

La stomatite ulcerativa cronica del cane: quadri clinici e diagnosi differenziali



Le lesioni erosivo-ulcerative a carico della mucosa orale possono essere secondarie ad una vasta gamma di malattie immunomediate, autoimmuni, e neoplastiche con o senza coinvolgimento di altre regioni del corpo e/o di una sintomatologia sistemica. Le forme immunomediate più comuni sono la stomatite ulcerativa cronica canina, caratterizzata da lesioni mucosali e/o mucocutanee limitate al cavo orale, e l'eritema multiforme. Le malattie autoimmuni sono generalmente caratterizzate da una distribuzione orale e non orale delle lesioni, e includono una vasta gamma di malattie quali il gruppo delle malattie del complesso del pemfigo, le malattie bollose subepidermiche (la cui forma più comune è il pemfigoide delle membrane mucose), il lupus eritematoso e la sindrome uveodermatologica. Anche il linfoma T epiteliotropo può dare un quadro clinico di stomatite. Altre cause di lesioni erosivo-ulcerative orali includono alcune vasculiti/vasculopatie, la stomatite eosinofila e forme meno frequenti su base infettiva, metabolica, tossica, o traumatica. Alcune di queste malattie possono avere un quadro clinico simile e un quadro istologico aspecifico, quindi la diagnosi deve spesso basarsi sul segnalamento, sull'anamnesi, sulla distribuzione delle lesioni e sulla presenza di segni clinici sistemici. Il trattamento delle forme autoimmuni e di alcune forme immunomediate prevede l'utilizzo di protocolli di immunosoppressione. Nella terapia della stomatite ulcerativa cronica canina è fondamentale il controllo della placca batterica e il trattamento di denti con parodontite.



Francesca Bartocetti
Med Vet, GPCert(SADen&OS),
Resident in Veterinary Dentistry



Alessandro De Simoi
Med Vet, DEVDC
Clinica Veterinaria Feltrina,
Feltre (Belluno)

INTRODUZIONE

Il termine stomatite indica un processo infiammatorio a carico della mucosa orale di rivestimento e spesso viene utilizzato per indicare una condizione infiammatoria diffusa del cavo orale.¹

Le malattie che possono manifestarsi nel cane sottoforma di stomatite sono numerose e includono forme autoimmuni, immunomediate, neoplastiche, e altre (Tabella 1). Inoltre, la stomatite può presentarsi con diversi qua-

dri e lesioni erosivo-ulcerative, eritematose, o granulomatose.

Il percorso per raggiungere una diagnosi è spesso insidioso e per questo è fondamentale raccogliere informazioni dettagliate sulla storia clinica recente e passata, riconoscere eventuali manifestazioni cliniche non orali, descrivere accuratamente le lesioni, eseguire un profilo ematochimico e urinario completo e un esame isto-

*Corresponding author: francescabartocetti27@gmail.com

Ricevuto: 28/02/2024 - Accettato: 20/05/2024

Tabella 1 - Riassunto delle principali caratteristiche delle malattie che possono portare ad un quadro di stomatite erosivo-ulcerativa nel cane.

Malattia	Razze maggiormente colpite	Lesioni orali	Lesioni non orali	Sintomi clinici sistemici
STOMATITE ULCERATIVA CRONICA	Maltese, Cavalier King Charles Spaniel, Labrador retriever, Terriers, Greyhound	Mucosa gengivale, vestibolare e delle guance, margine linguale, archi palatoglossi, giunzioni mucocutanee delle labbra	Assenti	Segni aspecifici quali iporessia, anoressia e letargia
ERITEMA MULTIFORME	Nessuna predisposizione di razza	Mucosa orale, labbra	Cute del tronco (soprattutto ascelle e inguine), mucose, giunzioni mucocutanee	Segni sistemici aspecifici quali febbre, iporessia, anoressia, letargia
PEMFIGO VOLGARE	Nessuna predisposizione di razza	Gengiva, palato, labbra, lingua	Planum nasale, perinasale, perioculare, padiglioni auricolari	Segni sistemici aspecifici quali febbre, iporessia, anoressia, letargia
PEMFIGO VEGETANTE	Nessuna predisposizione di razza	Mucosa orale, giunzione mucocutanea delle labbra	Distribuzione cutanea generalizzata	Segni sistemici aspecifici quali febbre, iporessia, anoressia, letargia
PEMFIGO PARANEOPLASTICO	Nessuna predisposizione di razza	Labbra, mucosa orale (soprattutto lingua e gengive)	Zona perioculare, mucosa del prepuzio e ano, padiglione auricolare, naso, tronco, zampe	Segni sistemici aspecifici (febbre, iporessia, anoressia, letargia) e sintomi associati al tumore
PEMFIGOIDE DELLE MEMBRANE MUCOSE	Pastore tedesco o incroci con Pastore tedesco	Gengiva, palato duro e molle, lingua, labbra, zona perilabiale	Planum nasale, zona perinasale, palpebre, zona perioculare, zona perianale, zona peringenitale, padiglione auricolare	In circa il 50% dei cani sono presenti segni sistemici aspecifici (febbre, iporessia, anoressia, letargia)
EPIDERMOLISI BOLLOSA ACQUISITA	Alano	Mucosa orale, giunzione mucocutanea delle labbra	Giunzioni mucocutanee, zone di cute con pelo sottoposte a frizione, padiglione auricolare interno	Spesso sono presenti sintomi di prurito e dolore e segni clinici sistemici come febbre, letargia, e anoressia
PEMFIGOIDE BOLLOSO	Nessuna predisposizione di razza	Raro coinvolgimento mucosale orale e mucocutaneo periorale	Cute rivestita da pelo nelle zone di frizione e pressione	Non presenti
LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE	Pastore delle Shetland, Border collie, Siberian husky, Pastore tedesco	Zona periorale	Planum nasale, zona perioculare, padiglioni auricolari	Generalmente non presente
LUPUS ERITEMATOSO MUCOCUTANEO	Pastore tedesco	Zona periorale	Zona genitale, perianale, perioculare, perinasale	Generalmente non presente
SINDROME UVEODERMATOLOGICA	Akita inu, Siberian husky, Samoyedo	Mucosa orale (palato), giunzioni mucocutanee delle labbra	Uveite, giunzioni mucocutanee	Generalmente non presente
SINDROME DI STEVEN-JOHNSON e NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA	Nessuna predisposizione di razza	Mucosa orale	Mucose non orali, giunzioni mucocutanee e cute	Grave sintomatologia sistemica secondaria a ipoalbuminemia, ipoprotidemia, ipotermia, disidratazione, fino alla sepsi
GRANULOMATOSI DI WEGENER	Nessuna predisposizione di razza	Gengiva, mucosa orale, osso alveolare	Riportato un caso di rinite erosiva	Generalmente non presente
DERMATOMIOSITE CANINA FAMILIARE	Collies e Shelties	Labbra, mucosa orale	Cute dei padiglioni auricolari, punta della coda, area perioculare, planum nasale, dorso del muso, testa, zampe, zona digitale, punti di pressione	Atrofia muscolare simmetrica e debolezza muscolare
DERMATOPATIA ISCHEMICA GENERALIZZATA	Nessuna predisposizione di razza	Labbra, mucosa orale	Lesioni cutanee diffuse	Generalmente non presente
STOMATITE EOSINOFILICA	Cavalier King Charles Spaniel, Siberian husky	Mucosa palatale, labbra, lingua	Generalmente assenti	Generalmente non presente
LINFOMA T EPITELIOTROPO	Nessuna predisposizione di razza	Mucosa orale, giunzioni mucocutanee delle labbra	Lesioni cutanee quali eritema, ipopigmentazione, croste, placche, ulcere/erosioni	Generalmente non presente

logico.² Tuttavia, a volte nemmeno l'indagine istologica permette di raggiungere una diagnosi definitiva, se non tramite dei test utilizzati in campo di ricerca ma attualmente non disponibili nella pratica ambulatoriale.³

L'obiettivo di questo articolo è quello di riassumere le diverse forme che si manifestano con un quadro di stomatite erosivo-ulcerativa nel cane, per aiutare il clinico nell'approccio diagnostico di questo vasto gruppo di malattie.

A. MALATTIE IMMUNOMEDiate

STOMATITE ULCERATIVA CRONICA CANINA (CCUS)

La stomatite ulcerativa cronica canina (indicata con l'acronimo inglese CCUS, canine chronic ulcerative stomatitis) è la forma più comune di malattia erosivo-ulcerativa in questa specie. È una malattia su probabile base immunomediata, caratterizzata dalla presenza di grave infiammazione e ulcere focali, multifocali o diffuse a carico della mucosa orale, e a volte necrosi tessutale.⁴

Le ulcere sono spesso localizzate a carico della mucosa a contatto con i denti, e in particolare la mucosa alveolare e buccale a contatto con canini, premolari aborali e molari, come anche a livello del margine linguale, degli archi palatoglossi, e delle giunzioni mucocutanee delle labbra (Figura 1).^{1,4,6} Tuttavia, l'utilizzo del termine CUPS, ovvero stomatite ulcerativa paradentale canina (canine ulcerative paradental stomatitis), usato nel passato, è stato dismesso in quanto il 40% delle lesioni si possono trovare in zone orali edentule.^{5,7}

Nelle fasi iniziali si osserva una depigmentazione della mucosa, e successivamente le lesioni possono approfondirsi e diventare erosivo-ulcerative. È riportata la perdita di saliva densa e maleodorante con possibili tracce ematiche e conseguente dermatite e intertrigo delle labbra inferiori.¹ Le lesioni sono generalmente simmetriche e bilaterali, e clinicamente possono essere distinte in tre tipologie: lesioni erosive/ulcerative, reticolari/lichenoidi quando sono presenti lesioni biancastre con aspetto reticolare, oppure ulcere con pseudomembrane.⁵ È importante sottolineare che lo sviluppo delle lesioni e la loro gravità è indipendente dal grado di odontoliti e parodontopatia del soggetto. Sono anche stati riportati casi di osteomielite in associazione a CCUS, ma l'eziopatogenesi delle lesioni ossee in questi casi rimane al momento sconosciuta.⁸

Le lesioni orali sono spesso accompagnate da grave linfadenomegalia mandibolare, depressione del sensorio, ipomiotrofia dei muscoli masticatori secondaria a ridotta attività del cavo orale, ridotta estensione mandibolare per fenomeni fibrotici a carico delle guance oppure a causa del dolore, e disoressia/anoressia.¹

Per classificare la gravità della malattia è stato introdotto il sistema CUSDAI (Chronic Ulcerative Stomatitis Disease

Activity Index) che tiene conto di una valutazione clinica oggettiva delle lesioni eseguita in anestesia generale (numero, dimensione, localizzazione e caratteristiche delle lesioni), della valutazione soggettiva del proprietario riguardo alle condizioni generali del cane (indicate

