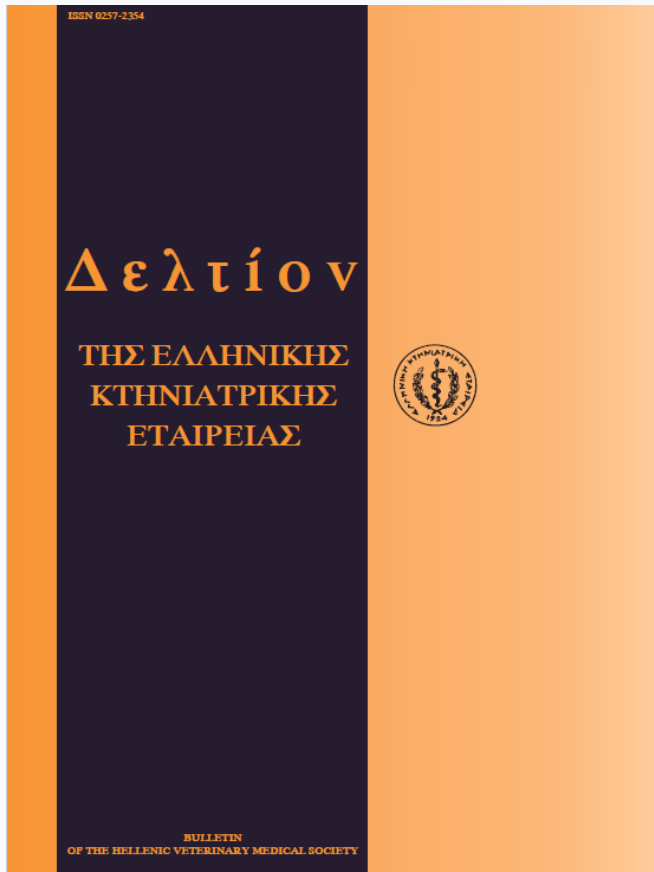


Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 52, No 3 (2001)



Erythema multiforme in the dog

C. PAITAKI (Χ. ΠΑΪΤΑΚΗ), A. F. KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ), M. N. SARIDOMICHELAKIS (Μ.Ν. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15450](https://doi.org/10.12681/jhvms.15450)

Copyright © 2018, C PAITAKI, AF KOUTINAS, MN SARIDOMICHELAKIS



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

PAITAKI (Χ. ΠΑΪΤΑΚΗ) C., KOUTINAS (Α.Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ) A. F., & SARIDOMICHELAKIS (Μ.Ν. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ) M. N. (2018). Erythema multiforme in the dog. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 52(3), 220–224. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15450>

Το πολύμορφο ερύθημα στο σκύλο

Χ. Παϊτάκη, Α.Φ. Κουτίνας, Μ.Ν. Σαριδομιχελάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το πολύμορφο ερύθημα είναι μία σπάνια δερματοπάθεια του σκύλου με ποικιλόμορφη κλινική εικόνα και χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα. Η νόσος παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επειδή μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ζώου. Η παθογένειά του συνίσταται στην, μέσω της κυτταρικής ανοσίας, απόπτωση των κερατινοκυττάρων στην επιδερμίδα και στο τοίχωμα του θυλάκου των τριχών, που συνήθως εμφανίζεται ύστερα από τη χορήγηση διάφορων φαρμάκων, ενώ σπανιότερα ακολουθεί σε λοιμώξεις, νεοπλάσματα, νοσήματα του συνδετικού ιστού και σε κατανάλωση ορισμένων τροφών ή είναι ιδιοπαθής. Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα και κυρίως στην ιστοπαθολογική εξέταση των βιοψιών από το δέρμα και η θεραπευτική αντιμετώπιση στην απομάκρυνση των υποκείμενων αιτιών, στα υποστηρικτικά μέτρα και ενδεχομένως στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

Λέξεις ευρετηρίασης: πολύμορφο ερύθημα, σκύλος

ABSTRACT. Paitaki C, Koutinas AF, Saridomihelakis MN. Erythema multiforme in the dog. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society 2001, 52(3):220-224.* Canine erythema multiforme is a rarely seen skin eruption that is characterized by variable clinical signs and a rather distinctive histopathology. From a clinical point of view erythema multiforme is of particular interest, mainly due to its life-threatening potential. It is considered a host-specific cell-mediated hypersensitivity reaction, leading to epidermal and follicular wall keratinocyte apoptosis. Although the exact pathomechanism is not currently fully understood, it is often associated with drugs, infections, neoplastic and connective tissue diseases, adverse food reactions and idiopathy. Definite diagnosis is based on the clinical and

histopathological findings and therapy aims to the elimination of the triggering factors and the institution of supportive measures. The usefulness of glucocorticoids in canine erythema multiforme is still controversial.

