

Un caso di eritema multiforme minor in un cane trattato con immunoglobuline umane

RIASSUNTO

L'eritema multiforme (EM) è una malattia dermatologica a patogenesi immunomediata e a esordio acuto; nei casi lievi si può assistere alla regressione spontanea e, nelle forme gravi e non letali, vengono somministrate terapie sintomatiche e di sostegno. Lo scopo di quest'articolo è di descrivere un caso di eritema multiforme (EM) in un cane femmina di dodici anni di età, riferito per la presenza di lesioni cutanee eritematose, erosive e ulcerative associate a scialorrea, alitosi e febbre e risolto con una singola somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane (IVIg).

INTRODUZIONE

L'eritema multiforme (EM) è una malattia dermatologica a patogenesi immunomediata e a esordio acuto, caratterizzata da lesioni cutanee eterogenee nell'aspetto e gravità, descritta sia nell'uomo sia in diverse specie animali.^{1,2}

L'eziopatogenesi dell'EM non è chiara. È stato ipotizzato lo sviluppo di un fenomeno d'ipersensibilità cellulo-mediata diretto nei confronti dei cheratinociti epidermici e follicolari. L'antigene bersaglio, esposto sulla superficie cellulare del cheratinocita, interagirebbe con i linfociti CD8+ che ne indurrebbero la morte.² Tra le cause riconosciute in medicina umana sono incluse malattie infettive, somministrazione di farmaci, neoplasie; in medicina veterinaria le cause sono sovrapponibili a quelle indicate per l'uomo, anche se una chiara relazione causa-effetto non è sempre facile da confermare e la correlazione più accreditata sembra essere legata alla somministrazione di farmaci.³ Nella maggior parte dei casi, nell'uomo come negli animali, la causa resta però sconosciuta (cause idiopatiche).^{1,2,3} Nel presente articolo è riportato un caso di EM con coinvolgimento di cute e mucosa, risolto con una singola somministrazione endovenosa di IVIg, terapia ancora poco utilizzata in medicina veterinaria e riguardo la quale la documentazione scientifica è scarsa.^{4,5,6,7}

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Segnalamento

Un cane meticcio, femmina sterilizzata di dodici anni d'età e del peso di 22 kg, è stato riferito per la presenza di lesioni cutanee e della mucosa orale.

Anamnesi

La cagna vive in una casa con giardino senza altri animali; è stata trovata all'età presunta di due mesi ed è alimentata con una dieta commerciale. L'anamnesi dermatologica riporta la progressiva insorgenza di lesioni cutanee eritematose associate a ulcere nel cavo orale che causavano scialorrea e alitosi; dette lesioni erano state trattate con brevi e ripetuti cicli di antibiotici e glucocorticoidi che apportavano solo un lieve miglioramento clinico. Durante la terapia continuavano a presentarsi nuove lesioni eritematose e ulcere sulla cute addominale. Dopo qualche settimana dall'inizio delle lesioni dermatologiche, sulla base di un esame citologico linfonodale positivo per la presenza di amastigoti di *leishmania* spp. e di una titolazione anticorpale di 1:640 per *Leishmania infantum* mediante IFAT, fu diagnosticata la leishmaniosi; il cane venne pertanto trattato con una terapia a base di antimoniato di N-metil-

F. Albanese¹, DVM - **F. Necci**², DVM,
F. Assenza³, DVM - **F. Abramo**⁴, DVM

¹ Libero professionista, Freelance, Arezzo

² Libero professionista, Freelance, Anagni (Fr)

³ Libero professionista, Centro emergenze veterinarie (CEV),
Via Emilio Scaglione, 185/187 - 80145 Napoli

⁴ Dipartimento di Scienze Veterinarie, viale delle Piagge, 2
56100 Pisa

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 05/03/2014 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 31/05/2014”.

glucamina (Glucantime® fiale 1,5 gr) alla dose 50 mg/kg SC BID ed allopurinolo (Ziloryc® cpr 300 mg) alla dose di 10 mg/kg PO BID per circa un mese e mezzo. Dopo 45 giorni di terapia, la citologia linfonodale ed il titolo anticorpale risultarono negativi ma le lesioni orali e cutanee continuarono a peggiorare. A questo punto il cane fu riferito per una visita dermatologica.

