

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEL CANE.

Parte I. Aspetti clinici e biologici*

LUC CHABANNE, DVM, PhD - CORINNE FOURNEL, DVM, PhD
Veterinary School of Lyon, Marcy l'Etoile, France

JEAN-CLAUDE MONIER, MD, PhD - DOMINIQUE RIGAL, MD, PhD
Claude Bernard University and Blood Center of Lyon, Lyon, France

MARC MONESTIER, MD, PhD
Garden State Cancer Centre and Centre for Molecular Medicine and Immunology, Newark, New Jersey

Riassunto

Il lupus eritematoso sistemico del cane è caratterizzato da diversi segni clinici che si possono presentare da soli o associati fra loro. Le anomalie biologiche più specifiche sono di natura immunologica. Sono quasi sempre presenti gli anticorpi antinucleari, spesso a titolo elevato, e gli studi cellulari sul sistema immunitario rivelano una linfopenia con marcato squilibrio fra i vari sottogruppi delle cellule T. L'entità di queste anomalie è correlata alla gravità della malattia ed al suo stadio di sviluppo.

Summary

Canine systemic lupus erythematosus is characterized by diverse clinical signs that may exist alone or in combination. The most specific biologic abnormalities are immunologic in nature. Antinuclear antibodies are almost always present, often at high titers, and cellular studies of the immune system reveal lymphopenia with a marked imbalance between T-cell subsets. The extent of these abnormalities correlates with the disease's severity and stage of development.

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è un prototipo di malattia autoimmune poliorganica che si manifesta con vari aspetti clinici e immunologici. La condizione si riscontra in esseri umani, topi, scimmie,¹ cani, gatti,^{2,3} cavalli⁴ e persino in specie poichiloterme quali serpenti e iguane.⁵ Nel cane, il LES è caratterizzato da incidenza bassa (0,027% della popolazione canina degli Stati Uniti)^{6,7} ma da un grado elevato di variabilità di segni clinici e possibili esiti, ponendo pertanto notevoli difficoltà diagnostiche.

Il lupus eritematoso canino è stato oggetto di numerosi studi dopo la prima descrizione fornita nel 1965.⁸ Il profilo della condizione è stato notevolmente modificato, sia in termini clinici (che all'origine comprendevano principalmente disordini ematologici [ad es. anemia emolitica e trombocitopenia]) che biologici. Il presente lavoro è suddiviso in due parti. La prima rappresenta un'indagine sulle attuali conoscenze relative al LES canino, sia dal punto di vista clinico che biologico, includendo le anomalie che si verificano nel corso del processo

patologico. L'interpretazione di queste anomalie e i dubbi che ne derivano verranno discussi nella seconda parte in cui si prenderanno in considerazione gli aspetti fisiopatologici, eziologici, diagnostici, prognostici e terapeutici della condizione.

ASPETTI CLINICI

Segnalamento

La disponibilità di dati accurati relativi a una predisposizione di razza è limitata poiché la relazione esistente fra incidenza nelle varie razze e popolazioni cliniche di base non è stata studiata in misura estensiva. Solitamente, in queste casistiche sono rappresentate maggiormente le razze di media e grossa taglia così come il barbone.^{7,9-11} In studi compiuti presso la Scuola Veterinaria di Lione,⁹⁻¹¹ il pastore tedesco costituiva quasi il 50% dei pazienti, ma appena il 25% della popolazione clinica totale.

Secondo la maggior parte degli autori, la condizione colpisce indifferentemente soggetti di entrambi i sessi;^{7,8,12-15} inoltre, la maggior parte dei ricercatori concorda sull'as-

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 2, febbraio 1999, 135. Con l'autorizzazione dell'Editore.

senza di una particolare predisposizione verso la malattia nel sesso femminile, benché questa esista nella specie umana. Al contrario, negli studi condotti dagli autori del presente lavoro^{9,11} la condizione è stata riscontrata con maggiore frequenza nel maschio, con un rapporto rispetto alla femmina di quasi 7:3.

Vengono interessati tipicamente soggetti di 5 anni di vita, benché esista sicuramente un lasso di tempo significativo fra l'età in cui compare la condizione e il momento della diagnosi. È possibile che i primi segni del LES non vengano riconosciuti o che la diagnosi non sia attendibile.

