

Eziopatogenesi, clinica e terapia della dermatite erpetica felina e del papillomavirus nel cane e nel gatto



Le malattie di origine virale sono nel cane e nel gatto causa di frequenti e numerose manifestazioni cliniche che interessano organi diversi a seconda del virus implicato. La seguente review descrive i principali aspetti eziopatogenetici e clinici delle dermatiti sostenute da herpesvirus e da papillomavirus, e accenna alcune delle possibilità terapeutiche per entrambe le malattie. Nel caso dell'herpesvirus nel gatto, il principale target dell'infezione è rappresentato dall'apparato respiratorio e dall'occhio e suoi annessi con un coinvolgimento secondario e più raro della cute. Le manifestazioni cutanee della dermatite erpetica sono caratterizzate da lesioni erosivo ulcerative, talvolta pruriginose, che possono verificarsi in associazione o meno con la sintomatologia respiratoria e che possono rappresentare delle sfide diagnostiche nella pratica clinica. I papillomavirus sono invece virus con uno spiccato epiteliotropismo per cute e mucose, possono infettare numerosi animali fra cui, oltre ai mammiferi, rettili e uccelli. I papillomavirus attualmente noti sono numerosissimi e il loro numero è destinato a crescere anche grazie alle sempre più sofisticate tecniche diagnostiche. Tra le lesioni sostenute da papillomavirus, che verranno descritti e discussi nel presente articolo, si considerano i papillomi classici cutanei e della mucosa orale dall'aspetto esofitico, quelli più rari endofitici (papillomi invertiti), le placche virali, il carcinoma bowenoide in situ e il sarcoide felino.



Carla Dedola
Med Vet, Dipl. ECVD,
Sassari



Chiara Brachelente
DVM, PhD, Dipl. ECVF,
Università degli studi
di Perugia

Dermatite da herpesvirus felino (FHV-1)

INTRODUZIONE

L'herpesvirus felino sierotipo 1 (FHV-1) è causa nel gatto di malattie respiratorie ed oculari (rinotracheite e congiuntivite) e occasionalmente di lesioni ulcerative cutanee (dermatite da herpesvirus o dermatite erpetica).¹⁻³ Il FHV-1 è un virus con distribuzione mondiale che si stima sia il responsabile della maggior parte delle infezioni virali respiratorie nel gatto, con prevalenze fino al 75%.⁴ La replicazione del virus avviene nelle vie respi-

Gli herpesvirus sono responsabili di infezioni acute e croniche in quasi tutte le specie animali. Il contagio avviene tramite contatto diretto con le secrezioni nasali, oculari ed orali di soggetti infetti.

torie superiori e nella congiuntiva per poi raggiungere, attraverso le fibre periferiche sensoriali, i neuroni, pre-

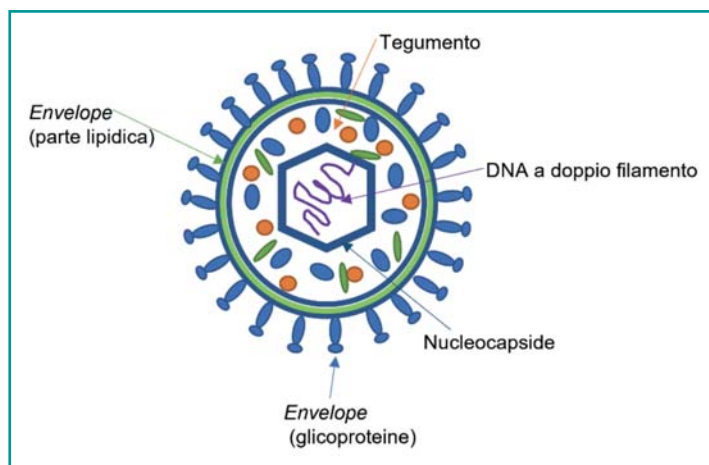


Figura 1 - Illustrazione della struttura dell'herpesvirus con l'indicazione dei singoli componenti. Il DNA virale a doppio filamento è incluso in un nucleocapside icosaedrico che è circondato dal tegumento. Quest'ultimo contiene un insieme di proteine virali importanti per la replicazione e l'immunoevasione. L'envelope è costituito da lipidi derivanti dalle cellule dell'organismo ospite che contengono glicoproteine virali.

valentemente il ganglio del trigemino, e determinare infezioni latenti permanenti che possono riattivarsi in qualsiasi momento per motivi per lo più riconducibili a squilibri immunologici. Scopo della review è quello di raggruppare le principali informazioni cliniche e diagnostiche delle manifestazioni di interesse dermatologico per il FHV-1.

Alla fase acuta di infezione segue una fase di latenza caratterizzata dalla permanenza del virus nelle cellule neuronali per tutta la vita (soggetti carrier) con possibili riacutizzazioni dell'infezione indotte da diverse possibili cause. La sede di latenza del FHV-1 è rappresentata dal ganglio del trigemino.

