

Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública

Rev. Ciên. Vet. Saúde Públ., v. 1, n. 2, p. 125-134, 2014

Síndrome uveodermatológica canina: Revisão de Literatura

(Canine uveodermatologic syndrome: a review)

FONSECA-ALVES, C.E.^{1*}, LAUFER-AMORIM, R.¹, DE MOURA, V.M.B.D.²

1- Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, UNESP, Botucatu-SP.

2. Docente do Setor de Patologia Veterinária, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO.

* Endereço para correspondência principal: Distrito de Rubião Jr. s/n, Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ-UNESP, Botucatu. CEP: 18.618-970. Botucatu – São Paulo, Brasil. Email: carloseduardofa@hotmail.com

Artigo enviado em 06/04/2013, aceito para publicação em 15/03/2014.

RESUMO

A síndrome uveodermatológica (SUD) é um distúrbio autoimune caracterizado por lesões cutâneas associadas à uveíte, sendo descrito em humanos e cães domésticos. A etiologia está relacionada à resposta autoimune mediada por linfócitos T contra melanócitos e proteínas formadoras de melanina associam-se à fisiopatologia da afecção. Quando diagnosticada tardiamente, pode resultar em cegueira permanente. Para fins diagnósticos são considerados os sinais clínicos associados aos achados histopatológicos das lesões cutâneas. Após o diagnóstico definitivo deve-se instituir protocolo terapêutico adequado para controlar a doença. Dentre as opções disponíveis destacam-se a administração tópica, oral ou intravenosa de corticosteroides, ciclosporina, antimetabólitos e agentes alquilantes. O prognóstico da função visual depende do tempo desde o diagnóstico e início do tratamento imunossupressor, no entanto, a maioria dos animais perde a visão devido ao diagnóstico tardio. As lesões dermatológicas tendem a persistir, podendo ser permanentes. Alguns pacientes necessitam de terapia sistêmica durante anos, sendo esse controle dependente da complacência do proprietário. O objetivo deste artigo de revisão é apresentar aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos da síndrome uveodermatológica canina.

PALAVRAS-CHAVE: doença autoimune, cães, linfócito T, melanócitos.

ABSTRACT

Uveodermatologic syndrome is an autoimmune disorder characterized by skin lesions and uveitis that has been described in humans and dogs. The etiology is associated with autoimmune response mediated by T lymphocytes against melanocytes and melanin forming proteins are associated with the pathophysiology of the disease. When diagnosed late, can result in permanent blindness. For diagnostic purposes are considered clinical signs and histopathological findings of the skin lesions. After final diagnosis should be instituted appropriate therapeutic protocol to disease control. Among the options available include whether topical, oral or intravenous corticosteroids, cyclosporine, antimetabolites and alkylating agents administration. The prognosis of visual function depends on the time since diagnosis and initiation require systemic therapy for years. The aim of this review article is to present clinical, histopathological and therapeutic aspects of canine uveodermatologic syndrome. of immunosuppressive treatment. However, most animals lose vision due to late diagnosis. The skin lesions tend to persist and may be permanent. Some patients require systemic therapy for years, and this dependent control of owner compliance. The aim of this review article is to present clinical, histopathological and therapeutic aspects of canine uveodermatológica syndrome.

KEY-WORDS: autoimmune disease, dog, T lymphocyte, melanocytes.

INTRODUÇÃO

A síndrome uveodermatológica (SUD) em cães constitui distúrbio autoimune caracterizado por alterações oftalmológicas, dermatológicas e, em menor frequência, neurológicas, sendo comumente relatada em cães da raça Akita (GODOY et al.,

2003). Na espécie humana é referida como síndrome Vogt-Koyanagi-Harada (SVKH), ocorrendo panuveíte bilateral granulomatosa associada a distúrbios neurológicos, auditivos e cutâneos (VERCELLI et al., 2008). A etiologia é relacionada com a resposta autoimune mediada por

linfócitos T contra melanócitos e proteínas formadoras de melanina relacionam-se a fisiopatogenia da SUD (MATIELLO et al., 2004).