Esame obiettivo generale e dermatologico

Al momento della visita, all'esame obiettivo generale il soggetto appariva abbattuto e con lieve ipertermia febbrile (39,2°C). L'esame dermatologico evidenziava lesioni di diverso aspetto: aree anulari eritematose erosivo-ulcerative, da isolate a confluenti, che originavano lesioni serpigginose sulla cute addominale (Fig. 1), ascellare e inguinale, erosioni e ulcere erano presenti anche sulla superficie interna dei padiglioni auricolari e sui cuscinetti di tutti e quattro gli arti. Il cavo orale mostrava una stomatite ulcerativa diffusa che interessava tutta la mucosa orale, la porzione laterale della lingua e la giunzione muco-cutanea labiale



FIGURA 1 - Cane con EM. Lesioni eritematose ed erosivo-ulcerative di forma anulare confluenti sull'addome e piatto cosce.

che manifestava anche depigmentazione (Fig. 2); dette lesioni erano causa di ptialismo e alitosi.

Quadro riassuntivo del problema

Dermatite erosivo-ulcerativa a carico della cute e della mucosa orale, associata a malessere generale.

Diagnosi differenziali

In base alla tipologia e distribuzione delle lesioni e ai segni sistemici associati, fu sospettata una malattia del gruppo EM/TEN (necrosi tossica dell'epidermide). Per la presenza di lesioni ulcerative nel cavo orale, come esito di possibili lesioni vescicolo-bollose, furono sospettate malattie autoimmuni quali il pemfigo volgare, l'epidermolisi bollosa acquisita e il pemfigoide bolloso.

Esami collaterali

Gli esami ematologici di base (emocromo, profilo biochimico ed elettroforesi) evidenziarono una lieve leucocitosi con neutrofilia matura (WBC $18 \times 10^3/\mu\text{L}$ V.N. $6-17 \times 10^3/\mu\text{L}$ - Neutrofili $12,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ V.N. $3-11,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) e una lieve anemia normocitica normocromica (RBC $5,4 \times 10^6/\mu\text{L}$ V.N. $5,8-8,5 \times 10^6/\mu\text{L}$) associata a gammaglobulinemia (30% V.N. 15-21%). All'esame istopatologico da biopsie multiple cutanee e orali si osservavano una dermatite e una stomatite dell'interfaccia con presenza di cellule epiteliali in apoptosi distribuite nell'intero spessore dell'epidermide e della mucosa orale, spesso circondate da piccoli linfociti ("satellitosis") (Figg. 3, 4).

Diagnosi

Sulla base del quadro clinico e della presenza, nelle biopsie cutanee, di cellule in apoptosi distribuite in tutti gli strati dell'epidermide e della mucosa orale, indicative di un attacco citotossico da parte dei linfociti nei confronti delle cellule epiteliali, fu formulata la diagnosi di eritema multiforme minor.

Terapia

In base al principio che l'EM è una malattia immunomediata e anche in assenza di un'evidenza scientifica circa l'efficacia dell'utilizzo dei glucocorticoidi in corso di EM, si decise di iniziare una terapia a base di prednisone (Deltacortene® cpr 25 mg) alla dose di 1 mg/kg PO BID.

Non avendo ottenuto nessun miglioramento dopo un mese di terapia, si passò alla somministrazione di ciclosporina A (Atoplus® cps 100 mg) alla dose di 5 mg/kg PO SID associata a un trattamento antibiotico con pradofloxacin (Veraflox® cpr 60 mg) alla dose di 3 mg/kg PO SID per gestire una piodermite superficiale insorta secondariamente e diagnosticata mediante visualizzazione di batteri coccoidi fagocitati da neutrofili cariolitici. La scelta della pradofloxacin, antibiotico di nuova generazione, non inclusa come molecola di prima scelta nelle linee guida per l'utilizzo degli antibio-

