

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 52, No 4 (2001)



Canine pemphigus foliaceus: report of five clinical case

M. V. LIAPI (Μ.Β. ΛΙΑΠΗ), M. N. SARIDOMICHELAKIS (Μ.Ν. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ), A. F. KOUTINAS (Α. Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ), S. LEKKAS (Σ. ΛΕΚΚΑΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15457](https://doi.org/10.12681/jhvms.15457)

Copyright © 2018, MV LIAPI, MN SARIDOMICHELAKIS, AF KOUTINAS, S LEKKAS



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

To cite this article:

LIAPI (Μ.Β. ΛΙΑΠΗ) M. V., SARIDOMICHELAKIS (Μ.Ν. ΣΑΡΙΔΟΜΙΧΕΛΑΚΗΣ) M. N., KOUTINAS (Α. Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ) A. F., & LEKKAS (Σ. ΛΕΚΚΑΣ) S. (2018). Canine pemphigus foliaceus: report of five clinical case. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 52(4), 273–280. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15457>

Αναφορά σε 5 κλινικά περιστατικά φυλλώδους πέμφιγας στο σκύλο

Μ.Β.Λιάπη¹, Μ.Ν.Σαριδομιχελάκης¹, Α.Φ.Κουτίνας¹, Σ. Λέκκας²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η φυλλώδης πέμφιγα (ΦΠ), που αποτελεί τη συχνότερη αυτοάνοση δερματοπάθεια του σκύλου, οφείλεται στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά των δεσμοσωματινών του άνω τρίτου της επιδερμίδας, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της συνοχής των κερατινοκυττάρων (ακανθόλυση) και τη δημιουργία ενδοεπιδερμικών φυλλωδών. Στην εργασία αυτή αναφέρονται η κλινική και η ιστοπαθολογική εικόνα, η θεραπευτική αγωγή και η εξέλιξη πέντε σκύλων με ΦΠ, που ήταν ιδιοπαθής (3/5) ή δευτερογενής ύστερα από χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφοναμιδών (1/5) και αλλεργικής δερματίτιδας (1/5). Και τα 5 περιστατικά παρουσίαζαν υποτρίχωση-αλωπεκία (4/5), ερύθημα (4/5), φουσκάδες (1/5), φλύκταινες (5/5), εφελκίδες (5/5), περιφερική επιδερμική αποκόλληση (3/5), δρυφάδες (1/5), διαβρώσεις (3/5), έλκη (1/5), συρίγγια (1/5), λειχηνοποίηση, πάχυνση και πτύχωση του δέρματος (1/5) και υπερκεράτωση των πελματικών φυμάτων (1/5). Οι αλλοιώσεις αυτές, που εντοπίζονταν στην κεφαλή (4/5), στα πτερύγια των αυτιών (4/5), στα άκρα (3/5), στον κορμό (3/5) και στα πελματικά φύματα (2/5), ήταν κνησμώδεις στα 3 από τα 5 ζώα. Η διάγνωση στηρίχτηκε στην ιστοπαθολογική εξέταση των βιοψιών από το δέρμα, όπου η πλέον χαρακτηριστική αλλοίωση ήταν οι γεμάτες από φυσιολογικά ουδετερόφιλα και ακανθολυτικά κύτταρα υποκεράτιες φλύκταινες. Επιπλέον στην κυτταρολογική εξέταση του περιεχομένου των φυλλωδών ή των εφελκίδων παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός ακανθολυτικών κυττάρων σε 2 από τους 3 σκύλους. Η θεραπευτική αγωγή που εφαρμόστηκε σε 2 ζώα και είχε πολύ καλό αποτέλεσμα, περιλάμβανε το συνδυασμό πρεδνιζολόνης σε ανοσοκατασταλακτικό σχήμα μαζί με αζαθειοπρίνη (δευ-

τερογενής ΦΠ λόγω αλλεργικής δερματίτιδας), ή εκείνον της δαψόνης, της οξυτετρακυκλίνης και της βιταμίνης Ε (ιδιοπαθής ΦΠ). Στα υπόλοιπα 3 περιστατικά δεν έγινε κανενός είδους θεραπεία, αφού το πρώτο αυτοϊάθηκε μετά τη διακοπή χορήγησης του υπεύθυνου φαρμάκου, ενώ για τα άλλα δύο χάθηκε κάθε επικοινωνία μετά το αποτέλεσμα της ιστοπαθολογικής εξέτασης.

Λέξεις ευρητηρίας: φυλλώδης πέμφιγα, σκύλος.

ABSTRACT. Liapi M.V.¹, Saridomichelakis M.N.¹, Koutinas A.F.¹, Lekkas S². Canine pemphigus foliaceus: report of five clinical cases. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2001, 52(4):273-280. Pemphigus foliaceus (PF), which is considered the most common autoimmune skin disease in the dog, is associated with the formation of autoantibodies directed against the desmosomes of the upper third of the epidermis, that result in loss of keratinocyte adhesion (acantholysis) and subsequent epidermal cleft formation. The clinical and histopathological findings, along with the response to treatment in 5 PF cases, either idiopathic (3/5) or secondary to trimethoprim-sulfonamides (1/5) and to allergic dermatitis (1/5), are presented and discussed, accordingly. All the 5 dogs exhibited hypotrichosis-alpecia (4/5), erythema (4/5), vesicles (1/5), pustules (5/5), crusts (5/5), epidermal collarettes (3/5), excoriations (1/5), erosions (3/5), ulcers (1/5), fissures (1/5), lichenification, thickening and folding of the skin (1/5), and footpad hyperkeratosis (1/5), that were pruritic in 3 of them. These lesions were located on the head (4/5), pinnae (4/5), limbs (3/5), body trunk (3/5) and the footpads (2/5). Diagnosis was based on the results of lesional histopathology where the most striking finding was the presence of subcorneal pustules filled with normally looking neutrophils and acanthocytes. Moreover, pustule or crust cytology that was carried out in 3 cases, revealed clusters of acantholytic cells in 2 dogs. The treatment, that was instituted in 2/5 dogs and resulted in a complete resolution of skin lesions, was based on prednisolone in immunosuppressive dosage along with azathioprine (PF secondary to allergic dermatitis), or on a combination of dapsone, oxytetracycline and vitamin E (idiopathic PF). The remaining 3 cases were left untreated, because one showed a spontaneous remission following withdrawal of the offending medication and the other 2 were lost to follow-up.

¹Κλινική Παθολογίας Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ.

²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ.

¹Clinic of Companion Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, A.U.T.