Το πολύμορφο ερύθημα (ΠΕ) είναι πάθηση του δέρματος και ενδεχομένως των βλεννογόνων του σκύλου, που εμφανίζεται σπάνια στην πράξη και εκδηλώνεται απότομα με ποικιλόμορφες αλλοιώσεις και χαρακτηριστική ιστοπαθολογική εικόνα¹⁻³. Στην ουσία πρόκειται για ανοσολογικό νόσημα που συνδέεται με τη χορήγηση διάφορων φαρμάκων, με λοιμώξεις, με νεοπλάσματα, με νοσήματα του συνδετικού ιστού και με την κατανάλωση τροφών ή έχει άγνωστη αιτιολογία^{1,2}.

Στον άνθρωπο το ΠΕ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1866⁴, στο σκύλο το 1983⁵ και στη γάτα το 1984⁶. Στον άνθρωπο είναι συχνότερο από ό,τι στο σκύλο, με συχνότητα στο σύνολο των δερματολογικών περιστατικών 1% και 0.4%, αντίστοιχα^{1,7,8}. Η πραγματική συχνότητά μπορεί να είναι μεγαλύτερη στο σκύλο λόγω της συχνά ήπιας και παροδικού χαρακτήρα κλινικής εικόνας και της κάλυψης των αλλοιώσεων από το τρίχωμα¹.

Η **αιτιοπαθογένεια** του ΠΕ δεν είναι γνωστή σε όλες τις λεπτομέρειες. Παλαιότερα θεωρούνταν αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου ΙΙΙ, λόγω της αντίδρασης αντισωμάτων (IgM) και συμπληρώματος (C3) στο βασικό πέταλο της επιδερμίδας και στο τοίχωμα των αγγείων του χορίου καθώς και ανοσοσυμπλόκων στον ορό του αίματος, τόσο του ανθρώπου όσο και του σκύλου^{1,5,9-14}. Πρόσφατες όμως έρευνες έδειξαν ότι οφείλεται στην απόπτωση των κερατινοκυττάρων μέσω των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, ενώ η παρουσία των αντισωμάτων, του συμπληρώματος και των ανοσοσυμπλόκων αποτελεί επιφανόμενο^{3,13,15-18}. Κατά την απόπτωση, που είναι ο προγραμματισμένος θάνατος (αυτοκτονία) των κυττάρων, παρατηρείται συρρίκνωση, πύκνωση και κατακερματισμός του πυρήνα τους, το κυτταρόπλασμα γίνεται έντονα εωσινοφιλικό, αλλά η κυτταρική τους μεμβράνη διατηρείται ανέπαφη^{15,16}. Η περιορισμένη σε έκταση απόπτωση είναι φυσιολογική διεργασία, όταν όμως δίπλα στα αποπτωτικά

*Κλινική Παθολογίας Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ.
Clinic of Companion Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine,
A.U.T.*

*Ημερομηνία υποβολής: 24.08.2000
Ημερομηνία εγκρίσεως: 23.11.2000*

κερατινοκύτταρα παρατηρηθούν κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (lymphocyte-associated apoptosis) είναι παθολογική. Η τελευταία, εκτός από το ΠΕ, παρατηρείται σε άλλες κλινικές μορφές της φαρμακευτικής δερματίτιδας καθώς και στη δερματοπάθεια που εμφανίζεται ύστερα από μεταμόσχευση μυελού των οστών¹⁶⁻²².

Στο ΠΕ, κάτω από την επίδραση διάφορων εναυσματικών παραγόντων (φάρμακα, λοιμώξεις, νεοπλάσματα κλπ), προκαλούνται αντιγονικές μεταβολές στην κυτταρική μεμβράνη των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας και του θυλάκου των τριχών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των ανοσομορίων ICAM-I, MHC II, CD1a και CD44^{16,17}. Η παραγωγή κυτταροκινών, όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), από τα βοηθητικά και τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα επιτείνει τις παραπάνω μεταβολές και προσελκύει ακόμα περισσότερα λεμφοκύτταρα στην επιδερμίδα. Υπεύθυνα για την απόπτωση των κερατινοκυττάρων είναι τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, αν και ο ακριβής μηχανισμός επί του παρόντος παραμένει άγνωστος^{3,17,18}.