tici in dermatologia veterinaria⁸, è stata motivata dal fatto che al cane erano già stati somministrati diversi antibiotici per tempi non corretti. Dopo 30 giorni di terapia con ciclosporina e terapia antibiotica si osservava solo un lieve miglioramento delle lesioni preesistenti, mentre continuavano a comparire nuove lesioni per le quali venne suggerito un ulteriore cambio del protocollo terapeutico a base di immunoglobuline umane (IVIg) per via endovenosa (Gammagards® flacone 5 gr). Visto il notevole costo del farmaco e poiché il dosaggio di 0,5-1,0 g/kg, riportato nel cane per la gestione di malattie immunomediate/autoimmuni refrattarie ai corticosteroidi, si basa su pochissimi lavori pubblicati e che, in alcuni casi di anemia emolitica autoimmune nel cane, si è ottenuta la risoluzione con un dosaggio molto più basso, si decise di somministrare 0,25 g/kg di IVIg per via endovenosa.^{5,9,10,11,12} Dopo una premedicazione con 0,05 mg/kg di betametasone (Bentelan® fiale 4 mg) e 0,5 mg/kg di clorfenamina maleato (Trimetron® fiale 10 mg) per via endovenosa, al fine di prevenire fenomeni di anafilassi e ulcere gastriche, furono somministrati 0,25 g/kg di IVIg in infusione EV lenta (6 ore).

Evoluzione clinica

Dopo circa due settimane dalla somministrazione di IVIg, le lesioni iniziarono a regredire per scomparire del tutto dopo 1 mese (Figg. 5, 6). Ripetuti controlli ematologici e titolazioni anticorpali per leishmaniosi hanno dato esito negativo. A distanza di oltre un anno non si sono osservate recidive.

DISCUSSIONE

In medicina umana il segno dermatologico tipico osservato in corso di EM è rappresentato da una lesione con aspetto “a bersaglio” (*target-like lesion*), rotondeggiante, di diametro inferiore ai 3 cm, costituita da un'area centrale di colore rosso scuro, una intermedia più chiara ad anello e una periferica leggermente rilevata, edematosa e pallida;¹³ negli animali è possibile osservare lesioni simili a quelle descritte nell'uomo, seppur non così ben definite. Negli animali le lesioni tendono spesso a confluire e, da lesioni arciformi e ad anello, originano lesioni eritematose serpiginose e policicliche; sono inoltre segnalate ulcere, croste e scaglie. Una variante clinica caratterizzata da scaglie di notevole spessore, è stata descritta nei cani anziani e definita dagli autori anglosassoni con il termine “old dog EM”.¹⁴ In corso di EM le lesioni sono solitamente simmetriche e interessano la cute, le giunzioni muco-cutanee e le mucose in diverse combinazioni. In alcuni casi è possibile evidenziare anche depigmentazione del tartufo e delle giunzioni muco-cutanee e più raramente è possibile osservare vescicole e bolle nel cavo orale, che rapidamente esitano in lesioni erosivo-ulcerative.

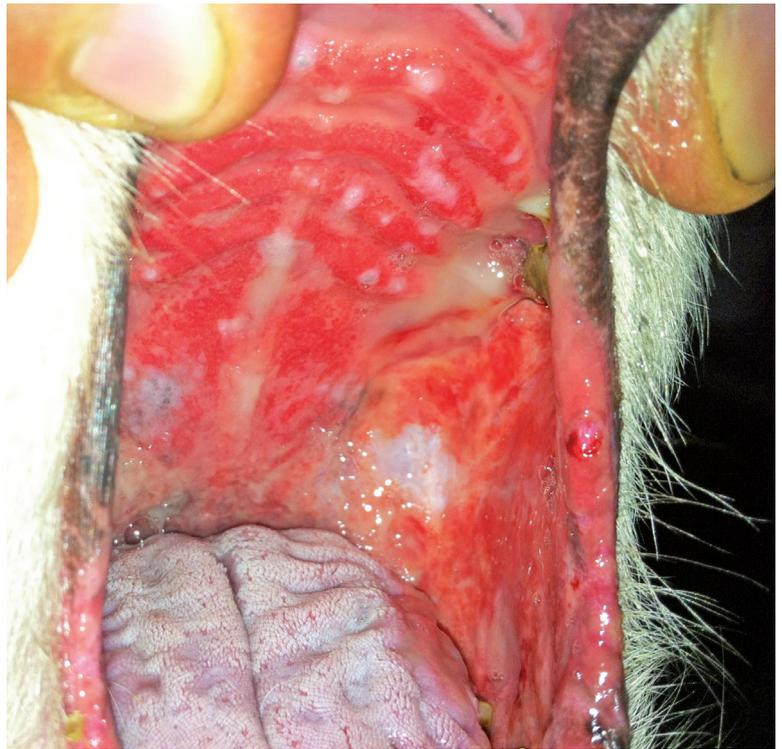


FIGURA 2 - Cane con EM. Grave stomatite e cheilite erosivo-ulcerativa.