²Laboratory of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, A.U.T.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΦΠ είναι η συχνότερη αυτοάνοση δερματοπάθεια του σκύλου, που συγκροτεί την ομάδα της πέμφιγας μαζί με την ερυθρηματώδη (ΕΠ), την πανεπιδερμική φλυκταινώδη (ΠΦΠ), την κοινή (ΚΠ) και την παρανεοπλασματική (ΠΝΠ) πέμφιγα¹. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλυκταινών, περιφερικής επιδερμικής αποκόλλησης, εφελκίδων και διαβρώσεων που συνήθως έχουν αμφοτερόπλευρα συμμετρική διάταξη και εντοπίζονται στο πρόσωπο, στα πτερύγια των αυτιών, στα άκρα και σπανιότερα στον κορμό του σώματος^{2,4}. Συχνή εξάλλου είναι και η υπερκεράτωση των πελματικών φυμάτων⁵. Οι χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις είναι οι ενδοεπιδερμικές φλύκταινες, που αφορούν στο άνω τρίτο της επιδερμίδας και ενδεχομένως στο τοίχωμα του θυλάκου των τριχών και περιέχουν άφθονα ακανθολυτικά κύτταρα, μεμονωμένα ή σε ομάδες^{4,6,7}. Η απώλεια της μεταξύ των κερατινοκυττάρων συνοχής (ακανθόλυση), που οδηγεί στο σχηματισμό των ενδοεπιδερμικών αυτών φλυκταινών, οφείλεται σε αυτοαντισώματα (IgG) κατά της δεσμογλεΐνης-1 (dsg-1) που είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη των δεσμοσωματίων. Τα τελευταία, μαζί με τις στεγανές συνδέσεις, συντελούν στη συνοχή μεταξύ των κερατινοκυττάρων^{8,9}. Η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τη dsg-1 ενεργοποιεί το κερατινοκύτταρο και πυροδοτεί σειρά αντιδράσεων με σημαντικότερη την απελευθέρωση του ενεργοποιητή της ουροκινάσης του πλασμινογόνου που μετατρέπεται σε πλασμίνη, οδηγώντας τελικά στην πέψη των δεσμοσωματίων¹. Τελευταία υποστηρίζεται ότι η ένωση αντιγόνου-αντισώματος επηρεάζει τις πρωτεΐνες εκείνες που ρυθμίζουν τη λύση και τον επανασηματισμό των δεσμοσωματίων, αφού τα τελευταία δεν είναι στατικές δομές, αλλά συνεχώς λύονται και επανασηματίζονται με σκοπό όχι μόνο τη διατήρηση της συνοχής μεταξύ των κερατινοκυττάρων αλλά και τη φυσιολογική τους μετανάστευση από τη βασική προς την κεράτινη στιβάδα^{1,10,11}. Ως προς την αιτιοπαθογένεια, η ΦΠ διακρίνεται στην ιδιοπαθή, στη φαρμακευτική και σ' αυτήν που έχει σχέση με διάφορες χρόνιες δερματοπάθειες^{3,11}. Η πρόγνωση είναι επιφυλακτική, αφού η εφ' όρου ζωής χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, που κατά κανόνα χρειάζεται για τον κλινικό έλεγχο των περιστατικών, μπορεί να προκαλέσει την εμ-

φάνιση λιγότερο ή περισσότερο έντονων παρενεργειών.

Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται, απ' ό,τι γνωρίζουμε για πρώτη φορά στην Ελλάδα, η κλινική και η ιστοπαθολογική εικόνα, η θεραπευτική αντιμετώπιση και η εξέλιξη της ΦΠ, σε 5 κλινικά περιστατικά που αφορούν στο σκύλο.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 9 χρόνων (1991-1999), στην Παθολογική Κλινική (Κλινική Παθολογίας των Ζώων Συντροφιάς) του Τμήματος Κτηνιατρικής του Α.Π.Θ., προσκομίστηκαν 5 συνολικά ζώα με ΦΠ, η διάγνωση της οποίας στηρίχθηκε στην ιστοπαθολογική εξέταση των βιοψιών από το δέρμα. Οι 3 από τους σκύλους αυτούς ήταν αρσενικού και οι υπόλοιποι 2 θηλυκού γένους. Οι δύο ανήκαν σε αμιγείς φυλές (Cocker spaniel, German shepherd), οι δύο ήταν μιγάδες και ο ένας ακαθόριστης γενεάς. Η ηλικία των ζώων κυμαινόταν από 5 μήνες ως 8,5 χρόνια (μέσος: 7 χρόνια) (Πίνακας 1).

Κάθε σκύλος υποβλήθηκε σε γενική κλινική και δερματολογική εξέταση, αφού προηγουμένως ελέγχθηκε λεπτομερώς το ιστορικό του. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλάμβανε τη μικροσκοπική εξέταση ξεσμάτων από το δέρμα, την καλλιέργεια για βακτηρίδια σε αιματούχο άγαρ (περιστ. 5) και για δερματόφυτα σε υπόστρωμα DTM (Agrolabo), την κυτταρολογική εξέταση επιχρισμάτων αποτύπωσης από το περιεχόμενο των φλυκταινών και την κάτω επιφάνεια των εφελκίδων (περιστ. 1,2 και 5) και την ιστοπαθολογική εξέταση μιας ή περισσότερων βιοψιών από το δέρμα. Επιπλέον και στους 5 σκύλους έγινε ορολογική (έμμεσος ανοσοφθορισμός) και παρασιτολογική (μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων οπού λεμφογαγγλίων ύστερα από χρώση κατά Giemsa) εξέταση για τυχόν μόλυνση από *Leishmania spp.*

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ιστορικό

Σύμφωνα με τις μαρτυρίες των ιδιοκτητών, οι 4 από τους 5 σκύλους (περιστ. 1-3, 5) ήταν πλήρως εμβολιασμένοι, ενώ ο ένας ανεμβολίαστος (περιστ. 4). Τα 4 ζώα (περιστ. 1, 3-5) διατρέφονταν αποκλειστικά με τροφές που παρασκευάζονται στο σπίτι και το πέμπτο (περιστ. 2) με βιομη-

Πίνακας 1. Στοιχεία από το ιστορικό σε 5 σκύλους με φυλλώδη πέμφιγα.
Table 1. Signalment and historical data of 5 dogs with pemphigus foliaceus.

Περιστατικό	Φυλή	Φύλο	Ηλικία	Κύρια αιτία προσκόμισης
1	English Setter μιγάς	Θηλυκό	7 χρόνων	Δερματικές αλλοιώσεις, κνησμός
2	Cocker spaniel	Αρσενικό	7 χρόνων	Δερματικές αλλοιώσεις, κνησμός
3	Ακαθόριστη	Αρσενικό	5 μηνών	Δερματικές αλλοιώσεις
4	German shepherd	Θηλυκό	1 χρόνου	Χωλότητα
5	German shepherd μιγάς	Αρσενικό	8,5 χρόνων	Δερματικές αλλοιώσεις, κνησμός, μείωση της όρεξης

χανοποιημένη ξηρή τροφή για σκύλους. Τα περιστατικά 1, 2 και 3 ζούσαν μέσα στο σπίτι, ενώ τα 4 και 5 σε αυλή. Τα κύρια αίτια προσκόμισης ήταν οι δερματικές αλλοιώσεις (4/5), ο κνησμός (3/5), η χωλότητα (1/5) και η μείωση της όρεξης (1/5) (Πίνακας 1). Τα περιστατικά 3, 4 και 5, σύμφωνα με τους ιδιοκτήτες τους, δεν είχαν νοσήσει ποτέ στο παρελθόν, ούτε έπαιρναν οποιοδήποτε φάρμακο όταν πρωτοεμφάνισαν τις αλλοιώσεις, ένα μήνα, 15 ημέρες και 1,5 μήνα, αντίστοιχα, πριν από την προσκόμισή τους στην κλινική.