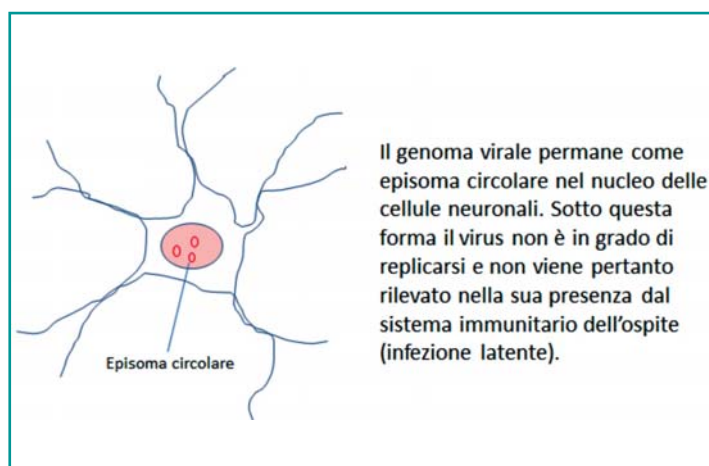


Figura 2 - Rappresentazione schematica della persistenza dell'herpesvirus sotto forma di episoma circolare intranucleare. Il virus in questa forma non è infettante, non si replica e non può essere rilevato dal sistema immunitario dell'ospite.

EZIOPATOGENESI

Gli herpesvirus (HV) sono virus endonucleari con DNA a doppio filamento, incluso in un nucleocapside icosaedrico circondato da un *envelope* esterno costituito da lipidi e glicoproteine di superficie (*spikes*), che rappresentano i determinanti antigenici dei membri individuali di un gruppo. L'*envelope* glicoproteico risulta essere labile ai più comuni disinfettanti e alle lunghe esposizioni (~3 ore) a temperature $\geq 37^{\circ}\text{C}$.⁵ Fra il nucleocapside e l'*envelope* è presente un tegumento contenente enzimi e proteine virali (Fig. 1).⁶ Gli HVs sono responsabili di infezioni acute, croniche e latenti in quasi tutte le specie animali, siano esse a sangue caldo o freddo, vertebrati o invertebrati. La famiglia degli *Herpesviridae* si suddivide in tre sottofamiglie che differiscono fra loro per proprietà biologiche e siti di latenza: gli *Alphaherpesvirinae* (sito di latenza: terminazioni nervose del sistema nervoso centrale), cui appartiene FHV-1; i *Betaherpesvirinae* (sito di latenza: endotelio o epitelio di ghiandole salivari e tubuli renali); ed i *Gammaherpesvirinae* (sito di latenza: cellule linfoidi).^{1,6}

Il gatto è l'ospite principale del FHV-1, ma infezioni sono segnalate anche in ghepardi, leoni e puma.⁷⁻¹⁰ Le vie di penetrazione sono rappresentate dall'epitelio della mucosa nasale, orale e congiuntivale e il contagio avviene tramite contatto diretto con secrezioni nasali, oculari e saliva provenienti da soggetti infetti. A seguito del suo ingresso il virus inizia a replicarsi nella mucosa nasale, nasofaringea, tonsille, congiuntiva e occasionalmente nei linfonodi sottomandibolari e nell'epitelio mucosale tracheale, causando aree di necrosi multifocale e infiammazione neutrofila nell'epitelio respiratorio.^{11,12} Virus appartenenti al FHV-1 infettanti possono essere rinvenuti in tamponi orofaringei e nasali, e quindi diffondersi, già 24 ore dopo l'inizio dell'infezione e per le successive 1-3 settimane, sebbene il DNA virale possa essere rinvenuto tramite indagini molecolari anche per tempi più lunghi.¹³ I gattini non vaccinati rappresentano i soggetti più a rischio per lo sviluppo di infezioni con manifestazioni cliniche severe, anche se il livello di gravità può cambiare a seconda della quantità di anticorpi materni con la possibilità, per alcuni soggetti, di sviluppare infezioni sub-cliniche nel caso in cui il livello anticorpale sia tale da risultare protettivo. Al contrario, in gattini particolarmente debilitati e ipotermici (la replicazione virale avviene preferenzialmente a basse temperature) si possono verificare infezioni molto gravi con occasionali episodi di viremia.^{1,14} All'infezione acuta, che di solito si risolve in 10-14 giorni, segue la fase di latenza che si stima si verifichi fin nel 96% dei casi (soggetti *carrier*) e che è caratterizzata dalla permanenza del virus nelle cellule neuronali sotto forma di episoma circolare intranucleare (Fig. 2) non replicante e non infettante grazie all'espressione dei geni LATs (Latency associated tran-