A SUD foi descrita primeiramente no Japão, em 1977, em dois cães da raça Akita (ASAKURA et al., 1977). Trata-se de uma síndrome incomum, cujo diagnóstico definitivo é firmado a partir da avaliação clínica detalhada e realização de exames específicos, incluindo testes de função ocular e avaliação histopatológica da pele. O exame histopatológico é essencial para o diagnóstico devido a inúmeras semelhanças com outras enfermidades no que se refere ao padrão de lesão, dentre as quais destacam-se o lúpus eritematoso e a leishmaniose (MATIELLO et al., 2004; LAUS et al. 2004). Devido ao caráter autoimune da afecção, a terapia fundamenta-se na administração de corticosteroides tópicos e sistêmicos, além de outros agentes imunossupressores como a prednisona e a ciclosporina, que auxiliam no controle dos sinais clínicos, principalmente os relacionados a inflamação ocular (WALTON, 2008).

O objetivo deste artigo de revisão é descrever as características clínicas, histopatológicas e terapêuticas da síndrome uveodermatológica canina.

REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia e Etiologia

Desde o primeiro relato em cães no Japão (ASAKURA et al., 1977), outros casos foram descritos no Canadá, Japão, Estados Unidos, França, Reino Unido (HERRERA e DUCHENE, 1998; TRBOLOVA et al., 2003; WALTON, 2000), Brasil (LAUS et al. 2004) e Eslováquia (HERRERA e DUCHENE, 1998). Cães de raça pura são mais susceptíveis à doença, sendo os da raça Akita mais predispostos (MAGGIO e PARRY, 2007).

A elevada incidência em cães da raça Akita ocorre pela influência de fatores genéticos ou hereditários (WALTON, 2000; HERRERA e DUCHENE, 1998), sugerindo que enfermidades raciais em animais puros podem ter definido marcadores genéticos nos cães acometidos pela síndrome (ANGLES et al., 2005).

Em seres humanos, a enfermidade foi descrita por Vogot, em 1906, Koyanagi, em 1929, e Harada, em 1926. É uma afecção de origem autoimune caracterizada pela produção de anticorpos contra porções hidrossolúveis da tirosinase, uma proteína melanocítica intracelular (MOTA e SANTOS, 2010, YAMAKI et al., 2000). Outra proteína importante no desenvolvimento da autoimunidade é a G-361, uma proteína de 75 KDa, obtida da cultura de melanócitos humanos (ANGLES et al., 2005). Além disso, em humanos há predisposição genética associada ao antígeno de leucócitos humanos (ALH) (READ et al., 2011a).

Em humanos a doença é considerada rara, no entanto, em alguns grupos étnicos há maior prevalência (READ et al., 2011a). As populações susceptíveis incluem indianos, hispânicos e asiáticos do leste e sudeste do continente. Em africanos a síndrome apresenta baixa prevalência, sugerindo que a pigmentação acentuada isoladamente não é o principal fator etiológico (MOTA e SANTOS, 2010).

Na população canina, o único indício de envolvimento genético é o maior acometimento de cães da raça Akita (BLACKWOOD et al., 2011). No entanto, nenhum estudo veterinário identificou genes ou mesmo proteínas imunogênicas que poderiam estar associadas a uma raça específica (HORIKAWA et al., 2013). Esse fato pode se relacionar a pequena quantidade de casos diagnosticados na rotina veterinária, ou mesmo a dificuldade de identificar o parentesco entre os

animais e assim propor uma predisposição hereditária (BLACKWOOD et al., 2011).

Aspectos Imunológicos

Os linfócitos B são células encontradas na camada cortical dos linfonodos, na zona marginal do baço, na medula óssea e nas placas de peyer no intestino, enquanto pequena quantidade circula no sangue (YAMAKI et al., 2000; BOUCHENAKI e HERBERT, 2001). Quando um antígeno se liga aos receptores dos linfócitos B, por meio do complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC II) e sob coestimulação apropriada, a célula responde formando anticorpos (Figura 1), enquanto as células T expressam MCH de classe I e são responsáveis pela resposta celular citotóxica (TIZARD, 2002). As células T CD8⁺ quando ativadas deixam os órgãos linfoides à procura de células infectadas por agentes agressores, assim, quando reconhece o antígeno endógeno, a apoptose é desencadeada (TIZARD, 2002).