Το περιστατικό 1 παρουσίαζε χρόνια αμφοτερόπλευρη έξω-μέση ωτίτιδα που αντιμετωπίστηκε με την έκπλυση του έξω ακουστικού πόρου και της κοιλότητας του τυμπάνου και τη χορήγηση συνδυασμού τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης (Bactrimel®, tabl 960 mg), στη δόση των 30 mg/kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, από το στόμα. Τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και ενώ τα συμπτώματα της ωτίτιδας άρχισαν να υποχωρούν, στα πτερόγυια των αυτιών εμφανίστηκαν δερματικές αλλοιώσεις, που συνοδεύονταν από μέτριας έντασης κνησμό.

Από έτους περίπου, το περιστατικό 2 παρουσίαζε έντονα κνησμώδη δερματίτιδα, που χαρακτηριζόταν από γενικευμένη υποτριχώση-αλωπεκία, ερύθημα, υπερχρωμία, δρυφάδες, φολίδες, λιπαρές και αιμορραγικές εφελκίδες, διαβρώσεις, εξίδρωση, λειχνοποίηση, πάχυνση και πύχωση του δέρματος. Οι δερματικές αυτές αλλοιώσεις συνοδεύονταν από περιφερική λεμφαδενοπάθεια, αμφοτερόπλευρη κυψελιδοπαραγωγική έξω ωτίτιδα και θετικό ωποποδικό αντανάκλαστικό. Στην αρχή αποκλείστηκαν η δεμοδήκωση (μικροσκοπική εξέταση πολλαπλών ξεσμάτων από το δέρμα) και η δερματίτιδα από *Malassezia* (κυτταρολογική εξέταση λιπαρών εφελκίδων). Η διαγνωστική προσπάθεια συνεχίστηκε με την εξουδετέρωση των βακτηριδιακών επιπλοκών με κεφαλεξίνη (30 mg/kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, από το στόμα, για 40 ημέρες-Cefaseptin®, tabl 600 mg), την τοπική θεραπευτική αντιμετώπιση της έξω ωτίτιδας (Epi-otic® για 4 ημέρες και στη συνέχεια Surolan® ear drops, για 2 εβδομάδες), τη θεραπευτική δοκιμή για σαρκοπτική ψώρα με τη χορήγηση ιβερμεκτίνης (0,3 mg/kg ΣΒ, κάθε 10 ημέρες, υποδόρια, για 3 συνολικά εγχύσεις-Valaneq® inj 1%) και τη δοκιμαστική χορήγηση "υποαλλεργικού" σιτηρεσίου (αρνί και ρύζι) για 10 εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι το αποτέλεσμα της ορολογικής εξέτασης για το *Sarcoptes scabiei*, που γνωστοποιήθηκε εκ των υστέρων, ήταν αρνητικό. Η αγωγή συνεχίστηκε με τη χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης (1 mg/kg ΣΒ, ημερησίως, από το στόμα, για τις πρώτες 10 ημέρες και στη συνέχεια 0,5 mg/kg ΣΒ, ημερησίως, για μια εβδομάδα και 0,5 mg/kg ΣΒ κάθε δεύτερη ημέρα, για άλλη μια εβδομάδα-Moderin®, tabl 4 mg) και τη συνέχιση της κεφαλεξίνης και του υποαλλεργικού σιτηρεσίου. Με την παραπάνω θεραπεία ο κνησμός εξαφανίστηκε και οι δερματικές αλλοιώσεις υποχώρησαν σημαντικά. Λίγες όμως ημέρες μετά τη διακοπή της κεφαλεξίνης εμφανίστηκαν,

Πίνακας 2. Είδη δερματικών αλλοιώσεων σε 5 σκύλους με φυλλώδη πέμφιγα.

Table 2. Types of cutaneous lesions in 5 dogs with pemphigus foliaceus.

Δερματικές αλλοιώσεις	Περιστατικά				
	1	2	3	4	5
Υποτριχώση-αλωπεκία	-	+	+	+	+
Ερύθημα	+	+	+	-	+
Φυσαλίδες	+	-	-	-	-
Φλύκταινες	+	+	+	+	+
Εφελκίδες	+	+	+	+	+
Περιφερική επιδερμική αποκόλληση	+	+	+	-	-
Δρυφάδες	-	+	-	-	-
Διαβρώσεις	+	+	-	+	-
Έλκη	-	-	-	+	-
Συρίγγια	-	-	-	+	-
Λειχνοποίηση-πάχυνση-πύχωση του δέρματος	-	+	-	-	-
Υπερκεράτωση πελματικών φυμάτων	-	-	-	+	-
Αποκόλληση επιδερμίδας πελματικών φυμάτων	-	-	+	-	-

Πίνακας 3. Εντόπιση των δερματικών αλλοιώσεων σε 5 σκύλους με φυλλώδη πέμφιγα.

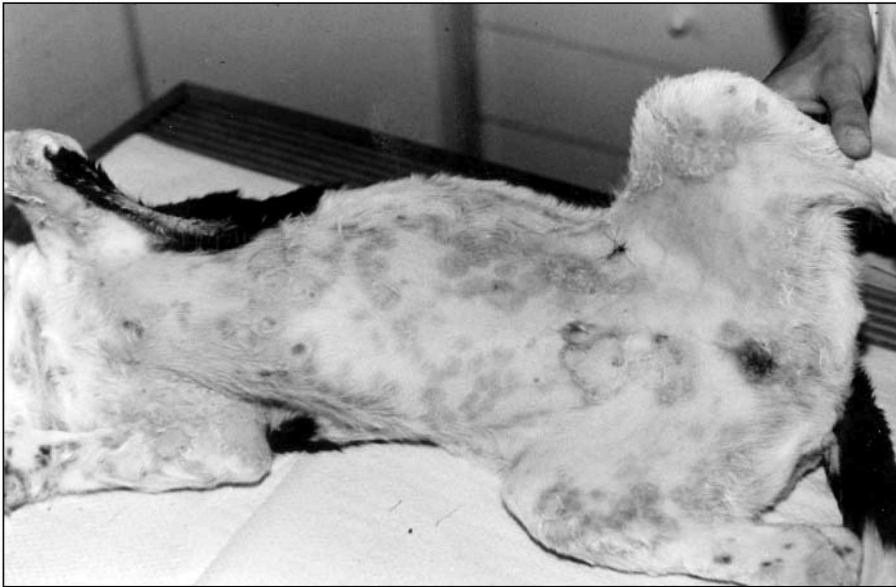
Table 3. Distribution of cutaneous lesions in 5 dogs with pemphigus foliaceus.

Περιστατικό	Εντόπιση δερματικών αλλοιώσεων
1	Πτερόγυια αυτιών
2	Επιρρόνιο, πτερόγυια αυτιών, κορμός, πρόσθια-οπίσθια άκρα
3	Πρόσωπο, πτερόγυια αυτιών, κορμός, πρόσθια-οπίσθια άκρα, πέλματα
4	Επιρρόνιο, πέλματα
5	Μέτωπο, πτερόγυια αυτιών, κορμός, πρόσθια-οπίσθια άκρα

διαφορετικές τη φορά αυτήν δερματικές αλλοιώσεις, που μια εβδομάδα αργότερα συνοδεύτηκαν και από κνησμό.