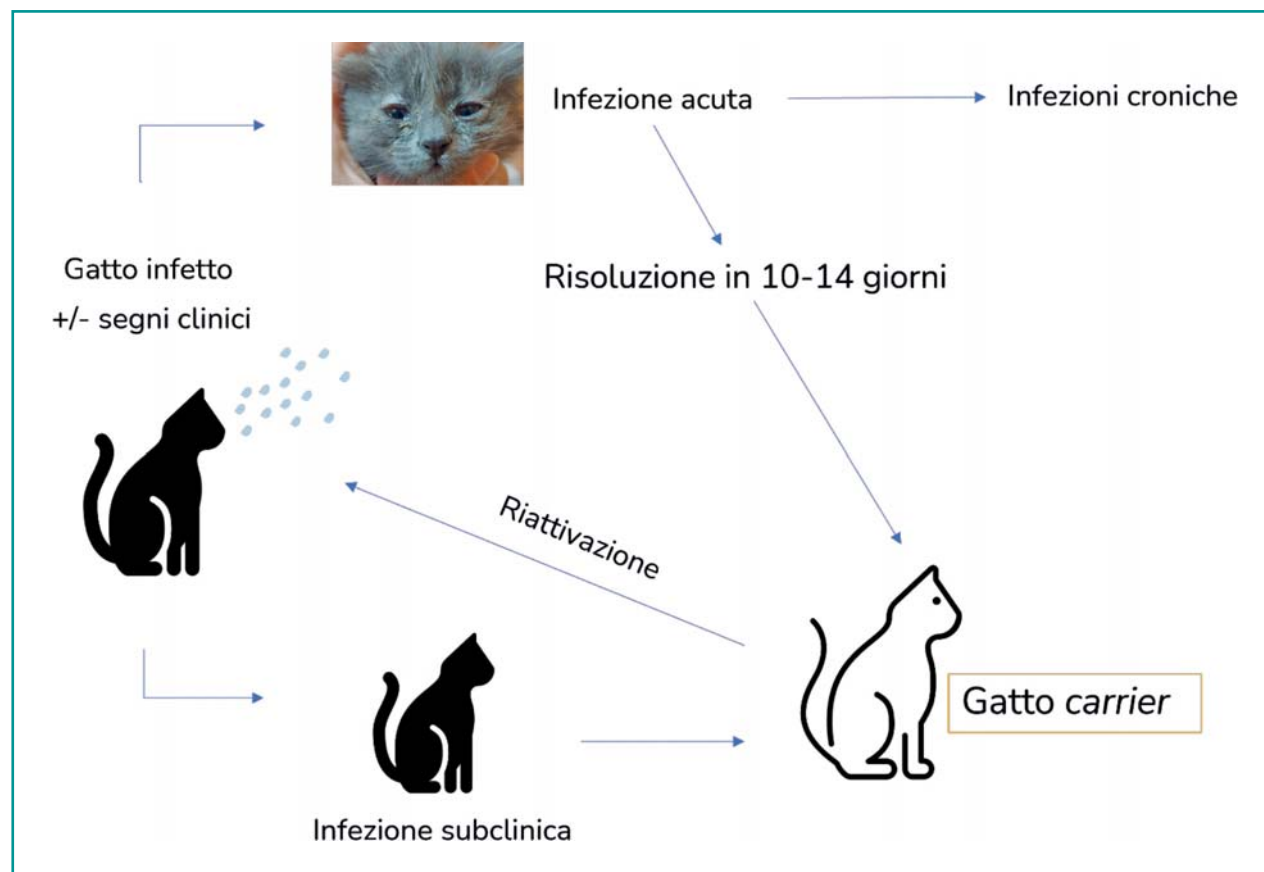


Figura 3 - L'infezione si sviluppa tramite il contatto diretto con soggetti infetti. I soggetti infettati, di solito gatti in giovane età, possono sviluppare la malattia nella sua forma acuta, con manifestazioni cliniche respiratorie ed oculari, oppure sviluppare infezioni sub-cliniche. Quest'ultima evenienza è frequente nei gattini con elevati titoli anticorpali di derivazione materna. Virtualmente tutti i soggetti infetti sviluppano lo stato di "carrier" con intermittenti continui episodi di riattivazione ed eliminazione del virus, particolarmente a seguito di episodi stressanti.

script).^{1,15} La diffusione del virus ai neuroni, in particolare al ganglio del trigemino che rappresenta il sito principale di latenza, avviene attraverso le giunzioni neuroepiteliali e i nervi sensoriali periferici. La condizione di *carrier* può durare per tutta la vita del soggetto e nel 45% circa di essi si verificano periodi di riattivazione dell'infezione virale caratterizzati da attiva replicazione dello stesso e retrodiffusione dai neuroni alle cellule epiteliali delle mucose. Le riattivazioni possono sia essere asintomatiche, che caratterizzarsi per manifestazioni di segni clinici tipici (i.e. oculari e respiratori) e/o atipici (i.e. dermatite erpetica). Le cause potenzialmente stressanti e più frequentemente associate ad una riattivazione virale in *gatti carrier* sono rappresentate da stili di vita in ambienti sovraffollati, i trasferimenti in altre case/ambienti, il parto e l'allattamento e la somministrazione di farmaci steroidei (Fig. 3).^{12,16}

SEGNII CLINICI

Nelle fasi iniziali di malattia da FHV-1 i segni clinici consistono, con gravità variabile, in depressione, anoressia, starnuti, inappetenza, ipertermia e scolo oculo-nasale.