Τις περισσότερες φορές της εμφάνισης του ΠΕ στο σκύλο προηγείται η συστηματική ή τοπική χορήγηση φαρμάκων, ενώ σπανιότερα συνδέεται με λοιμώξεις, νεοπλάσματα, νοσήματα του συνδετικού ιστού ή διάφορα συστατικά της τροφής. Από τα διάφορα φάρμακα, που ευθύνονται για το 60% περίπου των περιστατικών¹, συχνότερα ενοχοποιείται ο συνδυασμός της τριμεθοπρίμης με τις σουλφοναμίδες^{1,23-29}. Όμως, θεωρητικά τουλάχιστο, οποιαδήποτε φαρμακευτική ουσία, ανεξάρτητα από τη μορφή ή την οδό χορήγησης, μπορεί, να προκαλέσει ΠΕ, εφόσον συντρέχουν τουλάχιστο τρεις από τις παρακάτω προϋποθέσεις: 1) οι δερματικές αλλοιώσεις να εμφανιστούν μέσα σε 7-21 ημέρες από την έναρξη χορήγησής της ή συντομότερα, σε περίπτωση που είχε δοθεί και στο παρελθόν· 2) οι αλλοιώσεις να εξαφανιστούν, από μόνες τους, το πολύ 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της, 3) η δερματοπάθεια να υποτροπιάσει μετά την επαναχορήγησή της, και 4) τα ιστοπαθολογικά ευρήματα να είναι συμβατά με τη συγκεκριμένη κλινική μορφή της φαρμακευτικής δερματίτιδας³.

Στο 13% περίπου των περιστατικών το ΠΕ εμφανίζεται ύστερα από βακτηριδιακές λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα η σταφυλοκοκκική θυλακίτιδα και δοθιήνωση, η φλεγμονή των πρωκτικών σάκκων, η περιοδοντική νόσος και η έξω ωτίτιδα από *Pseudomonas spp*^{1-3,5,13,15,24,30}. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι διάφοροι ιοί (papillomavirus, ραϊνονίγους) μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση των κερατινοκυττάρων, εμπλεκόμενοι έτσι στην παθογένειά του ΠΕ³. Στους σπανιότερους εναυσματικούς παράγοντες περιλαμβάνονται τα νεοπλάσματα (π.χ. λευχαιμία, νεοπλάσματα παγκρέατος), τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, τα προσθετικά των τροφών (χρωστικές) και η τροφική αλλεργία-δυσανεξία^{1,2,15,16}. Τέλος, στο 22% περίπου των περιστατικών, επειδή δε συνδέεται με κανένα από τα παρα-

πάνω αίτια, το ΠΕ χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθές^{1,2,13,15,30,31}, αν και θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν διάφορα τροφικά αντιγόνα ή άλλα άγνωστα μέχρι στιγμής αίτια.

Το ΠΕ εμφανίζεται ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία των ζώων, αν και ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ιδιοπαθής μορφή εμφανίζεται συχνότερα στα υπερήλικα ζώα^{1,2,15,16}. Οι φυλές German shepherd και Pembroke Welsh Corgie φαίνεται ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερη προδιάθεση¹.

Η κλινική εικόνα του ΠΕ χαρακτηρίζεται από ποικιλία δερματικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται απότομα και κατανέμονται περισσότερο ή λιγότερο συμμετρικά στο ζώο. Το ΠΕ βασικά εκδηλώνεται με την κηλιδωβλατιδώδη μορφή, με τη μορφή κνιδωτικών πλακών και με τη φυσαλιδώδη-πομφολυγώδη μορφή². Η πρώτη, στην οποία απουσιάζουν τα γενικά συμπτώματα, χαρακτηρίζεται από ερυθριματώδεις κηλίδες και βλατίδες, που συχνά συνενώνονται σχηματίζοντας πλάκες^{2,5,12,15}. Οι αλλοιώσεις αυτές, που έχουν τάση εξάπλωσης προς την περιφέρεια με παράλληλη ίαση του κέντρου, εμφανίζονται με τη μορφή δακτυλιοειδών, τοξοειδών, οφιοειδών ή πολυκυκλικών σχηματισμών^{1,5,12,13,15,32}. Η μορφή των κνιδωτικών πλακών παρουσιάζεται εξαιρετικά σπάνια και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πομφών που, σε αντίθεση με εκείνους της κνιδώσης, παραμένουν για αρκετό χρονικό διάστημα^{2,15}. Στη φυσαλιδώδη-πομφολυγώδη μορφή, που αφορά στο 86% περίπου των περιστατικών, οι φυσαλίδες και οι πομφόλυγες, μετά τη ρήξη τους, καταλείπουν έλκη ή διαβρώσεις που συνοδεύονται από περιφερική επιδερμική απόκόλληση, εξίδρωση και εφελκιδοποίηση^{1,2,5,12,13}.