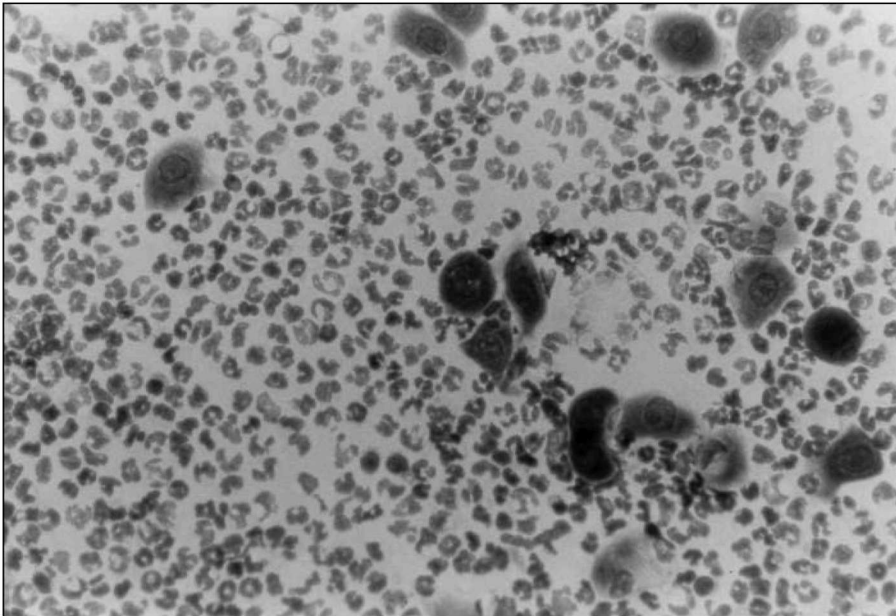
Κλινικά - εργαστηριακά ευρήματα.

Στο σύνολο των 5 σκύλων οι δερματικές αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν η υποτριχώση-αλωπεκία (4/5), το ερύθημα (4/5), οι φυσαλίδες (1/5), οι φλύκταινες (5/5), οι εφελκίδες (5/5), η περιφερική επιδερμική αποκόλληση (3/5), οι δρυφάδες (1/5), οι διαβρώσεις (3/5), τα έλκη (1/5), τα συρίγγια (1/5), η λειχνοποίηση, πάχυνση και πύχωση του δέρματος (1/5), η υπερκεράτωση (1/5) και η αποκόλληση (1/5) των πελματικών φυμάτων (Πίνακας 2, Εικόνα



Εικόνα 1. Ερύθημα, φλύκταινες, εφελκίδες και περιφερική επιδερμική αποκόλληση στην κάτω επιφάνεια του κορμού και στην εσωτερική επιφάνεια των πρόσθιων και των οπίσθιων άκρων σκύλου με ιδιοπαθή φυλλώδη πέμφιγα (περιστατικό 3).

Figure 1. Erythema, pustules and epidermal collarettes on the ventrum and the inner aspects of the front and hind limbs of a young dog with idiopathic pemphigus foliaceus (case 3).



Εικόνα 2. Επίχρισμα αποτύπωσης περιεχομένου ακέραιας φλύκταινας από σκύλο με δευτερογενή φυλλώδη πέμφιγα (περιστατικό 2). Τα ακανθολυτικά κύτταρα διακρίνονται μεμονωμένα και σε ομάδες, ανάμεσα σε φυσιολογικά ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα (χρώση Giemsa, 40x).

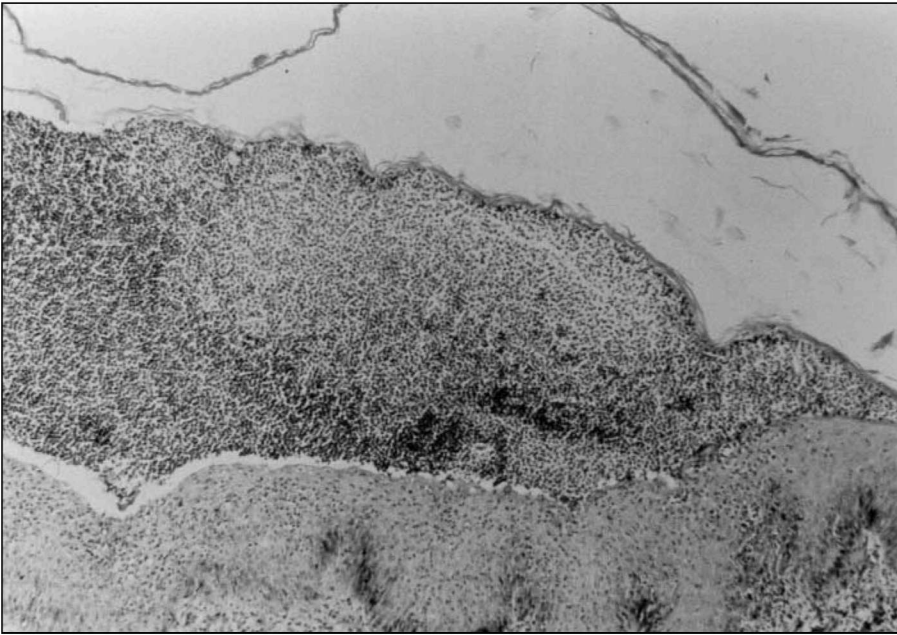
Figure 2. Impression smear obtained from the content of an intact pustule from a dog with secondary pemphigus foliaceus (case 2). Acanthocytes, either alone or in clusters, are in the midst of non-degenerated neutrophils (Giemsa stain, 40x).

1). Οι αλλοιώσεις αυτές, που εντοπίζονταν στην κεφαλή (4/5), στα πτερύγια των αυτιών (4/5), στον κορμό (3/5), στα άκρα (3/5) και τα πέλματα (2/5) (Πίνακας 3), ήταν περισσότερο ή λιγότερο αμφοτερόπλευρα συμμετρικές, και μέτρια ως έντονα κνησιμώδεις σε 3/5 ζώα (περιστ. 1, 2 και 5). Το σημείο Nikolsky ήταν αρνητικό, ενώ περιφερική λεμφαδενοπάθεια διαπιστώθηκε σε τρία ζώα (περιστ. 2-4).

Σε κανένα ζώο δεν βρέθηκαν παθογόνα ακάρεια κατά τη μικροσκοπική εξέταση των ξεσμάτων από το δέρμα, ούτε αναπτύχθηκαν αποικίες δερματοφύτων στο υπόστρωμα DTM. Αρνητικό ήταν και το αποτέλεσμα της καλλιέργειας για βακτηρίδια στο περιστατικό 5. Η ορολογική και

παρασιτολογική εξέταση για *Leishmania spp* ήταν αρνητική σε όλα τα ζώα. Στην κυτταρολογική εξέταση των επιχρισμάτων αποτύπωσης από τις δερματικές αλλοιώσεις δύο περιστατικών παρατηρήθηκαν άφθονα ακανθολυτικά κύτταρα, διατεταγμένα σε ομάδες και φυσιολογικά ουδετερόφιλα (περιστ. 2 και 5) (Εικόνα 2). Στο περιστατικό 1, η εξέταση του περιεχομένου μιας ακέραιας φυσαλίδας αποκάλυψε μόνο στοιχεία αίματος.

