condição de hipotireoidismo. Cerca de metade das biópsias de amostras de pele de cães hipotireoideos apresentam graus variáveis de inflamação, evidenciando a presença de seborreia secundária, pioderma bacteriana ou ambas (SCOTT, 1982; ROSYCHUK, 1997; GROSS *et al*, 2005).

Fig. 8: Folículos pilosos em fase telógena sem presença de pelo; destacada hiperplasia na epiderme e infundíbulo folicular.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

Fig. 9: Folículos remanescentes sem pelo, em fase telógena, em formato de um fino cordão, sob o epitélio folicular hiperplásico superficial.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

3 HIPERADRENOCORTICISMO

3.1 Introdução

O hiperadrenocorticismismo, também conhecido por síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia comumente observada em cães que ocorre devido a diferentes causas patofisiológicas, mas todas apresentam em comum os níveis de cortisol cronicamente elevados no sangue. Sendo assim são classificados de acordo com a sua origem: Endógena - HAC hipofisário ou HAC ACTH-dependente, quando provém de um tumor corticotrófico secretor de ACTH, causando hiperplasia adrenocortical bilateral e aumento da secreção de cortisol; HAC adrenocortical ou hipercortisolismo ACTH-independente, proveniente de um tumor no córtex adrenal; HAC iatrogênico, proveniente da administração crônica e excessiva de glicocorticoides exógenos (FELDMAN, 2012; DE MARCO, 2016b). Todas as formas caracterizam-se, principalmente, por manifestar polifagia, poliúria e polidipsia, alopecia bilateral simétrica, distensão abdominal, pele fina e hipotônica, e fraqueza muscular (GRECO, 2007; SCARAMPELLA, 2011; DOERR *et al.*, 2013).

Os glicocorticoides contribuem para o crescimento do pelo e pigmentação folicular a partir da ligação com receptores intracelulares específicos presentes nas células da epiderme interfolicular e nas células basais dos folículos pilosos (SCARAMPELLA, 2011).

Embora os sinais dermatológicos nem sempre estejam presentes, é importante reconhecê-los, de modo que possibilite enquadrar as manifestações para um possível diagnóstico diferencial de alopecia não inflamatória (HÉRIPRET, 2008b).

3.2 Etiopatogenia

3.2.1 Hiperadrenocorticismo pituitário-dependente ou ACTH-dependente

O hiperadrenocorticismo pituitário-dependente (HPD) é a forma mais comum de HAC e afeta cerca de 80 a 85% dos casos (PARADIS, CERUNDOLO, 2003; FRANK, 2006; GRECO, 2007; HÉRIPRET, 2008b; NELSON, 2015b). O aumento da secreção de ACTH devido à presença de microadenomas ou à acroadenomas hipofisários resultam em hiperplasia adrenocortical bilateral e no excesso de produção de cortisol (RAMSEY, RISTIC, 2007; SIEBER-RUCKSTUHL *et al.*, 2008a). Este excesso compromete o mecanismo de *feedback* negativo sobre a ACTH. No entanto, a secreção episódica de ACTH resulta numa flutuação da concentração de cortisol, o que por vezes poderá manter os valores dentro dos limites de referência (Fig. 10) (PARADIS, CERUNDOLO, 2003).

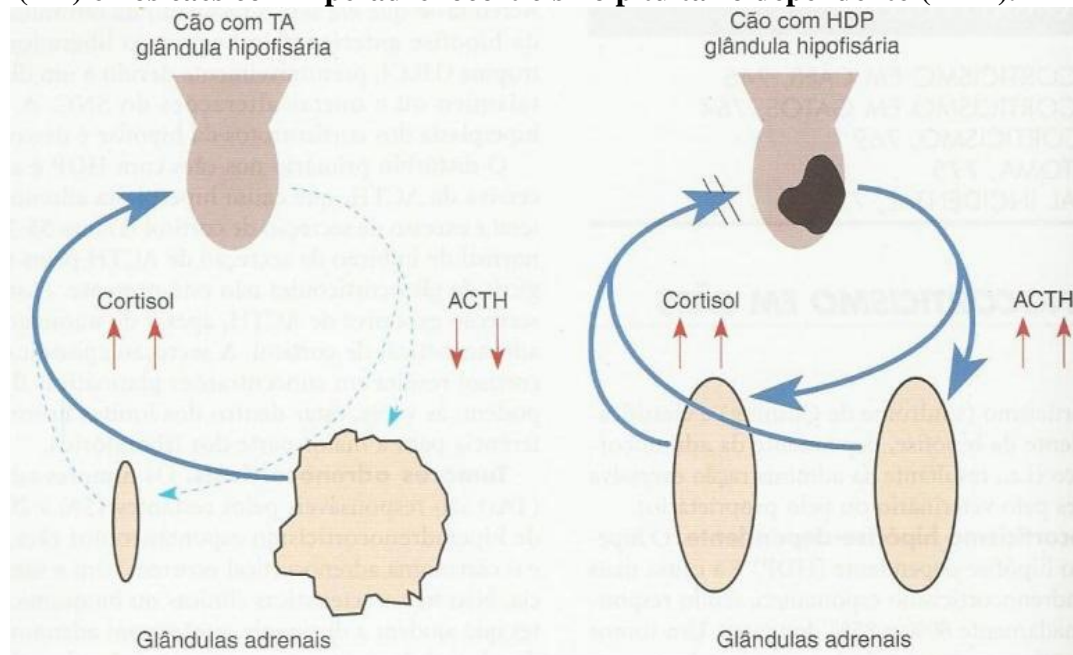
3.2.2 Hiperadrenocorticismo adrenal ou ACTH-independente

As neoplasias adrenais funcionais representam em média 15% a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo espontâneo no cão. Habitualmente, estas neoplasias (adenomas ou adenocarcinomas) são unilaterais, não responsivas ao mecanismo de controle do eixo hipotálamo-hipófise e produzem, de forma independente, grandes quantidades de cortisol (Fig. 10). Na maioria dos casos acaba levando a atrofia da glândula contralateral (SCARAMPELLA, 2011; NELSON, 2015b).