Segni clinici

I segni clinici del lupus eritematoso sistemico sono estremamente variabili (Tab. 1) e, in molti casi, non vengono osservati simultaneamente, bensì in momenti successivi dell'evoluzione della malattia. Come regola generale, la coesistenza di tre o più segni clinici si osserva unicamente nei casi avanzati che comportano una prognosi infausta. Il LES canino, analogamente alla forma umana, è una patologia cronica in cui si alternano fasi subacute e ricadute. Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da febbre, poliartrite, disordini renali e lesioni dermatologiche, benché si possano rilevare anche segni ematologici e disturbi di diverso tipo.

Febbre

È sempre presente uno stato febbrile costante o irregolarmente ciclico di origine sconosciuta, almeno nella fase acuta della condizione. In alcuni casi, il rialzo termico può essere elevato.

Poliartrite

Nella maggior parte dei soggetti, la poliartrite è la manifestazione clinica più evidente al momento della visita.^{9,12-15}

Solitamente, si tratta di una forma poliarticolare, non erosiva e non deformante. In alcuni animali appare evidente il risentimento algico, manifestato attraverso difficoltà di locomozione e, in alcuni casi, dal continuo spostamento del carico da un arto all'altro. Tuttavia, non essendo questa una regola generale, è sempre necessario eseguire un esame clinico approfondito. In assenza di zoppia, la presenza di dolore si rileva dalla reazione dell'animale suscitata imprimendo all'articolazione movimenti passivi di iperflessione ed iperestensione. Questo tipo di poliartrite può interessare diverse sedi, fra cui faccette articolari intervertebrali, carpo, tarso e, in stadi successivi dell'affezione, l'articolazione temporomandibolare. L'atrofia muscolare che ne consegue conferisce agli animali colpiti un aspetto invecchiato (Fig. 1).

Disordini renali

Le lesioni glomerulari, rivelate dalla presenza di proteinuria (superiore a 0,5 g/l) o di microematuria, sono frequenti. Si tratta di parametri importanti ai fini prognostici dato il rischio di sviluppo di insufficienza renale. Come evidenziato dall'esame bioptico, la glomerulonefrite da immunocomplessi presenta gravità variabile da alterazioni mesangiali di minima entità a lesioni proliferative diffuse.

Lesioni dermatologiche

L'aspetto visivo delle lesioni cutanee è estremamente variabile, benché sia solitamente caratterizzato da fotosensibilizzazione con localizzazione selettiva nelle aree esposte alla luce del sole (ad es. regione dorsale degli arti anteriori [Fig. 2], faccia [labbra, tartufo ed orecchio esterno nei cani a orecchie ritte; Fig. 3] e zone cutanee scarsamente protette da pelo [regione ascellare, inguinale e addominale ventrale; Fig. 4]).

Le lesioni sono rappresentate da alopecia, eritema, ulcere, croste e occasionalmente ipercheratosi. Le ulcere orali (Fig. 5) sono poco comuni (in meno dell'11% dei soggetti) ma quando siano presenti, sono fortemente indicative di LES.

Tabella 1
Manifestazioni cliniche del Lupus Eritematoso Sistemico nel cane e nell'uomo^{9,16}

Segni clinici ^a	Cane (%)	Uomo (%)
Febbre	100	55-86
Poliartrite non erosiva	90,6	89-100
Disordini renali	65,3	40-60
Lesioni dermatologiche	60	25-70
Poliadenomegalia e/o splenomegalia	49,3	20-67
Anemia emolitica	13,3	12,4
Trombocitopenia	4	8-50
Leucopenia	20	18-80
Miosite	8	0
Pleuropericardite	8	25-56
Disordini a carico del sistema nervoso centrale	1,6	40
Polinevrite	1,3	2,5 - 20

^a Nel cane, le percentuali riportate per alcune manifestazioni sono sottostimate, data la mancanza di indagini mediante tecniche di diagnostica per immagini quali tomografia, ecografia, risonanza magnetica, ecc.



FIGURA 1 - Artrite temporomandibolare con atrofia muscolare in un pastore tedesco di 6 anni di età, che presenta un aspetto invecchiato.