Στα ιστοπαθολογικά ευρήματα από την επιδερμίδα περιλαμβάνονταν οι υποκεράτιες φυσαλίδες (περιστ.1) ή φλύκταινες (περιστ.2, 3, 5) (Εικόνα 3) και οι ενδοθηλιακές φλύκταινες (περιστ. 4), μέσα στις οποίες παρατηρού-



Εικόνα 3. Ιστολογική τομή δέρματος σκύλου με ιδιοπαθή φυλλώδη πέμφιγα (περιστατικό 3). Εκτός από τη χαρακτηριστική υποκεράτια φλύκταινα που περιέχει κοκκιοκύτταρα και λίγα ακανθολυτικά κύτταρα, παρατηρείται σημαντικό βαθμού ακάνθωση της επιδερμίδας (Αιματοξυλίνη-Εωσίνη, 10x).

Figure 3. Cutaneous histopathology from a dog with idiopathic pemphigus foliaceus (case 3). Besides the characteristic subcorneal pustule, containing a few acantholytic cells and granulocytes, there is a severe epidermal acanthosis (Hematoxylin-Eosin, 10x).

νταν άφθονα φυσιολογικά ουδετερόφιλα και λίγα εωσινόφιλα μαζί με λίγα ως αρκετά ακανθολυτικά κύτταρα, μεμονωμένα ή διαταγμένα σε ομάδες, η ορθο-(1/5) και η πάρα-(1/5)-κερατωτική υπερκεράτωση, οι οροκυτταρικές εφελκίδες (1/5), οι διαβρώσεις (1/5), το μεσοκυττάριο οίδημα (3/5), η υδρωπική εκφύλιση των κυττάρων της κοκκιδούς στιβάδας (1/5), η ακάνθωση (3/5), η ουδετεροφιλική ή/και λεμφοκυτταρική εξωκυττάρωση (4/5) και η ολικού πάχους πηκτική νέκρωση (1/5). Στο χόριο όλων των περιστατικών παρατηρήθηκαν επιπολής περιαγγειακή (3/5), διάμεση (1/5), λειχνοειδής (1/5), οζώδης προς διάχυτη (1/5), περιαδενική (3/5) ή/και περιθλακική (3/5) δερματίτιδα. Με βάση τον κυρίαρχο τύπο των φλεγμονικών κυττάρων, η δερματίτιδα αυτή χαρακτηρίστηκε ως πυώδης (1/5), πυοκοκκιοματώδης (3/5) ή κοκκιοματώδης (1/5).

Θεραπεία και εξέλιξη

Στο περιστατικό 1, μετά τη βιοψία του δέρματος και μέχρι να γνωστοποιηθούν τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, διακόπηκε άμεσα η χορήγηση της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, με αποτέλεσμα την εξαφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων σε 3 περίπου ημέρες. Για το λόγο αυτό, παρά την επιβεβαίωση της διάγνωσης, δε χρειάστηκε να δοθεί καμία άλλη θεραπεία, αν και συστήθηκε η αποφυγή μελλοντικής χορήγησης τριμεθοπρίμης, παρεμφερών με αυτή ουσιών καθώς και σουλφοναμιδών. Ενάμιση χρόνο αργότερα δεν παρουσιάστηκαν κανενός είδους δερματικές αλλοιώσεις και ο σκύλος εξακολούθησε να παραμένει κλινικά υγιής.

Η χορήγηση πρεδνιζολόνης (2 mg/kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, από το στόμα-Presolon®, tabl 5 mg) και αζαθειοπρί-

νης (2 mg/kg ΣΒ, ημερησίως, από το στόμα-Azathioprine®, tabl 50 mg) στο περιστατικό 2, είχε ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων και του κνησμού, σε χρονικό διάστημα δύο περίπου εβδομάδων. Στη συνέχεια η πρεδνιζολόνη (1 mg/kg ΣΒ) και η αζαθειοπρίνη (2 mg/kg ΣΒ) χορηγούνταν κάθε δεύτερη ημέρα, εναλλάξ, ενώ η κατά 50% μείωση της δόσης της τελευταίας οδήγησε σε υποτροπή. Οι μόνες παρενέργειες που διαπιστώθηκαν ήταν η αύξηση του σωματικού βάρους, η πολυδιψία-πολυουρία και η παροδικού χαρακτήρα διάρροια.

Στο περιστατικό 3 δόθηκε συνδυασμός δαψόνης (1 mg/kg ΣΒ, κάθε 8 ώρες, από το στόμα-Avlosulfon®, tabl 100 mg), οξυτετρακυκλίνης (250 mg, κάθε 8 ώρες, από το στόμα-Hostacycline®, tabl 500 mg) και βιταμίνης E (500 mg, κάθε 12 ώρες, 2-3 ώρες πριν από το γεύμα-Fort-E-Vite®, caps 500 mg). Με την αγωγή αυτή, που συνολικά διήρκεσε 2 μήνες, οι δερματικές αλλοιώσεις εξαφανίστηκαν σε 10 περίπου ημέρες, γεγονός που επέτρεψε τη σταδιακή μείωση της δόσης της δαψόνης στο 1 mg/kg ΣΒ, ημερησίως. Η κλινική ύφεση διατηρήθηκε για άλλους 3 περίπου μήνες, οπότε το ζώο πέθανε λόγω ατυχήματος. Επισημαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον παραπάνω συνδυασμό φαρμάκων δεν παρατηρήθηκε καμία ιδιαίτερη παρενέργεια.

Στους άλλους δύο σκύλους ή δε δόθηκε αγωγή λόγω της απροθυμίας του ιδιοκτήτη να αναληφθεί η οποιαδήποτε θεραπευτική προσπάθεια (περιστ. 4), ή αυτή με πρεδνιζολόνη (1 mg/kg ΣΒ, κάθε 12 ώρες, από το στόμα) και αζαθειοπρίνη (2 mg/kg ΣΒ, ημερησίως, από το στόμα) δεν είναι σίγουρο αν εκτελέστηκε ή ποιό ήταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αφού χάθηκε κάθε επαφή με τον ιδιοκτήτη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συχνότητα της ΦΠ του σκύλου είναι μικρή και αντι-στοιχεί σε ποσοστό κάτω από το 1% των δερματολογικών περιστατικών¹². Στην Κλινική της Παθολογίας των Ζώων Συντροφιάς, μέσα σε 9 χρόνια διαγνώστηκαν μόνο 5 περιστατικά σε σύνολο 2200 περίπου σκύλων με διάφορες δερματοπάθειες που προσκομίστηκαν (0,23%). Στην πραγματικότητα, η συχνότητα της δερματοπάθειας αυτής είναι μεγαλύτερη, αφού η διαγνωστική διερεύνηση είναι δαπανηρή και προϋποθέτει την καλή συνεργασία του ιδιοκτήτη.

