

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEL CANE.

Parte II. Diagnosi e trattamento*

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

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

Riassunto

La diversità delle caratteristiche cliniche e biologiche del lupus eritematoso sistemico del cane impone la messa a punto di regole diagnostiche, come i criteri stabiliti nel 1982 dalla American Rheumatism Association, e di indicatori di malattia che consentano ai clinici di scegliere una terapia appropriata. Il trattamento prevede di solito la somministrazione di corticosteroidi associati ad altri farmaci, come il levamisolo. Il modello canino consente anche di gettare nuova luce sulla patogenesi della malattia; gli anticorpi anti-DNA nativo sono rari, le anomalie delle cellule T sono particolarmente evidenti ed i fattori genetici svolgono un ruolo importante.

Summary

The diversity of clinical and biologic features in canine systemic lupus erythematosus necessitates diagnostic rules, such as the 1982 revised American Rheumatism Association criteria, and indices of disease activity to enable practitioners to choose and appropriate therapy. Treatment commonly involves corticosteroids in association with other drugs, such as levamisole. The canine model also provides new insights into the pathogenesis of the disease; antinative DNA antibodies are rare, T-cell abnormalities are prominent, and genetic factors are important.

I segni clinici e biologici del lupus eritematoso sistemico canino (LES) sono estremamente variabili e comportano notevoli difficoltà diagnostiche. Attraverso un approccio rigoroso ai singoli casi è possibile comprendere con maggiore chiarezza eziologia, patogenesi e trattamento dell'affezione. Questa è la seconda delle due parti in cui è diviso il presente lavoro. Nella prima sono stati trattati gli aspetti clinici e biologici della malattia. In questa sede verranno considerati argomenti relativi a fisiopatologia, eziologia, diagnosi, prognosi e trattamento.

DIAGNOSI

La diagnosi di questa malattia multisistemica, caratterizzata da numerose manifestazioni cliniche, decorso variabile, periodi quiescenti e assenza di anomalie patognomoniche comporta notevoli difficoltà e per essere formulata in

modo definitivo richiede una serie di regole basate su particolari criteri diagnostici. Sono stati suggeriti diversi schemi.¹ Nel presente lavoro,² gli Autori applicano i criteri diagnostici umani dell'American Rheumatism Association (ARA) revisionati nel 1982 e adattati alla specie canina (Tab. 1; Fig. 1). Il vantaggio di questo schema risiede nella coesistenza di criteri clinici e immunologici. Le principali differenze rispetto ai criteri ARA applicati nell'uomo si trovano nel decimo punto della Tabella 1, dove gli anticorpi anti-istone sostituiscono gli anticorpi anti-DNA nativo e sono compresi gli anticorpi anti-tipo 1.

Nei cani affetti da LES, i risultati dei test di ricerca degli anticorpi antinucleari sono quasi sempre positivi, con titoli che spesso superano il valore di 256. Tuttavia, come discusso nella parte I, questi anticorpi si trovano anche in altre malattie del cane, oltre che nei soggetti normali (benché con frequenza e titoli più bassi). Talvolta, si riscontrano titoli superiori a 4000 negli animali di controllo, soprattutto in pastori tedeschi.⁴ Pertanto, questo criterio non può essere assunto quale segno specifico.

In base ai criteri ARA modificati, viene formulata una diagnosi definitiva di LES se il soggetto presenta almeno

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 5, maggio 1999, 402. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Tabella 1
Criteri per la diagnosi del lupus eritematoso sistemico del cane^a