Segni ematologici

Oltre alla nefrite, i segni principali di LES citati da Lewis e collaboratori⁸ erano rappresentati da anemia emolitica e trombocitopenia. Nel precedente lavoro degli autori,⁹ l'anemia emolitica costituisce un reperto moderatamente comune (13,3% dei soggetti) come avviene nei pazienti umani colpiti dalla condizione¹⁶ (12,4% dei casi), mentre la trombocitopenia è rara sia nel cane che nell'uomo. La presenza di anomalie leucocitarie è stata segnalata con incidenza elevata.^{7-9,12,13} Nel precedente lavoro degli autori,⁹ la leucopenia è stata riscontrata nel 20% dei soggetti e nel 50% dei casi sono stati rilevati stati di adenomegalia e/o splenomegalia. In alcuni soggetti, è presente una forma acuta ed estesa di edema facciale o emifacciale.

Altre manifestazioni cliniche

Altre manifestazioni cliniche, quali polimiosite e dermatomiosite¹⁷ (8%), pleurite-pericardite (8%), polineurite e segni a carico del sistema nervoso centrale, sono poco frequenti. Manifestazioni a carico del SNC vengono osservate comunemente nei pazienti umani (40%)¹⁶ e sono spesso accompagnate da disturbi comportamentali che possono passare inosservati nel cane.



FIGURA 2 - Eritema e alopecia nella regione dorsale di un arto anteriore in un collie.



FIGURA 3 - Croste a carico di orecchio esterno e tartufo in un pastore tedesco.

REPERTI BIOLOGICI

Poiché il lupus eritematoso canino è una malattia a bassa incidenza, caratterizzata da un grado elevato di variabilità clinica, gli esami di laboratorio sono essenziali ai fini diagnostici. La complessità clinica della malattia coincide con numerose anomalie biologiche, tra cui le più specifiche di natura immunologica.

Anticorpi antinucleari

Attualmente, la ricerca degli anticorpi antinucleari (ANA) viene eseguita nella maggior parte dei laboratori utilizzando varie colture tissutali allestite con cellule di mammiferi, quali HEp-2 cell (una linea cellulare derivante da un epiteloma umano; Fig. 6). Il test di ricerca degli ANA fornisce risultati positivi nel 97% - 100% dei cani colpiti da LES,^{13,14,18-20} con titoli che spesso superano il valore 256 (Tab. 2). I titoli più elevati (compresi fra 4096 e 1.000.000) si rilevano nei casi clinici di maggiore gravità e diminuiscono progressivamente con la terapia. Tale diminuzione segue sempre la remissione clinica, benché fra i due eventi trascorra un certo lasso di tempo. La forma di fluorescenza più frequente prodotta dagli anticorpi antinucleari è quella omogenea (Fig. 6) seguita da quella reticolo-nodulare.^{10,18,21}



FIGURA 4 - Eritema e ulcere a carico delle regioni inguinale e scrotale in un incrocio di pastore tedesco.



FIGURA 5 - Ulcere boccali in un incrocio di Labrador retriever.

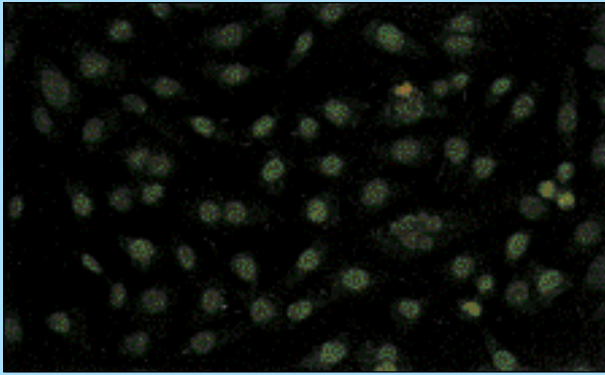


FIGURA 6 - Anticorpi antinucleari: aspetto fluorescente omogeneo in una preparazione di cellule HEP-2.

Nel cane, la presenza di anticorpi antinucleari non è un evento eccezionale (Tab. 2). Infatti, è possibile rilevarli in corso di patologie diverse dal LES e in soggetti normali, anche se con bassa frequenza (nel 16% dei soggetti di controllo e nel 20% circa dei cani con malattie infettive).¹⁸ Tuttavia, occasionalmente è possibile registrare titoli superiori a 4000 anche nei soggetti di controllo, in particolare nel pastore tedesco.¹⁸

Sono disponibili metodi diversi dalla immunofluorescenza indiretta per identificare i bersagli degli anticorpi antinucleari. Tali metodi^{6,18,21-26} sono diretti alle diverse parti costituenti il nucleo delle cellule eucariote (Fig. 7), ovvero DNA, istoni, antigeni nucleari estraibili (ENA) contenenti complessi ribonucleoproteici (RNP) e altre proteine ad elevato peso molecolare (Tab. 3).

