

# SÍNDROME HEPATOCUTÂNEA EM CÃES: revisão de literatura

## *Hepatocutaneous syndrome in dogs: literature review*

Alana Marques dos Santos<sup>1\*</sup> ; Paulo Sergio Salzo<sup>2</sup>

\***Autor Correspondente:** Alana Marques dos Santos. Rua São José, 26, Vila Boa Vista, São Bernardo do Campo, SP, Brasil. CEP: 09785-100.  
E-mail: alanasantos4082@gmail.com

**Como citar:** SANTOS, A. M.; SALZO, P. S. Síndrome hepatocutânea em cães: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 21, e38466, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v21.38466>.

**Cite as:** SANTOS, A. M.; SALZO, P. S. Hepatocutaneous syndrome in dogs: literature review. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 21, e38466, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v21.38466>.

### Resumo

A síndrome hepatocutânea (SHC), também conhecida por eritema necrolítico migratório (ENM), necrose epidérmica metabólica (NEM) e ainda dermatite necrolítica superficial (DNS), é uma doença rara, geralmente, relacionada a um tumor hepático ou pancreático, disfunção hepática ou má absorção de nutrientes, devido a algum acometimento gastrointestinal. As lesões dermatológicas características se apresentam hiperqueratóticas, eritematosas e crostosas em região de coxins plantares, plano nasal, região periorbital e perianal, junções mucocutâneas e em pontos de pressão. O diagnóstico se dá por meio de uma abordagem multimodal, que inclui análise bioquímica sérica, mensuração de aminoácidos, alterações hepáticas na ultrassonografia e histopatologia, contribuindo para uma análise mais assertiva. O diagnóstico diferencial deve ser realizado para outras dermatopatias, tais como demodicose, dermatofitose, foliculite bacteriana, necrólise epidérmica tóxica, lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo foliáceo e dermatite por contato. O tratamento é paliativo, valendo-se da administração parenteral de aminoácidos, suplementação com zinco, ácidos graxos ômega-3, bem como analgésicos e antibióticos caso haja uma infecção secundária, no intuito de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente.

**Palavras-chave:** Eritema Necrolítico Migratório. Dermatologia. Aminoácidos.

### Abstract

Hepatocutaneous syndrome (HCS), also known as necrolytic migratory erythema (NEM), metabolic epidermal necrosis (MEN) and superficial necrolytic dermatitis (SDN); It is a rare disease

1 Discente, Universidade São Judas Tadeu, Curso de Medicina Veterinária, São Paulo, SP, Brasil

2 Prof. Msc., mestre em Clínica Médica, docente, Universidade São Judas Tadeu, Departamento de Clínica Médica, São Paulo, SP, Brasil



usually related to a liver or pancreatic tumor, liver dysfunction or malabsorption of nutrients due to some gastrointestinal involvement. The characteristic dermatological lesions are hyperkeratotic, erythematous and crusted in the region of the foot pads, nasal plane, periorbital and perianal region, mucocutaneous junctions and pressure points. The diagnosis is made through a multimodal approach that includes serum biochemical analysis, measurement of amino acids, liver changes on ultrasound and histopathology, contributing to a more assertive diagnosis. The differential diagnosis should be made for other dermatopathies, such as demodicosis, dermatophytosis, bacterial folliculitis, toxic epidermal necrolysis, systemic lupus erythematosus, pemphigus foliaceus and contact dermatitis. The treatment is palliative, using parenteral administration of amino acids, supplementation with zinc, fatty acids, omega-3, as well as analgesics and antibiotics if there is a secondary infection, in order to improve the quality of life and increase the patient's survival.

**Keywords:** Migratory Necrolytic Erythema. Dermatology. Amino Acids.

## Introdução

A síndrome hepatocutânea (SHC) é uma doença rara, geralmente, relacionada a uma neoplasia hepática ou pancreática, disfunção hepática ou má absorção de nutrientes devido a algum acometimento gastrointestinal (DOERR, 2022). Tal doença, relacionada a neoplasias acometendo estes órgãos, foi relatada, pela primeira vez, em humanos, em 1942, e foi denominada como eritema necrolítico migratório (ENM) (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019; OLIVEIRA, 2020).