3.2.3 Hiperadrenocorticismo iatrogênico

Esta forma de HAC é consequência da administração excessiva de glicocorticoides usados para o controle de distúrbios de hipersensibilidade ou imunologicamente mediados. Como o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical não apresenta alteração, a administração excessiva e prolongada de glicocorticoides suprime as concentrações hipotalâmicas de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e concentrações plasmáticas circulantes de ACTH, causando atrofia adrenal bilateral. Nestes animais, os resultados do teste de estimulação por ACTH sugerem um hipoadrenocorticismo espontâneo, embora os sinais clínicos apresentados sejam de HAC (NELSON, 2015b).

Fig.10: Eixo hipofisário-adrenocortical nos cães com tumor adrenocortical funcional (TA) e nos cães com hiperadrenocorticismo pituitário dependente (HDP).



Fonte: NELSON, 2015b.

3.3 Aspectos epidemiológicos

O hiperadrenocorticismo espontâneo manifesta-se mais comumente em cães a partir dos 6 anos de idade, embora a idade média no diagnóstico seja entre 9 e 11 anos. Raramente cães com idade inferior a 2 anos, manifestam sinais da doença. Ainda que não existam evidências de predisposição sexual, o tumor adrenal parece ser mais diagnosticado em fêmeas (FELDMAN, 2015). Qualquer raça pode ser acometida por HAC, contudo, raças como Poodle, Daschunds, Yorkshire, Jack Russel, Staffordshire Bull Terriers apresentam maior risco de desenvolver a doença (PETERSON, 2012). O HAC hipófise-dependente tende a ser mais frequente em cães menores com peso inferior a 20 kg. Em contraponto, quase 50% dos cães que apresentam HAC secundário a tumores adrenocorticais pesam acima de 20 kg e tem como raças mais atingidas o Pastor Alemão, Boxer, Labrador Retriever e algumas raças de menor peso como o Poodle, Terrier e Teckel. (HERRTAGE, 2004)

3. Exame clínico

A Síndrome de Cushing é uma doença que causa alterações em todo organismo, e as suas concentrações excessivas de glicocorticoides promovem manifestações em todos os sistemas, manifestando-se de forma variável, de acordo com o tempo de exposição e com quão acima dos níveis fisiológicos normais estiver o cortisol. As alterações clínicas em animais com hiperadrenocorticismo são resultantes dos efeitos gliconeogênicos, lipolíticos,

catabólicos, anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides (FELDMAN, 2012; DE MARCO, 2016a).

O HAC geralmente tem um início insidioso e progressivo. A maioria dos tutores interpreta os sinais como consequência da idade avançada do seu animal de estimação (HERRTAGE, 2004). As alterações clínicas mais comuns são poliúria e polidipsia (ingestão de água > 100 mL / kg / dia), que se fazem presentes em 90% dos casos, devido ao aumento dos níveis de cortisol circulantes e por consequência, comprometem a ação e liberação do hormônio antidiurético (GRECO, 1997). O excesso de glicocorticoides parece ter um efeito direto sobre o apetite, causando polifagia e ganho de peso em até 90% dos cães. Além disso, em média, 90% dos casos de cães com HAC apresentam hepatomegalia, que somados à redistribuição da gordura abdominal das áreas de armazenamento para o omento e peritônio, à flacidez da musculatura da parede abdominal e à distensão da bexiga urinária promovem uma marcante dilatação abdominal dando a aparência clássica de abdômen “em tonel”. Fraqueza muscular e a letargia estão frequentemente presentes (50-85%) e podem ser evidenciadas diante da intolerância ao exercício, cansaço fácil ou incapacidade de ultrapassar obstáculos. Estes sinais são um reflexo do catabolismo esteroide, e resultam em atrofia muscular. Cães com HAC comumente apresentam alterações respiratórias como dispneia ou taquipneia. Esta condição pode ser resultado de uma combinação de fatores tais como: redução do volume torácico pelo acúmulo de gordura somado a pressão exercida pelo abdômen distendido, fraqueza dos músculos respiratórios, tromboembolismo pulmonar e calcificação brônquica (BEHRNEND, MOORE, WARD, 2010).

Na maioria dos casos, os animais não irão apresentar todos os sinais clínicos associados à doença. Além dos sintomas clássicos, também podem manifestar outras comorbidades menos comuns como doença tromboembólica pulmonar, glomerulonefrite, hipertensão, *diabetes mellitus*, pancreatite aguda, pielonefrite e cálculos urinários (BLAXTER, GRUFFYDD, 1990; NICHOLS, 1994; NELSON, 2015b). A presença de sinais neurológicos sugerem o crescimento e expansão de um macroadenoma pituitário, onde o animal apresenta, inicialmente, mudanças comportamentais que podem progredir para desorientação, estupor, andar em círculos, ataxia, inapetência, convulsão e cegueira repentina provavelmente devido ao aumento da pressão intracraniana (NELSON, 2015b; BEHREND, MELIAN, 2013).

3.4.1 Alterações dermatológicas

As alterações que envolvem o sistema tegumentar variam de 60 e 90% dos casos reportados e podem ser os primeiros sinais observados pelos tutores de cães com Síndrome de Cushing, os mais comuns são alopecia generalizada, pele fina e hiperpigmentada, hematomas, comedos, pioderma, pelo opaco e quebradiço (BEHRNEND, MOORE, WARD, 2013). Os menos comuns são a alteração da cor do pelo, flebectasia, hiperpigmentação cutânea, calcinose cutânea, infecções crônicas ou feridas não cicatrizantes (CERUNDOLO, 2009).

Fig. 11: Labrador com alopecia bilateral simétrica e abdômen em forma “de tonel”.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

Fig. 12 Poodle miniatura com alopecia truncal completa e marcada hiperpigmentação.

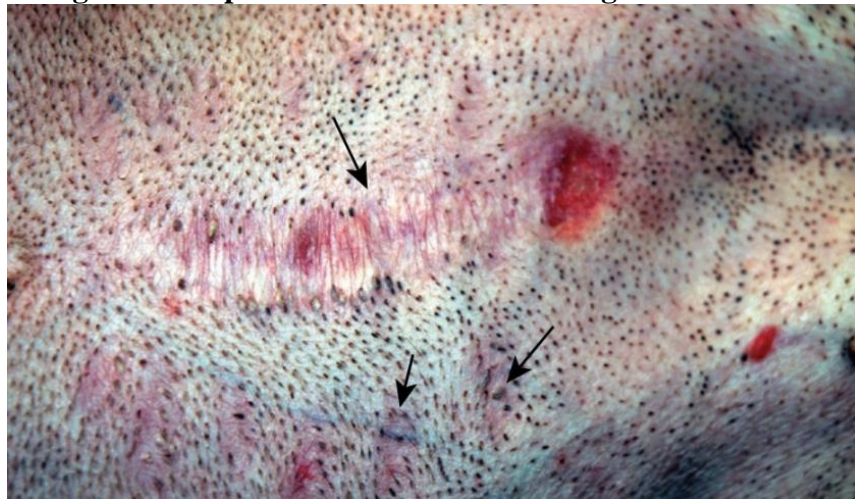


Fonte: MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2013.