Nel tempo si sviluppano manifestazioni cliniche respiratorie ed oculari più o meno gravi: congiuntiviti, cheratocongiuntiviti ulcerative, sequestri corneali, uveiti an-



Figura 4 - Congiuntivite monolaterale e scolo nasale da FHV-1 in un gatto.



Figura 5a-b - Lesioni erosivo ulcerative localizzate sulla regione frontale, perioculare e nel piano nasale in un gatto con dermatite da FHV-1.

teriori, cheratocongiuntiviti eosinofile, dispnea e tosse (Fig. 4).^{1, 17-18} Lo scolo oculare e nasale può diventare da sieroso a purulento a seguito di infezioni batteriche complicanti. In alcuni casi le infezioni da FHV-1 si associano ad infezioni da *Calicivirus* determinando la comparsa concomitante di lesioni ulcerative della mucosa orale. Gatti particolarmente suscettibili possono sviluppare polmoniti e stati viremici che esitano in segni clinici sistemici molto gravi e a volte la morte del soggetto.^{1, 19}

DERMATITE DA FHV-1 ASPETTI CLINICO-DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

Oltre alle classiche manifestazioni cliniche oculari e respiratorie il FHV-1 può essere responsabile di lesioni cutanee, causate sia dell'effetto citolitico del virus che della risposta immunitaria dell'ospite. Le sedi comunemente coinvolte sono il *planum* nasale, il muso, la regione perioculare e, più raramente, i padiglioni auricolari e le zampe, ma possono essere coinvolte anche altre sedi.²⁰ Le lesioni osservate hanno generalmente una distribuzione simmetrica e consistono in erosioni ed ulcere, croste e placche, generalmente non pruriginose (Fig. 5 a,b). Gli aspetti clinico-diagnostico-patologici estrapolati da circa 30 casi di gatti affetti da dermatite erpetica pubblicati in letteratura, compresi studi retrospettivi istopatologici e *post-mortem* evidenziano un'età media di insorgenza di circa 6 anni (con un ampio range dai 3 mesi ai 14 anni) e nessuna prevalenza di sesso o razza. Nella quasi totalità dei casi descritti le dermatiti erpetiche rappresentavano il risultato della

La dermatite erpetica è caratterizzata da lesioni erosivo ulcerative frequentemente localizzate sul piano nasale, regione perioculare e il muso.

recrudescenza di infezioni latenti le cui cause presunte si identificavano in: vita in ambienti sovraffollati, cambi d'ambiente, terapie con glucocorticoidi, partecipazioni ad Expo e vaccinazioni. Le lesioni descritte consistevano in placche, erosioni, ulcere e croste. La localizzazione più comune era il *planum* nasale, coinvolto nel 60% circa dei pazienti, il dorso del naso o il muso nel 30 %, la regione perioculare nel 15% e altre aree (padiglioni, fianchi e zampe) nell'11,5%. Il prurito era riportato solo in 2 su 28 pazienti in altri casi non era specificato o era indicato come non presente. La presenza di segni clinici respiratori e/o oculari concomitanti o pregressi alla dermatite erpetica, di solito considerata un dato importante per la conferma del sospetto diagnostico, era riportata in 12 su 28 gatti come segno pregresso, in 2 come segno clinico concomitante ai problemi dermatologici, in 4 non presente e in 10 non segnalato.²¹⁻²⁹ Le principali diagnosi differenziali, variabili in base al tipo di lesione e alle aree coinvolte, sono rappresentate dalla dermatite da ipersensibilità alla puntura delle zanzare, dal pemfigo foliaceo, dal carcinoma squamocellulare, dalla dermatite facciale idiopatica del gatto persiano e himalayano e dalla sindrome atopica felina. La presenza di segni clinici respiratori concomitanti o pregressi alla presenza di lesioni cutanee compatibili con una dermatite da