Η ΦΠ υποστηρίζεται ότι είναι συχνότερη σε ορισμένες φυλές σκύλων, όπως οι bearded collie, Japanese Akita, Chow-Chow, Newfoundland, Doberman pinscher, Schipperke, Finnish Spitz, dachshund, Australian Shepherd, English Springer spaniel και Chinese Shar Pei^{5,13} ή δεν έχει σχέση με τη φυλή¹⁴. Επισημαίνεται ότι κανένα από τα περιστατικά της δικής μας μελέτης δεν ανήκε στις παραπάνω φυλές, γεγονός που αντανάκλα τις προτιμήσεις του φιλόζωου κοινού στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Η δερματοπάθεια αυτή εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα και ιδιαίτερα σε μεσήλικους και υπερήλικους σκύλους^{2,5,14}. Στα δικά μας περιστατικά η αναλογία αρσενικών/θηλυκά ήταν 3/2, οι δύο σκύλοι ήταν μεσήλικοι (περιστ. 1, 2) και ο ένας υπερήλικος (περιστ. 5). Εντύπωση προκαλεί η μικρή ηλικία των περιστατικών 3 (5 μηνών) και 4 (ενός χρόνου), αν ληφθεί υπόψη ότι για να επέλθουν οι ανάλογες ανοσολογικές μεταβολές στην επιδερμίδα απαιτείται αρκετό χρονικό διάστημα.

Από τις 3 αιτιοπαθογενετικές μορφές, η **ιδιοπαθής** είναι συχνότερη στην κλινική πράξη¹⁵. Δεν είναι τυχαίο ότι στα 3 από τα 5 ζώα (περιστ. 3-5) η ΦΠ ήταν ιδιοπαθής, αφού σύμφωνα με το ιστορικό δεν είχε προηγηθεί η χορήγηση κανενός είδους φαρμάκων ούτε είχαν παρουσιάσει άλλες δερματοπάθειες στο παρελθόν. Οι αλλοιώσεις της **φαρμακευτικής ΦΠ**, που οφείλεται σε διάφορα φάρμακα και ιδιαίτερα στις σουλφοναμίδες, στη γκριζεοφουλβίνη και στην κεφαλεξίνη, εμφανίζονται συνήθως 7-14 ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης των υπεύθυνων φαρμάκων¹⁵⁻¹⁸. Από τα περιστατικά της μελέτης αυτής μόνο ένα (περιστ.1) οφειλόταν στη χορήγηση του συνδυασμού τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, αφού οι δερματικές αλλοιώσεις εμφανίστηκαν 3 εβδομάδες μετά την έναρξη και εξαφανίστηκαν σε διάστημα 3 ημερών από τη διακοπή της, χωρίς να υποτροπιάσουν στη συνέχεια. Η τελευταία μορφή της ΦΠ εμφανίζεται σε σκύλους που πάσχουν από **χρόνιες δερματίτιδες** και ιδιαίτερα τις αλλεργικές^{2,3}. Πιθανολογείται ότι η έκθεση των αντιγόνων επιφάνειας των κερατινοκυττάρων και των δεσμοσωματίων στο ανοσοποιητικό σύστημα, λόγω της χρόνιας φλεγμονής και της καταστροφής των ιστών και η παραγωγή υπεραντιγόνων από τα επιπλέοντα βακτηρίδια ευθύνονται για την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων¹⁹. Όμως, το γεγονός ότι πριν την εμφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων της ΦΠ συχνά προηγείται η χο-

ρήγηση διαφόρων φαρμάκων για τον έλεγχο της υποκείμενης δερματοπάθειας, κάνει αδύνατη τη διαφοροποίησή της από τη φαρμακευτική^{3,17}. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε στο περιστατικό 2, που προφανώς έπασχε από αλλεργική δερματίτιδα, χωρίς τελικά να αποδειχτεί το είδος της, εξαιτίας της εμφάνισης της ΦΠ. Τα διάφορα φάρμακα και ιδιαίτερα η κεφαλεξίνη, που είχαν χορηγηθεί πριν από την εμφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων της ΦΠ, θα μπορούσαν να ευθύνονται γι' αυτές. Το ότι η κεφαλεξίνη είχε διακοπεί λίγες ημέρες πριν δε μειώνει την παραπάνω πιθανότητα, αφού είναι γνωστό ότι οι αλλοιώσεις της φαρμακευτικής δερματίτιδας μπορούν να εμφανιστούν ακόμη και μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου¹⁷.

Στη ΦΠ του σκύλου η αλωπεκία-υποτριχώση δε διαπιστώνεται πάντα, αφού η ακανθόλυση δεν αφορά απαραίτητα στους θυλάκους των τριχών^{2,5,6,10,20}. Στο περιστατικό 1 η απουσία του ευρήματος αυτού ήταν αναμενόμενη, αφού οι δερματικές αλλοιώσεις εντοπιζόνταν αποκλειστικά στα σημεία εκείνα της εσωτερικής επιφάνειας των περυγίων των αυτιών όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει τρίχωμα. Στα υπόλοιπα 4 ζώα η αλωπεκία-υποτριχώση δεν παρατηρήθηκε σε όλες τις προσβεβλημένες περιοχές αλλά κυρίως εκεί όπου εντοπιζόνταν οι παλαιότερες αλλοιώσεις. Η υπερκεράτωση των πελματικών φυμάτων που διαπιστώθηκε στο περιστατικό 4 είναι συχνό εύρημα σε περιστατικά με προσβολή του κάτω σημείου των άκρων⁵, ενώ τα έλκη και τα συρίγγια πιθανότατα οφείλονταν σε βακτηριδιακή επιπλοκή. Για ορισμένες δερματικές αλλοιώσεις του περιστατικού 2 (δρυφάδες, λειχηνοποίηση, πάχυνση και πτύχωση του δέρματος) προφανώς ευθυνόταν η προϋπάρχουσα αλλεργική δερματίτιδα.

Οι δερματικές αλλοιώσεις, που κατά κανόνα είναι αμφοτερόπλευρα συμμετρικές, συνήθως ξεκινούν και σχεδόν πάντα εντοπίζονται στην κεφαλή (επιρρόνιο, πρόσωπο, περιοφθαλμική χώρα, περύγια των αυτιών)³, όπως άλλωστε διαπιστώθηκε και στα δικά μας ζώα. Σε ποσοστό 60-73% των περιστατικών οι αλλοιώσεις αυτές γενικεύονται προοδευτικά στον κορμό του σώματος και στα άκρα, σε διάστημα 3 ως 12 μηνών. Η ταχεία, σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών, γενίκευση (περιστ. 2, 3, 5) καθώς και οι εντοπισμένες μορφές της ΦΠ (περιστ.1, 4), θεωρούνται λιγότερο συχνές². Επισημαίνεται ότι η προσβολή των πελματικών φυμάτων, που συνήθως προκαλεί χωλότητα (περιστ. 4), μπορεί να είναι η μόνη ή η κύρια κλινική εκδήλωση της ΦΠ στο σκύλο⁵. Στους μισούς περίπου σκύλους με ΦΠ διαπιστώνεται κνησμός, που μπορεί να είναι ήπιος ως έντονος^{2,5}. Αν και τα 3 από τα 5 ζώα της μελέτης αυτής παρουσίαζαν διάφορου έντασης κνησμό, στο ένα από αυτά (περιστ. 2) δεν είναι γνωστό αν οφειλόταν στη ΦΠ ή στη συνυπάρχουσα αλλεργική δερματίτιδα.