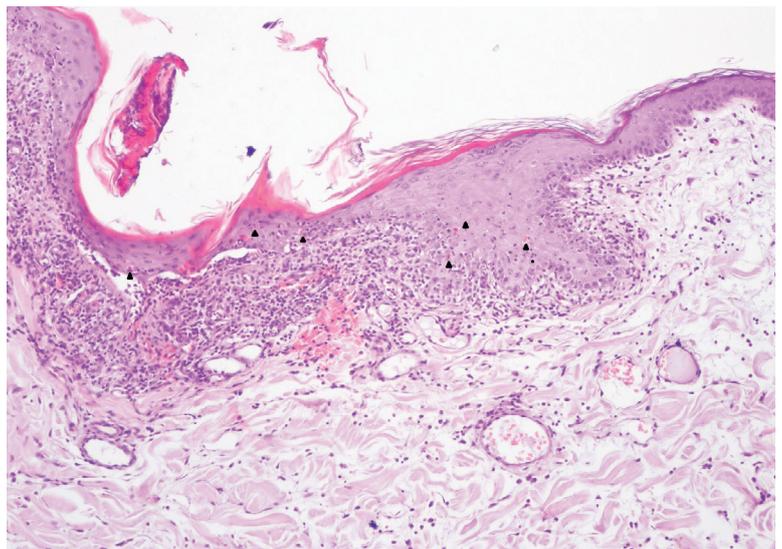


FIGURA 3 - Esame istopatologico della cute: iperplasia epidermica con sparse cellule apoptotiche distribuite negli strati basale e soparbasale (punte di freccia); nel derma è presente un denso infiltrato superficiale costituito in prevalenza da linfociti e plasmacellule (E-E, ingrandimento 20x).

Generalmente, le lesioni cutanee insorgono nelle aree glabre quali ascelle, inguine, addome e superficie interna dei padiglioni auricolari, ma sono comuni anche lesioni su tartufo, scroto, cuscinetti. Nei casi più gravi si associano anche segni sistemici come febbre e abbattimento.¹

Le lesioni osservate nel nostro soggetto sono assolutamente sovrapponibili a quelle riportate in letteratura e grazie alle quali l'EM è stata la prima malattia inclusa nelle diagnosi differenziali.

La classificazione clinica dell'EM nel cane è stata

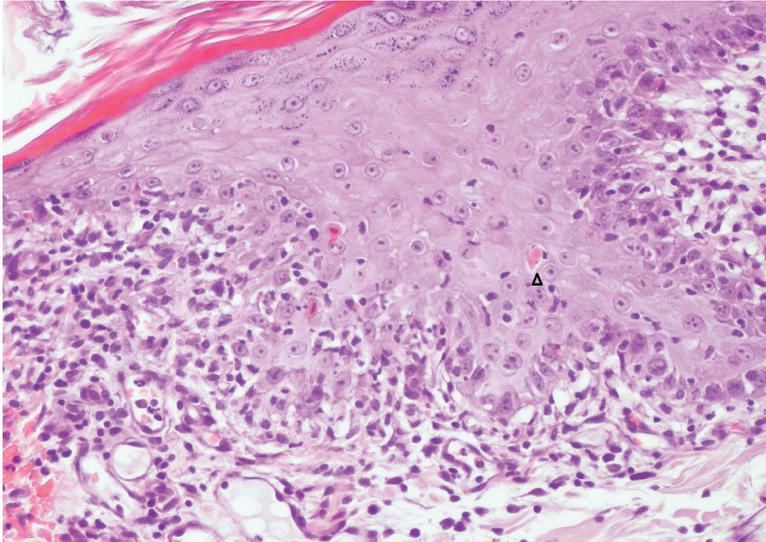


FIGURA 4 - Esame istopatologico della cute: particolare dell'immagine precedente, si noti un cheratinocita con satellitosi (punta di freccia) (E-E, ingrandimento 40x).