Em seres humanos, o quadro cutâneo é considerado um marcador cutâneo para neoplasias em ilhotas pancreáticas produtoras de glucagon (glucagonoma) (OLIVEIRA, 2020). No entanto, apenas uma pequena proporção de animais com lesões características de dermatite necrolítica superficial (DNS) possuem glucagonoma; sendo a maioria com acometimento hepático (CAMPBELL, 2017; OLIVEIRA, 2020). Essas circunstâncias geram hiperglucagonemia e hipoaminocidemia, que desencadeiam degeneração nos queratinócitos (DOERR, 2022).

O tratamento abrange o manejo da doença sistêmica subjacente, terapia de suporte e terapia para infecções secundárias (DOERR, 2022), assim, é importante o amplo oferecimento de aminoácidos, pois a doença está associada à deficiência destes; a suplementação com zinco e ácidos graxos bem como uma dieta rica em proteínas, buscando melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência do paciente (WATSON, 2017).

O presente trabalho tem como objetivo uma revisão de literatura sobre como a nutrição pode auxiliar na terapia de uma dermatose em cães, bem como mencionar a pele como importante marcador de doenças internas.

## Desenvolvimento

A SHC é uma hepatopatia incomum em que as lesões cutâneas aparecem em conjunto com a doença hepática, considerada secundária a uma doença metabólica subjacente, levando a uma deficiência de aminoácidos (WATSON, 2017), embora a patogênese exata ainda necessite ser esclarecida (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019). A hipoaminocidemia resulta em uma degeneração dos queratinócitos (DOERR, 2022; OLIVEIRA, 2020) como resultado da falta de nutrientes adequados para manter uma epiderme saudável.

As lesões aparecem em conjunto com a hepatopatia, mas também podem indicar esta disfunção hepática ou pancreática (MCEWEN, 1994), assim como é percebido em seres humanos (DOERR, 2022).

Nos seres humanos, considera-se que as lesões de ENM sejam resultado dos efeitos catabólicos do glucagon, gerando hipoaminocidemia (BYRNE, 1999).

Embora esta síndrome em cães tenha como causa frequente uma disfunção hepática, existem alguns casos que nenhum problema subjacente exato possa ser encontrado (DOERR, 2022).

## Apresentação clínica

Os pacientes são, particularmente, mais velhos, de aproximadamente 4 a 16 anos, com uma variação de 1 ano (BYRNE, 1999; OLIVEIRA, 2020; WATSON, 2017). Embora não haja predisposição de gênero, estudos demonstram que machos representam a maioria dos casos (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019; BYRNE, 1999; OLIVEIRA, 2020; WATSON, 2017).

Os animais afetados, geralmente, apresentam lesões hiperqueratóticas, eritematosas e crostosas em região de coxins plantares (Figura 1), plano nasal, região periorbital (Figura 2) e perianal, junções mucocutâneas (Figura 3) e em pontos de pressão (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019; BACH; GLASSER, 2013; BYRNE, 1999; DOERR, 2022; MCEWEN, 1994; NAM *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2020; WATSON, 2017); crostas melicéricas e/ou hemorrágicas, espessas e firmemente aderidas em cima de uma base eritematosa, é um achado bastante característico (OLIVEIRA, 2020). As erosões também podem ser vistas em cavidade oral, sendo este um dos motivos da diminuição do apetite (DOERR, 2022). As lesões comumente desenvolvem fissuras (WATSON, 2017; OLIVEIRA, 2020) e o animal pode claudicar, devido às lesões dolorosas nos coxins e/ou infecção secundária (DOERR, 2022; NAM *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2020). O paciente também pode apresentar sintomas sistêmicos, tais como letargia, poliúria, polidipsia e inapetência (DOERR, 2022; OLIVEIRA, 2020).

**Figura 1** - Crostas hiperqueratóticas em região de coxim palmar



Fonte: Salzo (2018).

**Figura 2** - Crostas hiperqueratóticas periorbital, região de plano nasal e lesões ulcerativas faciais



Fonte: cedido gentilmente por Larsson (1993).

**Figura 3** - Crostas hiperqueratóticas perilabiais e alopecia em região periorbital



Fonte: Salzo (2018).