A apoptose é o processo fisiológico não aleatório, necessário à função corpórea, pois compreende mecanismo celular responsável por eliminar células velhas, danificadas ou anormais, podendo interferir na função dos tecidos normais

(ANGLES et al., 2005; YAMAKI et al., 2000). Após o processo apoptótico, células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) fagocitam as células após apoptose e apresentam em sua superfície antígenos proteicos através do MHC-II (YAMAKI et al., 2000). Os linfócitos B são sensibilizados e identificam esses antígenos proteicos como próprios e não desencadeiam um processo autoimune (TIZARD, 2002).

Na SUD, os linfócitos B reconhecem as porções solúveis dos melanócitos senescentes que entraram em apoptose e foram fagocitados por macrófagos e células dendríticas, o que desencadeia a produção de autoanticorpos (YAMAKI et al., 2000). Dentre as proteínas associadas a esse processo destaca-se a tirosinase, uma enzima relacionada ao desenvolvimento dos melanócitos (MOORTHY et al., 1994; TIZARD, 2002). Pesquisas em seres humanos demonstram que a tirosinase pertence a uma família de proteínas que induzem a SVKH, pois linfócitos circulantes apresentam-se reativos a proteínas que sofreram ação da tirosinase (MOORTHY et al., 1994).

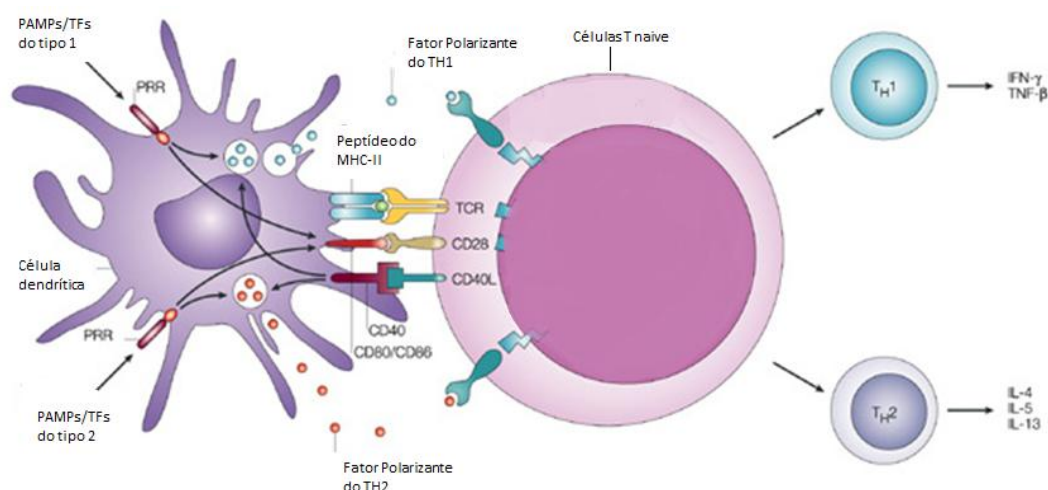


Figura 1. Apresentação de antígeno pela célula dendrítica ao linfócito T. Nesse processo o complexo formado pelo MHC-II associado ao antígeno da célula dendrítica e a molécula de TCR do linfócito T formam um complexo de apresentação de antígeno que vai estimular a produção de interleucinas e fatores de necrose celular. Adaptado de Kapsenberg (2003).

Estudos imunoistoquímicos revelaram que as células predominantes em olhos de pacientes com SVKH são os linfócitos T, encontrados tanto no limbo corneoescleral quanto no líquido cerebrospinal e na pele (KIM et al., 2000). Ainda, constituem o subtipo celular mais importante nas reações de hipersensibilidade tardia. Esse predomínio celular sugere o envolvimento de resposta imune celular na SVKH. Apesar disso, a resposta imune humoral também é sugerida, pois anticorpos antirretinianos podem ser encontrados no soro de pacientes com SVKH (GODOY et al., 2003).

CARTER et al. (2005) avaliaram a expressão de CD3, CD79a, MHC-II e MAC387, pela técnica de imunoistoquímica (IHQ), para a identificação de linfócitos T, B e macrófagos infiltrados em lesões oculares e cutâneas de dois cães acometidos pela SUD. Nas lesões oculares os autores identificaram infiltrado inflamatório granulomatoso acentuado na íris, corpo ciliar, coróide e esclera. Pela IHQ foi identificada uma grande quantidade de macrófagos caracterizados pela marcação do MAC387 na esclera, enquanto no corpo ciliar o infiltrado inflamatório era predominantemente linfocítico, causando compressão dos vasos sanguíneos. Esse infiltrado apresentava marcação positiva para a proteína CD79a e MHC-II, indicando assim uma população de linfócitos B. Os autores ainda relataram a presença de algumas células com marcação positiva para a proteína CD3.