proposta da Hinn et al.³ che hanno adattato a questa specie la classificazione già utilizzata in medicina umana; detta classificazione include l'EM in un gruppo di malattie definito come "complesso EM/TEN" che comprende forme dermatologiche non sempre accomunabili da un punto di vista clinico-patologico. La classificazione suddivide le varie malattie in base all'aspetto delle lesioni, alla loro localizzazione e al numero di mucose interessate in: i) eritema multiforme minore (EM minor), ii) eritema multiforme maggiore (EM major), iii) sindrome di Steven-Johnson (SJS), iv) sindrome di sovrapposizione o transizione tra SJS e TEN, v) necrosi epidermica tossica (TEN).

Negli ultimi tempi, in medicina umana si tende a separare l'EM dalla TEN, viste le notevoli differenze istopatologiche e clinico-prognostiche esistenti tra

queste due malattie.^{2,13} Nonostante le differenze eziopatologiche e una prognosi che varia in base alla gravità dei sintomi, alla localizzazione e all'interessamento o meno delle mucose, il pattern istopatologico di questo gruppo di malattie è talvolta comune e si basa sull'osservazione di cellule epiteliali in apoptosi, distribuite in tutto lo spessore dell'epidermide e delle mucose; le cellule apoptotiche si presentano singolarmente o in piccoli gruppi nell'EM e sono spesso attorniate da piccoli linfociti ("satellitosis"). Il fenomeno di apoptosi tende invece a interessare gruppi confluenti di cheratinociti nelle forme più gravi come la SJS e la TEN. La presenza di queste cellule fa ipotizzare una patogenesi di tipo citotossico.^{2,15}

Tra le cause riconosciute in medicina umana per l'EM sono incluse malattie virali (*herpesvirus*), farmaci, infezioni batteriche (es: micoplasmosi), neoplasie; anche in medicina veterinaria sono state diagnosticate come possibili cause di EM, herpesvirus, farmaci, alimenti e neoplasie, anche se una stretta relazione causa-effetto non è sempre facile da confermare. Nella maggior parte dei casi, nell'uomo, come negli animali, la causa resta sconosciuta.^{1,2,13}

Il soggetto in esame, al momento dello sviluppo delle lesioni da EM, era affetto da leishmaniosi canina. Nonostante la terapia leishmanicida non abbia fatto regredire le lesioni mucosali e cutanee, non è possibile escludere che la malattia protozoaria possa essere stata la causa scatenante dell'EM; in medicina umana e veterinaria è infatti riportata l'associazione tra EM e malattie infettive.^{1,16,17}

L'eziologia dell'EM è poco chiara e si ipotizza un fenomeno di ipersensibilità cellulo-mediata nei confronti dei cheratinociti dell'epidermide e della parete follicolare, scatenato dalla somministrazione di un farmaco, da un agente eziologico o da altri fattori sconosciuti. L'apoptosi dei cheratinociti bersaglio mediata dai linfociti è il meccanismo principale dell'EM, mentre le apoptosi diffuse osservate nella SJS e TEN sembra siano mediate dal legame tra il dominio della morte Fas espresso sui cheratinociti e il loro ligando naturale (FasL) prodotto in quantità eccessiva dai cheratinociti stessi o secreto da cellule mononucleate attivate.¹⁵

Dal momento che in medicina umana, così come in veterinaria, sono segnalati casi EM secondari alla somministrazione di farmaci, la terapia d'elezione per queste forme si basa sull'interruzione di eventuali trattamenti farmacologici in atto. I casi lievi di EM minor possono andare incontro a regressione spontanea, mentre casi più gravi di EM e i casi generalizzati di TEN, possono esitare nella morte dell'animale. Nelle forme non letali possono essere impostate terapie sintomatiche e di sostegno. Il cortisone è solitamente il farmaco di prima scelta nelle malattie immunomediata, ma la sua efficacia in numerosissimi casi di EM/TEN è variabile e imprevedibile ed è addirittura controindicata nei casi secondari a malattie infettive. Altri far-