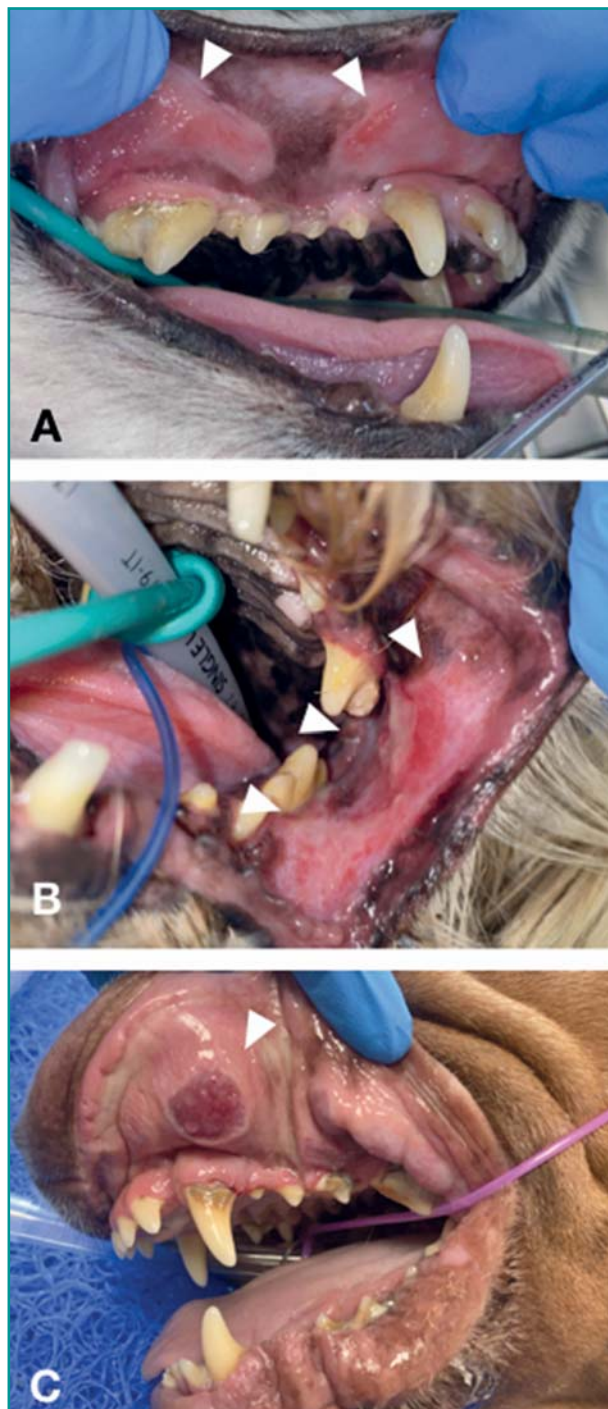


Figura 1 - Tre pazienti con stomatite ulcerativa cronica canina. A: ulcere (freccie) a carico della mucosa vestibolare a contatto con i denti dell'arcata mascellare in un cane meticcio, femmina, di 10 anni di età. B: area ulcerativa con pseudomembrane a carico della mucosa vestibolare della guancia di sinistra (freccia) in un cane meticcio, femmina, di 7 anni. C: ulcera rilevata, circolare a carico della mucosa vestibolare (freccia) a contatto con il canino mascellare sinistro in un cane Pitbull, maschio, di 3 anni.

come atteggiamento sereno, scarso appetito e letargia, o sofferenza ovvia) e del grado di dolore (lieve, moderato o grave).⁵

Secondo gli studi disponibili le razze maggiormente predisposte sono il Maltese, il Cavalier King Charles spaniel, il Labrador retriever, lo Scottish Terrier e il Greyhound.^{4,5,7,8} Tuttavia, la malattia si può presentare in qualunque soggetto.

Le diagnosi differenziali comprendono molte delle malattie di cui discutiamo in questa revisione, inclusi il lupus eritematoso mucocutaneo,^{9,10} il pemfigo volgare,¹¹ il pemfigo paraneoplastico,¹² le malattie bollose subepidermiche,³ l'eritema multiforme,¹³ la necrosi epidermica tossica e la sindrome di Steven Johnson,¹ il linfoma T epiteliotropo,^{1,13} la stomatite uremica,^{1,14} ulcere da *Leptospira*, ulcere da irritanti come tossine, chimici e piante, lesioni secondarie a chemioterapia, radioterapia o crioterapia, granuloma eosinofilo, mucosite traumatica, e danno termico o elettrico.¹

La CCUS è caratterizzata dalla presenza di ulcere mucosali orali e mucocutanee labiali, generalmente simmetriche, presenti sia in zone a contatto con i denti che, più raramente, in aree edentule.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e istologico. La biopsia dovrebbe essere eseguita al margine delle lesioni, prelevando anche parte di tessuto sano, e la dimensione del campione dovrebbe essere di almeno 6-8 mm, includendo anche il tessuto connettivo sottomucosale. È consigliato rivolgersi ad un patologo esperto in patologia orale, allegando la storia clinica dettagliata e le fotografie delle lesioni.¹⁵ Il quadro istopatologico è parzialmente assimilabile a quello rilevato in corso di lichen planus orale nell'uomo, una condizione infiammatoria immuno-mediata cronica che può colpire la cute e le mucose. La CCUS è caratterizzata dalla cosiddetta mucosite dell'interfaccia, dove si osserva un intenso infiltrato lichenoidale linfoplasmacellulare tra l'epitelio e il connettivo subepiteliale, rappresentato da cellule T [CD3, CD4, CD8, cellule T regolatorie (Treg) per lo più FoxP3+], cellule B (CD20, Mum1), plasmacellule, neutrofili, macrofagi e mastociti, e l'espressione intensa di interleuchine (IL-17) probabilmente prodotte da cellule non T sia a livello epiteliale che subepiteliale.⁵ Le cellule Treg regolano la risposta immunitaria e la tolleranza delle cellule T.

Quindi un alterato numero o un'alterata funzione di queste cellule potrebbero contribuire alla patogenesi della CCUS, come avviene nelle patologie infiammatorie intestinali del cane, riducendone la tolleranza mucosale.^{5,16}

Inoltre, si riconoscono tre sottotipi istologici: un'inflammatione granulomatosa caratterizzata

da una predominanza di cellule istiocitiche (che sembra essere quella clinicamente più grave), un'inflammatione di tipo lichenoidale (mucosite dell'interfaccia) e una stomatite profonda in cui l'infiltrato infiammatorio si estende agli strati profondi della mucosa buccale e ai muscoli scheletrici delle labbra.⁶ Rimane da chiarire se siano varianti distinte della malattia, o se rappresentino momenti diversi di uno stesso processo patologico.

Il controllo della placca dentale sembra essere un fattore chiave nel trattamento della CCUS. In casi lievi, il trattamento prevede l'estrazione dei denti affetti da parodontite e profilassi dentale professionale periodica con scaling sopra e sottogengivale, accompagnata da una meticolosa igiene orale casalinga quotidiana. Quando questo trattamento conservativo è inefficace, o in casi avanzati, è indicato procedere con estrazioni dentali selettive, ovvero non solo denti patologici, ma anche denti sani che siano a contatto con le lesioni mucosali. In taluni casi, in base all'estensione delle lesioni e alla possibilità di eseguire manualità di igiene orale casalinga, è necessaria l'estrazione dentale totale.¹ Tuttavia, è stato dimostrato che in pazienti con CCUS il microbioma presente sulle lesioni mucosali è diverso dal microbioma della superficie dei denti che vengono a contatto con le ulcere, come anche da quello della mucosa sana degli stessi soggetti.¹⁷ Inoltre, il microbioma differisce anche da quello rilevato sulla superficie di denti parodontopatici e della mucosa di soggetti esenti da stomatite.¹⁷ Infine, è stato riportato che circa il 40% dei pazienti con CCUS sottoposti ad estrazione dentale presenta recidiva o persistenza delle lesioni mucosali nelle aree edentule. Tutto ciò indica la possibile necessità di individuare terapie alternative all'estrazione dentale in questi pazienti.^{15,17,18}

In letteratura sono riportati due possibili trattamenti medici, da usare in associazione a profilassi dentale professionale ed estrazione dei denti patologici (Tabella 2) (Figura 2). Il primo prevede la somministrazione orale di pentossifillina (20 mg/kg BID, con dose a scalare dopo l'eventuale remissione), doxiciclina (5 mg/kg BID) e niacinamide (200-250 mg BID).^{1,15} Il secondo protocollo include invece l'utilizzo di ciclosporina (5 mg/kg SID PO e poi a scalare in base alla risposta clinica, al controllo ematologico della ciclosporinemia e ad un test di farmacodinamica) e metronidazolo (15-20 mg/kg SID PO, somministrato a partire da una settimana dopo l'inizio della terapia).^{15,18} Lo studio che de-

Nonostante la formazione di lesioni in aree edentule e il diverso microbioma delle lesioni rispetto a quello della superficie dentale, l'estrazione o il trattamento di denti con parodontite rimane fondamentale nel trattamento della CCUS.