A ENM é percebida em, aproximadamente, 70 a 90% dos pacientes humanos diagnosticados com glucagonoma (LI *et al.*, 2022). As lesões características da ENM se apresentam eritematosas e pruriginosas, seguidas de necrose e crostas no centro da lesão, com aparecimento de bolhas que progridem para ulceração, crostas e descamação, e que cicatrizam com hiperpigmentação (HE *et al.*, 2021), em geral, de forma disseminada, principalmente, em tronco, região do tórax, extremidades e períneo (LI *et al.*, 2022).

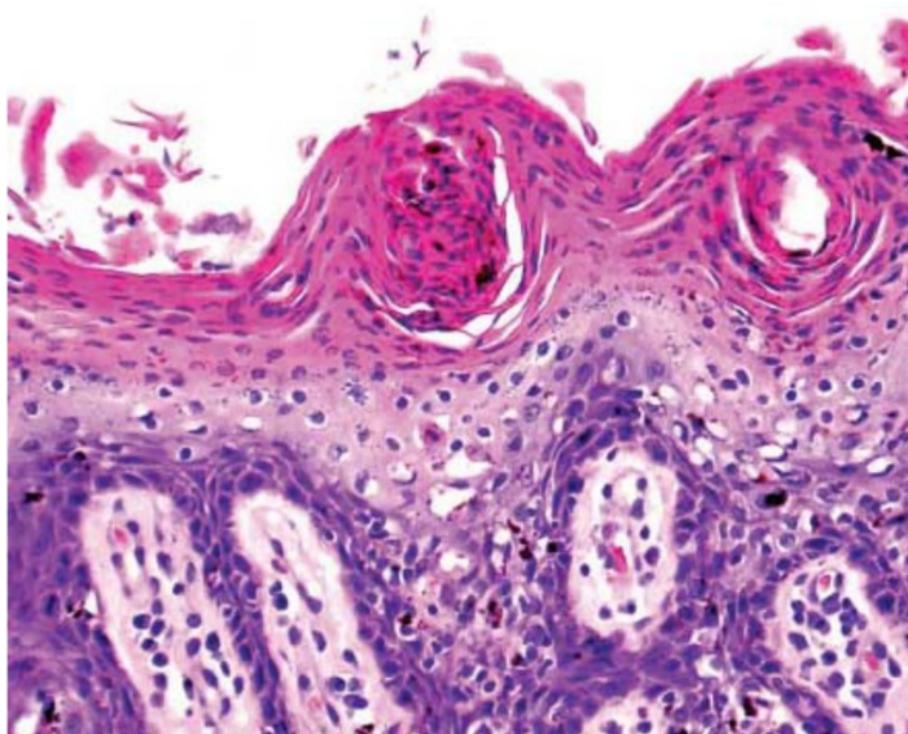
## Diagnóstico

O diagnóstico precoce é essencial e através de uma abordagem diagnóstica multimodal por meio da análise de sangue, mensuração de aminoácidos, alterações hepáticas na ultrassonografia e histopatologia, em conjunto corroboram para um diagnóstico mais assertivo (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019).

Em relação às lesões, outros diagnósticos diferenciais devem ser descartados antes de cogitar a SHC, tais como: demodicose, dermatofitose, foliculite bacteriana, necrólise epidérmica tóxica, lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo foliáceo e dermatite por contato; através de um correto exame físico, exames laboratoriais e achados histopatológicos (BYRNE, 1999; OLIVEIRA, 2020).

As biópsias de pele expõem uma hiperqueratose com edema e hiperplasia da epiderme, que coradas com hematoxilina e eosina, possuem uma aparência de “vermelho, branco e azul” (Figura 4) (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019; BYRNE, 1999; NAM *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2020; WATSON, 2017). O vermelho representa a hiperqueratose, o branco revela a vacuolização/edema dos queratinócitos e o azul evidencia a hiperplasia da epiderme (DOERR, 2022; OLIVEIRA, 2020).

**Figura 4** - Síndrome Hepatocutânea. Coloração por hematoxilina e eosina. Lesões com característico padrão “vermelho, branco e azul”, que correspondem a uma camada de hiperqueratose (vermelho), vacuolização/edema dos queratinócitos (branco) e hiperplasia da epiderme (azul)



Fonte: Barros (2016).