O sinal dermatológico mais frequentemente associado ao hiperadrenocorticismismo é a alopecia (Fig. 10 e 11) e, inicialmente, manifesta-se em locais de maior pressão, como proeminências ósseas, progredindo para o flanco, períneo e abdômen. Essa queda de pelos pode se apresentar de forma simétrica e bilateral, preservando, geralmente a região da cabeça e as extremidades em virtude da localização dos receptores de glicocorticoides. Nessas áreas é necessária somente uma pequena concentração do hormônio para preservar a função dos folículos (DE MARCO, 2016a).

A hiperqueratose folicular é moderada a grave. Evidenciada sob a forma de comedos (Fig.13), pode se apresentar na região perivulvar, abdominal e linha média dorsal. Os comedos ocorrem devido ao acúmulo excessivo de queratina, em infundíbulos foliculares de paredes finas, devido a efeitos antimitóticos dos glicorticoides, podendo levar a quadros de disqueratinização ou seborreia. Comedos são muitas vezes mais graves em hiperadrenocorticismo iatrogênico induzido pela aplicação tópica de corticosteroides (GROSS *et al.*, 2005).

Fig.13: Múltiplos comedos e estrias na região abdominal.



Fonte: MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2013.

Segundo estudos, a hiperpigmentação (Fig. 12 e 14) pode ser secundária ao excesso de hormônio corticotropina (ACTH), pois ele possui em sua estrutura, o hormônio estimulador de melanócito (α -MSH), que regula a produção de melanina produzida na hipófise. A hiperpigmentação pode ser classificada em cutânea ou pilosa. Na forma cutânea observam-se pequenas máculas na superfície corpórea, conferindo-lhe um aspecto de “noz moscada”. Já a hiperpigmentação pilosa se faz presente quando o animal está em terapia para o HAC, em que os níveis de cortisol reduzidos promovem um aumento dos níveis séricos de ACTH e MSH (DE MARCO, 2016a). Quanto à forma de distribuição, a hiperpigmentação pode se apresentar de maneira difusa ou focal, pois histologicamente, o aumento do número de melanócitos encontra-se no estrato córneo, na epiderme basal e nos tecidos dérmicos (FELDMAN, 2015).

Fig.14: Hiperpigmentação.

Fonte: MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2013.

Um dos principais marcadores cutâneos do hiperadrenocorticismo canino é a atrofia cutânea. Os glicocorticoides possuem efeitos antimitóticos e sobre o catabolismo do cortisol, suprimem a mitose celular epidérmica, reduzem a atividade e a quantidade de fibroblastos, resultando em degeneração das fibras de colágeno e do tecido fibroelástico. A epiderme, adelgada, apresenta separação do colágeno e das fibras elásticas, enfraquecimento da fáscia muscular de sustentação e maior exposição à vasculatura subcutânea. No exame físico é possível observar uma pele atrofica, enrugada, “em pergaminho” (Fig. 15). Ao passo que a atrofia cutânea aumenta, reduz a sua elasticidade, e a pele vai adquirindo um aspecto hipotônico (Fig. 16), podendo até romper por tração (DE MARCO, 2016a).

Fig. 15: Flebectasia, telangiectasia, e pele fina (“em pergaminho”).

Fonte: HÉRIPRET, 2008b.

Fig. 16: Perda de elasticidade cutânea.

Fonte: HÉRIPRET, 2008b.

Animais hiperadrecorticoideos podem apresentar uma alteração denominada telangiectasia, em que os vasos cutâneos ficam salientes na pele, apresentando uma dilatação atípica, principalmente na região abdominal e torácica ventral ou face medial dos membros pélvicos. Esta fragilidade cutânea e vascular propicia o surgimento de petéquias, hematomas

ou equimoses quando sujeitos a mínimos traumas ou até mesmo após uma venipunção (DE MARCO, 2016a). A flebectasia (Fig. 15) cutânea ocorre em até 40% dos cães com hiperadrenocorticismo. Essas lesões vasculares aparecem grosseiramente como máculas ou pápulas eritematosas que variam até 6 mm de diâmetro e não regridem após tratamento efetivo (SCOTT, 1985).

A cicatrização de feridas é extremamente lenta, em virtude da proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno estarem inibidas. A ferida cicatricial muitas vezes sofre deiscência ou até mesmo quando antigas podem romper (HERRTAGE, RAMSEY, 2012).

A associação de folículos pilosos anormais e atrofia de pele, somados aos efeitos imunossupressores dos glicocorticoides podem levar ao aparecimento de infecções cutâneas bacterianas e fúngicas. As infecções cutâneas no hipercortisolismo normalmente ocorrem nas áreas hipotricóticas à alopecias, mas alguns cães não apresentam outras lesões cutâneas. Normalmente, a infecção é folicular, mas grandes e com presença de pústulas superficiais não foliculares (impetigo bolhoso) com pouca inflamação podem ocorrer. As infecções nesses cães respondem mal ao tratamento ou se repetem logo após o tratamento ter sido interrompido. Nos casos em que a resposta aos antibióticos é fraca, devem ser realizadas raspagens de pele profunda múltiplas para verificar a demodicose (Fig. 18). Também devem ser obtidas culturas de pele, uma vez que a imunossupressão pode resultar em infecções causadas por bactérias oportunistas (por exemplo, *Pseudomonas spp*) (DE MARCO, 2016a; GROSS *et al.*, 2005).

Fig. 17: Calcinose cutânea, crostas, ulceração e infecção secundária num cão com HAC.



Fonte: NUTTAL *et al.*, 2009.

Fig. 18: Pododemodicose.



Fonte: MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2013.