Criterio	Definizione
1. Eritema	Arrossamento in zone di cute sottile o scarsamente protetta dal mantello (soprattutto sul muso)
2. Eruzione discoide	Depigmentazione, eritema, erosioni, ulcere, croste e desquamazione cheratosica riguardante selettivamente le regioni del muso (ad es. tartufo, fronte, labbra e regione perioculare)
3. Foto-sensibilizzazione	Eruzione cutanea conseguente a reazione anomala verso la luce solare
4. Ulcere orali	Ulcere orali o nasofaringee, solitamente non dolenti
5. Artrite	Artrite non-erosiva a carico di due o più articolazioni periferiche, caratterizzata principalmente da dolore durante il movimento (progressivi movimenti forzati di flessione- estensione); spesso l'edema o il versamento non sono molto evidenti
6. Sierosite	Presenza di un versamento cavitario asettico di natura infiammatoria (pleurite o pericardite)
7. Disordini renali	Proteinuria persistente (> 0,5 g/l o > 3+ se non si procede alla quantificazione OPPURE cilindri cellulari (eritrocitari, emoglobinici, granulari, tubulari o misti)
8. Disordini neurologici	Crisi convulsive o stati psicotici in assenza di farmaci dannosi o di disordini metabolici noti (ad es. uremia, chetoacidosi o squilibri elettrolitici)
9. Disordini ematologici	Anemia emolitica (con reticolocitosi) OPPURE leucopenia (< 3000/mm ³ in totale in due o più conteggi) OPPURE linfopenia (> 1000/mm ³ in due o più conteggi) OPPURE trombocitopenia (< 100.000/mm ³ in assenza di farmaci dannosi)
10. Disordini immunologici	Anti-istone (titolo anormale di anticorpo diretto contro l'istone) OPPURE anti-Sm (anticorpo contro l'antigene nucleare Sm) OPPURE anti- tipo 1 (anticorpo contro un antigene nucleare 43 kD) OPPURE sottogruppi di linfociti T (una notevole diminuzione della popolazione CD8+ [< 200/mm ³] o un rapporto CD4+ : CD8+ superiore a 4,0)
11. Anticorpi antinucleari	Un titolo anormale di anticorpi antinucleari, come dimostrato dal test dell'immunofluorescenza o un test equivalente, senza assunzione di farmaci notoriamente associati alla produzione degli stessi.

^a Adattato dai criteri aggiornati al 1982 dell'American Rheumatism Association.³

quattro degli 11 criteri in questione, sia in sequenza che contemporaneamente, durante qualsiasi periodo di osservazione. Una diagnosi di probabilità viene formulata individuando tre criteri (in sequenza o simultanei) o la presenza di poliartrite associata ad anticorpi antinucleari.

È fondamentale che la procedura di valutazione comprenda le diagnosi differenziali. Occorre escludere (almeno in termini sierologici) la presenza di leishmaniosi, soprattutto nell'Europa meridionale.

In queste regioni, la condizione è ampiamente diffusa e presenta numerose analogie con il LES relativamente a modalità patogenetiche (è una patologia da immuno-complessi), manifestazioni cliniche, frequenza e titoli degli anticorpi antinucleari.⁵

PROGnosi

Valutare la gravità della condizione rappresenta un secondo passo importante ai fini diagnostici e prognostici. In medicina veterinaria, non esiste al momento alcuna definizione di attività LES universalmente accettata; tuttavia, si conoscono alcuni fattori prognostici inconfutabili. Ad esempio, la presenza di una nefropatia suggerisce una prognosi infausta.^{2,6,7} Inoltre, è possibile supporre che la probabilità che un trattamento radicale sia risolutivo risulti tanto maggiore quanto più è precoce la diagnosi. La gravità della malattia può essere utilizzata per valutare gli effetti di diversi possibili terapie (vedi Parametri di Gravità della Malattia).