No exame bioquímico, taxas elevadas de FA e ALT são frequentes (OLIVEIRA, 2020). A mensuração de aminoácidos pode ser requerida, pois pode haver uma redução dos aminoácidos em até 80% (DOERR, 2022). Os animais também podem desenvolver diabetes mellitus (DM) (BYRNE, 1999; WATSON, 2017), sendo visto em 25 e 40% dos casos, em uma fase mais tardia da doença; em seres humanos, é suposto que a DM se desenvolva em resposta à resistência à insulina, ocasionada pela alta concentração de glucagon. Em animais com concentrações normais de glucagon, a causa da DM não está elucidada (WATSON, 2017).

A ultrassonografia demonstra uma aparência peculiar de “queijo suíço” ou “favo de mel” (DOERR, 2022; WATSON, 2017), que, comumente, mas nem sempre, está relacionado à SHC, podendo ser identificado, também, neoplasias hepáticas e pancreáticas (DOERR, 2022). Existe a possibilidade de que alguns animais diagnosticados com SHC pautadas nos achados dermatológicos e alterações nas enzimas hepáticas possam ter uma neoplasia secretora de glucagon, sendo detectado apenas com celiotomia ou necropsia (BYRNE, 1999).

## Tratamento

O tratamento mais eficaz para a SHC é a administração parenteral de aminoácidos (BACH; GLASSER, 2013; BYRNE, 1999; JAFFEY *et al.*, 2020; LOFTUS *et al.*, 2022; NAM *et al.*, 2017). O tratamento de suporte deve incluir a suplementação com zinco, ácidos graxos ômega-3, bem como analgésicos e antibióticos, caso haja uma infecção secundária (BACH; GLASSER, 2013; DOERR, 2022; JAFFEY *et al.*, 2020; LOFTUS *et al.*, 2022; NAM *et al.*, 2017; WATSON, 2017). A administração parenteral é a escolhida, pois esta impede que haja metabolização de primeira passagem (DOERR, 2022; JAFFEY *et al.*, 2020). Solução de aminoácidos 10%, aproximadamente 25ml/Kg (ALMENDROS; SANDY; KIRBERGER, 2019; OLIVEIRA, 2020). Este tratamento, tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do animal e aumentar sua sobrevida, atenuando as lesões cutâneas e solucionando a hepatopatia subjacente (NAM *et al.*, 2017); uma vez que a deficiência de aminoácidos resulta em baixas quantidades de nutrientes requeridos pela epiderme para se manter saudável (MCEWEN, 1994), levando a degeneração dos queratinócitos (DOERR, 2022).

O suporte nutricional deve ser realizado com a introdução de uma dieta contendo proteínas de alta qualidade. Importante ressaltar que não deve ser parte do manejo de animais com encefalopatia hepática (BYRNE, 1999; JAFFEY *et al.*, 2020). Se o animal apresentar um glucagonoma, a cirurgia pode ser realizada e com grandes chances de cura se não houver metástase (CAMPBELL, 2017; DOERR, 2022).

Há relatos da administração de infusão de lipídeos juntamente com os aminoácidos, tendo sido benéfico para o paciente em questão, possivelmente, relacionado ao fato de que as infusões são abundantes em ácido linoleico, participante integral na síntese de ceramida da pele, sendo esta importante para a adesão dentro dos queratinócitos (BACH; GLASSER, 2013).

Em seres humanos, o tratamento envolve a retirada da neoplasia e controle dos níveis de glucagon, utilizando-se de análogos da somatostatina, assim como a suplementação com aminoácidos, zinco, ácidos graxos essenciais tem êxito no controle das lesões cutâneas (LEE; JANG, 2019; HE *et al.*, 2021). Muitas vezes, o tratamento cirúrgico não é viável, pois cerca de 50% dos pacientes já apresentam metástases hepáticas (HE *et al.*, 2021).