Σε όσα περιστατικά ύποπτα ΦΠ διαπιστώνονται δερματικές αλλοιώσεις συμβατές με τη δευροδερμική, τη δερματοφυτίαση, την επιπολής βακτηριδιακή δερματίτιδα και

τη λείσμανιώση, η διαγνωστική διερεύνηση θα πρέπει να ξεκινά με τον αποκλεισμό τους (ξέσματα από το δέρμα, καλλιέργεια σε υπόστρωμα DTM, παρασιτολογικός και ορολογικός έλεγχος για τη λείσμανιώση), όπως έγινε και στα 5 ζώα της μελέτης αυτής. Αν και στο σκύλο έχει αναφερθεί η απλή συνύπαρξη της ΦΠ με τη λείσμανιώση²¹, η τελευταία δε διαπιστώθηκε σε κανένα από τα 5 περιστατικά. Παρά το γεγονός αυτό, η ΦΠ θα πρέπει να διαφοροποιείται από τη φλυκταινώδη μορφή της λείσμανιώσης, με τη βοήθεια της κυτταρολογικής εξέτασης του περιεχομένου των φλυκταινών²².

Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της κυτταρολογικής εξέτασης στη ΦΠ είναι ο μεγάλος αριθμός των ακανθολυτικών κυττάρων, μεμονωμένων ή σε ομάδες, τα μη εκφυλισμένα ουδετερόφιλα ή/και εωσινόφιλα και η απουσία μικροοργανισμών^{19,23,24}. Όμως, η κυτταρολογική εξέταση δεν είναι πάντα διαγνωστική, αφού μπορεί να δώσει τόσο ψευδώς θετικά όσο και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, λίγα και μεμονωμένα ακανθολυτικά κύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν και στη δερματοφυτίαση, ιδιαίτερα τη φλυκταινώδη μορφή που οφείλεται στο *Trichophyton spp* καθώς και σ' αυτή που προκαλείται από το *Microsporium persicolor*, στην επιπολής βακτηριακή δερματίτιδα και στην υποκεράτια φλυκταινώδη δερμάτωση^{1,5}, αν και σε σχετικά μικρό αριθμό περιστατικών. Εξάλλου, η χαρακτηριστική κυτταρολογική εικόνα της ΦΠ, διαπιστώθηκε μόνο σε 4 από τα 7 περιστατικά², ενώ στους δικούς μας σκύλους σε 2 από τους 3. Επισημαίνεται, τέλος, ότι η κυτταρολογική εξέταση δεν μπορεί, σε καμία περίπτωση, να διαφοροποιήσει τη ΦΠ από τις υπόλοιπες τέμφιγες.

Για τους παραπάνω λόγους επιβάλλεται η ιστοπαθολογική εξέταση με τη λήψη πολλαπλών βιοψιών από ανέριαιες φλύκταινες. Σε αντίθετη περίπτωση, μέχρι την επανεμφάνιση των φλυκταινών, οι βιοψίες θα πρέπει να καθυστερήσουν ή να ληφθούν από περιοχές με εφελκίδες, που συχνά περιέχουν πολλά ακανθολυτικά κύτταρα²⁵. Σε όλες τις περιπτώσεις επιβάλλεται η αποφυγή λήψης βιοψιών από επιπλεγμένες ή αυτοτραυματικές αλλοιώσεις, καθώς και όταν γίνεται θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, επειδή αλλάζουν την ιστοπαθολογική εικόνα ή όταν έχουν προετοιμαστεί χειρουργικά τα σημεία της βιοψίας^{10,19}. Με την τήρηση των παραπάνω προϋποθέσεων μπόρεσαν να διαπιστωθούν οι χαρακτηριστικές της ΦΠ ιστολογικές αλλοιώσεις και στα 5 περιστατικά^{4,26}. Σε ορισμένες περιπτώσεις και ιδιαίτερα στη φαρμακευτική μορφή, είναι δυνατό να παρατηρηθούν και αποπτωτικά κύτταρα^{15,17,27}, που όμως απουσίαζαν ακόμη και στο περιστατικό 2.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς μορφής της ΦΠ, που στηρίζεται στη δια βίου συνήθως χορήγηση διαφόρων ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων, προϋποθέτει την καλή συνεργασία του ιδιοκτήτη και τον τακτικό κλινικό και εργαστηριακό επανέλεγχο του ζώου¹⁴. Η πρόγνωση είναι επιφυλακτική όχι μόνο λόγω των συχνών υπο-

τροπών αλλά και των παρενεργειών της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η εκ προοίμιου εξήγηση των δεδομένων αυτών στους ιδιοκτήτες είχε ως αποτέλεσμα την κατά πάσα πιθανότητα μη ανάληψη οποιασδήποτε θεραπευτικής προσπάθειας εκ μέρους 2 ιδιοκτητών, τα ζώα των οποίων παρυσίαζαν την ιδιοπαθή μορφή της νόσου (περιστ. 4, 5).

Επειδή με τα γλυκοκορτικοειδή σε ανοσοκατασταλτικές δόσεις, εκτός των πολλών παρενεργειών, επιτυγχάνεται ικανοποιητικός κλινικός έλεγχος μόνο στο 30-40% περίπου των περιστατικών της ΦΠ^{2,3,23,28}, συνιστάται ο συνδυασμός της πρεδνιζολόνης σε μειωμένη δόση, με άλλα ανοσοκατασταλτικά/ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, και ιδιαίτερα την αζαθειοπρίνη²⁵. Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να εφαρμόζεται από την αρχή σε όλα τα περιστατικά ΦΠ που εμφανίζουν εκτεταμένες αλλοιώσεις, όπως στο περιστατικό 2, στο οποίο είχε ως αποτέλεσμα στην αρχή την εξαφάνιση των δερματικών αλλοιώσεων και του κνησμού και στη συνέχεια τη διατήρηση της κλινικής ύφεσης.

Από τα διάφορα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα, που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ΦΠ στο σκύλο^{3,11,23,28,29}, η δαψόνη δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή, αν και σε ορισμένα περιστατικά μπορεί να ελέγξει τις δερματικές αλλοιώσεις¹¹, όπως άλλωστε διαπιστώθηκε και στο περιστατικό 3. Στην περίπτωση αυτή προτιμήθηκε η δαψόνη, αντί του συνδυασμού πρεδνιζολόνης-αζαθειοπρίνης, λόγω της μικρής ηλικίας του ζώου, επειδή η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες δόσεις καθυστερεί την ανάπτυξη³⁰. Η ταυτόχρονη χορήγηση της οξυτετρακυκλίνης και της βιταμίνης Ε, που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και έχουν χρησιμοποιηθεί με σχετικά καλά αποτελέσματα σε διάφορες ανοσολογικές δερματοπάθειες^{3,31}, έγινε για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητά της δαψόνης. Έτσι δεν μπόρεσε να αποσαφηνιστεί το ποσοστό συμμετοχής της δαψόνης ή του συνδυασμού των άλλων δύο φαρμάκων στην υποχώρηση των δερματικών αλλοιώσεων.