PARAMETRI DI GRAVITÀ DELLA MALATTIA

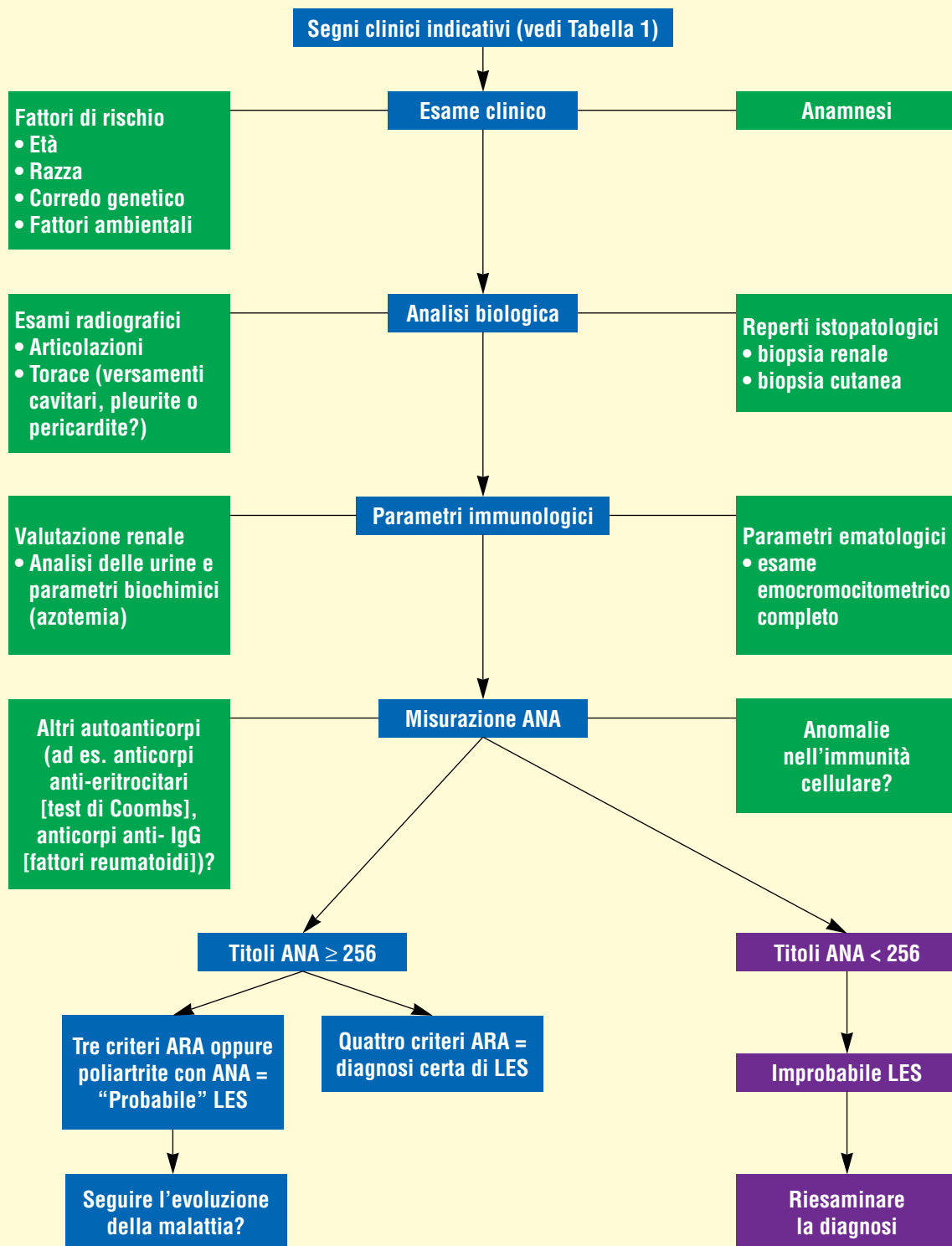
- Criteri clinici (ad es. gli indici di attività stabiliti per la specie umana dall'American Rheumatism Association⁸), a condizione che siano adattati AL CANE: ad esempio, i segni neurologici sono estremamente importanti nell'uomo mentre possono passare inosservati nel cane.
- Titolo degli anticorpi antinucleari: è grossolanamente proporzionale alla gravità della condizione e si abbassa lentamente con il miglioramento clinico.⁴
- Livelli sierici dei componenti del complemento.⁹
- Parametri di immunità cellulare (ad es. numero di linfociti CD8+ circolanti, rapporto CD4+ : CD8+ oppure grado di attivazione dei linfociti)¹⁰