Calcinose cutânea (Fig. 17 e 19) é um achado frequente em material de biópsia da pele, mas a evidência clínica não é tão comum quanto. A aparência grosseira pode variar, mas

os locais de predileção são o pescoço, a axila, abdômen e região inguinal. Esta mineralização cutânea geralmente se apresenta como uma placa firme, ligeiramente elevada, branca ou creme com uma borda eritematosa ao redor. As grandes placas tendem a romper, e posteriormente são infectadas e formam uma crosta branca e quebradiça. A patogênese não é totalmente esclarecida, mas as concentrações circulantes de cálcio e fosfato geralmente estão dentro do intervalo de referência (HERRTAGE, RAMSEY, 2012). Somente em cães, possivelmente a partir de mudanças na estrutura proteica, as fibras de colágeno e elastina tornam-se locais atrativos para mineralização, resultando em calcinose distrófica cutânea. Em casos crônicos, pode ocorrer ossificação cutânea (CHASTAIN, 1986; FELDMAN, 2004).

Fig.19: Calcinose cutânea.



Fonte: MILLER, GRIFFIN E CAMPBELL, 2013

O prurido é incomum em animais com HAC, em decorrência dos altos níveis de cortisol circulantes e suas propriedades antipruriginosas, no entanto em casos de infecções secundárias como piodermites, seborreia, demodicose e calcinose cutânea ele poderá estar presente (DE MARCO, 2016a).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico de HAC deve basear-se na suspeita clínica de acordo com o histórico e exame físico. Cães com sinais sugestivos da doença, devem ser submetidos a exames laboratoriais, de modo a reforçar a suspeita, tais como hemograma, bioquímicos sanguíneos e urianálise completa com cultura. Adicionalmente, é recomendada ultrassonografia abdominal, exame histopatológico de pele, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Estes testes ajudam na construção de um diagnóstico presuntivo de HAC e a atentar o clínico de algum problema concomitante. Não menos importantes, os testes endócrinos, são componentes essenciais no diagnóstico de HAC, contudo não podem ser utilizados de forma

única e isolados, e sim para confirmar a suspeita clínica, pré-existente, da doença (FELDMAN, 2004).

Muitos dos achados histopatológicos cutâneos são pouco significantes do ponto de vista diagnóstico, para casos de animais com HAC, por serem comuns a outras endocrinopatias, como, por exemplo, a hiperqueratose epidérmica, queratose, atrofia (Fig.20) e dilatação folicular, teloginização dos folículos pilosos, melanose epidérmica e atrofia da glândula sebácea. Contudo, alguns poucos achados, tais como a mineralização distrófica e o adelgaçamento da derme, podem ser considerados marcadores cutâneos fidedignos que possibilitem afirmar uma condição de hipercortisolismo (SCOTT, 1982; GROSS *et al.*, 2005; DE MARCO, 2016a).

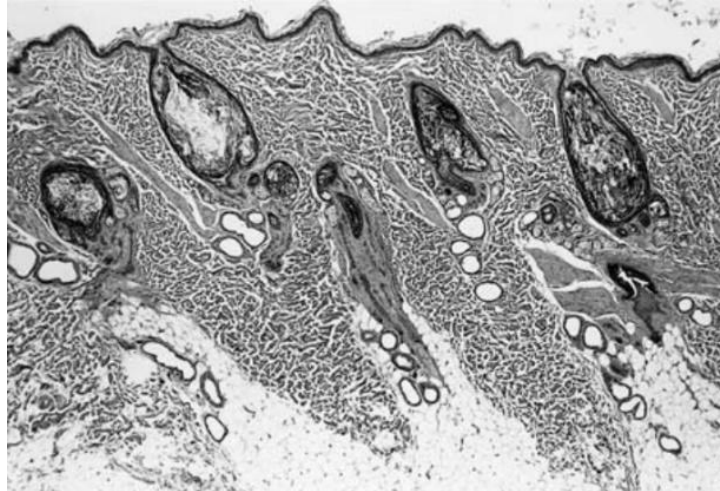
Fig.20: Folículo capilar primário atrófico (a baixo), folículos gravemente atrofiados (no fundo) e comedos típicos de paredes finas (à esquerda).



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

No hiperadrenocorticismo canino, a epiderme e o epitélio do infundíbulo folicular são frequentemente atróficos (menos de três camadas de células nucleadas), no entanto, biópsias de amostras aleatórias de animais afetados podem apresentar espessura epitelial normal; a exceção se dá em amostras de cães com calcinose cutânea, em que a interrupção e atrofia do ciclo de crescimento folicular podem não estar presentes, a epiderme das áreas afetadas geralmente é acantótica e pode ser exsudativa. Os folículos pilosos apresentam-se predominantemente no estágio telógeno (Fig.21), embora também sejam encontrados em catágeno. As glândulas sebáceas também podem estar atrofiadas em alguns casos (GROSS *et al.*, 2005).

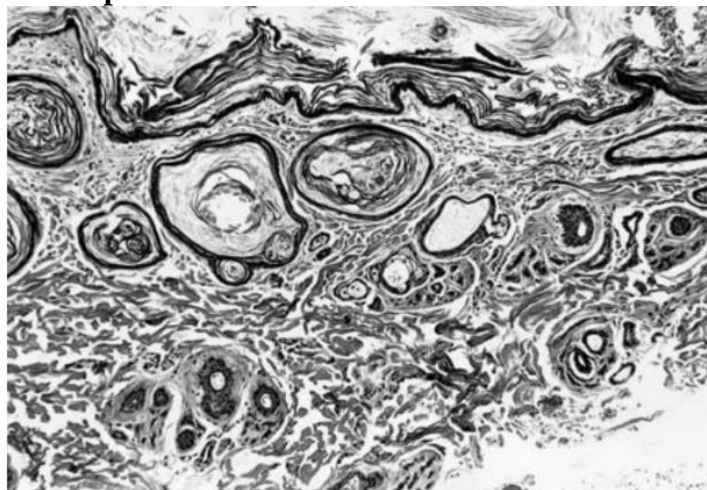
Fig. 21: HAC - Hiperqueratose folicular difusa e atrofia folicular difusa em fase telogênica sem pelo.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

A hiperqueratose folicular é moderada a grave e a formação de comedos (Fig.22) é frequentemente observada, caracterizando-se pelo acúmulo pronunciado de queratina nos infundíbulos foliculares de paredes mais finas, podendo, em alguns casos, aproximar-se a proporções císticas. Os comedos são mais comuns em cães com HAC de origem iatrogênica, que na maioria das vezes apresentam marcadas cicatrizes com calcinose (GROSS *et al.*, 2005; CERUNDOLO, 2009).