Οι δερματικές αλλοιώσεις του ΠΕ εντοπίζονται συνήθως στην κάτω επιφάνεια του κορμού του σώματος (μασχάλες, κάτω κοιλιακή-βουβωνική χώρα), στα πτερύγια των αυτιών, στα πελματικά φύματα και στα βλεννογονοδερματικά όρια, στα οποία συχνά παρατηρείται ερύθημα ή/και αποχρωματισμός^{1,2,5,12,13,15}. Ο κνησμός, που τις περισσότερες φορές απουσιάζει, ποικίλλει σε ένταση, ενώ οι αλλοιώσεις της φυσαλιδώδους-πομφολυγώδους μορφής συχνά είναι επώδυνες^{1,13}. Στη μορφή αυτή άλλωστε προσβάλλονται και οι βλεννογόνοι (στοματικός, ρινικός, επιπεφυκότας), όπου, εκτός από τις φυσαλίδες και τις πομφόλυγες, παρατηρούνται αιμορραγικά έλκη και ψευδομεμβράνες, που συνοδεύονται από ανορεξία, πυρετό, κατάπτωση, λήθαργο, οιδήματα στα άκρα και ενδεχομένως από διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ή ηπατοπάθεια^{1,2,12,15,32-34}.

Στο παρελθόν οι ερευνητές διέκριναν την ήπια (minor) και τη βαρεία (major ή σύνδρομο Stevens-Johnson) μορφή του ΠΕ και το ξεχώριζαν από τη, συνήθως θανατηφόρο, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Σήμερα όμως, με βάση περισσότερο αξιόπιστα κριτήρια³⁵, υποστηρίζεται ότι το ΠΕ και η TEN αποτελούν εξελικτικά στάδια της ίδιας νοσολογικής οντότητας, που ανάλογα με τη βαρύτητά της διακρίνεται σε πέντε επιμέρους κλινικές κατηγορίες^{18,36}.

Πίνακας 1. Φάρμακα που συνδέονται με την εμφάνιση του πολύμορφου ερυθήματος στο σκύλο^{1,2,5,12,23-30,32-34,38-40}

Αντιμικροβιακά	Αντιπαραιοτικά	Διάφορα
Αμπικιλίνη	Λεβαμιζόλη	Φαινοβαρβιτάλη
Αμοξικιλίνη	Ιβερεμπτίνη	Χρυσοθειογλυκόζη
Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ	Διαθυλακαραβαζίνη	L-θυροξίνη
Κεφαλεξίνη	Οργανοφωσφορικά	
Γενταμικίνη	D-limonene	
Λινκομυκίνη		
Χλωραμφαινικόλη		
Τριμεθοπρίμη-σουλφραδιαζίνη		
Τριμεθοπρίμη-σουλφραμεθοξαζόλη		
Ορμετοπρίμη-σουλφοδιμεθοξίνη		
Ενροφλοξασίνη		

Η **διάγνωση** του ΠΕ στηρίζεται στα στοιχεία από το ιστορικό, στα ευρήματα της κλινικής εξέτασης, στον αποκλεισμό μιας σειράς δερματοπαθειών και ιδιαίτερα, στα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης των βιοψιών από το δέρμα και τους βλεννογόνους^{2,3}. Το ΠΕ θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση κάθε δερματοπάθειας με αιφνίδια εμφάνιση και συμμετρική διάταξη των αλλοιώσεων, ιδιαίτερα όταν οι τελευταίες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της συστηματικής χορήγησης ή της τοπικής εφαρμογής διαφόρων φαρμάκων (Πίνακας 1).