FHV-1 possono rafforzare il sospetto diagnostico, tuttavia, la conferma può avvenire solo a seguito di un esame istopatologico con caratteristiche morfologiche compatibili ed eventualmente dalla positività tramite colorazione immunohistochimica. Istologicamente, le lesioni sono caratterizzate da importanti fenomeni necrotici ed ulcerativi, che si estendono nel derma sottostante con essudazione di una grande quantità di materiale fibrinoso ed edematoso e formazione di spesse croste superficiali. L'epidermide al margine dell'ulcera è spesso irregolarmente iperplastica. Nel derma è evidente una intensa e diffusa infiammazione, generalmente costituita da una prevalenza di eosinofili. La necrosi si estende e coinvolge spesso la porzione superficiale dei follicoli interessandola talvolta fino all'istmo. Gli eosinofili spesso migrano nell'epitelio necrotico della parete follicolare e formano aree di degranulazione focali che portano alla formazione di cast follicolari lineari organizzati attorno a peli centrali. Il reperto istopatologico distintivo dell'infezione da virus erpetico è il reperimento di corpi inclusi intranucleari nei cheratinociti; questi possono non essere presenti in tutti i casi, ma devono sempre essere ricercati attentamente, anche nelle zattere di epitelio intatto adiacente le zone di necrosi e nelle porzioni superficiali dei follicoli piliferi. A volte possono essere ritrovati all'interno delle ghiandole sebacee. I corpi inclusi

Solo il reperimento di corpi inclusi intranucleari nell'epitelio dell'epidermide, dei follicoli piliferi o delle ghiandole sebacee consente di differenziare la dermatite erpetica dalle altre dermatiti caratterizzate da infiltrati eosinofili (es. dermatiti da ipersensibilità).

sono generalmente eosinofili, possono essere o meno circondati da un alone chiaro, e sono spesso associati a marginazione della cromatina nucleare. In alcuni casi l'infiltrato dermico è costituito da un numero rilevante di neutrofili, verosimilmente come espressione di una complicazione batterica o di eventi traumatici con complicazione batterica secondaria.³⁰ Le manifestazioni cliniche e istopatologiche della dermatite ulcerativa da FHV-1 si sovrappongono ad altre dermatiti feline, ed in particolare, almeno istologicamente, a quelle con prevalente componente eosinofila. Queste comprendono diversi disturbi di ipersensibilità come ipersensibilità alla puntura di zanzara, sindrome atopica felina, reazioni avverse al cibo, placca eosinofila, ulcera indolente, e granuloma eosinofilo. Queste forme sono accomunate da molti aspetti simili (necrosi ed ulcerazione epidermica, infiammazione dermica prevalentemente eosinofila, degranulazione eosinofila, etc.) e l'unico aspetto veramente differenzia-

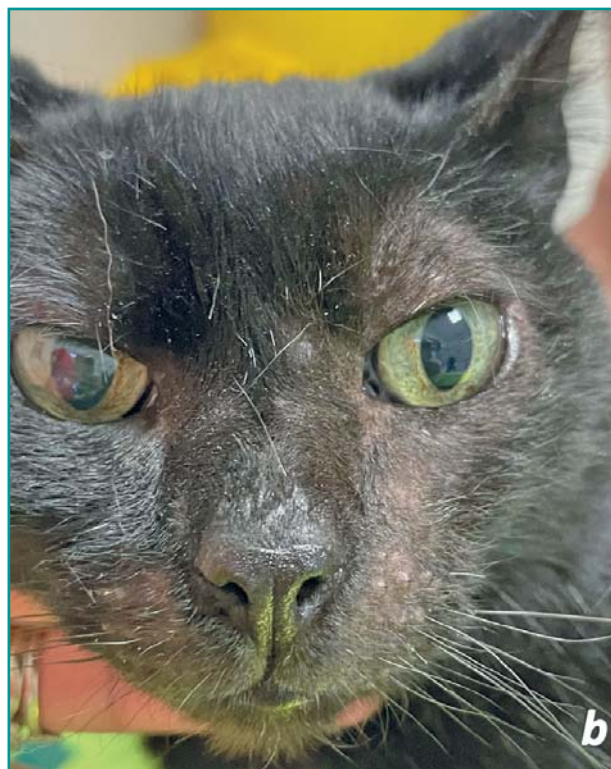


Figura 6 - Dermatite erosivo ulcerativa facciale in un gatto con dermatite da FHV-1(a), lo stesso gatto dopo 40 giorni di terapia con famciclovir (b).