Στο περιστατικό 1 δε χρειάστηκε να γίνει κανενός είδους θεραπεία, αφού η ΦΠ αυτοϊάθηκε, λίγες ημέρες μετά τη διακοπή των υπεύθυνων αντιμικροβιακών ουσιών. Οι συγγραφείς πιστεύουν ότι, όταν με βάση τα στοιχεία από το ιστορικό, η ΦΠ ενδέχεται να οφείλεται σε φάρμακα, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίζει αμέσως, αλλά ύστερα από μερικές ημέρες και εφόσον οι δερματικές αλλοιώσεις εξακολουθούν να υφίστανται¹⁷.

Συμπερασματικά, τα περιστατικά της ΦΠ στο σκύλο μπορούν να διαγνωστούν σχετικά εύκολα ύστερα από καλή διερεύνηση του ιστορικού, λεπτομερή κλινική εξέταση και ιδιαίτερα κυτταρολογική και ιστοπαθολογική εξέταση των φλυκταινών ή και των εφελκίδων. Η χρησιμοποίηση διαφόρων ανοσολογικών διαγνωστικών μεθόδων (π.χ. άμεσος ή έμμεσος ανοσοφθορισμός, μέθοδος ανοσουπεροξειδάσης), που είναι όχι μόνο τεχνικά δύσκολες αλλά συχνά δίνουν ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα, δεν είναι απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Suter MM, de Bruin A, Wyder M, Wurm S, Credille K, Cramer FM, Muller E. Autoimmune diseases of domestic animals: an update. In: Kwotchka KW, Willemse T, von Tschanner C (Editors), *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol III. Butterworth-Heinemann, Boston, 1998. pp 321-326.
2. Rosenkrantz WS. Pemphigus foliaceus. In: Griffin CE, Kwotchka KW, Mc Donald JM (Editors), *Current Veterinary Dermatology*. Mosby-Year Book, St Louis, 1993. pp 141-148.
3. Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE. Pemphigus foliaceus. In: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*, 5th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1995. pp 565- 573.
4. Yager JA, Wilcock BP. Pemphigus foliaceus. In: Yager JA, Wilcock BP (Editors), *Color Atlas and Text of Surgical Pathology of the Dog and Cat; Dermatopathology and Skin Tumors*. Mosby-Year Book, St. Louis, 1994. pp 165-166.
5. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, Griffin C. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1985, 186: 59-66.
6. Lewis RM, Wolfe MA, Scott DW. Non viral bullous skin diseases in small animal medicine. *Proc 47th Ann Meet AAHA*, 1980. pp 163-167.
7. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Pemphigus foliaceus. In: *Veterinary Dermatopathology*. Mosby-Year Book, St. Louis, 1992. pp. 16-17.
8. Suter MM, Flavio M, Cramer FM, Olivry T, Muller E, von Tschanner C, Jensen PJ. Keratinocyte biology and pathology. *Vet Dermatol* 1997, 8: 67-100.
9. Suter MM, de Bruin A, Caldelari, R, Muller E. Structure and function of the epidermis. *Proc 16th Ann Congr ESVD-ECVD*, 1999. pp 32-34.
10. Day MJ, Shaw SE. Pemphigus foliaceus. In: Day MJ (Editor), *Clinical Immunology of the Dog and Cat*. Manson Publishing-The Veterinary Press, London, 1999. pp 111-112.
11. Olivry T. Pemphigus in domestic animals: comparative aspects. In: *Immunodermatology 2000: from the laboratory to the clinic, advances in the diagnosis and pathogenesis of animal skin diseases*. *Proc. ESVD 2000*.
12. Scott DW. Immunological skin diseases in the dog. *Proc 48th Ann Meet AAHA*, 1981. pp. 47-50.
13. Noxon JA, Meyers K. Pemphigus foliaceus in two Shetland Sheepdog littermates. *J Am Vet Med Assoc* 1989, 194: 545-546.
14. Willemse T. Pustular dermatosis in dogs. *Proc WSAVA-FECAVA Congr 2000*. pp 81-84.
15. Carlotti DN, White SD, Pin D. Drug-related superficial pemphigus in the dog: a report of 3 cases. *Proc 16th Ann Congr ESVD-ECVD*, 1999. pp 40.
16. Medleau L, Shanley KJ, Rackich P, Goldschmidt MH. Trimethoprim sulfonamide associated drug eruptions in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990, 26: 305-311.
17. Miller WH Jr. Cutaneous drug reactions. *Proc 12th Ann Cong ESVD-ECVD*, 1995. pp 32-33
18. Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim sulfonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q* 1995, 17: 123-128.
19. Mason I, Shearer D. Pemphigus foliaceus. Clinical problems with the histopathological diagnosis and histopathological problems with the clinical diagnosis. *Proc 15th Ann Cong ESVD-ECVD*, 1998. pp 109-112
20. Willemse T. Pemphigus. In: *Clinical Dermatology of the Dog and Cat*. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht, 1998. pp 47-50.
21. Ginel PJ, Mozos E, Fernandez A, Martinez A, Molleda JM. Canine pemphigus foliaceus associated with leishmaniasis. *Vet Rec* 1993, 133: 526-527.
22. Koutinas AF, Scott DW, Kontos V, Lekkas S. Skin lesions in canine leishmaniasis (Kala-Azar): A clinical and histopathological study on 22 spontaneous cases in Greece. *Vet Dermatol* 1993, 3 :121-130.
23. Scott DW, Walton DK, Slater MR. Immune mediated dermatosis in domestic animals: Ten years after-Part I. *Comp Cont Educ* 1987, 9: 424-435.
24. Scott DW. Differential diagnosis of sterile pustular dermatosis in the dog. In: Kirk RW (Editor), *Current Veterinary Therapy-Small Animal Practice IX*. WB Saunders, Philadelphia, 1987. pp 554-557.
25. Noli C. Practical laboratory methods for the diagnosis of dermatologic diseases. In: Bonagura JB (Editor), *Current Veterinary Therapy-Small Animal Practice XIII*. WB Saunders, Philadelphia, 2000 . pp 526-530.
26. Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH. Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. *Vet Pathol* 1994, 31: 19-27.
27. Shinya K, Nomura K, Wada S, Morioka H, Umemura T. Pemphigus foliaceus with typical histological and immunohistological findings in a dog. *J Vet Med Sci* 1996, 194: 815-817.
28. Kummel B. Medical treatment of canine pemphigus and pemphigoid. In: Bonagura JB (Editor), *Current Veterinary Therapy-Small Animal Practice XII*. WB Saunders, Philadelphia, 1995. pp 636-638.
29. Scott DW, Manning TO, Smith CA, Lewis RM. Observations on the immunopathology and therapy of canine pemphigus and pemphigoid. *J Am Vet Med Assoc* 1982, 180: 48-52.
30. Behrend EN, Kempainen RJ. Glucocorticoid therapy. *Vet Clin North Am-Small Anim Pract* 1997, 27: 187-213.
31. White D, Rosychuk W, Reinke SI, Paradis M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 200: 1497-1500.