Σε σκύλους με ΠΕ θα πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες από το δέρμα και ενδεχομένως τους βλεννογόνους, από όσο το δυνατόν προωμότερες και αντιπροσωπευτικότερες αλλοιώσεις³. Τα **ιστοπαθολογικά ευρήματα** διαφέρουν περισσότερο ή λιγότερο ανάλογα με το είδος των μακροσκοπικών αλλοιώσεων και ανεξάρτητα από το ποιο είναι το υποκείμενο αίτιο¹. Συγκεκριμένα, στην κηλιδοβλατιδώδη μορφή παρατηρούνται τα αποπτωτικά κερρατινοκύτταρα που περιστασιακά συνοδεύονται από δορυφόρα λεμφοκύτταρα (satellitosis) στην επιδερμίδα και στον εξωτερικό κολόο του θυλάκου των τριχών, ενώ στο χόριο, οίδημα και λειχηνοειδής δερματίτιδα από λεμφοκύτταρα και λιγότερα ουδετερόφιλα, εωσινόφιλα και μακροφάγα^{2,12,13,15,18,37}. Στη μορφή των κνιδωτικών πλακών επικρατεί η υδρωπική εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας και το έντονο οίδημα του χορίου, εξαιτίας του οποίου οι κολλαγόνες ίνες διατάσσονται με τη μορφή "ιστού αράχνης"^{12,37}. Στη φυσαλιδώδη-πομφολυγώδη μορφή παρατηρείται μερική ή ολική πηκτική νέκρωση της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποεπιδερμικών ρηγμάτων ή φυσαλίδων και επιπλέον λειχηνοειδής δερματίτιδα^{2,12,18}.

Αν και με την ιστοπαθολογική εξέταση το ΠΕ διαφοροποιείται σχετικά εύκολα από τις άλλες δερματοπάθει-

Πίνακας 2. Δερματοπάθειες από τις οποίες πρέπει να διαφοροποιείται το πολύμορφο ερυθήμα στο σκύλο

Φλυκταινώδης δερματίτιδα
Επιπολής βακτηριδιακή θυλακίτιδα
Επιπολής εξεπλούμενη σταφυλοκοκκική δερματίτιδα
Δερματοφυτίαση
Δεμοδήωση
Σμηγματοροϊκή δερματίτιδα
Κνίδωση
Φυλλώδης, ερυθματώδης και κοινή πέμφιγα
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
Επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμύωση
Γραμμική IgA φλυκταινώδης δερμάτωση
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Φαρμακευτική δερματίτιδα
Αγγειίτιδα
Θερμικά και χημικά εγκαύματα
Μεταβολική νέκρωση της επιδερμίδας (ηπατοδερματικό σύνδρομο)
Υποκεράτια φλυκταινώδης δερμάτωση
Επιδερμοτρόπο λέμφωμα

ες (Πίνακας 2), αυτό δεν ισχύει για την ΤΕΝ και για τη διαφοροποίηση μεταξύ των επιμέρους μορφών του ΠΕ^{3,18,36}. Επειδή η ιστοπαθολογική εικόνα διαφέρει σημαντικά, ανάλογα με τη χρονική στιγμή που λαμβάνονται οι βιοψίες και τα σημεία που επιλέγονται, η διαφοροποίηση του ΠΕ από την ΤΕΝ θα πρέπει να στηρίζεται σε κλινικά και όχι σε ιστοπαθολογικά κριτήρια³.

Η **θεραπευτική αντιμετώπιση** του ΠΕ ουσιαστικά στηρίζεται στην απομάκρυνση ή στην αντιμετώπιση του υποκείμενου εναυσματικού παράγοντα. Στην περίπτωση αυτή, οι δερματικές αλλοιώσεις συχνά υποχωρούν από μόνες τους, σε διάστημα 1-4 εβδομάδων^{1,2,5,12} αν και αυτό μπορεί να συμβεί και σε ορισμένα περιστατικά της ιδιοπαθούς μορφής¹. Όταν όμως το ΠΕ είναι εκτεταμένο, βαριάς μορφής και συνοδεύεται από γενικά συμπτώματα, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο, κυρίως λόγω των μεγάλων απωλειών σε υγρά, ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες από την εξελκωμένη επιφάνεια του δέρματος, των δευτερογενών βακτηριδιακών επιπλοκών (π.χ. *Pseudomonas spp.*) και της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης του αίματος^{1,12,13,32,33}. Επί του προκειμένου επιβάλλεται η συμπτωματική-υποστηρικτική αγωγή, που περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, ηλεκτρολυτών, κολλοειδών διαλυμάτων και πλάσματος, την παρεντερική χορήγηση βακτηριδιοκτόνων αντιβιοτικών, την τοπική αντισηπτική θεραπεία και ενδεχομένως την αντιμετώπιση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (μετάγγιση αίματος ή φρέσκου πλάσματος, ηπαρίνη)^{2,12,13,32}.