Fig. 22: Presença de comedos nos folículos apresentando finas paredes finas, atrofia epidérmica e atrofia folicular difusa.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

Outro achado histopatológico comum é a flebectasia, em que os vasos ficam dilatados e congestionados na derme superficial (fase macular), podendo se tornar proliferativos e a epiderme se estender e fechar parcialmente a lesão vascular, como se fosse encapsulada por uma colar epidérmico (estágio papular) (GROSS *et al.*, 2005; CERUNDOLO, 2009).

4 ALOPECIA X

4.1 Introdução

A alopecia X também é conhecida como dermatose responsiva ao hormônio do crescimento ou à castração, dermatoses relacionadas aos hormônios sexuais gonadais, alopecia responsiva à biópsia, hiperplasia adrenal congênita, dermatoses responsivas ao mitotano e à melatonina, displasia folicular das raças nórdicas, displasia folicular do Husky Siberiano e Malamute, dentre outras (CERUNDOLO *et al.*, 2008).

O termo “Alopecia X” é empregado para designar um conjunto de manifestações cutâneas em cães, tais como alopecia bilateral simétrica, não inflamatória e sem presença de prurido associado ou muito pouco, pelame sem brilho e que se desprende facilmente da pele, melanodermia e apresenta diferentes manifestações clínicas dependendo da modalidade terapêutica a que é submetido (PARADIS, 2003; GROSS *et al.*, 2005).

4.2 Etiopatogenia

Suspeita-se que haja uma predisposição genética que resulta em falha na produção hormonal ou em uma ação hormonal deficiente sobre o folículo piloso (FERRER, 2005; CERUNDOLO *et al.*, 2008). Algumas manifestações corroboram a hipótese de que ação deficiente da produção de hormônios sexuais pode ser responsável pela alopecia X, tais como o crescimento do pelo em cães após a castração ou tratamento com princípios ativos que afetam a produção de hormônios sexuais, e que diminuem os níveis de hormônios, especialmente a 17 hidroxiprogesterona, após o estímulo com ACTH em animais afetados. Mais recentemente, foi proposto que a alopecia X possa ser uma variante de HPD (FRANK *et al.*, 2006; CERUNDOLO *et al.*, 2008) HPD.

A manifestação apresenta certa predisposição racial em cães de raças nórdicas (Malamute do Alaska, Husky Siberiano, Lulu da Pomerânia, Chow Chow, Keeshound, Samoieda) e Caniches (FRANK *et al.*, 2004; FERRER, 2005; BREATHNACH, 2008), no entanto, pode surgir em qualquer raça. A alopecia X normalmente surge em animais adultos jovens, em média, entre 1 e 2 anos (NUTTAL *et al.*, 2009). Ocorre em machos e fêmeas, independentemente se o animal é ou não castrado (FRANK *et al.*, 2004; FERRER, 2005; BREATHNACH, 2008), no entanto, parece afetar mais machos não castrados (PARADIS, CERUNDOLO, 2003; CERUNDOLO *et al.*, 2008).

4.3 Exame clínico

Esta afecção caracteriza-se pela ausência de sinais sistêmicos, bem como pela parada no ciclo de pelos, alopecia endócrina progressiva, marcadamente bilateral e simétrica, não inflamatória com hiperpigmentação (FRANK *et al.*, 2006; NUTTAL *et al.*, 2009; OLIVEIRA, 2012). O seu desenvolvimento é inicialmente lento, apresentando somente a perda dos pelos primários (e retenção dos pelos secundários) principalmente nas zonas de maior fricção (à volta do pescoço, cauda, região dorso-caudal, períneo e zona caudal das coxas). Posteriormente a alopecia progride e o pelo destas regiões cai por completo; em alguns casos, os pelos primários do tronco também caem. A cabeça e as extremidades distais dos membros são preservadas (FRANK *et al.*, 2004; FERRER, 2005). Também pode-se observar repilamento nos locais onde são feitos raspados cutâneos, biópsia, trauma focal, queimaduras solares ou outros processos inflamatórios. Normalmente é uma condição não pruriginosa, a não ser que esteja acompanhada por uma infecção microbiana secundária ou seborreica, embora isso seja raro (BREATHNACH, 2008; CERUNDOLO *et al.*, 2008;

OLIVEIRA, 2012). A pele pode tornar-se hiperpigmentada (Fig.23), principalmente nas zonas alopécicas em alguns casos pode observar-se alteração na coloração do pelo (FERRER, 2005). Em geral, os cães afetados são saudáveis; todas as evidências disponíveis indicam que a alopecia X é apenas uma doença cosmética (FRANK *et al.*, 2004; BREATHNACH, 2008).

Fig 23: Cão, macho da raça Lulu da Pomerânia com Alopecia X. Apresenta destacada alopecia bilateral simétrica com hiperpigmentação. A cabeça e extremidades distal são poupadas.

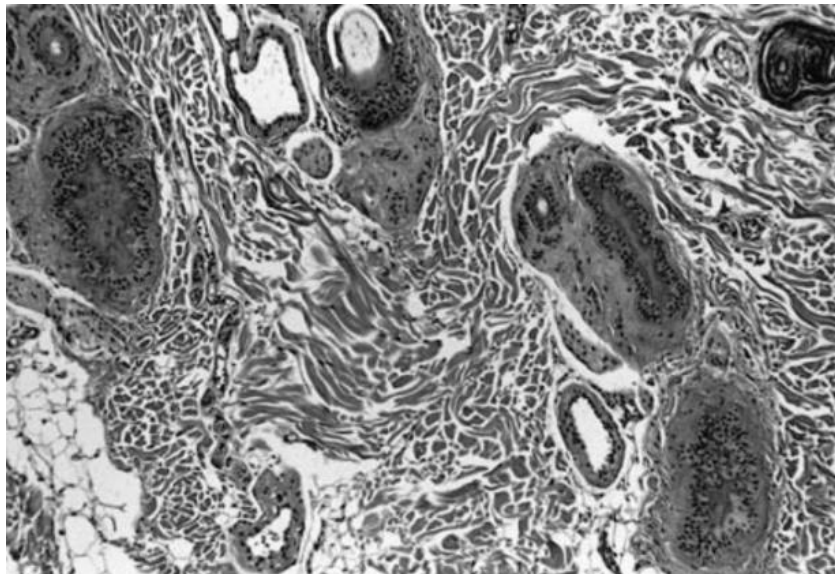


Fonte: GROSS, *et al.*, 2005.