Em contraste ao imunofenótipo identificado nas lesões oculares, as biopsias cutâneas apresentaram infiltrado linfocítico acentuado associado a pequena quantidade de macrófagos. Essa população linfocítica foi positiva para a proteína CD3, caracterizando o imunofenótipo T. Dessa forma, os autores

identificaram populações linfocíticas distintas nas lesões oculares e cutâneas.

Outro estudo importante na medicina veterinária foi realizado na Universidade de Davis, na Califórnia, EUA, que possui um grupo de estudos sobre doenças hereditárias em cães da raça Akita. Os autores realizaram um levantamento de amostras de cães Akita com SUD e avaliaram alterações alélicas em três regiões do antígeno leucocitário canino (ALC). Através da técnica de PCR identificaram grande frequência de alterações no alelo DLA-DQA1*00201 em cães com SUD, o que fortalece a base etiológica autoimune da doença (ANGLES et al., 2005).

Manifestações Clínicas

Os sinais clínicos da SUD em homens e cães são semelhantes. Contudo, as alterações neurológicas ocorrem com maior frequência em pacientes da espécie humana (GODOY et al., 2003). Os sinais clínicos estão relacionados a lesões dermatológicas e oculares, que podem ocorrer de forma concomitante ou em momentos diferentes (READ et al., 2001a). Assim, o diagnóstico só é conclusivo após associação das manifestações oculares e cutâneas (KIM et al., 2000).

As alterações dermatológicas comumente descritas são alopecia, ulceração cutânea, hiperemia, eritema e descamação na região perilabial (Figura 2) e focinho (Figura 3) (READ et al., 2001a). Uveíte aguda, caracterizada por coroidite difusa concomitante a descolamentos retinianos exsudativos e papilite, compreende a alteração oftálmica mais comum (GODOY et al., 2003). Os animais podem apresentar sinais de inflamação intraocular, despigmentação do fundo do olho (fundo do olho em pôr-do-sol) e do limbo (sinal de Sugiura), além de poliose e iridociclite recorrente (READ et al., 2011a). Manifestações

neurológicas e auditivas podem ocorrer, mas são relatadas com maior frequência nos seres humanos



Figura 2. Canino, raça São Bernardo, fêmea, dois anos. Despigmentação, alopecia e úlceras na região mucocutânea perilabial.



Figura 3. Canino, raça São Bernardo, fêmea, dois anos. Despigmentação, alopecia, eritema e ulceração no focinho.

Há descrição de cães das raças Akita e Husky Siberiano que apresentaram SUD e alterações comportamentais, as quais foram consideradas de origem neurológica (COTTRELL e BARNETT, 1987; DENEROLLE et al., 2000). Entretanto, questiona-se a relação entre as

GODOY et al., 2003).

alterações comportamentais e a SUD, pois o envolvimento do sistema nervoso em animais com a doença deve ser avaliado a partir de análise do líquido cefalorraquidiano, que revela pleocitose (READ et al., 2001b).

Uveíte anterior (Figura 4) e posterior, bem como panuveíte bilateral grave são geralmente as primeiras alterações oculares observadas em cães com SUD (SIGLE et al., 2006). Descolamento de retina, neurite óptica ou alterações pigmentares na coróide podem estar presentes. Os sinais dermatológicos incluem despigmentação das pálpebras, lábios, plano nasal e, com menor frequência, do escroto, vulva, coxins plantares e ânus (TRBOLOVA et al., 2003).



Figura 4. Canino, raça São Bernardo, fêmea, dois anos. Alopecia e despigmentação cutânea na região periocular, uveíte e hiperemia da esclera.

Como no homem, a causa da SUD em cães permanece desconhecida. Sabe-se que parâmetros de hemograma, bioquímica sérica e urinálise permanecem normais (DOI et al., 2001). Alguns autores sugerem condição hereditária (COTTRELL et al., 1987; LAUS et al., 2004), bem como a associação de anticorpos antirretinianos na etiopatogenia da SUD em cães (FARAH et al., 2002).