Η αξία των γλυκοκορτικοειδών ή των άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στη θεραπεία του ΠΕ παραμένει αμφιλεγόμενη, επειδή ουσιαστικά δεν έχουν γίνει κατάλληλα σχεδιασμένες επιστημονικές μελέτες^{1,2,12}. Στα αρνητικά σημεία περιλαμβάνονται η μικρή αποτελεσματικότητα, ιδιαίτερα στα βαριά περιστατικά, και ο κίνδυνος των βακτηριδιακών επιπλοκών^{2,16} και στα θετικά η αναστολή, θεωρητικά τουλάχιστο, της μαζικής απόπτωσης των κερατινοκυττάρων, που έχει αποδειχθεί ωφέλιμη στην πρόξη ακόμη και σε ζώα με βαρεία κλινική εικόνα^{2,16,26,33}. Οπωσδήποτε, όμως, η χορήγηση πρεδνιζολόνης ή/και αζαθειοπρίνης, σε ανοσοκατασταλτικό δοσολογικό σχήμα, συνιστάται στα περιστατικά της ιδιοπαθούς μορφής της νόσου ή όταν οι δερματικές αλλοιώσεις επιμένουν παρά την εξουδετέρωση του υποκείμενου αιτίου¹. Τέλος, σε μικρό αριθμό σκύλων με την ιδιοπαθή μορφή του ΠΕ έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα η κυκλοσπορίνη και η ετρετινάτη^{2,16}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scott DW, Miller WH Jr. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-96). *Vet Dermatol* 1999, 10: 297-309.
2. Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE. Erythema multiforme. In: Mullers and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1995. pp. 595-596.
3. Olivry T. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: comparative aspects between humans and dogs. In: *Immunodermatology 2000: from the laboratory to the clinic, advances in the diagnosis and pathogenesis of animal skin diseases*. ESVD, 2000.
4. Fritsch PO, Elias PM. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. In: Fitzpatrick IM, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Editors) *Dermatology in General Medicine*, 4th edition. McGraw-Hill, New York, 1993. pp. 585-600.
5. Scott DW, Miller WH Jr, Goldschmidt MH. Erythema multiforme in the Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983, 19: 453-459.
6. Scott DW. Feline dermatology 1979-82: introspective retrospections. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984, 20: 537-564.
7. Hellgren L, Hersle K. Erythema multiforme: Statistical evaluation of clinical and laboratory data in 224 patients and matched healthy controls. *Acta Allergol (Kbh)* 1966: 45-51
8. Tonnesen MG, Soter NA. Erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1979, 1: 357-364.
9. Bushkell LL, Mackel SE, Jordon RE. Erythema multiforme: direct immunofluorescence studies and detection of circulating immune complexes. *J Invest Dermatol* 1980, 74: 372-374.
10. Huff JC, Weston WL, Carr RI. Mixed cryoglobulinemia 125I Clq binding and skin immunofluorescence in erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1980, 74: 375-378.
11. Kazmierowski JA, Wuepper KD. Erythema multiforme: immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 1978, 71: 366-369.
12. Rosenkrantz WS. Cutaneous drug reactions. In: Griffin CE, Kwotchka KW, Mc Donald JM eds, *Current Veterinary Dermatology*, Mosby-Year Book, St Louis 1993. pp. 154-164.
13. Mason KV. Cutaneous drug eruptions. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1990, 20: 1633-1653.
14. Mason KV. Blistering drug eruptions in animals. *Clin Dermatol* 1993, 11: 567-574.
15. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Erythema multiforme. In: *Veterinary Dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. Mosby-Year Book, St Louis, 1992. pp. 41-43.
16. Affolter VK, Shaw SE. Cutaneous Drug Eruptions. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD (Editors), *Advances in Veterinary Dermatology, Vol II*. Pergamon Press, New York 1993. pp. 478-479.
17. Affolter VK, Moore PF, Sandmaier BM. Immunohistochemical characterization of canine acute graft-versus-host disease and erythema multiforme. In: Kwotchka KW, Willemse T, von Tscherner C (Editors), *Advances in Veterinary Dermatology, Vol III*. Butterworth-Heinemann, Boston, 1998. pp. 103-115.
18. Day MJ, Shaw SE. Erythema multiforme (EM) and toxic epidermal necrolysis (TEN). In: Day MJ (Editor), *Clinical Immunology of the Dog and Cat*. Manson Publishing-The Veterinary Press, London, 1999. pp. 120-122.
19. McCall CA, Cohen JJ. Programmed cell death in terminally differentiating keratinocytes: role of endogenous endonuclease. *J Invest Dermatol* 1991, 97: 111-114.
20. Haake AR, Polakowska RR. Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol* 1993, 101: 107-112.
21. Weedon D. Apoptosis. *Adv Dermatol* 1990, 5: 243-256.
22. Sale GE, Gallucci BB, Schubert MM, Sullivan KM, Thomas ED. Direct ultrastructural evidence of target-directed polarization by cytotoxic lymphocytes in lesions of human graft-vs-host disease. *Arch Pathol Lab Med* 1987, 111: 333-336.
23. Scott DW, Smith FWK Jr, Smith CA. Erythema multiforme and pemphigus-like antibodies associated with sulfamethoxazole-trimethoprim administration in a dog with polycystic kidneys. *Canine Pract* 1986, 13: 35-38.
24. Delmage DA, Payne-Johnson CE. Erythema multiforme in a doberman on trimethoprim-sulphamethoxazole therapy. *J Small Anim Pract* 1991, 32: 635-639.
25. Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q* 1995, 17: 123-128.
26. McMurdy MA. A case resembling erythema multiforme major (Steven-Johnson syndrome) in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990, 26: 297-300.
27. Medleau L, Shanley KJ, Rakich PM, Goldschmidt MH. Trimethoprim-sulfonamide-associated drug eruptions in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990, 26: 305-311.
28. Bond R, Brownlie SE. Drug eruption resembling erythema multiforme major in a dog. *Vet Dermatol Newsletter* 1992, 14: 50-53.
29. Ihrke PJ. Cutaneous adverse drug reactions. *Comp Cont Educ* 1997, 19 (Suppl): 87-92.
30. Scott DW, Walton DK, Slater MR, Smith CA, Lewis RM. Immune-mediated dermatoses in domestic animals: ten years