4.4 Diagnóstico

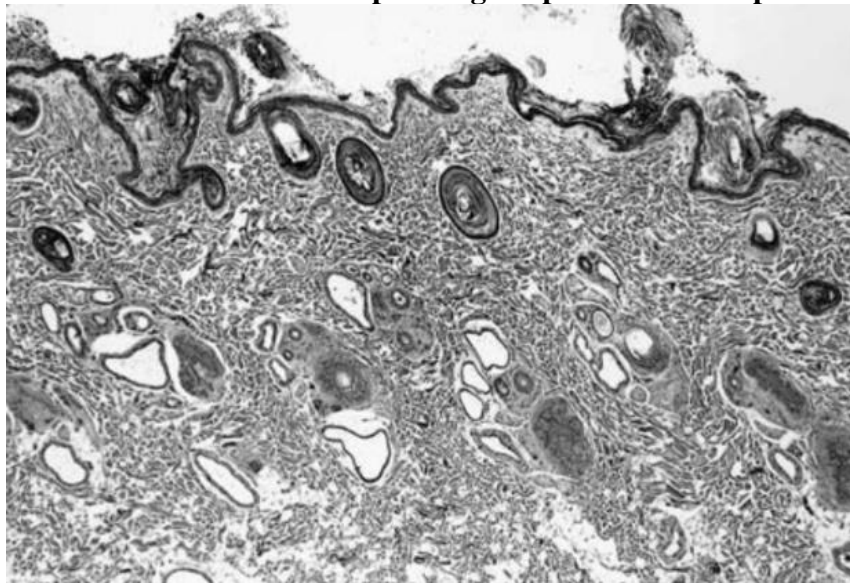
O diagnóstico da alopecia X se baseia em eliminar a possibilidade de outras doenças endócrinas que também causam alopecia (NELSON, 2015c). Os diagnósticos clínicos diferenciais devem incluir hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo e doença de pele associada a tumor de células de Sertoli, bem como a displasia folicular. As predileções da raça devem aumentar o índice de suspeita. Os testes de função endocrinológica, os perfis bioquímicos séricos, a história, o curso clínico da alopecia e histopatologia (Fig. 24 e 25) podem ser úteis na diferenciação entre essas doenças.

Fig. 24: Os folículos telógenos presos demonstram ceratina tricholemmal proeminente em um padrão parecido com pincel e estão desenvolvendo a aparência de folículos de chamas



Fonte: GROSS *et al.*, 2005

Fig. 25: A atrofia folicular difusa do tipo catágeno predomina. A epiderme é normal.



Fonte: GROSS *et al.*, 2005.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que as doenças endócrinas apresentam diversas alterações cutâneas em comum e por isso muitas vezes acabam sendo confundidas, contudo, existem diversos meios de diferenciá-las e chegar ao diagnóstico correto. Para isso, é fundamental que seja feito desde uma detalhada anamnese e um exame físico minucioso que possibilitem a associação das alterações sistêmicas características de cada doença, bem como solicitar um levantamento completo dos exames complementares de diagnóstico necessários, pois a conexão de todas as alterações encontradas nos diferentes exames é o que possibilita o médico veterinário dar um parecer final e determinar a conduta a ser seguida.

REFERÊNCIAS

- BEALE, K.M., *et al.* **Correlation of racing and reproductive performance in Greyhounds with response to thyroid function testing.** J Am Anim Hosp Assoc, v. 28, p.263, 1992.
- BEALE, K.M.; Dermatologic manifestations of hypothyroidism. In **Hypothyroidism: Diagnosis and Clinical Manifestations.** Daniels Pharmaceuticals, St. Petersburg, p.16, 1993.
- BLAXTER, A.C.; GRUFFYDD, T.J. Concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in the dog: diagnosis and management of eight cases. **Small Animal Practice**, Bristol, v.31, n.3, p.117- 22, mar.1990.
- BEHREND, E. N.; MELIAN, C. Hyperadrenocorticism in dogs. In: BEHREND E. N.; GUNN-MOORE, D.; CAMPBELL-WARD, M. **Clinical Endocrinology of Companion Animals.** Ames: Wiley-Blackwell, 2013. Cap. 5, p. 43-64.
- BEHREND, E. N.; MOORE, D. G.; WARD, M.C. **Clinical Endocrinology of Companion Animals.** Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010. 538pg.
- BOND, R. **Investigation of Symmetrical Alopecia in dogs.** In: Mooney, CT e Peterson, ME. Eds. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology.** 3^a ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association, 2004:57-64.
- BREYER, U.; REESE, S., DEEG C, *et al.* Diagnostische und prädiktive Wertigkeit von thyreoglobulinspezifischen Autoantikörpern (TgAAk) beim Hund. **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v.32, n. 4, p.207-13, 2004.
- BRETHNACH, R. **Unusual Endocrine Dermatoses in the Dog and Cat.** Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. IVIS. Dublin, Ireland. 2008.
- CASTILLO, V. Hipotiroidismo Canino. In: **Veterinary Focus.** Royal Canin. Boulogne, v.21, n.1, p. 2-8, set. 2011.
- CARDOSO, M.J.L.; MACHADO, L.H.A.; MELUSSI, M.; ZAMARIAN, T.P.; CARNIELLI, C.M.; JUNIOR, J.C.M.F. Dermatopatias em cães: revisão de 257 casos. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v.16, n.2, p.66 -74, 2011.
- CERUNDOLO, R. Hyperadrenocorticism. In: MECKLENBURG, L.; LINEK, M.; TOBIN, D.J. (2 ed.). **Hair Loss Disorders in Domestic Animals.** Ames: Wiley-Blackwell, 2009, cap.3, p. 132-41.
- CERUNDOLO, R.; BENSIGNOR, E.; GUAGUÈRE. Sex Hormone Dermatoses. In: GUAGUÈRE, E.; PRÉLAUD, P.; CRAIG, M. **A Practical Guide in Canine Dermatology.** Merial. Paris, 2008: p.363-371.
- CHASTAIN CB, MCNEEL SV, GRAHAM CL, *et al.* Congenital hypothyroidism in a dog due to an iodide organification defect, **Am J Vet Res**, v.44, n.7, p.1257-65, jul. 1983.