Diagnóstico

Em relação aos aspectos morfológicos das lesões oculares em cães, observa-se infiltrado linfoplasmocitário difuso no trato uveal, além de células epiteliais e outras repletas de pigmentos (FORSTER et al., 1990) que, à microscopia eletrônica referem-se a macrófagos contendo melanócitos fagocitados (MOORTHY et al., 1995; MASSA et al., 2002). Pacientes jovens apresentam quadro inflamatório de difícil controle e a ocorrência de complicações é mais comum do que nos adultos. Exemplo disso é o glaucoma, complicação observada em 29% dos casos em adultos e em 54% em jovens, com pior prognóstico para a acuidade visual (READ et al., 2001b).

Os critérios de diagnóstico em seres humanos foram publicados no I Workshop Internacional da SVKH e incluem ausência de história prévia de trauma ou cirurgia ocular, ausência de evidência de doença ocular concomitante, envolvimento ocular bilateral precoce (áreas focais de fluido subretiniano ou descolamento seroso de retina) ou tardio (despigmentação, fundo de olho em pôr-do-sol, cicatrizes coriorretinianas despigmentadas de Dalen-Fuchs, e migração ou acúmulo de epitélio pigmentar da retina), história ou sinais de envolvimento auditivo e/ou neurológico, alterações cutâneas que apareçam durante ou após as manifestações neurológicas e oculares (READ et al., 2000).

Em cães, para o diagnóstico clínico consideram-se animais que apresentam uveíte sem histórico de trauma ocular, seguida de sinais dermatológicos (YAMAKI et al., 2000). No entanto, a maioria dos autores relata que os sinais clínicos não são suficientes ao diagnóstico conclusivo, sendo necessária a realização de biopsia cutânea (HERRERA e DUCHENE, 1998; READ et

al., 2000; LAUS et al., 2004; VERCELLI et al., 2008).

Os achados da avaliação histopatológica de fragmentos cutâneos incluem dermatite de interface, em que o infiltrado constitui-se de grandes histiócitos, células mononucleares e plasmócitos (CARTER et al., 2005). Outros achados histomorfológicos incluem hiperplasia epidérmica irregular com hiperqueratose e incontinência pigmentar, com redução do número de melanócitos epidérmicos (HENDRIX, 2007).

Apesar da identificação de alterações no alelo DLA-DQA1*00201 do ALC, ANGLES et al. (2005) não identificaram a presença de autoanticorpos específicos. A identificação de autoanticorpos é realizada no sangue periférico dos pacientes e as alterações no ALC foram estudadas a partir de amostras de biopsia em blocos de parafina, o que limitou a avaliação dos mesmos no estudo de ANGLES et al. (2005).

A associação entre dados clínicos e epidemiológicos é importante para o diagnóstico da síndrome (HENDRIX, 2007). Em regiões endêmicas para leishmaniose, por exemplo, pode ser necessário o diferencial entre os diagnósticos, tendo em vista que ambas as afecções podem resultar em sinais clínicos semelhantes (FORSTER et al., 1990). ANGLES et al. (2005) também destacam a importância do diferencial entre essas afecções, principalmente devido às alterações de mesma natureza que ocorrem nos alelos do ALC, culminando em doença clínica similar.

Animais com SUD não apresentam alterações significativas em exames laboratoriais como hemograma, dosagem de enzimas renais e hepáticas. Entretanto, esses exames são importantes para o diagnóstico diferencial (KANG et al., 2014). Além dos exames de rotina, a sorologia e PCR para leishmaniose são essenciais em áreas endêmicas (FINAMOR et al., 2002).

Além das doenças infecciosas, algumas enfermidades de origem autoimune podem mimetizar a SUD, com destaque para o lúpus eritematoso sistêmico (PYE, 2009). Para o diagnóstico diferencial entre essas afecções deve-se levar em consideração os sinais clínicos, sendo o lúpus eritematoso sistêmico associado à deposição de imunocomplexos em regiões articulares e órgãos internos, o que resulta em sintomatologia distinta da encontrada em cães com USD (HERRERA e DUCHENE, 1998). No entanto, o diagnóstico histopatológico compreende exame de auxílio diagnóstico útil em diferenciar as afecções que mimetizam a SUD.