O prognóstico da SHC depende da doença de base; caso a doença hepática esteja em estágio terminal e a neoplasia seja irressecável, o prognóstico é ruim (DOERR, 2022), tendo os pacientes uma média de 3 a 6 meses de vida (DOERR, 2022; NAM *et al.*, 2017; WATSON, 2017), mas, em casos particulares, animais que realizam este tratamento podem ter uma sobrevida de 12 meses ou mais após o diagnóstico (BACH; GLASSER, 2013; NAM *et al.*, 2017). Alguns com leves alterações hepáticas, podem viver por muito tempo com suplementação nutricional e tratamento de suporte (DOERR, 2022).

## Considerações finais

Este trabalho analisou a síndrome hepatocutânea, uma doença rara que acomete cães e gatos, tendo sido relacionada com hepatopatia na Medicina Veterinária e com tumor das ilhotas pancreáticas (glucagonoma) em Medicina Humana.

O diagnóstico precoce é fundamental para um melhor tratamento, visto que pacientes com quadros leves podem viver por muito tempo com a suplementação nutricional e o tratamento de suporte, bem como uma abordagem diagnóstica diversa, buscando, primeiramente, a exclusão de outras dermatopatias, a partir do momento que estas são descartadas e os achados dermatológicos se apresentam congruentes com a SHC, demais exames devem ser solicitados.

Com um prognóstico desfavorável em sua maioria, o tratamento busca melhorar a qualidade de vida do paciente e aumentar sua sobrevivência e, assim como o diagnóstico, este se faz por meio de uma ampla abordagem e tem sido benéfico. Relatos de animais submetidos a infusões de aminoácidos e suporte nutricional excederam o tempo de sobrevivência, sendo uma boa alternativa para pacientes que são acometidos pela SHC. &

## Referências

ALMENDROS, A.; SANDY, J. R.; KIRBERGER, R. M. Hepatocutaneous syndrome in a Maltese, diagnosis, treatment and the value of CT in the diagnosis. **Veterinary Record Case Reports**, v. 7, n. 4, e000918, Dec. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2019-000918>.

BACH, J. F.; GLASSER, S. A. A case of necrolytic migratory erythema managed for 24 months with intravenous amino acid and lipid infusions. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 54, n. 9, p. 873-875, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743574/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BARROS, L. S. C. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: SANTOS, L. R.; ALESSI, C. A. **Patologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 308-459.

BYRNE, K. P. Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 6, p. 1337-1355, Nov. 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50131-9](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50131-9).

CAMPBELL, K. L. Dermatologic manifestations of systemic disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. p. 392-394.

DOERR, K. Endocrine and metabolic diseases with dermatologic manifestations. In: **Diagnostics and therapy in Veterinary Dermatology**. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2022. p. 135-136.

HE, S. *et al.* Glucagonoma syndrome with atypical necrolytic migratory erythema. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 87, n. 1, p. 49-53, Feb. 2021. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijdv.ijdv1\\_588\\_18](https://doi.org/10.4103/ijdv.ijdv1_588_18).

JAFFEY, J. A. *et al.* Successful long-term management of canine superficial necrolytic dermatitis with amino acid infusions and nutritionally balanced home-made diet modification. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 28, Jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00028>.

LEE, H. J.; JANG, Y. H. Necrolytic migratory erythema. **Canadian Medical Association Journal**, v. 191, n. 10, e286, Mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180913>.

LI, W. *et al.* Necrolytic migratory erythema is an important visual cutaneous clue of glucagonoma. **Scientific Reports**, v. 12, p. 9053, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12882-2>.

LOFTUS, J. P. *et al.* Treatment and outcomes of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 1, p. 106-115, Jan./Feb. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.16323>.

MCEWEN, B. J. Superficial necrolytic dermatitis (hepatocutaneous syndrome) in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 35, n. 1, p. 53-54, Jan. 1994.

NAM, A. *et al.* Long-term management with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and conventional treatment in a dog with hepatocutaneous syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 5, p. 1514-1519, Sept./Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.14798>.

OLIVEIRA, D. C. Dermatoses relativas às hepatopatias. *In*: LARSSON, E. C.; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Paulo: Interbook Editorial, 2020. p. 711-721.

WATSON, P. J. Metabolic diseases of the liver. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2017. p. 4043-4044.

Recebido: 15 de maio de 2023. Aprovado: 12 de setembro de 2023.