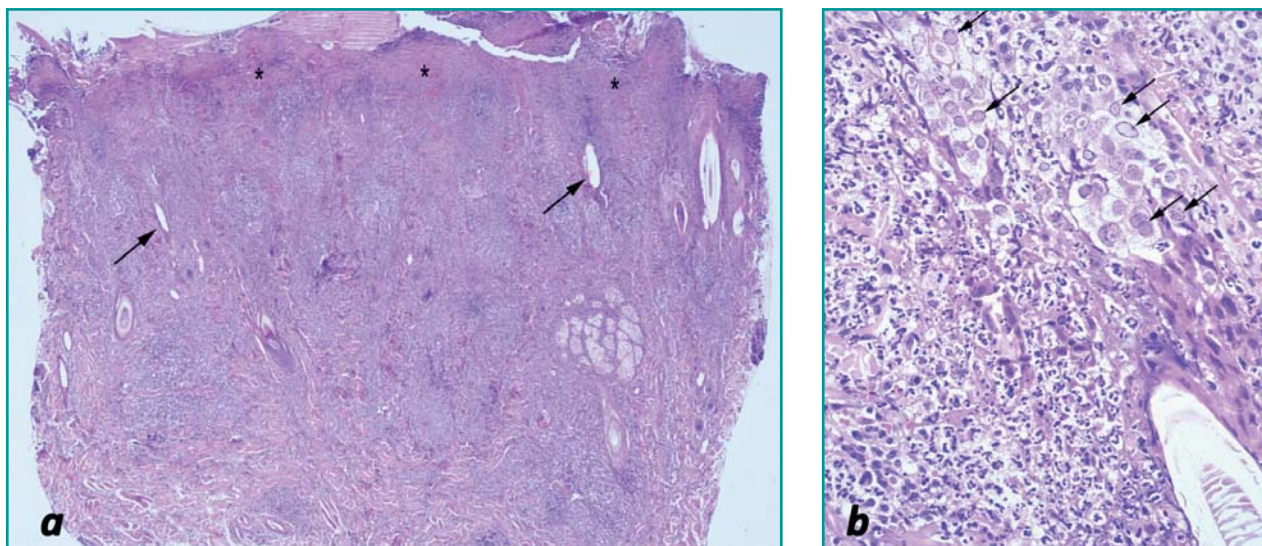


Figura 7 - Grave e diffusa ulcerazione dell'epidermide (*) con infiammazione dermica superficiale e profonda, diffusa, che coinvolge i follicoli piliferi determinandone la distruzione (freccie) (a); nelle zattere di epitelio necrotico è possibile osservare la presenza di corpi inclusi intranucleari che portano a marginazione della cromatina (freccie) (b).

La PCR qualitativa, pur essendo una tecnica sensibile, non è in grado di determinare il ruolo causale del virus nel determinismo della lesione, a differenza della PCR quantitativa o della ibridazione *in situ* (RNA scope).

le è la possibilità di dimostrare la presenza dei corpi inclusi (Fig. 7 a e b). Nei casi in cui i corpi inclusi non siano evidenti, si può ricorrere all'esame immunoistochimico. L'indagine istopatologica e l'immunoistochimica (IHC) sono utilizzate a questo scopo per rilevare rispettivamente la presenza dei corpi inclusi nucleari e le proteine virali nelle cellule epiteliali. Tuttavia, a causa dell'infiammazione e della necrosi spesso osservate nelle biopsie cutanee, i corpi inclusi possono essere facilmente trascurati, portando a risultati falsi negativi. Le metodiche biomolecolari sono più sensibili dell'esame istopatologico e dell'esame immunoistochimico nel rivelare la presenza dell'acido nucleico di FHV-1 da diversi substrati, compresi i campioni biotici. Tuttavia, uno studio di Mazzei *et al.* ha dimostrato che soltanto la PCR quantitativa e l'ibridazione *in situ* (RNA scope) sono in grado di provare l'effettivo ruolo causale del virus nelle lesioni, mentre la PCR qualitativa potrebbe dare risultati positivi anche in animali vaccinati o con infezione latente.³¹ La prognosi della dermatite erpetica nel gatto è variabile in base allo stato immunitario del soggetto e alla presenza di infezio-

ni batteriche o virali concomitanti. Nei casi più gravi è importante instaurare una terapia di supporto eventualmente associata ad una terapia antibiotica per la gestione delle infezioni batteriche. Fra i farmaci antivirali il famciclovir è utilizzato sempre più di frequente in funzione della sua riportata efficacia associata ai poco comuni effetti avversi. La dose consigliata è di 40 mg/kg per via orale ogni 8-12h, con la possibilità nei casi refrattari di aumentarlo fino a 90mg/kg ogni 8-12h. La risposta clinica si osserva in genere dopo 14 giorni mentre la durata totale della terapia è variabile. In un recente studio retrospettivo su 59 gatti, inclusi pazienti con sintomatologia respiratoria e/o oculare, la durata media della terapia necessaria per la risoluzione della maggior parte dei segni clinici era di 40 giorni.^{32,34} L'utilizzo dell'interferone, sia ricombinante umano di tipo α (IFN- α) che felino di tipo omega (IFN- ω) somministrati rispettivamente per via orale o per via sottocutanea, in aggiunta ai farmaci antivirali o come unica terapia, sono stati riportati con efficacia variabile. Tuttavia, gli studi sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato risultati contrastanti e al momento non ci sono evidenze sufficienti a raccomandarne un utilizzo sistematico.^{26, 35-36}