CHASTAIN, C.B., GANJAM, V.K. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

COSTA, G. M. *et al.* A clinical and diagnostic approach of a dog with hyperadrenocorticism and hypothyroidism related: case report. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v. 10, n. 4, p.772-780, out./dez. 2016.

CORTESE, L.; OLIVA G.; VERSTEGEN J, *et al.*: Hyperprolactinemia and galactorrhea associated with primary hypothyroidism in a bitch. **Journal of Small Animal Practice**, v.38, n.12, p.572-5, dec.1997.

CREDILLE, K.M.; SLATER, M.R.; MORIELLO, K.A. *et al.* The effects of thyroid hormones on the skin of Beagle dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Texas, v.15, n.6, p.539-46, nov./dec. 2001.

DAMINET, S. Canine hypothyroidism: Clinical Aspects. Progress in the diagnosis. Pitfalls in the diagnosis and treatment. In: **European Veterinary Conference**, Voorjaasdagem. Amsterdam, Netherlands. 2008.

DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Ed.). **Tratado de medicina interna: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016a. cap. 41, p. 575-592.

_____. Hipotireoidismo. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Ed.). **Tratado de medicina interna: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016b. cap. 40, p. 561-573.

DIXON, R. M. Canine Hypothyroidism. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology** (3th ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2004, cap.10, p.76 - 94.

DIXON, R.M. Recent developments in the diagnosis of canine hypothyroidism. **Practice**, Adelaide, v. 23, n.6, p.328-334, 2001.

DOERR, K.A. *et al.* Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. **Veterinary Dermatology**, Davis, v.24, n.3, p. 355 – 379, jun. 2013.

DOSHI, D. N.; BLYUMIN, M. L.; KIMBALL, A. B. Cutaneous manifestations of thyroid disease. **Clinics in Dermatology**, Philadelphia, v. 26, n.3,p. 283-287, may/jun. 2008.

DUNCAN, J.H.; HARVEY, C.B.; WILLIAMS, G.R. Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, London, v.213, n.1, p.1-11, dec. 2003.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Hypothyroidism and Hyperadrenocorticism. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th ed. Los Angeles: Elsevier Saunders, 2010.

FATJO, J.; STUB, C.; MANTECA, X. Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs. **Veterinary Record**, Barcelona, v.151, n.18, p.547- 8, nov. 2002.

FAVROT, C. **Alopecia in Dogs**. In: IX National Veterinary Internal Medicine Congress, Atalaya, Turkey. 2011.

FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. In: Medicina Interna Vetrinária – Doenças do Cão e do Gato. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap.154, p. 1539-1568.

FELDMAN, E.; NELSON, R. Hypothyroidism. In: FELDMAN, E.; NELSON, R, **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3th ed., Missouri: Saunders, 2004. Cap. 3, p.77-135.

FELDMAN, E.; NELSON, R. Hypothyroidism. In: FELDMAN, E.; NELSON, R., **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 4 ed. Missouri: Saunders, 2015. Cap.10, p.378-453.

FELDMAN, E. C, NELSON, R. W. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**, 3th ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co, 2004.

FELDMAN, E. C. Diagnosis of Hyperadrenocorticism (Cushing’s Syndrome) in dogs. Which tests are best? In: VII Congresso do Hospital Veterinário Montenegro. Santa Maria da Feira, Portugal. 2012.

FERGUSON, D. C. An internal medical perspective of hypothyroidism. In: Hypothyroidism: Diagnosis and Clinical Manifestations. **Daniels Pharmaceuticals**, St. Petersburg, 1993, p. 2.

FERGUSON, D. C. Testing for Hypothyroidism in Dogs. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, Illinois, v.37, n.4, p. 647-669, jul. 2007.

FERGUNSON, D.; PETERSON, M. Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v.53, p.1636 - 1640, 1992

FERRER, L. Non-endocrine Symmetric Alopecia in Dogs: Clinical Management. **North American Veterinary Conference. IVIS**. Orlando, jan.2005:

FRANK, L. A. Comparative, dermatology-canine endocrine dermatoses. **Clinics in Dermatology**, New York, v.24, n.4, p.317-325, jul./aug.2006.

FRANK, LA; HNILICA, K; OLIVER, JW. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. **Veterinary Dermatology**, Knoxville, v.15, n.5, p. 278-284.

FRANK, LA; DONNELL, RL; KANIA, SA. Oestrogen recetor evaluation in pomeranian dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) on melatonin supplementation. **Veterinary Dermatology**, v.17, n.4, p.252-258, aug. 2006.

GRECO, D.S. Hyperadrenocorticism Associated with Sex Steroid Excess. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, St. Louis, v.22, n.1, p.12-17, feb. 2007.

GRECO, D.S. Endocrine emergencies. Part II: Adrenal, thyroid, and parathyroid disorders. **Compend Contin Educ** v.19, p. 27, 1997.

GROSS, T.L., *et al*: **Veterinary Dermatopathology**, 2 ed, St. Louis: Mosby Year Book, 2005.

GROSS, T.L. *et al*. **Skin diseases of the Dog And Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2. Ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2005.

GUNARATNAM, P. The effect of thyroxine on hair growth on the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.27, p.17-29, jan.1986.

HILL, P. **Clinical Approach to Alopecia in Dogs – Will the Hair Grow Back?** The Royal school Of Veterinary Studies. The University of Edinburgh, Scotland. Published in IVIS with permission of the NAVC. 2005: 263-268.

HENIK, R. A.; DIXON, R. M. Intravenous administration of levothyroxine for treatment of suspected myxedema coma complicated by severe hypothermia in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Madison, v.216, n.5, p.713-7, mar. 2000.

HÉRIPRET, D. Hypothyroidism. In: GUAGUÉRE, E; PRÉLAUD, P; CRAIG, M. Eds. **A Practical Guide to Canine Dermatology**. Merial. Kaliantis, 2008a, p.351-359.

HÉRIPRET, D. Cushing Syndrome. In: GUAGUÉRE, E; PRÉLAUD, P; CRAIG, M. Eds. **A Practical Guide to Canine Dermatology**. Merial. Kaliantis, 2008b, p.337-347.