Tabella 2 - Attività farmacologica ed effetti collaterali dei farmaci proposti per il trattamento medico della stomatite ulcerativa cronica del cane.^{15,18}

Principio attivo	Funzione	Effetti collaterali
Pentossifillina	Inibizione della produzione di IL-17, IL-2 e interferone gamma, riduce la proliferazione dei linfociti, inibisce l'adesione e l'attivazione dei neutrofili, dilata i vasi sanguigni e ha effetti antiossidanti	Effetti collaterali dose-correlati a carico del tratto gastroenterico e del sistema nervoso centrale
Doxiciclina	Antibatterico ad ampio spettro, inibizione delle metalloproteinasi della matrice, possibile azione di soppressione delle citochine proinfiammatorie	Disturbi gastrointestinali
Niacinamide (Vitamina B3)	Funzioni immunologiche, ruolo nel controllo dell'omeostasi della mucosa orale e gastrointestinale	Non riportati
Ciclosporina	Inibizione della funzione delle cellule T e soppressione della risposta immunitaria cellulo-mediata	Effetti collaterali gastroenterici ed epatici quali nausea, vomito e diarrea
Metronidazolo	Azione antibatterica, antinfiammatoria e di immunodepressione. Riduce la proliferazione, l'adesione cellulare e la migrazione tessutale dei leucociti. Riduce il numero e la funzione dei macrofagi	Neurotossicità, disbiosi

scrive l'uso di quest'ultimo protocollo farmacologico ha avuto una durata di sei mesi. Tuttavia, non è stato chiarito come gestire la malattia a lungo termine, e gli au-

tori sospettano una recidiva all'interruzione delle terapie. È altresì da sottolineare che il trattamento prolungato con metronidazolo pone dei seri rischi di disbio-

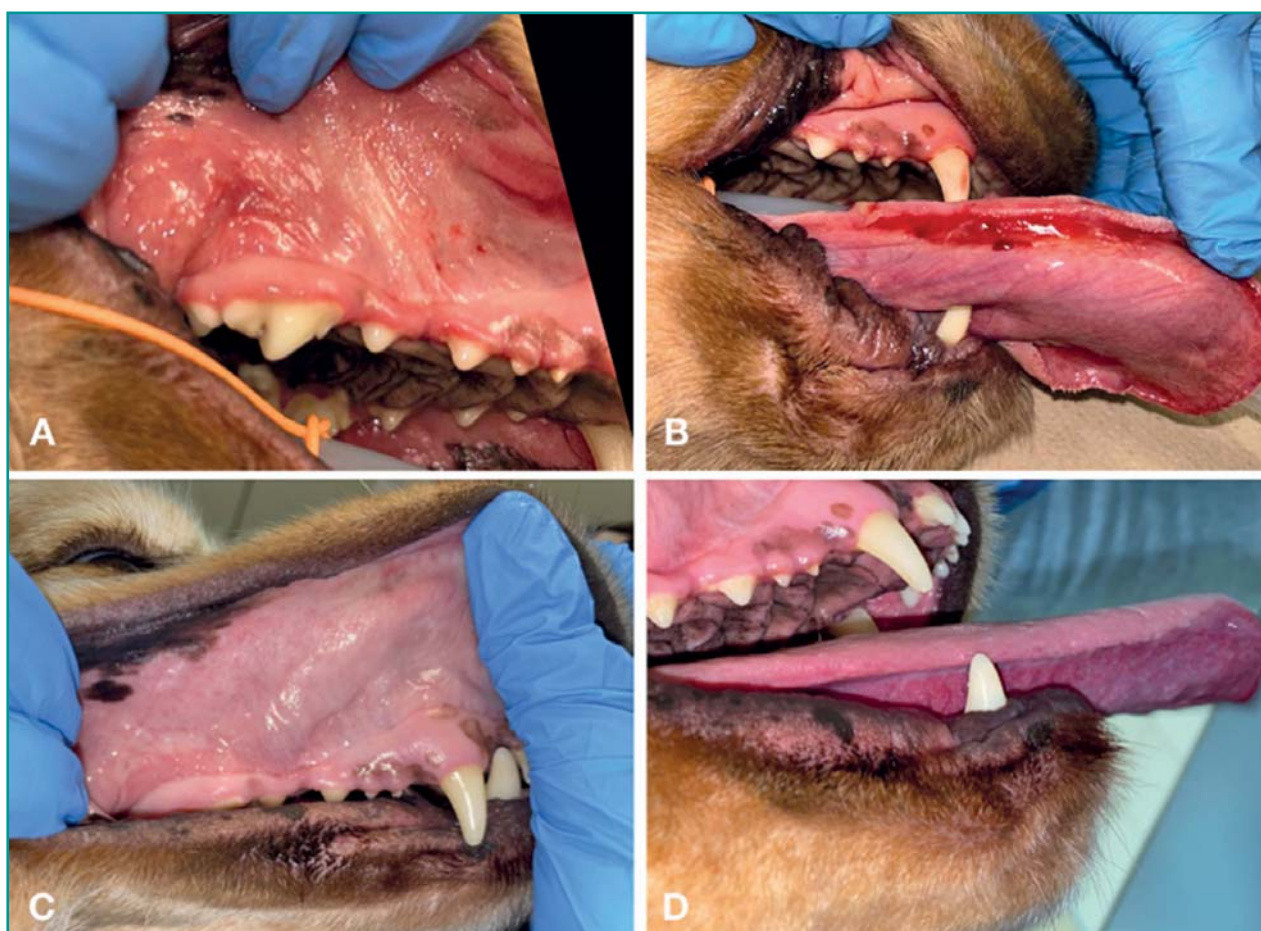


Figura 2 - A, B: ulcere a carico della mucosa vestibolare e del margine linguale di destra in un Cocker Spaniel, maschio, di 4 anni con stomatite ulcerativa cronica canina. C, D: guarigione delle lesioni orali nello stesso paziente dopo terapia con metronidazolo e ciclosporina. Il protocollo medico è stato mantenuto per 4 mesi, e a distanza di 5 mesi dalla sospensione delle terapie (al momento della scrittura dell'articolo) non sono presenti segni di recidiva.

si intestinale, e che la scelta del protocollo medico deve quindi prendere in considerazione potenziali effetti collaterali dei farmaci utilizzati.¹⁹ Un aspetto interessante di questo studio è il fatto che i pazienti durante il trattamento non siano stati sottoposti ad igiene orale casalinga, avvalorando ancora di più l'ipotesi che il microbioma della placca batterica giochi un ruolo limitato nell'eziologia della malattia.¹⁸

MALATTIE IMMUNOMEDIATE CON PATTERN TESSUTALE CITOTOSSICO

Si tratta di uno spettro di malattie in cui i linfociti T citotossici attaccano i cheratinociti alterati antigenicamente (da farmaci o agenti infettivi) e, attaccando queste cellule, portano a necrosi epiteliale.^{20,21} Sono comprese l'eritema multiforme (EM), la sindrome di Steven-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). La causa più frequente sembra essere l'assunzione di farmaci quali il trimetoprim potenziato da sulfamidici, cefalosporine, penicillina, levamisolo, o fenobarbitale. Più raramente sono causate da infezioni o neoplasie, mentre l'eritema multiforme può essere idiopatico.²¹⁻²⁷ La **necrolisi epidermica tossica** e la **sindrome di Steven-Johnson** sono delle emergenze dermatologiche in quanto progrediscono

rapidamente con lesioni profonde e dolorose localizzate frequentemente a carico delle mucose e soprattutto a livello orale. Inoltre, sono associate spesso a gravi segni sistemici secondari alla distruzione epiteliale, come ipoalbuminemia, ipoprotidemia, ipotermia, disidratazione, fino alla sepsi.²² Nelle forme più avanzate di TEN e SJS può essere necessario un trattamento di supporto intensivo.^{22,23}

Nell'**eritema multiforme** sono comunemente colpite le mucose, compreso il cavo orale, e la cute del tronco (Figura 3).²⁰ L'eritema multiforme orale è una variante che colpisce prevalentemente la mucosa orale ed è caratterizzata da erosioni e bolle intraorali episodiche e ricorrenti.^{21,22} Le forme lievi sono caratterizzate da eritema o erosioni della mucosa orale e delle labbra, mentre nelle forme più avanzate si osservano ulcere e pseudo-membrane fibrinose.²¹ La diagnosi si basa sul quadro clinico e istologico, anche se spesso è ad esclusione.^{20,21} A volte può essere necessario ricorrere all'indagine immunostochimica per distinguere l'eritema multiforme dal linfoma T epiteliotropo.¹³

La gestione clinica dipende dalla causa sottostante e dalla gravità della patologia. Nei casi lievi di eritema multiforme può essere sufficiente rimuovere la causa, mentre nelle forme più avanzate è necessaria una terapia immunosoppressiva.^{20,28}

La prognosi è in genere buona per l'eritema multiforme, mentre è riservata/infausta per TEN e SJS.^{22,23}

B. MALATTIE AUTOIMMUNI

PEMFIGO

Si tratta di un gruppo di malattie in cui il bersaglio de-

In presenza di lesioni erosivo-ulcerative cutanee e mucosali, il quadro anamnestico deve sempre includere una lista dettagliata delle terapie somministrate in concomitanza all'insorgenza delle lesioni dato che alcune forme possono essere scatenate dall'assunzione di alcuni farmaci.

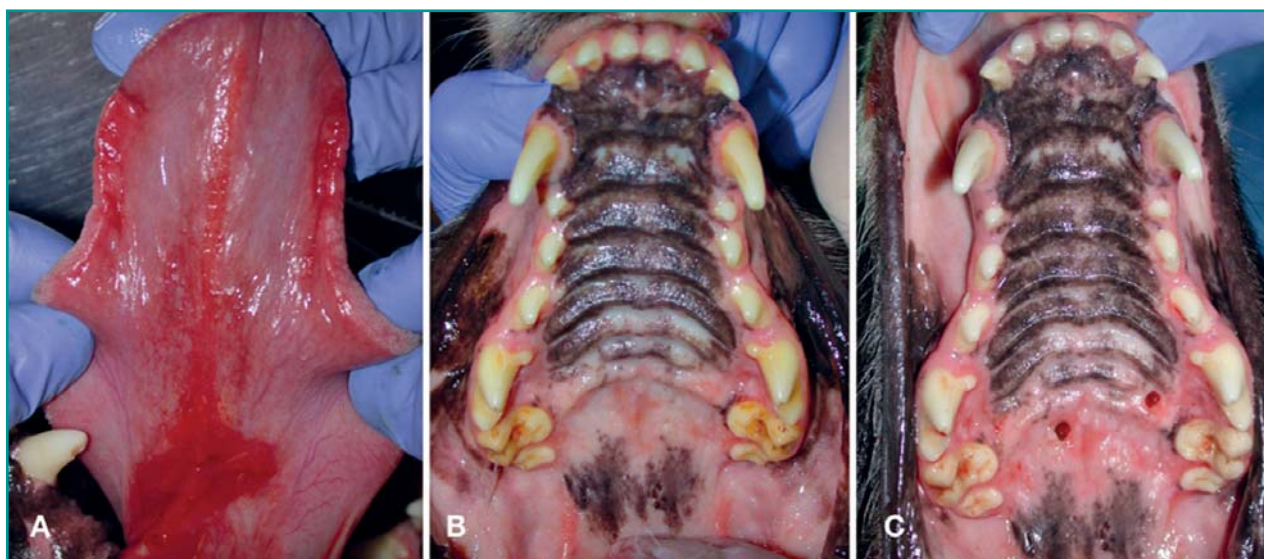


Figura 3 - Cane, Border Collie, maschio, 9 anni di età, con istologicamente sospetto eritema multiforme. A: ulcere sottolinguali lungo i margini e all'attacco del frenulo. Il dorso della lingua era normale. B: lieve eritema e depigmentazione della mucosa palatale caudale. C: prelievi eseguiti a tutto spessore a livello del palato duro, con punch da 5 mm. A livello della lingua sono state fatte biopsie con lama a freddo, sia dal margine (a tutto spessore) che a livello del frenulo. ©Dott.ssa Margherita Gracis.