Anticorpi anti-DNA nativo (DNA a doppia elica)

Uno fra gli aspetti più caratteristici del LES canino è la scarsità di anticorpi anti-DNA nativo rilevabili, come osservato in un certo numero di studi eseguiti con diverse tecniche.^{18,22,23} Tuttavia, questo reperto è tutt'ora motivo di controversia.²⁶⁻³⁰

Anticorpi anti-istone

Contrariamente a quanto descritto per gli anticorpi anti-DNA nativo, nel lupus eritematoso canino si riscontrano livelli elevati di autoanticorpi diretti contro diversi istoni

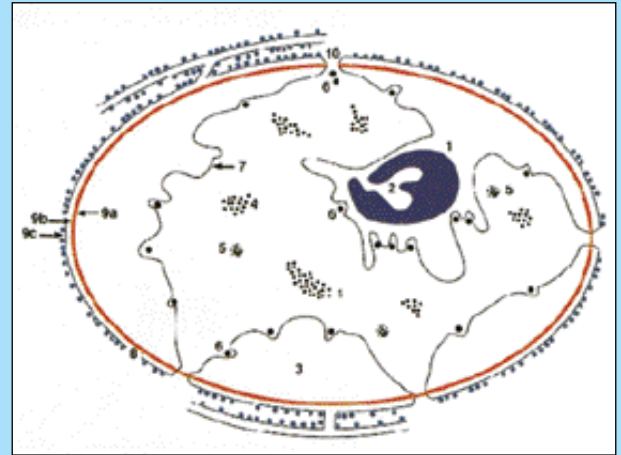


FIGURA 7 - Illustrazione di un nucleo di cellula eucariota con i relativi componenti principali: (1) nucleolo (ricco in RNA); cromatina [(2) cromatina intranucleolare e (3) eterocromatina], composta da DNA e istoni; nucleoplasma (ricco in RNP) con (4) granuli intercromatinici, (5) corpi nucleari e (6) granuli e (7) fibrille di pericromatina; (8) envelope nucleare con (9a) membrana di Fawcett o lamina densa, parti (9b) interna ed (9c) esterna della membrana perinucleare e (10) foro nucleare.

individuali; invece, gli autoanticorpi specifici verso nucleosomi o complessi DNA-istone sono rari.^{18,22,23} Gli anticorpi anti-istone, rilevabili con metodo ELISA o con Western blot, sono diretti principalmente contro i polipeptidi H1, H2A, H3 e H4.

Anticorpi anti-antigene nucleare estraibile

Questi auto-anticorpi, rilevabili attraverso i test di immunodiffusione o ELISA, reagiscono con gli antigeni nucleari estraibili (ENA).^{6,18,21,25,31} Questi ultimi contengono complessi nucleari ribonucleoproteici di piccole dimensioni (snRNP, *small nuclear RNP*), che sono coinvolti nel processo di post-trascrizione del pre-RNA-m.⁶ Inoltre, gli antigeni nucleari estraibili contengono complessi nucleari ribonucleoproteici eterogenei (hnRNP, *heterogeneous nuclear RNP*), composti da proteine in numero pari o superiore a 25, la maggior parte delle quali in grado di legarsi all'RNA o a sequenze di DNA monofilamento. Alcuni anticorpi canini anti-ENA (corrispondenti ad anticorpi anti-snRNP) sono simili a quelli riscontrati nell'uomo (ad es. anticorpi anti Sm ed anti-corpi tipo A anti-sindrome di Sjogren), mentre altri sono

Tabella 2
Titoli e frequenze degli anticorpi antinucleari in cani con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e altre patologie¹⁸

Gruppo	Titolo (%)					Positivo
	Negativo	< 256	256	1024	≥ 4096	
Cani con LES (n = 100)	0	10	35	26	29	100
Cani con probabile LES (n = 400)	0	8	17	50	25	100
Cani con patologie diverse dal LES (n = 56)	80,4	5,4	5,4	7,1	1,7	19,6
Cani di controllo (n = 120)	84,2	9,2	5	0	1,6	15,8

esclusivi del cane (ad es. anti-tipo 1 [T1] e anti-tipo 2 [T2]).¹⁸ Gli anticorpi anti-T1 sono diretti contro una glicoproteina nucleare 43 kDa sensibile alla tripsina, inizialmente definita p43²⁵ e successivamente identificata come hnRNP G.⁶