FIGURA 5 - Cane. Completa risoluzione delle lesioni cutanee dopo 30 giorni dalla somministrazione di IVIg.

maci immunomodulatori utilizzati in molte malattie immunomediate, anch'essi con risultati variabili, includono la ciclosporina, l'azatioprina e il clorambucile. In casi refrattari alle summenzionate molecole, sono segnalati ottimi risultati con l'utilizzo di IVIg.^{4,7,9-11,18,19}

Le IVIg sono preparazioni endovenose d'immunoglobuline sterili e purificate estratte dal plasma umano, contenenti soprattutto IgG e tracce di IgM e IgA. In medicina umana trovano largo impiego per il trattamento di malattie in cui c'è coinvolgimento del sistema immunitario, mentre, in veterinaria sono relativamente poche le segnalazioni di utilizzo soprattutto in corso di malattie dermatologiche quali il pemfigo, l'EM e la SJS e per il trattamento dell'anemia emolitica autoimmune.^{1,4,7,9-11,18,19}

Il principale meccanismo d'azione consiste in un blocco funzionale dei recettori dei macrofagi per la frazione Fc degli anticorpi in modo da impedire la fagocitosi di antigeni legati ad anticorpi.²⁰

Sono stati in realtà proposti anche altri meccanismi d'azione come l'inibizione delle citochine e autoanticorpi, l'inibizione dell'attività citotossica mediata dal complemento, la neutralizzazione degli anticorpi circolanti da parte di anticorpi complementari presenti nelle IVIg, l'inibizione dei linfociti B e T, il blocco dei recettori cellulari (es. Fas).²⁰

Le IVIg sono efficaci nel trattamento delle malattie immunomediate con ipersensibilità di tipo II poiché inibiscono la rimozione da parte dei macrofagi delle cellule ricoperte da anticorpi; probabilmente sono meno utili nelle malattie immunomediate secondarie a reazioni di tipo I, III e IV poiché i macrofagi non giocano un ruolo decisivo in tali malattie.

In letteratura veterinaria è riportato un solo caso di EM trattato con IVIg nel gatto⁷, mentre nel cane sono segnalati quattro casi di malattie dermatologiche immunomediate trattate con IVIg e più precisamente un caso di SJS, un caso di pemfigo foliaceo e due casi di reazione a farmaci.^{4,5,6}

Nel caso in oggetto, il trattamento con IVIg a un dosaggio inferiore a quello riportato in letteratura (0,5-1,0 g/kg) si è rivelato efficace per la risoluzione del problema, così come segnalato in numerose pubblicazioni inerenti la gestione di malattie immunomediate non dermatologiche (anemia emolitica autoimmune).^{1,4,7,9-11,18,19} A conoscenza degli autori, questa è la prima segnalazione nel cane circa l'efficacia del trattamento dell'EM con una singola somministrazione di IVIg.

Per quanto riguarda il follow up, ripetuti esami ematologici e sierologici volti a controllare la leishmaniosi hanno dato esito negativo. La negativizzazione anticorpale è un'evenienza possibile in corso di leishmaniosi canina, che si può verificare in un lasso di tempo variabile. I tempi necessari a ottenere tale negativizzazione non sono valutabili, giacché la risposta alla terapia è soggettiva e dipende principalmente dal tipo di risposta del siste-



FIGURA 6 - Cane. Completa risoluzione delle lesioni del cavo orale e della lingua dopo 30 giorni dalla somministrazione di IVIg.

ma immunitario del paziente affetto; nel nostro caso, sono stati sufficienti 45 giorni di terapia per portare alla negativizzazione del titolo.²¹

In conclusione, gli autori descrivono gli aspetti clinico-patologici di un caso di EM minor insorto in un cane con Leishmaniosi, risoltosi con la somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane (IVIg) al dosaggio di 0,25 g/kg. Le IVIg sono oggi poco utilizzate in medicina veterinaria a causa dei loro notevoli costi; a tal proposito, è interessante sottolineare come in questo caso si sia ottenuta la guarigione con un singolo trattamento e con un dosaggio di IVIg più basso di quello riportato nei pochi lavori pubblicati. Tale risultato contribuisce a considerare l'utilizzo delle IVIg come possibile terapia dei casi refrattari di malattie dermatologiche immunomediate/autommuni con una spesa più contenuta. Infine, poiché le lesioni dermatologiche sono insorte prima di qualsiasi trattamento farmacologico, si è potuta escludere una reazione a farmaco come causa dei segni clinici dermatologici, mentre non è stato possibile confermare o escludere la leishmaniosi come causa dello sviluppo di lesioni da eritema multiforme.