gli autoanticorpi sono le molecole di adesione tra i cheratinociti con conseguente distacco intercellulare (acantolisi) e formazione di vescicole e bolle che, data la loro fragilità, evolvono rapidamente in erosioni e ulcere. La rottura delle lesioni primarie e le infezioni secondarie possono complicare l'aspetto clinico e istologico, e quindi compromettere il raggiungimento di una diagnosi definitiva.^{20,29}

La classificazione di questo gruppo di malattie si basa sulla profondità delle lesioni, ovvero se queste sono superficiali si parlerà di pemfigo foliaceo mentre se sono profonde di pemfigo volgare, vegetante e paraneoplastico. Solo le forme profonde hanno una manifestazione orale.²⁰

Il **pemfigo volgare** è una malattia rara nel cane causata da un anticorpo anti-desmogleina 3 che mira a distruggere l'adesione tra le cellule epiteliali nella parte profonda della mucosa e della cute. Questo processo può essere osservato nel paziente tramite la positività al segno di Nikolsky, ovvero un distacco dell'epitelio dalla lamina propria sottostante provocato dallo strofinamento di un dito sulla lesione.² L'insorgenza può essere rapida o graduale, e spesso sono presenti segni clinici sistemici non specifici come febbre, anoressia o iporesia, e letargia. Le lesioni a carico della cavità orale colpiscono il 92% dei pazienti con pemfigo volgare, e nel 50% dei casi possono essere il primo segno clinico. Le lesioni possono trovarsi a livello della gengiva, del palato, delle labbra e della lingua. In casi rari le lesioni possono essere confinate solo a livello orale.^{1,13,20,29,30}

Le diagnosi differenziali in presenza di lesioni vescicolose e/o bollose comprendono il gruppo delle malattie bollose subepidermiche (AISBDs, Autoimmune Subepidermal Blistering Diseases) e il pemfigo paraneoplastico. Quando le lesioni evolvono in erosioni e/o ulcere, la diagnosi differenziale include anche CCUS, infezioni, eritema multiforme, granulomatosi di Wegener e linfoma T epiteliotropo.^{20,29} Per la diagnosi definitiva è necessaria l'indagine istologica. Anche in questo caso, la biopsia deve essere eseguita al margine delle erosioni e/o ulcere utilizzando un punch di almeno 6-8 mm e prelevando almeno 5-6 campioni. Se possibile, è molto utile campionare le vescicole integre.^{20,29}

Il trattamento prevede l'utilizzo di protocolli immunosoppressivi con corticosteroidi in monoterapia o associati ad immunosoppressori non steroidei come azatioprina, ciclofosfamida e clorambucile.^{29,31} La prognosi riportata per il pemfigo volgare è però sfavorevole.¹

Il **pemfigo vegetante** è estremamente raro nel cane e in questo caso si osservano placche vegetanti o verruciformi mucocutanee, lesioni cutanee pustolose, vescicole e bolle mucosali e/o cutanee e/o ulcere profonde a carico del cavo orale, del prepuzio e dell'ano.^{20,29,32} La diagnosi è istologica e il trattamento è sovrapponibile a quello utilizzato per il pemfigo volgare.^{20,29,31}

Il **pemfigo paraneoplastico** è una rara forma di patologia vescicolosa autoimmune spesso associata a tumori ematologici.³³ Nel cane sono descritti soltanto tre casi che sono stati associati a timoma, linfoma timico e sarcoma splenico indifferenziato. Le lesioni sono in genere erosioni e ulcere profonde localizzate soprattutto a livello della zona perioculare, delle labbra, e della cavità orale, in particolare a carico della lingua e delle gengive.^{20,28,34,35} La diagnosi si basa sull'esame istologico e sulla conferma di un tumore maligno concomitante.²⁰ La terapia consiste in protocolli immunosoppressivi e la prognosi è generalmente infausta.^{28,34,35}

MALATTIE BOLLOSE SUBEPIDERMICHE AUTOIMMUNI

Il meccanismo comune alla base di questo gruppo di malattie (indicate con l'acronimo inglese AISBD, autoimmune subepithelial bullous diseases) è la presenza di autoanticorpi che si sviluppano contro le proteine della giunzione dermo-epidermica portando alla formazione di vescicole e bolle. Queste malattie sono il pemfigo bolloso (BP), l'epidermolisi bollosa acquisita (EBA) e il pemfigoide delle membrane mucose (MMP).^{1,3,20,36}

Come sopraindicato, anche in questo gruppo di malattie la diagnosi deve basarsi sul segnalamento, sul quadro clinico e sull'esame istologico, in quanto in campo veterinario i test di immunofluorescenza diretta ed indiretta per queste malattie esistono ma non vengono eseguiti di routine nei laboratori.^{1,3,20} Per ovviare a questo limite, si possono utilizzare la colorazione PAS o un'indagine immunoistochimica anti collagene IV per indagare il livello di separazione dermo-epidermica e ridurre la lista delle possibili malattie di questo gruppo.³ Tuttavia, queste tecniche sono considerate inaffidabili nell'uomo e quindi il risultato potrebbe essere dubbio.³⁷

Tra le malattie di questo gruppo, la più comune nel cane è il **pemfigoide delle membrane mucose**, rappresentando il 48% dei casi.³⁸ Colpisce prevalentemente il Pastore tedesco o incroci con questa razza, di età media di 5 anni e senza una apparente predisposizione di sesso.^{3,39} Le lesioni primarie sono vescicole e bolle, generalmente bilaterali e simmetriche, che rapidamente evolvono in erosioni e ulcere (Figura 4). Circa il 65% dei pazienti ha lesioni a livello del cavo orale, che rappresenta la zona più colpita e può essere anche la sola area coinvolta.^{3,20,39} Nel cavo orale le aree maggiormente rappresentate

Nelle lesioni pemfigoidi, la rottura delle lesioni primarie, ovvero vescicole e bolle, può compromettere il raggiungimento di una diagnosi istologica definitiva.

sono la gengiva, il palato duro e molle, la lingua, le labbra e la zona perilabiale. Le altre zone comunemente colpite sono il planum nasale, la zona perinasale, le palpebre e la zona perioculare, la zona perianale e perigenitale e il padiglione auricolare.^{3,20,40} Segni clinici non dermatologici come letargia, dolore, alitosi, e ptialismo sono

presenti circa nella metà dei soggetti, e di solito sono dipendenti dalla gravità delle lesioni cutanee e mucosali.^{3,20} La diagnosi differenziale in pazienti con vescicole e bolle intatte comprende il pemfigo volgare e il pemfigo paraneoplastico. La lista si amplia quando le lesioni di-

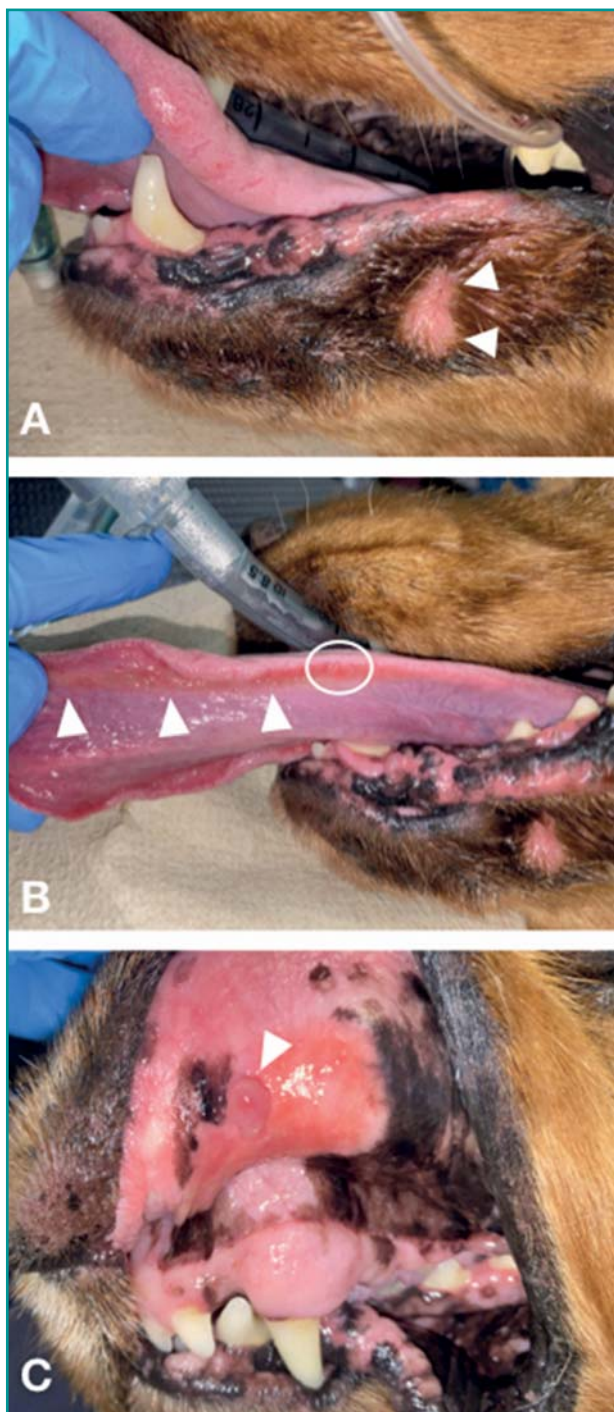


Figura 4 - Lesioni orali in un cane Cocker Spaniel, maschio, di 12 anni con pemfigoide delle membrane mucose. A: area alopecica, eritematosa e rilevata a carico della cute del labbro inferiore di sinistra (frecce). B: erosione (frecce) e lesione bollosa (cerchio) a carico del margine linguale di sinistra. C: lesione bollosa della mucosa del labbro superiore di sinistra (freccia).