Esistono due categorie di anticorpi anti-ENA che, nonostante la bassa sensibilità, sembrano rivestire particolare interesse per l'elevata specificità di cui sono dotati verso il LES canino. Queste categorie sono rappresentate da anticorpi anti-Sm (riscontrati nel 16% dei soggetti) e anti-T1 o anti-hnRNP G (riscontrati nel 20% dei soggetti).¹⁸

Altre anomalie umorali

È possibile rilevare altri auto-anticorpi nel siero o nei tessuti (Tab. 3). Nel 20% dei soggetti sono presenti bassi titoli di fattori reumatoidi.³² Il test di Coombs fornisce risultati positivi nel 17% dei casi,⁹ talvolta anche in assenza di segni clinici di emolisi.^{9,33,34} Un riscontro più comune è quello di depositi di immunoglobuline in corrispondenza della giunzione dermo-epidermica, sia a carico della cute colpita che di quella sana.⁹ In caso di lesioni glomerulari, si evidenzia un quadro da immuno-complessi. Alcuni autori hanno rilevato la presenza di immuno-complessi circolanti e la diminuzione del tasso ematico di complemento.³⁵

Tabella 3
Frequenza delle anomalie immunologiche in cani con Lupus Eritematoso Sistemico^{18,21-23}

Anomalia immunologica	Cani positivi (%)
Anticorpi antinucleari (tecniche di immunofluorescenza indiretta)	100
Anticorpi anti DNA nativo	< 3
Anticorpi contro antigeni nucleari estraibili	40
Sm	16
Ribonucleoproteina	8
Tipo I	20
Tipo 2	9
Sindrome di Sjogren tipo A	4
Sindrome di Sjogren tipo B	0
Anticorpi anti-istoni	65
H1	8
H2A	22
H2B	20
H3	54
H4	54
Anticorpi antieritrociti (Test di Coombs)	17
Anticorpi anti IgG (Fattori reumatoidi)	20
Immunocomplessi circolanti	75
Depositi di IgG su biopsie cutanee	75

H = istone.

Immunità cellulare

Solitamente, la risposta immunitaria si divide in due forme principali, quella umorale, che coinvolge i linfociti B (con la sintesi di anticorpi) e quella cellulare, che coinvolge i linfociti T (Fig. 8). Il lupus eritematoso canino non è associato unicamente ad anomalie dell'immunità umorale, bensì anche a disordini dell'immunità cellulare.^{11,36,37}

Nel cane, il LES in fase attiva è associato a linfopenia (circa 1000 cellule/μl rispetto ai valori superiori a 2000 nei soggetti di controllo). Inoltre, l'analisi dei sottogruppi linfocitari³⁷ rivela una sorprendente diminuzione della popolazione CD8+, sia in percentuale che in numero assoluto, che risulta direttamente proporzionale alla gravità della malattia. Al contrario, benché la percentuale di cellule CD4+ aumenti nel corso della condizione, il numero assoluto diminuisce. Ne consegue che il rapporto CD4+ : CD8+ nei cani colpiti in forma attiva è più elevato che nei soggetti di controllo (valori medi, quasi 6 e 2,3 rispettivamente).

Un altro reperto importante è la colorazione intensa conferita alle cellule T da parte dei marcatori di attivazione. Gli squilibri a carico della linea di linfociti T persistono nel corso dell'evoluzione spontanea; la popolazione CD8+ può rimanere invariata per un periodo di 4 mesi, benché si possa correggere con una terapia. Nel corso del secondo mese seguente l'inizio del trattamento, nei cani