TERAPIA

Terapia immunologica

L'immunosoppressione è la chiave per controllare una risposta immunitaria anomala. Il trattamento del lupus eritematoso canino (Tab. 2) è basato principalmente sull'uso di corticosteroidi in dosi elevate¹ (ad es. prednisone o prednisolone per os), iniziando con 1 - 3 mg/kg ogni 12 ore per indurre la remissione della patologia e quindi scendendo a somministrazioni a giorni alterni. Tuttavia, la

Diagnosi di lupus eritematoso sistemico canino (LES)



ANA = anticorpi antinucleari; ARA = American Rheumatism Association.

FIGURA 1 - Algoritmo per la diagnosi di lupus eritematoso sistemico canino.

Tabella 2
Principali farmaci impiegati nel trattamento
del lupus eritematoso sistemico canino

<i>Farmaco</i>	<i>Dosaggio consigliato</i>
Corticosteroidi	
Prednisone o prednisolone	1-3 mg/kg Iv, IM o PO ogni 12 - 24 ore fino alla scomparsa dei segni clinici e successivamente a giorni alterni o riducendo progressivamente il dosaggio
Antimetaboliti	
Azatioprina	0,5 - 2 mg/kg (50 mg/m ²) PO ogni 24 ore
Agenti alchilanti	
Ciclofosfamide	1,5 - 2,5 mg/kg (50 mg/m ²) PO una volta ogni 48 ore oppure ogni 24 ore per 4 giorni alla settimana per 1 - 4 settimane (4 o 5 mesi al massimo)
Alcaloidi della Vinca	
Vincristina	0,01 - 0,025 mg/kg (1 mg/m ²) IV una volta alla settimana
Immunomodulatori	
Levamisolo	2 - 5 mg/kg (al massimo 150 mg) PO ogni 48 ore per 4 mesi

IM = per via intramuscolare; *IV* = per via endovenosa; *PO* = per via orale.

fase di remissione solitamente è di breve durata ed è necessario ricorrere alla terapia corticosteroidea permanente al più basso dosaggio efficace.

L'alternativa più frequente a questo tipo di trattamento è l'associazione della terapia corticosteroidea con un farmaco immunodepressivo (ad es. azatioprina [da 0,5 a 2 mg/kg per via orale ogni 24 ore]).^{6,11,12} Negli episodi acuti di anemia emolitica, occorre somministrare ciclofosfamide alla dose di 2 mg/kg (50 mg/m²) a giorni alterni o a intervalli di 24 ore per quattro giorni alla settimana.^{1,13} Quando si evidenzino quadri di trombocitopenia, bisogna prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di vincristina (da 0,01 a 0,025 mg/kg una volta alla settimana).^{1,6,11,13} Ottenuta la remissione clinica della condizione, i dosaggi dei farmaci devono essere diminuiti ai livelli più bassi in grado di controllare la ricomparsa delle manifestazioni patologiche.

Un trattamento innovativo² associa prednisone (da 0,5 a 1 mg/kg) due volte al giorno e levamisolo (da 2 a 5 mg/kg [max 150 mg in un singolo soggetto]) a giorni alterni. I dosaggi di prednisone vengono progressivamente diminuiti e poi eliminati nell'arco di 1 o 2 mesi. Il levamisolo viene somministrato per via orale in dosaggio costante per 4 mesi. In caso di ricaduta, il farmaco viene utilizzato singolarmente per altri 4 mesi. Quando sia stata formulata la diagnosi, è consigliabile istituire un trattamento energico come quello descritto. Infatti, questo tipo di terapia ha fornito ottimi risultati; su 33 animali trattati, 25 (il 75% circa) presentarono un periodo di remissione compreso fra di-

versi mesi e qualche anno (massimo 9 anni²). I risultati meno favorevoli si ottennero in soggetti con patologia in fase avanzata e lesioni glomerulari. Nel cane, gli effetti collaterali della somministrazione a lungo termine del levamisolo sono rari. In un soggetto è stato rilevato uno stato prolungato di neutropenia che indusse a interrompere il trattamento dopo appena 10 giorni; inoltre è stato segnalato un caso di disordine neuropsensoriale con comportamento eccitabile e aggressività.²