ERÖKSÜZ e DUBIELZIG (2014) referem que em grande parte dos casos o diagnóstico é tardio e o paciente apresenta a doença de forma crônica. Nesses casos a reversão do quadro é difícil e apenas 30% dos animais apresentam regressão do quadro clínico. Por isso, os autores destacam a importância do diagnóstico da afecção em fases iniciais, evitando a perda da visão dos pacientes acometidos. No entanto, KANG et al. (2014) lembram que para que isso ocorra é necessário que o proprietário procure atendimento veterinário na fase inicial da doença e que o profissional inclua a SUD entre os diagnósticos diferenciais.

Tratamento

Múltiplos protocolos terapêuticos têm sido utilizados para o tratamento da SUD, incluindo acompanhamento clínico e administração tópica, oral ou intravenosa de corticosteroides, ciclosporina, antimetabólitos e agentes alquilantes (FORSTER et al., 1990). A terapia inicial visa a supressão do processo inflamatório imunomediado a partir da administração de corticosteroides sistêmicos em doses imunossupressoras, evitando complicações como o glaucoma, que pode resultar em perda da visão (GELLAT, 2003).

O tratamento consiste da utilização de prednisolona oral (1-2mg/Kg/dia), em analogia ao protocolo utilizado na espécie humana. Os corticosteroides sistêmicos devem ser mantidos em doses relativamente altas por pelo menos seis meses (MONDKAR et al., 2000). Quando o animal apresenta glaucoma associado, o tratamento inicial pode ser realizado com colírio de dorzolamida e colírio à base de xalatan (GELLAT, 2003).

Em doses altas, os corticosteroides agem suprimindo a resposta autoimune, diminuindo a inflamação e estabilizando a barreira hematoaquosa. Porém, em alguns casos é necessário o uso combinado de outros agentes imunossupressores devido aos graves efeitos colaterais decorrentes do uso prolongado de corticosteroides (READ et al., 2000).

Os corticosteroides são agentes lipofílicos que possuem a habilidade de ultrapassar de forma rápida e eficaz a membrana celular. Uma vez no citoplasma, ligam-se a receptores da membrana nuclear e assim penetram no núcleo da célula (ALSAEID et al., 1998). Os corticoides atuam diminuindo a expressão de genes e mediadores inflamatórios como citocinas, ciclooxigenase-2 e moléculas de adesão responsáveis pelo recrutamento de linfócitos (BUTTGEREIT et al., 1998). Apesar da ação terapêutica dos corticoides exógenos em relação à SUD, o organismo também produz glicocorticoides pela adrenal, que atuam em diferentes células e tecidos. Assim, a administração exógena crônica pode resultar em cortisol sistêmico em excesso e efeitos colaterais como a supressão de leucócitos e o hiperadrenocorticismismo iatrogênico (ALSAEID et al., 1998).

A terapia tópica consiste de colírios com corticosteroides, que inibem vasodilatação e permeabilidade vascular, quimiotaxia celular, neovascularização, depósito de colágeno e atividade fibroblástica (MASSA et al., 2002). O acetato de

prednisolona 1% e dexametasona 0,1% são os fármacos potentes para uso tópico devido à melhor penetração intraocular (FINAMOR et al., 2002; PYE, 2009).

Quando animais jovens apresentam quadro de glaucoma grave, a enucleação pode ser indicada nos casos em que este torna-se refratário ao tratamento medicamentoso (SIGLE et al., 2011).

O prognóstico da função visual depende do tempo desde o diagnóstico e início do tratamento imunossupressor, bem como da intensidade das lesões. Alguns pacientes necessitam de terapia sistêmica por anos, sendo que esse controle é dependente da complacência do proprietário. As lesões dermatológicas tendem a persistir, podendo ser permanentes (PYE, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como na espécie humana, a SUD canina possui etiologia autoimune. Contudo, poucos trabalhos têm pesquisado quanto às alterações imunológicas inerentes à enfermidade. Nesse sentido, pesquisas envolvendo autoanticorpos específicos podem auxiliar futuramente a melhor caracterização e diagnóstico precoce da SUD em cães. Apesar disso, a avaliação do histórico e das alterações clínicas, bem como dos achados de biopsia cutânea das áreas acometidas, possivelmente continuarão a representar os principais métodos para o diagnóstico da doença. Ainda, considerando as características de evolução da doença, é sabido que o diagnóstico e tratamento precoces podem prolongar a manutenção da visão e minimizar as lesões cutâneas nos cães portadores de SUD.