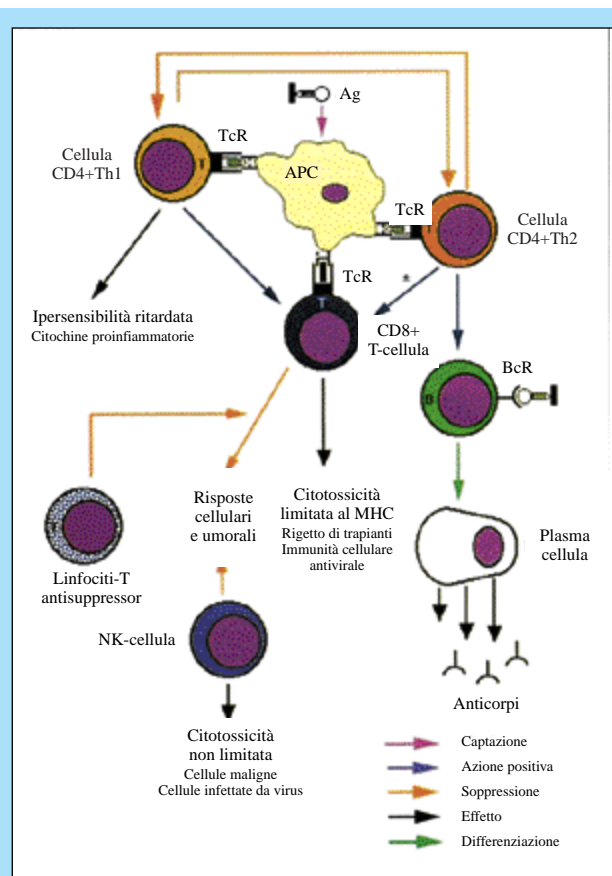


FIGURA 8 - Schema semplificato di risposta immunitaria (Ag = antigene; APC = cellula presentante l'antigene; BcR = recettore cellula-B; CD = aggregato di differenziazione; MHC = complesso maggiore di istocompatibilità; NK = cellule natural killer; TcR = recettore della cellula-T; Th = T-helper.)

affetti da LES si osserva un notevole aumento numerico delle cellule CD8+, associato a una buona risposta alla terapia. Al contrario, nei cani che rispondono in misura limitata, non si osserva alcuna modificazione significativa. Sembra esistere una soglia importante in corrispondenza di circa 200 cellule CD8+/ μ l.

Il modello canino di LES è particolarmente interessante, in quanto dotato di analogie cliniche e biologiche con la patologia umana. Quella canina è l'unica forma spontanea di LES adatta per lo studio degli aspetti eziologici, patogenetici e terapeutici del LES umano.

Note sugli Autori

Il Dr. Chabanne e il Professor Fournel sono affiliati al Department of Small Animal Clinical Sciences, Veterinary School of Lyon, Marcy l'Etoile, France. Il Professor Monier e il Dr. Rigal sono affiliati al Laboratory of Immunology, Claude Bernard University e al Blood Center of Lyon, Lyon, France. Il Dr. Monestier è affiliato al Garden State Cancer Centre e al Centre for Molecular Medicine and Immunology, Newark, Jersey.