Opzioni non farmacologiche per casi refrattari

La splenectomia rappresenta il metodo d'azione migliore nei casi di anemia emolitica e/o trombocitopenia resistenti ai trattamenti tradizionali.¹ Il sistema reticoloendoteliale, in particolare la milza, è programmato per rimuovere le cellule sulla cui superficie siano adesi anticorpi o complemento e gran parte di questa iperattività può essere repressa con l'asportazione dell'organo.¹ L'intervento di splenectomia permette a eritrociti e piastrine di rimanere funzionali, anche se ricoperti da anticorpi, soprattutto in termini di capacità eritrocitaria di trasporto di ossigeno.

La plasmaferesi eseguita impiegando la proteina A di stafilococco purificato consente di eliminare dal plasma le IgG e gli immunocomplessi contenenti IgG e, in minore grado le IgM e IgA. Il plasma adsorbito viene nuovamente unito alla parte corpuscolata prima di essere reinoculato nell'organismo del cane. La plasmaferesi, che viene associata a terapia immunosoppressiva a basso dosaggio, è stata provata in cani risultati refrattari al trattamento tradizionale.^{14,15} In un soggetto refrattario, la plasmaferesi ha portato a remissione clinica associata ad abbassamento dei titoli ANA e normalizzazione dei livelli sierici del complemento. Tuttavia, questa tecnica comporta delle difficoltà e deve essere riservata ai casi persistenti o inizialmente gravi.

Nuovi approcci

L'immunoterapia, applicata nelle malattie autoimmuni in generale e nel LES in particolare, è direttamente proporzionale a miglioramenti nelle conoscenze circa i meccanismi responsabili della produzione di autoanticorpi. Sono state sviluppate nuove strategie terapeutiche improntate a un unico principio generale, ovvero sostituire l'immunosoppressione generica delle cellule del sistema immunitario con quella mirata di specifiche molecole e/o cellule coinvolte nella deregolazione o nello sviluppo delle lesioni. L'ampia varietà dei possibili bersagli corrisponde alla diversità nei nuovi approcci immunofarmacologici. Le principali vie di ricerca attualmente seguite comprendono tolleranza agli autoantigeni, uso di anticorpi monoclonali specifici (per esaurire selettivamente alcune popolazioni o sotto-popolazioni di cellule immunitarie)^{16,17} e immunomodulazione attraverso l'azione di citochine. Queste strategie alternative sono state talvolta sviluppate direttamente nell'uomo, benché i modelli animali possano garantire un valido mezzo di valutazione. I modelli murini sono particolarmente utili allo scopo, benché possano essere impiegati anche i cani, soprattutto per il LES.

Trattamenti complementari

È estremamente importante affrontare anche i concomitanti stati di insufficienza di organo, evitare l'insorgere di infezioni batteriche e trattare in maniera specifica ed aggressiva quelle già insorte e identificate. Le infezioni si possono sviluppare secondariamente al trattamento, benché i cani affetti da lupus eritematoso sistemico vi siano particolarmente predisposti dato il deficit immunologico che caratterizza la condizione.

Valutazione dell'efficacia

La scomparsa o l'attenuazione dei segni clinici rappresenta indubbiamente uno dei metri principali per determinare il successo della terapia. Tuttavia, talvolta è difficile differenziare fra azione immunodepressiva ed effetti antiinfiammatori. È possibile che, almeno in un primo tempo, gli apparenti benefici dipendano maggiormente dagli effetti antiinfiammatori del farmaco (soprattutto corticosteroidi) che da reali azioni immunodepressive.