REFERÊNCIAS

ALSAEID, K.; MAJEED, H.A. Acute rheumatic fever: Diagnosis and treatment. *Pediatric Annals*, v.27, p.295-300, 1998.

ANGLES, J. M.; FAMULA, T. R.; PEDERSEN, N. C. Uveodermatologic (VKH-like) syndrome in American Akita dogs is associated with an increased frequency of DQA1*00201. **Tissue Antigens**, v.66, n.6, p.656-665, 2005.

ASAKURA, E.; TAKAHASHI, K.; ONISH, T. Vogot-koyanagi-Harada syndrome (uveitis difusa acuta) in the dog. **Japanese Journal of Veterinary Medicine**, v.673, p.445-555, 1977.

BLACKWOOD, S.E.; BARRIE, K.P.; PLUMMER, C.E.; TAYLOR, D.; NUNNERY, C.M.; SELTZER, J.D.; BEN-SHLOMO, G.; BROOKS, D.E. Uveodermatologic syndrome in a rat terrier. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.47, n.4, p.56-63, 2011.

BOUCHENAKI, N.; HERBORT, C. P. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Ophthalmology**, v.108, n.1, p.54-64, 2001.

BUTTGEREIT, F.; WEHLING, M.; BURMESTER, G. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. **Arthritis Rheumatology**, v.41, p.761-767, 1998.

CARTER, W. J.; CRISPIN, S. M.; GOULD, D. J.; DAY, M. J. An immunohistochemical study of uveodermatologic syndrome in two Japanese Akita dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.8, n.1, p.17-24, 2005.

COTTRELL, B. D.; BARNETT, K. C. Harada's disease in the Japanese Akita. **Journal of Small Animal Practice**, v.28, p.517-521, 1987.

DENEROLLE, P.; TESSIER, M.; MOLONNOBLOT, S. Nerve lesions in a Siberian husky suffering from an uveodermatological syndrome. **Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v.35, n.4, p.273-278, 2000.

- DOI, M.; MATSUBARA, H.; UJI, Y. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a pregnant patient treated with high-dose systemic corticosteroids. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v.78, n.1, p.93-96, 2001.
- ERÖKSÜZ, Y.; DUBIELZIG, R.R. Novel of chronic phase of Canine Uveodermatologic Syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome). **Ankara Üniv Vet Fak Derg**, V.61, P.167-172, 2014.
- FARAH, M.; COSTA, R. A.; MUCCIOLI, C.; GUIA, T. A.; BELFORT, R. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v.134, n.1, p.137-139, 2002.
- FINAMOR, L.P.; JUNIOR, F.F.; MUCCIOLI C. Corticoterapia e uveítes. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.65, n.4, p.56-59, 2002.
- FORSTER, D. J.; CANO, M. R.; GREEN, R. L.; RAO, N. A. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **Archives of Ophthalmology**, v.108, n.10, 1990.
- GELLAT, K.N. **Manual de Oftalmologia Veterinária**. São Paulo: Editora Manole, 2003. 594p.
- GODOY, C.A.L.; SAFATLE, A.M.V.; TEIXEIRA, A.L.; SOUZA, M.S.B.; BARROS, P.S.M. Uveodermatological syndrome in a cocker-poodle mixedbreed dog. **Archives of Veterinary Science**, v.8, n.1, p.29-33, 2003.
- HELTON-RHODES, K. Dermatoses imunomediadas. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. Cap.9, p.355-360.
- HENDRIX, D. V. H. Disease a Sugery of the Canine anterior uvea. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophyththalmology**. 4 ed, Iowa: Black Publishing, 2007, p.812-858.
- HERRERA, H.D.; DUCHENE, A.G. Uveodermatological syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome) with generalized depigmentation in a Dachshund. **Veterinary Ophthalmology**, v.1, n.1, p.47-51, 1998.
- HORIKAWA, T.; VAUGHAN, R.K.; SARGENT, S.J.; TOOPS, E.E.; LOCKE, E.P. Pathology in practice. Uveodermatologic syndrome. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.242, n.6, p.759-61, 2013.
- KANG MH, LIM CY, PARK HM. Uveodermatologic syndrome concurrent with keratoconjunctivitis sicca in a miniature poodle dog. **Canadian Veteterinary Journal**, v.55, n.6, p.585-588, 2014.
- KIM, M. H.; SEONG, M. C.; KWAK, N. H.; YOO, J. S.; HUH, W. H.; KIM, T. G.; LAUS, J. L. SOUSA, M. G.; CABRAL, V. P.; MAMEDE, F. V.; TINUCCI-COSTA, M. Uveodermatologic syndrome in a Brazilian Fila dog. **Veterinary Ophthalmology**, v.7 n.3, p.193-196, 2004.
- MAGGIO, F.; PARRY, N. Uveitis in dogs. **UK Vet: Companion Animal**, Newbury, v.12. n.2, p.81-97, 2007.
- MASSA, K. L.; GILGER, B. C.; MILLER, T. L.; DAVIDSON, M. G. Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989–2000). **Veterinary Ophthalmology**, v.5, n.2, p.93-98, 2002.
- MATIELLO, M.; CARVALHO, H. C.; ALVARENGA, H.; ALVARENGA, R. M. P. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **Caderno Brasileiro de Medicina**, v.17, 2004.
- MONDKAR, S. V.; BISWAS, J.; GANESH, S. K. Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Japanese journal of ophthalmology**, v.44, n.3, p.296-301, 2000.
- MOORTHY, R. S.; INOMATA, H.; RAO, N. A. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **Surv-Ophthalmol.**, v.39, n.4, p.265-292, 1995.