Una recente pubblicazione ha descritto inoltre l'utilizzo della chirurgia con laser a CO₂ come terapia coadiuvante associata a farmaci antivirali e IFN- α in due ghepard con dermatite da FHV1 dimostrandone l'efficacia e suggerendolo come terapia di supporto in casi refrattari.³⁷

PUNTI CHIAVE

- La dermatite erpetica nel gatto è una rara manifestazione clinica cutanea associata all'infezione da herpes virus felino di tipo 1 (FHV-1).
- È necessario differenziare le lesioni cutanee ulcerative presenti in corso di dermatite erpetica da altre malattie dermatologiche feline (allergiche, infettive e immunomediate); la presenza di segni clinici respiratori concomitanti o pregressi rende la diagnosi di dermatite virale da FHV-1 più probabile.
- Il reperimento di corpi inclusi endonucleari nei cheratinociti è un aspetto istopatologico distintivo per l'infezione da FHV-1; quando non è possibile evidenziare la presenza dei corpi inclusi solo la PCR quantitativa e l'ibridazione in situ (RNA scope) sono in grado di dimostrare il ruolo causale del virus nelle lesioni.
- papillomavirus (PVs) possono infettare la cute e le mucose di numerose specie animali causando sia infezioni latenti che attive, con la conseguente formazione lesioni proliferative da benigne a preneoplastiche o neoplastiche.
- Le principali manifestazioni cliniche dermatologiche associate a PVs nel cane e nel gatto sono i papillomi orali e cutanei (di tipo esofitico più comunemente e più raramente di tipo endofitico), i papillomi orali, le placche virali cutanee e, solo nel gatto, il carcinoma bowenoide in situ e il sarcoide felino.

Etiopathogenetic, clinical and therapeutical aspects of feline herpesvirus dermatitis and papillomavirus in dogs and cats. Feline herpesvirus type 1 (FHV-1) dermatitis

Summary

Viral infections are causes of frequent and numerous clinical manifestations involving different organs in dogs and cats depending on the viruses involved. The present review describes the principal aetiopathogenetic and clinical aspects of herpes- and papillomavirus-induced dermatitis, some of the therapeutical strategies will be discussed. Targets of herpesviruses infections in cats are the respiratory system and the eyes with its adnexa and the skin is only a rare secondary site of infection. Clinical manifestations of herpesvirus dermatitis are erosive and ulcerative lesions, occasionally causing pruritus, that can be present with or without respiratory signs and that can represent a challenge in the clinical practice. Papillomaviruses are instead viruses with a specific epitheliotropism for skin and mucous membrane and can infect both mammals, reptiles, and birds. Known papillomaviruses are numerous and their number is due to increase especially thanks to the always more sophisticated diagnostic techniques. Classic cutaneous and oral exophytic warts, inverted papilloma, viral plaques, bowenoid in situ carcinoma and feline sarcoide are all clinical manifestations associated with different papillomavirus and will be described in the present article.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaskell R, Dawson S, Radford A *et al.* Feline Herpesvirus. *Veterinary Research* 38:337-54, 2007.
2. Thiry E, Addie D, Belák S *et al.* Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:547-55, 2009.
3. Persico P, Roccabianca P, Vercelli A *et al.* Le infezioni cutanee da herpesvirus nel gatto: aspetti patogenetici, manifestazioni cliniche e metodiche diagnostiche. *Veterinaria* 23: 27-32, 2009.
4. Maes R. Felid herpesvirus type 1 infection in cats: A natural host model for alphaherpesvirus pathogenesis. *Veterinary Science* 14: 1-14, 2012.
5. Pedersen NC. Feline herpesvirus type 1 (feline rhinotracheitis virus). In: Appel MJ, ed. *Virus infections of carnivores*. Amsterdam: Elsevier 227-37, 1987.
6. Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. *Principles and Practice of Clinical Virology*. John Wiley & Sons Ltd©2000.
7. Nakamura K, Ikeda Y, Miyazawa T. *et al.* Comparison of prevalence of feline herpesvirus type 1, calicivirus and parvovirus infections in domestic and leopard cats in Vietnam. *Journal of Veterinary and Medical Science* 61: 1313-1315, 1999.
8. Evermann, JF, Laurenson MK, McKolman AJ *et al.* Infectious disease surveillance in captive and free-living cheetahs: an integral part of the species survival plan. *Zoo Biology* 12: 125-133, 1993.
9. Munson L, Marker L, Dubovi E *et al.* Serosurvey of viral infections in free-ranging Namibian cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Journal of Wildlife Diseases* 40: 23-31, 2004.
10. Paul-Murphy J, Work T, Hunter D *et al.* Serological survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion (*Felis concolor*) in California. *Journal of Wildlife Diseases* 30: 205-215, 1994.
11. Povey RC A review of feline viral rhinotracheitis (feline herpesvirus I infection). *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases* 2:373-387, 1979.
12. Gaskell RM, Radford AD, Dawson S. Feline infectious respiratory disease, in: *Feline Medicine and Therapeutics*, Blackwell Publishing pp. 577-595, 2004.
13. Vogtlin A, Fraefel C, Albin S *et al.* Quantification of feline herpesvirus 1 DNA in ocular fluid samples of clinically diseased cats by