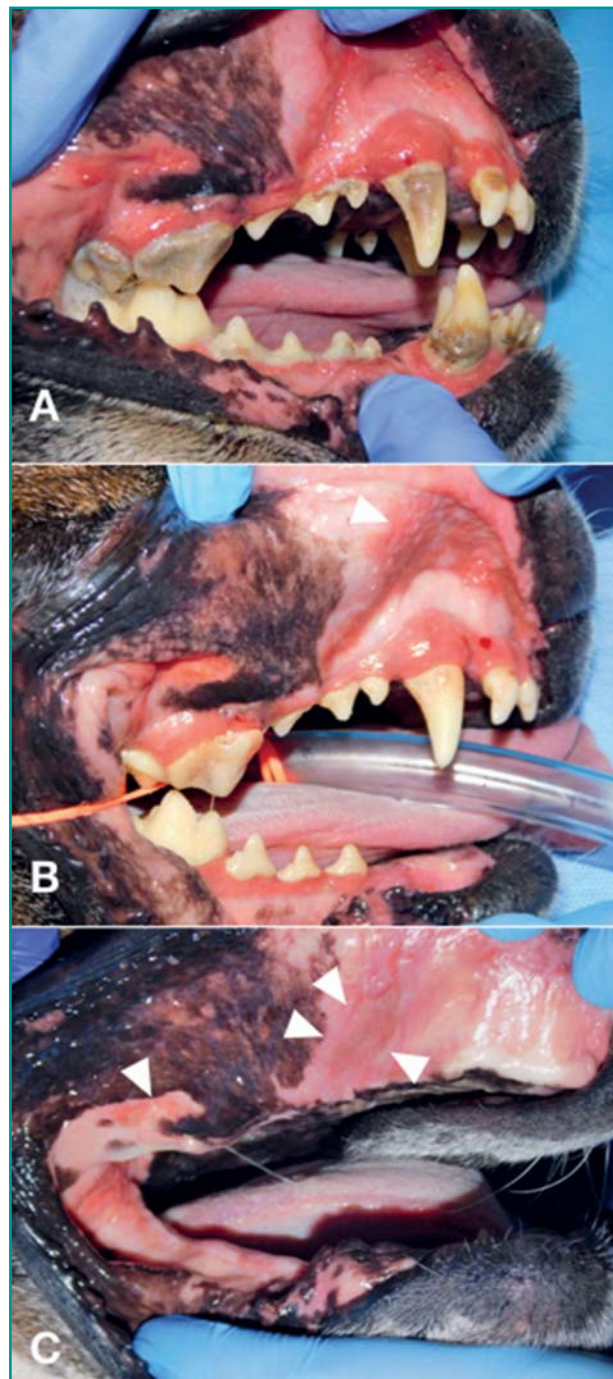


Figura 5 - Cane, American Staffordshire Terrier, maschio, di 11 anni di età, con istologicamente sospetta epidermolisi bollosa acquisita. A: parodontite, grave gengivite e lesioni ulcerative a contatto con i denti mascellari di destra. B: follow-up a 2 mesi dall'estrazione dei denti di sinistra, con persistenza delle lesioni di destra che hanno assunto un aspetto più francamente bollosa (frecce). C: a due mesi dall'estrazione dei denti di destra persistono delle bolle (frecce), anche se con un netto miglioramento delle altre mucose rispetto alla situazione iniziale. ©Dott.ssa Margherita Gracis.

ventano ulcerative ed erosive.^{3,20}

Il trattamento prevede l'utilizzo di protocolli di immunosoppressione con farmaci steroidei e non steroidei come azatioprina, ciclosporina, o doxiciclina e niacinamide.³ La riduzione o la sospensione dei farmaci porta spesso alla ricomparsa delle lesioni, che generalmente recidivano nelle stesse zone con conseguente formazione di aree cicatriziali.^{3,20}

La seconda malattia di questo gruppo più comune nel cane è l'**epidermolisi bollosa acquisita**, che rappresenta il 26% dei casi.³⁸ Colpisce soprattutto cani maschi giovani, di cui il 45% sviluppa lesioni entro l'anno di età. La razza più colpita è l'Alano, rappresentando il 58% dei pazienti.⁴¹ I segni clinici sono rappresentati da vescicole e bolle che rapidamente evolvono in profonde erosioni e ulcere e si localizzano a livello delle mucose, giunzioni mucocutanee e parti di cute rivestite da pelo. Le aree più colpite sono il cavo orale, le labbra, i padiglioni auricolari e la cute nelle zone di frizione (Figura 5). Spesso sono presenti anche sintomi di prurito e dolore, e segni clinici sistemici come febbre, letargia, e anoressia.^{3,36,42} Il trattamento prevede l'utilizzo di protocolli di immunosoppressione con corticosteroidi e farmaci non steroidei come azatioprina, ciclosporina, doxiciclina, niacinamide, o colchicina.

Generalmente la guarigione si può ottenere con una combinazione delle terapie sopraindicate, e in letteratura sono anche descritti alcuni casi in cui è stato possibile sospendere le terapie mediche senza recidiva.^{3,41} Tuttavia è da tener presente che il 30% dei casi riportati è stato sot-

toposto ad eutanasia per mancata risposta al trattamento. Inoltre, il periodo in cui sono stati seguiti 20 dei casi riportati è stato variabile da 1 a 34 mesi, e questo non garantisce un monitoraggio accurato delle recidive.⁴¹

Il **pemfigoide bolloso** è una forma rara di AISBDs, rappresentando il 10% di queste forme.³⁸ Colpisce soprattutto la cute con lieve o assente coinvolgimento mucosale. Sembra colpire soprattutto i cani maschi, ma dato il basso numero di casi descritti non si può concludere se ci sia una reale predisposizione di razza, sesso ed età.^{43,44} Le lesioni a carico della cute rivestita da pelo si trovano soprattutto nelle zone di frizione e pressione e i segni clinici non dermatologici in genere non sono presenti.^{43,44} Il trattamento prevede protocolli di immunosoppressione.³ Riguardo al follow-up, purtroppo non si può giungere ad una conclusione dato il basso numero di casi descritti nel cane. I dati riportati in letteratura indicano che di 7 cani uno ha avuto remissione spontanea mentre gli altri 6 stati trattati con terapie immunosoppressive; di questi ultimi, il 40% è rimasto in remissione dopo la sospensione delle terapie.³

LUPUS ERITEMATOSO

Il lupus eritematoso (LE) può essere sistemico (SLE) (Fi-

Le forme più comuni di AISBDs sono MMP, EBA e BP. Ciascuna di queste malattie è prevalente in talune razze e ha una distribuzione caratteristica delle lesioni.

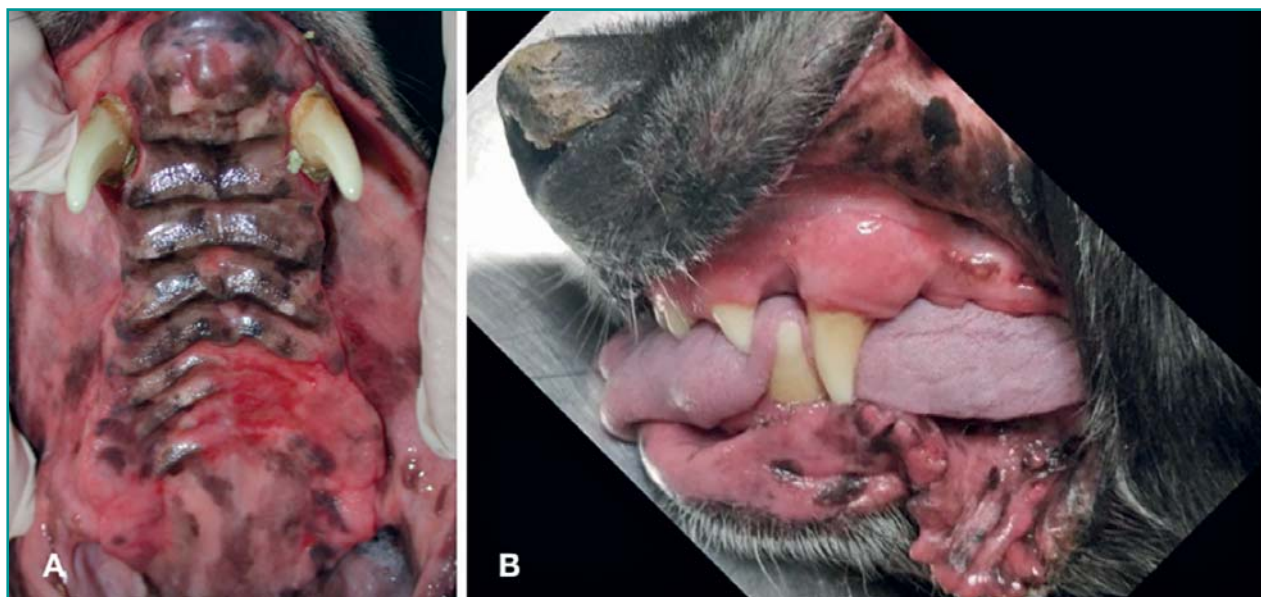


Figura 6 - A: cane Greyhound, maschio castrato, di 9 anni con depigmentazione, grave eritema e ulcerazione di parte del palato duro, con esito istologico di stomatite lichenoidale da interfaccia associata a distacco epiteliale grave, e quindi di sospetta forma autoimmune (LES) o forma paraneoplastica. Il soggetto presentava anche alopecia ed eritema cutaneo multifocale, seborrea generalizzata e qualche lesione cutanea crostosa. ©Dott.ssa Margherita Gracis. B: cane Pastore tedesco, maschio, di 6 anni con lieve eritema gengivale, edema del labbro inferiore nella regione rostrale, lesioni crostose del planum nasale secondario a sospetto lupus eritematoso discoidale.

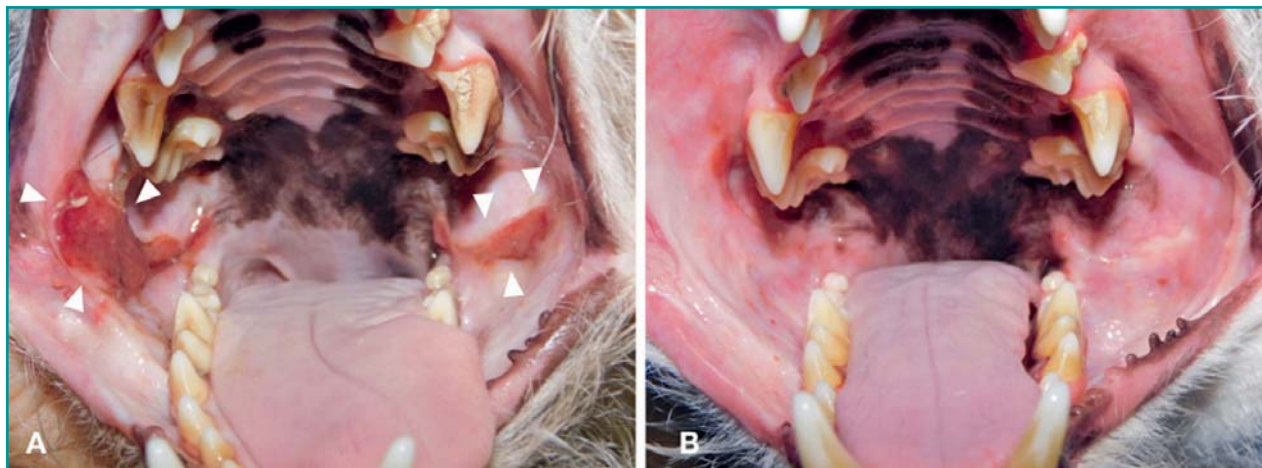


Figura 7 - Cane Jack Russel Terrier, femmina sterilizzata, 6 anni di età, con istologicamente sospetta granulomatosi di Wegener. A: erano presenti un'erosione della guancia di destra (freccie), una lesione simile più piccola alla mucosa caudale di sinistra e gengivite marginale generalizzata. B: follow-up a un anno e mezzo, con persistenza di lieve infiammazione nonostante trattamenti immunosoppressivi e antibiotici (metronidazolo e spiramicina) a cicli. Sono poi stati estratti i denti aborali di destra, con risoluzione della lesione omolaterale (ultimo controllo ad un anno dalla procedura). Tuttavia il ruolo della placca dentale e quindi la reale necessità di estrazioni rimangono poco chiari. ©Dott.ssa Margherita Gracis.