- MOORTHY, R. S.; RAJEEV, B.; SMITH, R. E.; RAO, N. A. Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v.118, n.2, p.197-204, 1994.
- MORGAN, R.V. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in humans and dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, Princeton Junction**, v. 11, n. 10, p. 1211-1214, 1989.
- MOTA, L.A.A; SANTOS, A.B. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e o seu acometimento multissistêmico Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome and its multisystem involvement. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56 n.5, p.20-23, 2010.
- PYE, C. C. Uveodermatologic syndrome in an Akita. **The Canadian Veterinary Journal**, v.50, p.861-864, 2009.
- READ, R. W.; HOLLAND, G. N.; RAO, N. A.; TABBARA, K. F.; OHNO, S.; ARELLANES-GARCIA, J.; PIVETTI-PEZZI, P.; TESSLER, H. H.; USUI, M. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. **American Journal of Ophthalmology**, v.131, n.5, p.647-652, 2001a.
- READ, R. W.; RAO, N. A.; CUNNINGHAM, E. T. J. Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Current Opinion in Ophthalmology**, v.11, n.6, p.437-442, 2000.
- READ, R. W.; RECHODOUNI, A.; BUTANI, N.; JOHNSTON, R.; LABREE, L. D.; SMITH, R. E.; RAO, N. A. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. **American Journal of Ophthalmology**, v.131, n.5, p.599-606, 2001b.
- SIGLE, K. J.; MCLELLAN, G. J.; HAYNES, J. S.; MYERS, R. K.; BETTS, D. M. Unilateral uveitis in a dog with uveodermatologic syndrome. [Journal of the American Veterinary Medical Association](#), v.228, n. 4, p.543-548, 2006.
- TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 6 ed., São Paulo: Roca, 2002, 532p.
- TRBOLOVA, A.; KOZAK, I.; SEVCIKOVA, Z.; BALICKY, I.; LEDECKY, V.; CAPIK, I. The occurrence of canine Vogt-Koyanagi-Harada as a syndrome in the Rottweiler. **Folia Veterinaria**, v.47, n.4, p.193-196, 2003.
- VERCELLI, A.; TARAGLIO, S. Canine Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome in Two Siberian Husky Dogs. **Veterinary Dermatology**, v.1, n.3, p.151-158, 2008.
- WALTON, R.C. Vogt-Koyanagi-Harada Disease. **EMedicine**, 2008.
- YAMAKI, K.; GOCHO, K.; HAYAKAWA, K.; KONDO, I.; SAKURAGI, S. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogot-Koyanagi-Harada disease. **Journal of Immunology**, v. 165, n.12, p.7323-7329, 2000.