Considerando la complessità del LES canino, si avverte la necessità di metodi per valutare la gravità della malattia e la reale efficacia di particolari trattamenti. Il numero di linfociti CD8+ circolanti varia in base alla gravità della condizione.¹⁰ Nei cani affetti da LES, durante il secondo mese di trattamento si osserva un notevole aumento numerico di questi elementi, associato a una buona risposta alla terapia. Al contrario, nei cani che rispondono scarsamente non si rileva un aumento significativo delle cellule CD8+. Sembra esistere una soglia importante a livello di circa 200 cellule CD8+/ μ l. Se il numero dei linfociti CD8+ non supera rapidamente questo limite, occorre prendere in considerazione una diversa strategia terapeutica.

FISIOPATOLOGIA

Anticorpi anti-DNA nativo

Gli autoanticorpi diretti contro il DNA nativo sono considerati caratteri distintivi di LES nell'uomo e possono essere in parte responsabili delle manifestazioni cliniche della condizione, in particolare delle lesioni glomerulari. Nel LES canino, la prevalenza di anticorpi anti-doppio filamento di DNA (anti-dsDNA, *anti-double-stranded DNA*) sembra essere più bassa che nella forma umana o murina, benché i livelli di tali anticorpi rilevati nei cani affetti dalla condizione sia tuttora causa di controversia.¹⁸ Alcuni autori^{4,19-21} segnalano l'assenza quasi completa di anticorpi anti-dsDNA nei cani con lupus eritematoso sistemico, mentre altri²² assicurano di averli rilevati in quantità significative. Tuttavia, anche quando tali anticorpi vengano riscontrati nel siero di cani colpiti, spesso i livelli sono inferiori a quelli presenti nei pazienti umani con LES.

Le discrepanze osservate nelle ricerche condotte nel cane possono dipendere da diversi fattori, quali differenze fra popolazioni studiate, criteri diagnostici o metodi impiegati per rilevare gli anticorpi. Ad esempio, utilizzando DNA di mammifero non adeguatamente purifi-

cato e contenente contaminanti istonici o anticorpi anti-DNA ad elica singola, è possibile ottenere risultati falsamente positivi poiché il siero di cani con LES spesso contiene anticorpi anti-istone o anti-DNA a singolo filamento (anti-ssDNA, *anti-single-stranded DNA*). Inoltre, il cane produce anticorpi anti-DNA nativo anche in seguito a trattamento con idralazina, benché in assenza di qualsiasi conseguenza clinica indicativa di LES. In ogni caso, è stata messa in discussione la convinzione che gli anticorpi anti-dsDNA siano i principali responsabili della nefrite che accompagna il lupus eritematoso umano.^{23,24} Nel cane, l'elevata incidenza della glomerulonefrite a fronte della scarsità degli anticorpi anti-DNA nativo rilevabili suggerisce che tali anticorpi non siano una condizione necessaria allo sviluppo di questo tipo di nefrite, mentre potrebbero essere coinvolti nella sua patogenesi le Ig anti-istone.²⁰

Anomalie nell'immunità cellulare

Lo squilibrio immunologico riscontrato nel LES canino e in quello umano può dipendere da un deficit dei linfociti T *suppressor*. In studi condotti nel cane, sono stati ottenuti quattro risultati che sembrano sostenere questa ipotesi, ovvero (1) il rapido abbassamento del livello di un fattore timico solubile nel siero di cani affetti da LES²¹; (2) resistenza alla tolleranza indotta in alcuni casi di LES²⁵; (3) deficit funzionale dei linfociti T *suppressor* indotto dalla concanavalina A²⁵ e (4) una diminuzione drammatica dei linfociti CD8+ circolanti, come dimostrato dagli studi condotti su sottogruppi di linfociti T.¹⁰ L'entità di quest'ultima anomalia è direttamente proporzionale alla gravità della malattia.