gura 6A) o cutaneo (CLE). La forma cutanea si suddivide in sottoclasse vescicolare (VCLE), esfoliativa (ECLE), mucocutanea (MCLE) e discoide (DLE). Il DLE a sua volta si suddivide in forma facciale e generalizzata. Nella sottoclasse facciale le lesioni si trovano prevalentemente a carico del dorso del muso e del planum nasale ma possono localizzarsi anche nella regione periorale.^{45,46} Le razze che sembrano essere maggiormente rappresentate sono il Pastore delle Shetland, il Border collie, il Siberian husky, e il Pastore tedesco (Figura 6B).⁴⁵

Il **lupus eritematoso mucocutaneo** ha una distribuzione prevalentemente mucocutanea piuttosto che prevalentemente nasale o generalizzata come nel DLE. Anche in questa forma le lesioni periorali sono più frequenti delle lesioni intraorali.⁴⁵⁻⁴⁷ La diagnosi si basa sul quadro clinico, sull'indagine istologica e sulla positività all'ANA test.⁴⁸ Tuttavia la positività all'ANA test è stata dimostrata anche con altre patologie e in pazienti sani, e non è pertanto specifica.^{49,50} Il trattamento segue i principi dell'immunosoppressione.²⁰

SINDROME UVEODERMATOLOGICA

Si tratta di una rara malattia descritta nel cane in cui il target degli autoanticorpi sono i melanociti o antigeni associati ai melanociti come la tirosinasi.^{20,51} Questi soggetti possono manifestare uveiti granulomatose ricorrenti, depigmentazione e/o dermatiti erosive che spesso coinvolgono le giunzioni mucocutanee. Le lesioni intraorali possono variare da depigmentazione a profonde erosioni/ulcere; queste sono riportate nel 23% dei cani, e il palato sembra essere la zona più colpita.⁵²

Le razze più rappresentate sono l'Akita inu, il Siberian hu-

sky, e il Samoyedo, e l'età media di insorgenza è riportata attorno ai 3 anni di età.²⁰ Questa malattia deve essere sospettata quando viene riportata in anamnesi depigmentazione seguita dalla perdita di architettura epidermica ed erosioni con concomitante uveite. Tuttavia, la diagnosi definitiva si raggiunge con l'esame istologico. La terapia consiste in protocolli immunosoppressivi.^{20,52}

C. ALTRE CAUSE DI STOMATITE EROSIVO-ULCERATIVA

VASCULITI/VASCULOPATIE

La vasculite è un'inflammazione delle pareti dei vasi sanguigni, che può essere primaria o secondaria a diverse cause che includono reazione a farmaci o vaccini, infezioni, tumori maligni, e malattie autoimmuni.⁵³⁻⁵⁵

La gravità della malattia dipende principalmente dalla pro-



Figura 8 - Lesione eosinofila erosiva e proliferativa a carico dell'arco palatoglossa di destra (freccia) in un cane Cavalier King Charles Spaniel, femmina, di 6 anni di età.

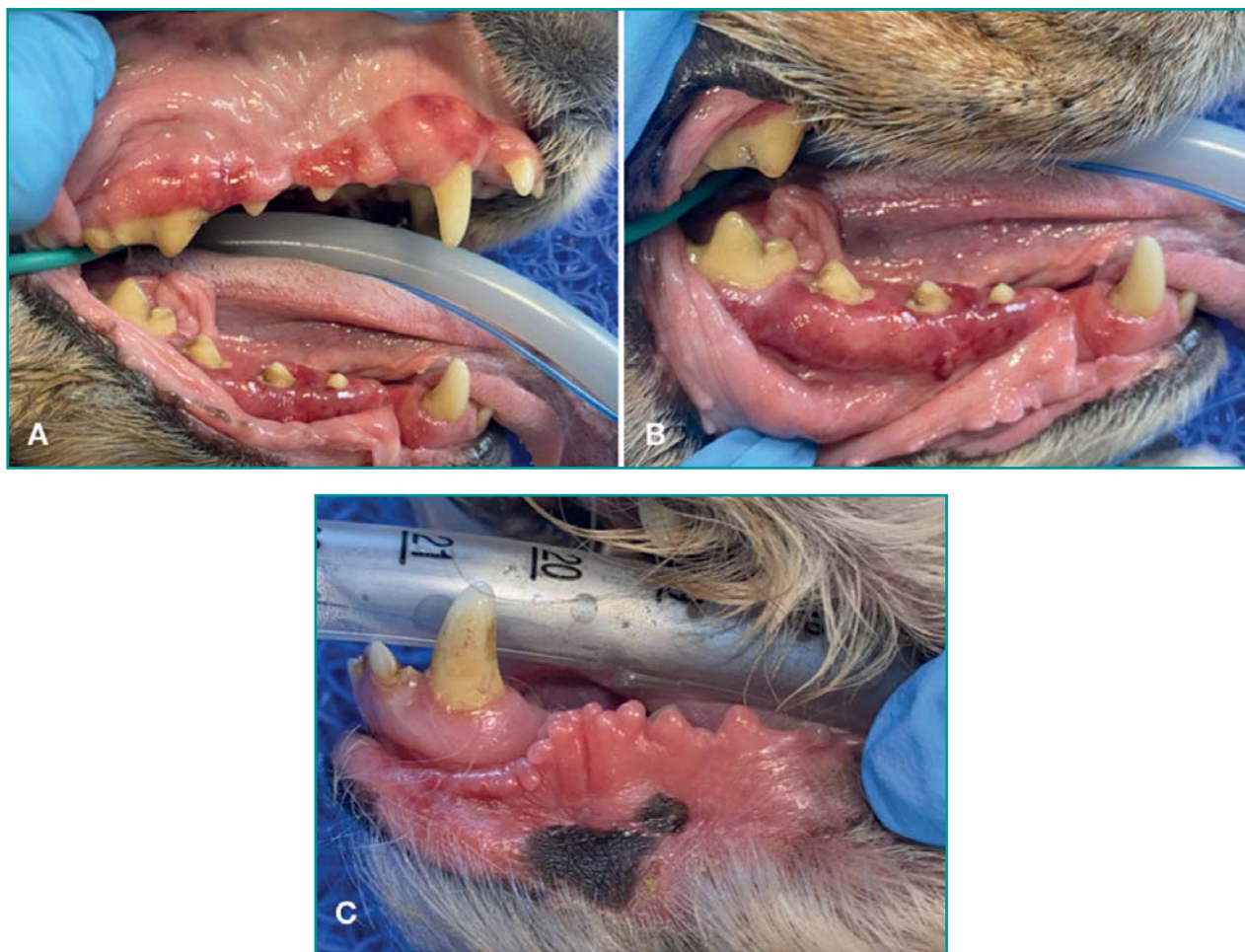


Figura 9 - Due casi di linfoma T epiteliotropo. A, B: eritema e gonfiore gengivale multifocale in un cane, Cocker Spaniel inglese, maschio, di 13 anni di età. C: depigmentazione, eritema e edema del labbro inferiore di sinistra in un cane meticcio, femmina di 12 anni di età.

fondità delle lesioni e dal numero dei vasi colpiti.²⁰ Le lesioni possono essere dolorose e manifestarsi in modo variabile come edema o gonfiore, emorragie o petecchie, escare, erosioni, e/o ulcere.²⁰ È stato riportato che nel cane la cavità orale può essere colpita nel 5% dei casi.⁵³ Tra queste malattie rientrano la granulomatosi di Wegener e le dermatopatie ischemiche.²⁰

La **granulomatosi di Wegener** è una rara malattia infiammatoria autoimmune che nell'uomo colpisce le mucose del tratto respiratorio, e può coinvolgere i reni e le mucose del cavo orale con gengivite iperplastica e lesioni violacee e petecchiali (Figura 7). Nella letteratura veterinaria sono descritti due casi, di cui un cane con lesioni orali e un cane con rinite erosiva.^{56,57} Nel primo caso, clinicamente erano presenti lesioni gengivali multifocali, eritematose, espansili e friabili.⁵⁷ L'esame istologico rileva la presenza di un'infiammazione granulomatosa, che non è su base infettiva o fungina, e vasculite.^{15,57} Tuttavia, la diagnosi è spesso per esclusione, in quanto il test per la ricerca degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo (ANCA) è disponibile solo a fini di ricerca ed è comunque aspecifico. La terapia è immunosoppressiva.¹⁵ Il caso de-

scritto in letteratura al follow-up a 8 mesi aveva ancora necessità di trattamento medico,⁵⁷ ma non è noto se la terapia possa essere interrotta a lungo termine.

Riguardo alle dermatopatie ischemiche, sono riportate la **dermatomiosite canina familiare** dei Collie e degli Shelties, e la **dermatopatia generalizzata ischemica** che a sua volta può essere idiopatica o da vaccino nel punto di inoculo.⁵⁸ In queste due malattie, il coinvolgimento delle labbra e della mucosa orale è riportato nel 28% e nell'8% dei casi, rispettivamente, e sono sempre associate a lesioni cutanee.⁵⁹

La conferma di vasculite richiede un'indagine istologica. Il trattamento dipende dalla gravità e dalla causa scatenante.^{20,54}

Quadri di stomatite orale nel cane possono far parte di malattie sistemiche come LES, o essere secondarie a vasculiti/vasculopatie le cui cause possono essere numerose e a volte ostiche da identificare.



Figura 10 - A: cane American Staffordshire Terrier, maschio, di circa 2 anni di età, con gravi lesioni da folgorazione (masticamento di un filo elettrico) sul lato di sinistra della bocca, con ulcerazione e necrosi del margine labiale, della mucosa mascellare, e del margine linguale. Il cane ha anche sviluppato necrosi del processo alveolare dei denti coinvolti. B: cane American Pit Bull Terrier, maschio, 7,5 anni di età, con grave glossite erosivo-ulcerativa, e perdita di parte della punta dell'organo, a circa 2 giorni dal contatto con delle processionarie del pino (*Thaumetopea pityocampa*) e dopo curettage chirurgico. ©Dott.ssa Margherita Gracis.