Bibliografia

- Anderson ST, Klein EC: Systemic lupus erythematosus in a Rhesus macaque. *Arthritis Rheum* 36:1739-1742, 1993.
- Gabber NH: Systemic lupus erythematosus in a cat with thrombocytopenia. *Vet Med Small Anim Clin* 78:77-79, 1983.
- Scott DW, Haupt KH, Knowlton BF, et al: A glucocorticoid-responsive dermatitis in cats, resembling systemic lupus erythematosus in man. *JAAHA* 15:157-171, 1979.
- Geor RJ, Clark EG, Haines DM, Napier PG: Systemic lupus erythematosus in a filly. *JAVMA* 197:1489-1492, 1990.
- Frye FL: Observations on systemic lupus erythematosus accompanying lymphoreticular neoplasia in poikilothermic species. *Theriogenology* 6:127-129, 1976.
- Soulard M, Dellavalle V, Monod G, et al: The I protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex is a novel dog nuclear autoantigen. *J Autoimmun* 9:599-608, 1996.
- Scott DW, Walton DK, Manning TO, et al: Canine lupus erythematosus. I. Systemic lupus erythematosus. *JAAHA* 19:461-479, 1983.
- Lewis RM, Schwartz RS, Henry WB: Canine systemic lupus erythematosus. *Blood* 25:143-160, 1965.
- Fournel C, Chabanne L, Caux C et al: Canine systemic lupus erythematosus. I. A study of 75 cases. *Lupus* 1:133-139, 1992.
- Monier JC, Dardenne M, Rigal D, et al: Clinical and laboratory features of canine lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 23:294-301, 1980.
- Monier JC, Fournel C, Lapras M, et al: Systemic lupus erythematosus in a colony of dogs. *Am J Vet Res* 49:46-51, 1988.
- Grindem CB, Johnson KH: Systemic lupus erythematosus: Literature review and report of 42 new canine cases. *JAAHA* 1983,19:489-503, 1983.
- Drazner FH: Systemic lupus erythematosus in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2(3):243-254, 1980.
- Kass PH, Farver RB, Strombeck DR, Ardans AA: Application of log-linear and logistic regression models in the prediction of systemic lupus erythematosus in the dog. *Am J Vet Res* 46:2340-2345, 1985.
- Pedersen NC, Weisner K, Castles JJ, et al: Non-infectious canine arthritis: The inflammatory nonerosive arthritis. *JAVMA* 169:304-310, 1976.
- Dubois EL: *Lupus Erythematosus. A Review of the Current States of Discoid and Systemic Lupus Erythematosus and their Variants*, ed 2. Los Angeles, University of Southern California Press, 1974, p 798.
- Schmeitzel LP: Canine dermatomyositis: An immune-mediated disease with link to canine lupus erythematosus. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14(7):866-871, 1992.
- Monier JC, Ritter J, Caux C, et al: Canine systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear antibodies. *Lupus* 1:287-293, 1992.
- Bennet D, Kirkham D: The laboratory identification of serum antinuclear antibody in the dog. *J Comp Pathol* 97:523-539, 1987.
- McVey DS, Shuman W: Use of multiple antigen substrates to detect antinuclear antibody in canine sera. *Vet Immunol Immunopathol* 28:37-43, 1991.
- Costa O, Fournel C, Lotchouang JC, et al: Specificities of antinuclear antibodies detected in dogs with systemic lupus erythematosus. *Vet Immunol Immunopathol* 7:369-382, 1984.
- Brinet A, Fournel C, Faure JR, et al: Anti-histone antibodies (ELISA and immunoblot) in canine lupus erythematosus. *Clin Exper Immunol* 74:105-109, 1988.
- Monestier M, Novick KE, Karam ET et al: Autoantibodies to histone, DNA and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus. *Clin Exper Immunol* 99:37-41, 1995.
- Thoren-Tolling K, Ryden L: Serum autoantibodies and clinical/pathological features in German shepherd dogs with a lupus-like syndrome. *Acta Vet Scand* 32:15-26, 1991.
- Soulard M, Barque M, Dellvalle V, et al: A novel 43-kda glycoprotein is detected in the nucleus of mammalian cells by autoantibodies from dogs with autoimmune disorders. *Exper Cell Res* 193:59-71, 1991.
- Zouali M, Migliorini P, Mackworth-Young CG, Stollar BD: Nucleic acid-binding specificity and idiotypic expression of canine anti-DNA antibodies. *Eur J Immunol* 18:923-927, 1988.
- Jones DRE: Canine systemic lupus erythematosus: New insights and their implications. *J Comp Pathol* 108:215-228, 1993.
- Jones DRE, Hopkinson ND, Powell RJ: Autoantibodies in pet dogs owned by patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lancet* 339:1378-1380, 1992.
- Powell RJ: Canine lessons for human lupus. *Lupus* 1:285-286, 1992.
- Powell RJ, Jones DR: Can man's best friend provide clues to the aetiology of systemic lupus erythematosus? *Ann Rheum Dis* 51:833-834, 1992.
- White SD, Rosychuk RAW, Schur PH: Investigation of antibodies to extractable nuclear antigens in dogs. *Am J Vet Res* 53:1019-1021, 1992.
- Chabanne L, Fournel C, Faure JR, et al: IgM and IgA rheumatoid factors in canine polyarthritis. *Vet Immunol Immunopathol* 39:365-379, 1993.
- Jones DRE, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR, Bourne FJ: The use of a direct enzyme-linked antiglobulin test in the laboratory diagnosis of canine autoimmune haemolytic anaemia. *Am J Vet Res* 53:457-465, 1992.
- Halliwell REW, Gorman NT: Auto-immune blood diseases, in Halliwell REW, Gorman NT (eds): *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 308-336.
- Day MJ, Kay PH, Clark WT, et al: Complement C4 allotype association with serum C4 concentration in an autoimmune disease in the dog. *Clin Immunol Immunopathol* 35:8 5-91, 1985.
- Rigal D, Bendali-Ahcène S, Monier JC, et al: Identification of canine T lymphocytes by membrane receptor to peanut agglutinin: T-lymphocyte identification in dogs with lupuslike syndrome. *Am J Vet Res* 44:1782-1785, 1983.
- Chabanne L, Fournel C, Rigal D, et al: Determination of lymphocyte subsets in canine systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 22:1-8, 1995.