HERRTAGE, M.E. Canine Hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 3th. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2004. p.150-170.

HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. Canine hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 4th. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2012. Cap. 16, p.167-189.

JERICÓ, M. M. Dermatopatias hormonais. In: LARSSON, R. (Ed.) **Tratado de medicina interna: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016. p.560.

JOHNSON, C. *et al*: Effect of I-Induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. **J Vet Intern Med**. East Lansing, v.13, n.2, p. 104-110, mar-abr. 1999.

KEMPPAINEN, R. J.; CLARK, T. P. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Maryland Heights, v. 3, n. 24, p. 467- 476, may.1994.

MESSINGER, A.G. The control of hair growth: An overview. **Journal of Investigative Dermatology**, Sheffield, v.101, n.1, p.4S-9S, jul.1993.

MOONEY C. T.; SHIEL R. E. Canine hypothyroidism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 4th. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2012. Cap. 8, p. 63-85.

MOONEY, C.T.; SHIEL, R.E.; DIXON, A.M.; Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. **Journal of Small Animal Practice**, Glasgow, v.49, n. 49, p.11-16, jan.2008.

MILLER, G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT, D.W. *et al.* **Muller & Kirk's Small animal dermatology**. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 780-885.

MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. **Muller & Kirk's Small animal dermatology**. 7th ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2013.

MÜNTENER, T. *et al.* Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. **Veterinary Dermatology**, United Kingdom, v. 23, n.3, p. 206-244, jun. 2012.

NELSON, R. W. Distúrbios da Glândula Tireoide. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) **Medicina Interna de Pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. Cap. 51, p. 740-776.

_____. Doenças da Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) **Medicina Interna de Pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015b. Cap. 53, p. 824-862.

_____. Distúrbios do Hipotálamo e da Glândula Hipófise. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) **Medicina Interna de Pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015c. Cap. 49, p. 713-730.

NICHOLS R. Concurrent illness and complications associated with canine hyperadrenocorticism. **Semin Vet Med Surg (Small Anim)**; v.9, p.132- 6, 1994.

NUTTAL, T; HARVEY, RG.; MCKUVER, PS. A colour Handbook of Skin Diseases of the Dog and cat. 2^a ed. Manson publishing Londres. 2009.

OLIVEIRA, AM. Manifestações cutâneas de doenças endócrinas. In: VII Congresso do Hospital veterinário Montenegro. Santa Maria da Feira, Portugal. 2012:1-4

PANCIERA, D.L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). **J Am Vet Med Assoc**; 204:761- 7, 1994.

PANCIERA, D.L. Canine hypothyroidism. Part I. Clinical findings and control of thyroid hormone secretion and metabolism. **Compend Contin Educ**, v.12, p.689, 1990.

PARADIS, M. E CERUNDOLO, R. An Approach to Symmetrical Alopecia in the Dog. In: FOSTER, A; FOIL, C. Eds. **BSAVA Manual of Small Animal Dermatology**. 2^a ed. British Small Animal Veterinary Association. Barcelona, 2003, p.83-90.

PARADIS, M. Canine Alopecia: hormonal or not? Part 2 – Hormonal responsive alopecias and others. In: **Proceedings of the Fifth World Congress of Veterinary Dermatology**. Viena, 2004. p. 166-172.

PHILLIPS, D.E.; HARKIN, K.R.: Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc*, v.39, p.133, 2003.

RAMSEY, I.; RISTIC, J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. In: **Practice**, v.29. 2007, p. 446-454.

ROSYCHUK, R.A.W. Dermatologic manifestations of canine hypothyroidism and the usefulness of dermatopathology in establishing a diagnosis. **Canine Pract**, v.22, p.25, 1997.

ROSSMEISL, J.H. Resistance of the peripheral nervous system to the effects of chronic canine hypothyroidism. **J Vet Intern Med**, Blacksburg, v.24, n.4, p.875-81, jul./aug. 2010.

RUDAS, P.; BARTHA, T.; TOTH, J. *et al*: Impaired local deiodination of thyroxine to triiodothyronine in dogs with symmetrical truncal alopecia. **Vet Res Commun** v.18, p.175, 1994

SAFER, J.D.; CRAWFORD, T.M.; HOLICK, M.F. A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. **Endocrinology**, v.145, p.2347, 2004.

SAFER, J.D.; CRAWFORD, T.M.; HOLICK, M.F. Topical thyroid hormone accelerates wound healing in mice. **Endocrinology**, v.146, p.4425, 2005.

SCARAMPELLA, F. Alopecia Endócrina no Cão. **Veterinary Focus**, Boulogne, v.21, n.1, p. 40 - 46, 2011.

SCOTT, D.W. Cutaneous phlebectasias in Cushingoid dogs. **J Am Anim Hosp Assoc** v.21, p.351-4, 1985.

SCOTT, D.W. Histopathologic findings in the endocrine skin disorders of the dog. **J Am Anim Hosp Assoc**. v.18, p.73, 1982.

SCOTT, D.W.; MILLER, D.H.; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk - Small animal dermatology**. 6thed. Philadelphia: Saunders, 2001.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.37, p. 709-722, 2007

SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; GUPTILL-YORAN, L. Hipotireoidismo. In: *Medicina Interna Vetrinária – Doenças do Cão e do Gato*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap.151, p. 1496-1505.

SCOTT, D.W.; MILLER, D.H.; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk- Small animal dermatology**. 6thed. Philadelphia: Saunders, 2001.

SCOTT, D.W.; PARADIS, M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.31, n.12, p.830-835, 1990.

SIEBER, N.S. *et al.* Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hypercortisolism in dogs. **The Veterinary record**, v.162, 2008a.

SNYDER PJ. The pituitary in hypothyroidism. In: BRAVERMAN, L.E., UTIGER, R.D., **The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins A, Wolter Kluwer Company, 2000; p.811-814.

SMITH, T.J.; HORWITZ, A.L.; REFETOFF, S. The effect of thyroid hormone on glycosaminoglycan accumulation in human skin fibroblasts. **Endocrinology** v.108, p.2397, 1981.

TEXEIRA, A.S. *et al.* Estudo retrospectivo das dermatopatias mais prevalentes em cães e gatos na cidade de Rio Verde - GO, Brasil. **V Jornada e IV Mostra Científica da Faculdade de Medicina Veterinária**, 24 e 25 de novembro de 2009.