STOMATITE EOSINOFILICA

La stomatite eosinofila sembrerebbe essere secondaria ad una reazione di ipersensibilità di tipo 1 verso l'ambiente, sostanze ingerite, parassiti o altri allergeni.^{45,60} Clinicamente si possono osservare ulcere, noduli o placche.^{45,61} Le lesioni tendono a formarsi a livello della mucosa palatale e meno frequentemente a carico delle labbra, della lingua o di altri siti (Figura 8).⁴⁵ Il Cavalier King Charles spaniel, il Greyhound e il Siberian husky sembrano avere una predisposizione su base genetica, ma la malattia è stata descritta in numerose altre razze.⁶⁰⁻⁶² L'esame istologico è generalmente caratterizzato da un infiltrato infiammatorio eosinofilo.^{60,62}

Idealmente la causa scatenante andrebbe identificata ed eliminata. Se questo non fosse possibile, la terapia comunemente utilizzata consiste in protocolli immunosoppressivi generalmente a base di prednisone. Può anche essere necessario associare un'escissione chirurgica delle lesioni proliferative.⁴⁵

LINFOMA T EPITELIOTROPO E ALTRE NEOPLASIE

Il linfoma T epiteliotropo rappresenta il 5% dei tumori

orali nel cane e può manifestarsi come lesioni focali o diffuse sotto forma di depigmentazione, eritema, gonfiore gengivale e ulcere, e può essere associato a dolore (Figura 9).⁶³⁻⁶⁵ Radiograficamente si può osservare lisi ossea alveolare da lieve ad estesa.⁶⁵ L'esame istopatologico, ed eventualmente indagini immunoistochimiche e di clonalità, sono fondamentali per la diagnosi e per distinguere questa malattia da altre forme come l'eritema multiforme.^{13,66} La prognosi è considerata infausta a lungo termine con un tempo di sopravvivenza medio di 2 anni e il pilastro del trattamento è la chemioterapia.^{13,64,65}

Anche altre neoplasie possono manifestarsi sotto forma di erosioni-ulcere, quale il carcinoma squamocellulare. In questi casi si tratta generalmente di lesioni singole localizzate.⁶⁷⁻⁷⁰

ALTRE RARE CAUSE DI STOMATITE

In letteratura sono riportate altre forme di stomatite considerate piuttosto rare. Tra queste ritroviamo la stomatite secondaria al contatto con la Bardana, una pianta formata da parti ad uncino che si attaccano al pelo dell'animale e possono incistarsi nella mucosa linguale quando il cane si lecca, provocando glossite granulomatosa e reazione da corpo estraneo.⁷¹

Altre cause di ulcere mucosali includono infezioni da *Lep-tospira Canicola*,¹⁴ leucemia,¹⁴ chemioterapia e radioterapia,^{1,2,72} neutropenia ciclica del Grey collie,^{2,73} deficit nutrizionali,^{2,14} contatto con sostanze chimiche,⁷⁴ condizioni di grave uremia con conseguente conversione dell'urea ematica in ammoniaca da parte dei batteri orali,^{1,74} lesioni da folgorazione (Figura 10A),⁷⁵ contatto con pro-

Alcuni tumori maligni quali il linfoma T epiteliotropo e il carcinoma squamocellulare possono portare a lesioni orali erosivo-ulcerative. Nel caso del carcinoma le lesioni sono spesso singole e localizzate.

cessionarie del pino (*Thaumetopea pityocampa*) (Figura 10B),⁷⁶ e trauma.⁷⁷

In pazienti immunocompromessi si possono manifestare lesioni orali ulcerative croniche ricoperte da membrane bianco-grigiastre secondarie alla proliferazione di *Candida albicans*.¹

Infine, sono riportati anche casi da *Malassezia pachydermatis*,⁷⁸ dalla tossina della Simarouba amara (una pianta tropicale talvolta usata come lettiera per cavalli e cani),⁷⁹ e da integrazione di enzimi pancreatici in un pastore tedesco con atrofia del pancreas esocrino.⁸⁰

CONCLUSIONI

Le cause di stomatite nel cane sono numerose. Il quadro clinico e quello istologico sono spesso aspecifici o di difficile interpretazione. Clinicamente la diagnosi va basata sul segnalamento, in quanto alcune malattie sono più frequenti in alcune razze, e sul quadro anamnestico, dato che l'assunzione di alcuni farmaci o l'esposizione a certe sostanze tossiche o piante può giustificare lo sviluppo di lesioni ulcerative o di eritema multiforme. Inoltre, la distribuzione e la progressione del-

le lesioni sono informazioni essenziali, dato che alcune malattie come la CCUS hanno una manifestazione esclusivamente orale con localizzazione tipica (le mucose a contatto con le superfici dentali), mentre altre malattie possono avere una distribuzione mucosale, mucocutanea e/o cutanea. Anche le aree del corpo colpite possono indirizzare la diagnosi.^{2,45}

Per quanto riguarda l'esame istopatologico, un aspetto importante è la scelta delle lesioni da campionare. Se sono presenti vescicole e bolle, queste dovrebbero essere campionate in toto, segnalando al patologo.²⁰ Inoltre, le lesioni ulcerative andrebbero campionate al margine, prelevando anche parte di tessuto sano.^{15,20} Infine, se sospettiamo una malattia con coinvolgimento dermatologico, la collaborazione con uno specialista in dermatologia è fondamentale per valutare il paziente in modo completo. È anche importante riferirsi ad un patologo esperto in patologia orale, fornendogli informazioni cliniche dettagliate e possibilmente anche immagini fotografiche delle lesioni.⁴⁵ Tuttavia, in alcuni casi la diagnosi può essere tortuosa e si raggiunge solo per esclusione, eventualmente in base alla risposta alla terapia.^{20,45}

PUNTI CHIAVE

- Ulcere ed erosioni mucosali orali sono comuni a numerose malattie quali forme autoimmuni, immunomediate e neoplastiche.
- Il segnalamento, l'anamnesi, le caratteristiche (tipologia, distribuzione, forma) delle lesioni, e la progressione sono informazioni fondamentali per guidare verso una diagnosi clinica corretta.
- L'esame istologico è uno step imprescindibile per raggiungere una diagnosi precisa, anche se a volte non è sufficiente.
- La sede del campionamento biotico e la dimensione del campionamento sono importanti per il raggiungimento di una diagnosi istologica corretta.
- È molto importante la comunicazione con un anatomopatologo esperto in patologia orale, fornendo tutte le informazioni necessarie e includendo delle immagini cliniche delle lesioni.
- La terapia dipende dalla malattia, ma nelle forme immunomediate e autoimmuni spesso prevede protocolli di immunosoppressione.

Canine chronic ulcerative stomatitis: clinical features and differential diagnosis

Summary

Erosive-ulcerative lesions of the oral mucosa can be secondary to a wide range of immune-mediated, autoimmune, and neoplastic diseases with or without involvement of other regions of the body and/or systemic symptoms. The most prevalent immune-mediated diseases are canine chronic ulcerative stomatitis, characterized by mucosal and/or mucocutaneous lesions confined to the oral cavity, and erythema multiforme. Autoimmune diseases generally show oral and non-oral lesions and include a wide range of diseases such as pemphigus, subepidermal blistering diseases (the most common form being mucous membrane pemphigoid), lupus erythematosus and uveodermatologic syndrome. Epitheliotropic T lymphoma can also manifest with stomatitis as a clinical sign. Other diseases that can lead to stomatitis in dogs include certain vasculitis/vasculopathies, eosinophilic stomatitis and other less frequent conditions caused by infective, metabolic, toxic, or traumatic agents. Some of these diseases can have similar clinical features and a nonspecific histological picture. Therefore, the diagnosis should also be based on signalment, history, distribution of the lesions, and presence or absence of systemic clinical signs. The treatment of autoimmune and some immune-mediated diseases involves the use of immunosuppression protocols. In the treatment of canine chronic ulcerative stomatitis, the control of bacterial plaque and the treatment of teeth with periodontitis are essential.