EZIOLOGIA

Fattori genetici

L'etiologia delle malattie autoimmuni è multifattoriale. Tuttavia, una delle caratteristiche che influenzano maggiormente l'espressione clinica dell'autoimmunità è il *background* genetico del soggetto.

Negli studi relativi al LES canino, gli aspetti genetici rivestono un ruolo importante. In una delle prime indagini di questo tipo, condotta da Lewis e Schwartz nel 1971,²⁶ cani riproduttori affetti da LES diedero origine a una progenie con autoanticorpi nel siero e una gamma di patologie autoimmuni. Presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Lione (Francia) è stata ottenuta una linea canina denominata Manathos²⁵ a partire da due genitori affetti da LES in forma grave; inoltre venne esaminata una colonia di pastori tedeschi da riproduzione presso Béziers in Francia.²⁷ Gli studi condotti su queste due linee genealogiche hanno dimostrato chiaramente una proporzione elevata di portatori di anticorpi antinucleari (più del 50% dei soggetti) e un'incidenza elevata della malattia (dal 25% al 30% dei cani). Esiste una stretta relazione fra fenotipi degli antigeni leucocitari canini (DLA) e sviluppo del LES.²⁸ La DLA-A7 è una molecola di classe 1 del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) che ri-

sulta correlata positivamente con il LES (rischio relativo, 11,93); mentre la DLA-A1 e la DLA-B5 (una molecola di classe 2 del complesso maggiore di istocompatibilità) sono correlate negativamente con il LES (rischio relativo, 0,06 e 0,05 rispettivamente).

Attualmente sono necessari metodi molecolari più raffinati per identificare il polimorfismo del complesso maggiore di istocompatibilità.²⁹ Una linea canina tipo Manathos si rivelerebbe estremamente utile in studi che colleghino le manifestazioni cliniche e biologiche del LES al polimorfismo genetico.

Fattori ambientali e agenti infettivi

L'espressione clinica del lupus eritematoso sistemico solitamente dipende dall'interazione fra stato genetico e altre cause, quali fattori ambientali e agenti infettivi. Nei pazienti umani e nel cane, la luce solare è in grado di scatenare o aggravare la condizione. Questo aspetto consente di spiegare, almeno in parte, perché un gran numero di casi di LES sono confluiti alla Facoltà Veterinaria di Lione (molti casi giungono dalle regioni francesi meridionali e sudorientali).

Tuttavia, esiste una diminuzione dei dati quantitativi provenienti da Francia, Europa in generale e America settentrionale. Sarebbe interessante confrontare questi dati con le cifre relative all'incidenza di alcune patologie simili al LES, almeno in termini clinici, che potrebbero condurre a diagnosi errate. Ad esempio, in Europa meridionale è molto diffusa la leishmaniosi che deve essere compresa fra le diagnosi differenziali.⁵

CONCLUSIONE

Dal momento che la definizione di lupus eritematoso sistemico canino costituisce un argomento molto controverso, è necessario stabilire un certo accordo sull'argomento. Rimane tutt'altro che chiarito quale test si dimostrerà più adatto a scopo diagnostico ed è sicuramente lontano il momento in cui si potranno trarre conclusioni definitive di ordine biologico circa la natura del LES canino. Attualmente è necessario disporre di un approccio rigoroso per riconoscere i segni clinici e valutare i casi particolari della condizione.

Note sugli Autori

Il Dr. Chabanne e il Prof. Fournel sono affiliati al Dipartimento di Clinica dei Piccoli Animali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Lione, Marcy l'Etoile, France. Il Dr. Rigal e il Prof. Monier sono affiliati al Laboratorio di Immunologia della Università Claude Bernard ed al Centro Ematologico di Lione, Lione, Francia.