Parole chiave

Eritema multiforme, cute, immunoglobuline umane.

■ Use of human immunoglobulins in a dog with erythema multiforme minor

Summary

Erythema multiforme (EM) is a dermatological immune-mediated condition characterized by acute onset; in mild cases spontaneous regression may

occur while non lethal severe cases require symptomatic and intensive care therapy. The aim of this report is to describe a case of EM in a twelve-year-old female crossbreed dog with erythematous and ulcerative skin lesions associated with hypersalivation, halitosis and fever, successfully treated with a single dose of intravenous human immunoglobulins (IVIg).

Key words

Erythema multiforme, skin, human immunoglobulins.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller, W.H, Griffin C.E, Campbell K.L. Muller and Kirk's: Small Animal Dermatology, Erythema Multiforme, Elsevier, MOSBY. S. Louis Missouri 7th Ed pp 472-477.
2. Lamoreux MR, Sternbach MR, HSU WT. Erythema multiforme. Am Fam Physician 2006, 74:1883-1888.
3. Hinn A., Olivry T. Luther P. Erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure and histopathological correlations. Journal of Veterinary Allergy and Clinical Immunology, 6 (1998), 13-20.
4. Trotman, TK, Phillips H, Fordyce H et al. Treatment of severe adverse cutaneous drug reaction with human intravenous immunoglobulin in two dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 2006, 42(4):312-20.
5. Rahilly LJ, Keating JH, O'Toole. The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. J Vet Int Medicine 20:1483-6, 2006.
6. Nuttal TJ, Mahlam T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Steven-Johnson syndrome in a dog. J Small Anim Pract. 45:357-61, 2004.
7. Byrne KP, Giger U. Use of human immunoglobulin for treatment of severe erythema multiforme in a cat. J Am Vet Med Assoc. 220:197-201, 183-4, 2002.
8. Beco L, Guaguère E, Lorente Méndez C et al. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. Vet Record 172: 156-160, 2013.
9. Gerber B, Steger A, Hässig M et al. Use of human intravenous immunoglobulin in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia. Schweiz Arch Tierheilkd. 144:180-5, 2002.
10. Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Snyder PW et al. Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. J Am Vet Med Assoc. 210:1623-7, 1997.
11. Kellerman DL, Bruyette DS. Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. J Vet Intern Med. 11:327-32, 1997.
12. Spurlock NK, Prittie JE. A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 21:471-83, 2011.
13. Hughey LC. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. Dermatol Ther 24: 196-206, 2011.
14. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al: Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathologic diagnosis. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2005, pp 65-68.
15. Yager, JA. Erythema multiforme in humans and animals. Proceedings 23rd Annual Congress of the ESVD-ECVD on Veterinary Dermatology. ESVD-ECVD 2009, Bled (Slovenia), pp 21-29.
16. Favrot C, Olivry T, Dunston SM et al. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. Vet Pathol 37:647, 2000.
17. Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M et al. Canine parvovirus - 2b-associated erythema multiforme in a litter of english Setter dogs. J Vet Diagn Invest 23:576, 2011.
18. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. A prospective, randomized, double-blinded, placebocontrolled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. J Vet Intern Med 23: 1071-1078, 2009.
19. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, et al. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 19: 158-164, 2009.
20. Bizikova P. Therapeutic Targeting of Specific Pathways in the Pathogenesis of Selected Autoimmune Skin Diseases. Proceedings 26th Annual Congress of the ESVD-ECVD. ESVD-ECVD 2013, 19-21 September Valencia (Spain), pp 21-29, 1-6.
21. Roura X, Fondati A, Lubas G. et al. Prognosi e monitoraggio della Leishmaniosi Canina. Veterinaria 26: 9-16, 2012.