- real-time TaqMan PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 40:519-523, 2002.
14. Shields RP, Gaskin JM. Fatal generalized feline viral rhinotracheitis in a young adult cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 170:439-441, 1977.
 15. Reubel GH, Ramos RA, Hickman MA et al. Detection of active and latent feline herpesvirus 1 infections using the polymerase chain reaction. *Archives of Virology* 132:409-420, 1993.
 16. Gaskell RM, Povey RC. Experimental induction of feline viral rhinotracheitis (FVR) virus re-excretion in FVR-recovered cats. *Veterinary Record* 100: 128-33, 1977.
 17. Gaskell R, Dawson S, Radford A. Feline respiratory disease. In: Greene CE, ed. *Infectious Disease of the Dog and Cat*. Missouri: WB Saunders: 145-54, 2006.
 18. Hoover E., Rohovsky MW, Griesemer RA. Experimental feline viral rhinotracheitis in the germfree cat. *American Journal of Pathology* 58:269-282, 1970.
 19. Gaskell RM, Wardley RC. Feline viral respiratory disease: a review with particular reference to its epizootiology and control. *Journal of Small Animal Practice* 19:1-16, 1978.
 20. Sanchez MD, Goldschmidt MH, Mauldin EA. Herpesvirus dermatitis in two cats without facial lesions. *Veterinary Dermatology* 23: 171-173, 2012.
 21. Johnson RP, Sabine M. The isolation of herpesviruses from skin ulcers in domestic cats. *Veterinary Record* 89:360-2, 1971.
 22. Hargis AM, Ginn PE. Feline herpesvirus 1-associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice* 29:1281-90, 1999.
 23. Flecknell PA, Orr CM et al. Skin ulceration associated with herpesvirus infection in cats. *Veterinary Record* 104:313-5, 1979.
 24. Suchy A, Bauder B et al. Diagnosis of feline herpesvirus infection by immunohistochemistry, polymerase chain reaction, and in situ hybridization. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 12:186-191, 2000.
 25. Holland JL, Outerbridge CA et al. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in skin biopsy specimens from cats with or without dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229:1442-6, 2006.
 26. Ricklin Gutzwiller ME, Brachelente C, Taglinger K et al. Feline herpes dermatitis treated with interferon omega. *Veterinary Dermatology* 18: 50-54, 2007.
 27. Sanchez MD, Goldschmidt MH, Mauldin EA. Herpesvirus dermatitis in two cats without facial lesions. *Veterinary Dermatology* 23:171-e35, 2012.
 28. Lamn CG. Pathology in practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association* Vol 247, No. 2, July 15, 2015.
 29. Porcellato I, Luciani L. et al. Feline herpesvirus ulcerative dermatitis: an atypical case? *Veterinary Dermatology* 29:258-e96, 2018.
 30. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ et al. Feline herpesvirus ulcerative dermatitis. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2005: 124-6.
 31. Mazzei M, Vascellari M, Zanardello C et al. Quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and RNAscope in situ hybridization (RNA-ISH) as effective tools to diagnose feline herpesvirus-1-associated dermatitis. *Veterinary Dermatology* 30:491-e147, 2019.
 32. Thomasy SM, Lim CC, Reilly CM, et al. Evaluation of orally administered famciclovir in cats experimentally infected with feline herpesvirus type-1. *American Journal of Veterinary Research* 72: 85-95, 2011.
 33. Malik R, Lessels NS, Webb S et al. Treatment of feline herpesvirus-1 associated disease in cats with famciclovir and related drugs. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:40-48, 2009.
 34. Thomasy SM, Shull O, Outerbridge CA et al. Oral administration of famciclovir for treatment of spontaneous ocular, respiratory, or dermatologic diseases attributed to feline herpesvirus type 1: 59 cases (2006-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249: 526-38, 2016.
 35. Siebeck N, Hurley DJ, Garcia M et al. Effects of human recombinant alpha-2b interferon and feline recombinant omega interferon on in vitro replication of feline herpesvirus-1. *American Journal of Veterinary Research* 67:1406-1411, 2006.
 36. Connell EV, Trown PW, Sim IS. Synergistic interaction between interferon-alpha and acyclovir in the treatment of herpes simplex virus type 1 infection in mice. *Antiviral Research (Suppl 1)*:217-223, 1985.
 37. Marshall KR, Turner R, Emerson JA et al. Successful use of carbon dioxide laser surgery as an adjunctive treatment for feline herpesvirus-1 dermatitis in two cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Veterinary Dermatology* 33:356-360, 2022.