BIBLIOGRAFIA

1. Gracis M, Reiter AM, Ordeix L. Management of selected non-periodontal inflammatory, infectious and reactive conditions. In: Reiter AM, Gracis M eds. *Manual of Canine and Feline Dentistry and Oral Surgery*. Quedgeley: BSAVA, 2018, pp. 172-188.
2. Anderson JG. Canine oral lesions: a decision-tree approach to ulcers, leukoplakia, and pigmented lesions. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261:S62-S69, 2023.
3. Bizikova P, Olivry T, Linder K, *et al.* Spontaneous autoimmune subepidermal blistering diseases in animals: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* 119:55, 2023.
4. Harvey CE, Emily P. Oral inflammatory and immune-mediated diseases. In: *Small Animal Dentistry*. St. Louis, MO: Mosby, 1993, pp. 145-155.
5. Anderson JG, Peralta S, Kol A, *et al.* Clinical and histopathologic characterization of canine chronic ulcerative stomatitis. *Veterinary Pathology* 54:511-519, 2017.
6. Carmichael DT. Diagnosing and treating chronic ulcerative paradental stomatitis. *Veterinary Medicine* 99:1008-1011, 2004.
7. Anderson JG, Kol A, Bizikova P, *et al.* Immunopathogenesis of canine chronic ulcerative stomatitis. *Plos One* 15:e0227386, 2020.
8. Boutoille F, Hennet P. Maxillary osteomyelitis in two Scottish terrier dogs with chronic ulcerative paradental stomatitis. *Journal of Veterinary Dentistry* 28:96-100, 2011.
9. Jones DR. Canine systemic lupus erythematosus: new insights and their implications. *Journal of comparative pathology* 108:215-228, 1993.
10. Olivry T, Rossi MA, Banovic F, *et al.* Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases). *Veterinary Dermatology* 26:255-256, 2015.
11. Blair RV, Wakamatsu N, Pucheu-Haston CM. Pathology in practice: pemphigus vulgaris. *Journal of American Veterinary Medical Association* 246:419-421, 2015.
12. Tham HL, Linder KE, Olivry T. Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses - a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* 16:457, 2020.
13. Nemeč A, Zavadovskaya R, Affolter VK, *et al.* Erythema multiforme and epitheliotropic T-cell lymphoma in the oral cavity of dogs: 1989 to 2009. *Journal of Small Animal Practice* 53:445-452, 2012.
14. Arzi B, Anderson JG, Verstraete FJ. Oral manifestations of systemic disorders in dogs and cats. *Journal of Veterinary Clinical Science* 1:112-124, 2008.
15. Anderson JG, Hennet P. Management of severe oral inflammatory conditions in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 52:159-184, 2022.
16. Maeda S, Ohno K, Fujiwara-Igarashi A, *et al.* Changes in Foxp3-positive regulatory T cell number in the intestine of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *Veterinary Pathology* 53:102-112, 2016.
17. Anderson JG, Paster BJ, Kokaras A, *et al.* Characterization of the oral microbiome in canine chronic ulcerative stomatitis. *Journal of Immune Research* 7:1037, 2021.
18. Ford KR, Anderson JG, Stapleton BL, *et al.* Medical management of canine chronic ulcerative stomatitis using cyclosporine and metronidazole. *Journal of Veterinary Dentistry* 40:109-124, 2023.
19. Pilla R, Gaschen FP, Barr JW, *et al.* Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34:1853-1866, 2020.
20. Bizikova P, Linder KE, Anderson JG. Erosive and ulcerative stomatitis in dogs and cats/ which immune-mediated diseases to consider? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261:S48-S57, 2023.
21. Ayangco L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatologic Clinics* 21:195-205, 2003.
22. Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Veterinary Dermatology* 25:406-e64, 2014.
23. Banovic F, Olivry T, Bazzle L, *et al.* Clinical and microscopic characteristics of canine toxic epidermal necrolysis. *Veterinary Pathology* 52:321-330, 2015.
24. Cornelis I, Vandenabeele S, Dunon D, *et al.* Presumed phenobarbital-induced Stevens-Johnson syndrome in a 4-year-old female Great Dane. *The Veterinary Quarterly* 36:242-246, 2016.
25. Simpson AC, Bradley CW, Schissler JR. Probable cutaneous adverse drug reaction due to a cannabidiol-containing hemp oil product in a dog. *Veterinary Dermatology* 31:404-e108, 2020.
26. Hinn A, Olivry T, Luther P. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure, and histopathologic correlations. *Journal of Veterinary Allergy and Clinical Immunology* 6:13-20, 1998.
27. Scott D, Miller HM. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-96). *Veterinary Dermatology* 10:297-309, 1999.
28. Elmore S, Basseches J, Anhalt G, *et al.* Paraneoplastic pemphigus in a dog with splenic sarcoma. *Veterinary Pathology* 42:88-91, 2005.
29. Tham HL, Linder KE, Olivry T. Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses - a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* 16:457, 2020.
30. Mauldin EA, Peters-Kennedy J. Integumentary system. In: Maxie MG, ed. *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals*. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016, pp. 509-736e1.
31. Murrell DF, Peña S, Joly P, *et al.* Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology* 82:575-585, 2020.
32. Heimann M, Beco L, Petein M, *et al.* Canine hyperplastic intraepidermal pustular and suprabasal acantholytic dermatosis with features of human pemphigus vegetans. *Veterinary Pathology* 44:550-555, 2007.
33. Kartan S, Shi VY, Clark AK, *et al.* Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* 18:105-126, 2017.
34. Stannard AA, Gribble DH, Baker BB. A mucocutaneous disease in the dog, resembling pemphigus vulgaris in man. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 166: 575-582, 1975.
35. Lemmens P, de Bruin A, Meulemeester J, *et al.* Paraneoplastic pemphigus in a dog. *Veterinary dermatology* 9:127-134, 1998.
36. Olivry T, Jackson HA. Diagnosing new autoimmune blistering skin diseases of dogs and cats. *Clinical techniques in small animal practice* 16:225-229, 2001.
37. Gardner KM, Crawford RI. Distinguishing epidermolysis bullosa acquisita from bullous pemphigoid without direct immunofluorescence. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 22:22-24, 2018.
38. Olivry T. An autoimmune subepidermal blistering skin disease in a dog? The odds are that it is not bullous pemphigoid. *Veterinary Dermatology* 25:316-18, 2014.
39. Olivry T, Dunston SM, Schachter M, *et al.* A spontaneous canine model of mucous membrane (cicatricial) pemphigoid, an autoimmune blistering disease affecting mucosae and mucocutaneous junctions. *Journal of Autoimmunology* 16:411-412, 2001.
40. Tham HL, Olivry T, Linder KE, *et al.* Mucous membrane pemphigoid in dogs: a retrospective study of 16 new cases. *Veterinary Dermatology* 27:376-e94, 2016.
41. Bizikova P, Linder KE, Wofford J, *et al.* Canine epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective study of 20 cases. *Veterinary Dermatology* 26:441-450, 2015.
42. Olivry T, Petersen A, Dunston SM, *et al.* Novel localized variant of canine epidermolysis bullosa acquisita. *The Veterinary Record* 146:193-194, 2000.
43. Aymeric E, Bensignor E. A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib. *Veterinary Dermatology* 28:512-e123, 2017.
44. Chan LS. Spontaneous canine model of mucous membrane pemphigoid. In: *Animal Models of Human Inflammatory Skin Diseases*. Boca Raton: CRC Press; 2003, pp. 241-249.
45. Murphy BG, Bell CM, Soukup JW. Inflammatory lesions of the oral mucosa and jaws. In: *Veterinary. Oral and Maxillofacial Pathology*. Hoboken: Wiley Blackwell. 2020, pp. 49-78.
46. Olivry T, Linder KE, Banovic F. Cutaneous lupus erythematosus in dogs: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* 14:132, 2018.
47. Wiemelt SP, Goldschmidt MH, Greek JS, *et al.* A retrospective study comparing the histopathological features and response to treatment in two canine nasal dermatoses, DLE and MCP. *Veterinary Dermatology* 15: 341-348, 2004.

48. Black L, Hechler A, Duffy M, *et al.* Presumed lupus erythematosus cells identified in bronchoalveolar lavage fluid from a Mexican hairless dog. *Veterinary Clinic Pathology* 46:354-359, 2017.
49. Bennett D, Kirkham D. The laboratory identification of serum antinuclear antibody in the dog. *Journal of Comparative Pathology* 97:523-539, 1987.
50. Smith B, Tompkins M, Breitschwerdt E. Antinuclear antibodies can be detected in dog sera reactive to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *Ehrlichia canis*, or *Leishmania infantum* antigens. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:47-51, 2004.
51. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble JM, *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmunity Review* 15:809-819, 2016.
52. Tham HL, Linder KE, Olivry T. Autoimmune diseases affecting skin melanocytes in dogs, cats and horses: vitiligo and the uveodermatological syndrome: a comprehensive review. *BMC Veterinary Research* 15:251, 2019.
53. Nichols P, Morris D, Beale K. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology* 12:255-264, 2001.
54. Innerà M. Cutaneous vasculitis in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 43:113-134, 2013.
55. Nichols PR, Morris SO, Beale KM. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology* 12:255-264, 2001.
56. Böhm M, Basson S. Erosive rhinitis resembling granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in an Anatolian shepherd dog. *Journal of the South African Veterinary Association* 86:1187, 2015.
57. Krug W, Marretta SM, de Lorimier LP, *et al.* Diagnosis and management of Wegener's Granulomatosis in a dog. *Journal of Veterinary Dentistry* 23:231-236, 2006.
58. Morris DO. Ischemic dermatopathies. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 43:99-111, 2013.
59. Backel K, Bradley C, Cain C, *et al.* Canine ischemic dermatopathy: a retrospective study of 177 cases (2005-2016). *Veterinary Dermatology* 30:403, 2019.
60. Madewell BR, Stannard AA, Pulley LT, *et al.* Oral eosinophilic granuloma in Siberian husky dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 177: 701-703, 1980.
61. Bredal WP, Gunnes G, Vollset I, *et al.* Oral eosinophilic granuloma in three cavalier King Charles spaniels. *Journal of Small Animal Practice* 37:499-504, 1996.
62. Mendelsohn D, Lewis JR, Scott KI, *et al.* Clinicopathological features, risk factors and predispositions, and response to treatment of eosinophilic oral disease in 24 dogs (2000-2016). *Journal of Veterinary Dentistry* 36:25-31, 2019.
63. Bhang D, Choi U, Kim M, *et al.* Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a dog. *Journal of Veterinary Science* 7:97-99, 2006.
64. Fontaine J, Bovens C, Bettenay S, *et al.* Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology* 7:1-14, 2009.
65. Evans M, Smithson CW, Peak RM, *et al.* Canine oral lymphoma: a review and 3 case studies. *Journal of Veterinary Dentistry* 40:358-367, 2023.
66. Murphy BG, Bell CM, Soukup JW. Tumors arising from the soft tissues. In: *Veterinary. Oral and Maxillofacial Pathology*. Hoboken: Wiley Blackwell. 2020, pp. 129-165.
67. Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. Cancer of the gastrointestinal tract. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed, Philadelphia: Elsevier, 2020, pp. 432-491.
68. Verhaert L. Oral proliferative lesions in the dog and cat. *European Journal of Companion Animal Practice* 20:252-264, 2010.
69. Harvey CE, Emily P. Oral neoplasm. In: *Small Animal Dentistry*. St Louis, MO: Mosby, 1993, pp. 297-311.
70. Nemeč A, Murphy B, Kass PH, Verstraete FJM. Histological subtypes of oral non-tonsillar squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of comparative pathology* 147:111-120, 2012.
71. Thiverge G. Granular stomatitis in dogs due to Burdock. *The Canadian Veterinary Journal* 14:96-97, 1973.
72. Nemeč A, Arzi B, Hansen K, *et al.* Osteonecrosis of the jaws in dogs in previously irradiated fields: 13 cases (1989-2014). *Frontiers in Veterinary Science* 2:5, 2015.
73. Di Giacomo RF, Hammond WP, Kunz LL, *et al.* Clinical and pathologic features of cyclic hematopoiesis in grey collie dogs. *The American Journal of Pathology* 111:224-233, 1983.
74. Manfra Marretta S. Dentistry and diseases of the oropharynx. In: *Birchard SJ, Sherding RG eds. Saunders Manual of Small Animal Practice*. St. Louis: Saunders, 2006, pp. 609-635.
75. Lommer JM. Oral inflammation in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 43:555-571, 2013.
76. Pouzot-Nevoret C, Cambournac M, Violè A, *et al.* Pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* envenomation in 109 dogs: A retrospective study. *Toxicol.* 132:1-5, 2017.
77. Reiter AM, Gracis M. Management of dental and oral trauma. In: *Manual of Canine and Feline Dentistry and Oral Surgery*. Quedgeley: BSAVA, 2018, pp. 196-244.
78. Pinter L. Stomatitis, pharyngitis and tonsillitis caused by *Malassezia pachydermatis* in a dog. *Veterinary Dermatology* 9:257-261, 2008.
79. Declercq J. Suspected wood poisoning caused by *Simarouba amara* (marupá/caixeta) shavings in two dogs with erosive stomatitis and dermatitis. *Veterinary Dermatology* 15:188-193, 2004.
80. Snead E. Oral ulceration and bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in a German shepherd with pancreatic acinar atrophy. *The Canadian Veterinary Journal* 47:579-582, 2006.