Bibliografia

- Halliwel REW, Gorman NT: Auto-immune blood diseases in Halliwel REW, Gorman NT (eds): *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 308-336.
- Fournel C, Chabanne L, Caux C, et al: Canine systemic lupus erythematosus. I. A study of 75 cases. *Lupus* 1:133-139, 1992.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982.
- Monier JC, Ritter J, Caux C, et al: Canine systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear antibodies. *Lupus* 1:287-293, 1992.
- Lucena R, Ginel PJ, Lopez R, et al: Antinuclear antibodies in dogs with leishmaniasis. *JAVMA* 43:255-259, 1996.
- Halliwel REW: Skin diseases associated with autoimmunity. Part II. The nonbullous autoimmune skin diseases. *Compend Contin Educ Pract Vet* 3(2):156-162, 1981.
- 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.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Derivation of the SLE-DAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 35:630-640, 1992.
- 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* 35:85-91, 1985.
- Chabanne L, Fournel C, Rigal D, et al: Determination of lymphocyte subsets in canine systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 22:1-8, 1995.
- Halliwel REW: Auto-immune diseases in domestic animals. *JAVMA* 181:1088-1096, 1982.
- Scott DW, Walton DK, Manning TO, et al: Canine lupus erythematosus. I. Systemic lupus erythematosus. *JAAHA* 19:461-479, 1983.
- Drazner FH: Systemic lupus erythematosus in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2(3):243-254, 1980.
- Matus RE, Scott RC, Saal S, Gordon BR: Plasmapheresis-immuno adsorption for treatment of systemic lupus erythematosus in a dog. *JAVMA* 182:499-502, 1983.
- Matus RE, Gordon BR, Leifer CE, et al: Plasmapheresis in five dogs with systemic immune-mediated disease. *JAVMA* 187:595-599, 1985.
- Cobbold SP, Qin S, Leong LYW, et al: Reprogramming the immune system for peripheral tolerance with CD4 and CD8 monoclonal antibodies. *Immunol Rev* 129:165-201, 1992.
- Waldmann H, Cobbold SP: The use of monoclonal antibodies to achieve immunological tolerance. *Immunol Today* 14:247-251, 1993.
- Jones DRE: Canine systemic lupus erythematosus: New insights and their implications. *J Comp Pathol* 108:215-228, 1993.
- Monestier M, Novick KE, Karam ET, et al: Autoantibodies to histone, DNA and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 99:37-41, 1995.
- 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.
- Monier JC, Dardenne M, Rigal D, et al: Clinical and laboratory features of canine lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 23:294-301, 1980.
- Zouali M, Migliorini P, Mackworth-Young CG, Stollar BD: Nucleic acid-binding specificity and idiotype expression of canine anti-DNA antibodies. *Euro J Immunol* 18:923-927, 1988.
- Brinkman K, Termaat R, Berden JHM, et al: Anti-DNA antibodies and lupus nephritis: The complexity of crossreactivity. *Immunol Today* 11:232-234, 1990.
- Kramers K, Hylkema M, Termaat RM, et al: Histones in lupus nephritis. *Exp Nephrol* 1:224-228, 1993.
- Monier JC, Fournel C, Lapras M, et al: Systemic lupus erythematosus in a colony of dogs. *Am J Vet Res* 49:46-51, 1988.
- Lewis RM, Schwartz RS: Canine systemic lupus erythematosus. Genetic analysis of an established breeding colony. *J Exp Med* 134:417-438, 1971.
- Hubert B, Teichner M, Fournel C, Monier JC: Spontaneous familial SLE in a canine breeding colony. *J Comp Pathol* 98:81-89, 1988.
- Teichner M, Krumbacher K, Doxiadis I, et al: Systemic lupus erythematosus in dogs: Association to the major histocompatibility complex class I antigen DLA-A7. *Clin Immunol Immunopathol* 55:255-262, 1990.
- Ostrander EA, Sprague GF, Rine J: Identification and characterization of dinucleotide repeat (CA)_n markers for genetic mapping in dog. *Genomic* 16:207-213, 1993.