- after-part II. *Comp Cont Educ* 1987, 9: 539-553.
31. Middleton DJ, Lloyd DH, Rest JR, Ferguson EA. Toxic epidermal necrolysis succeeding erythema multiforme in a dog. In: von Tschärner T, Halliwell REW (Editors), *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol 1. Bailliere Tindall, London, 1990. pp. 478-479.
 32. Rosenbaum MR, Kerlin RL. Erythema multiforme major and disseminated intravascular coagulation in a dog following application of a d-limonene-based insecticidal dip. *J Am Vet Med Assoc* 1995, 207: 1315-1319.
 33. Medleau L, Chalmers S, Kirpersteijn J, Rakich PM, Henson M, Roberts M. Erythema multiforme and disseminated intravascular coagulation in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990, 26: 643-646.
 34. Harvey RG, Mc Keever PJ. Erythema multiforme. In: Harvey RG, Mc Keever PJ (Editors), *Skin Diseases of the Dog and Cat*. Manson Publishing-The Veterinary Press, London, 1998. pp. 152.
 35. Bastuji-Garin S, Rzani B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993, 129: 92-96.
 36. Hinn AC, Olivry T, Luther PB, Cannon AG, Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure and histopathological correlations. *J Vet All Clin Immunol* 1998, 6: 13-20.
 37. Yager JA, Wilcock BP. Erythema multiforme (EM). In: Yager JA, Wilcock BP (Editors), *Color Atlas and Text of Surgical Pathology of the Dog and Cat; Dermatopathology and Skin Tumors*, 1994. pp. 152-153.
 38. Van Hees J, Mason KV, Gross TL, Burren VS. Levamisole-induced drug eruptions in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1985, 21: 255-260.
 39. Affolter VK, von Tschärner C. Cutaneous drug reactions: a retrospective study of histopathological changes and their correlation with the clinical disease. *Vet Dermatol* 1993, 4: 79-86.
 40. Keck G, Nash L, Buronfosse F, Peroux F. Accident cutané medicamenteux évoquant un erythème polymorphe de type Steven-Johnson chez un berger allemand. *Point Vet* 1995, 27: 81-83.