

Astenia cutanea in un gatto di 10 mesi: descrizione di un caso clinico

RIASSUNTO

Un gatto europeo maschio intero di 10 mesi è stato condotto alla visita per la presenza di lacerazioni cutanee multiple distribuite su tutto il corpo, in particolare alle regioni del dorso, torace e testa. All'esame fisico diretto la cute è risultata iperestensibile, fragile e pendula nella zona ventrale dell'addome. Durante la visita sono stati prelevati campioni cutanei mediante punch per biopsia cutanea. Il materiale ottenuto è stato utilizzato per approfondimenti istologici e di microscopia elettronica. Il paziente è morto spontaneamente dopo un mese ed è stato sottoposto all'esame necroscopico in cui è stata rilevata la rottura della vena cava caudale. L'esito della microscopia elettronica, accompagnata dai dati dell'esame clinico, istologico e necroscopico hanno confermato il sospetto di astenia cutanea.

INTRODUZIONE

I termini astenia cutanea, dermatosparassi e sindrome di Ehlers-Danlos, indicano un gruppo complesso di malattie del connettivo, ereditarie e geneticamente eterogenee, caratterizzate da iperestensibilità e/o fragilità cutanea.¹ La malattia presenta manifestazioni cliniche di iperestensibilità, ipermobilità articolare, ecchimosi e generale fragilità del tessuto connettivo² a livello di cute, legamenti e articolazioni, vasi sanguigni e organi interni.³

Nell'uomo la sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) è stata tradizionalmente classificata in 11 sottotipi sulla base di specifiche alterazioni biochimiche, genetiche e sulla prevalenza di determinati segni clinici: tipo I (grave), tipo II (mite), tipo III (ipermobile benigna), tipo IV (ecchimotica arteriosa), tipo V (X-linked), tipo VI (oculare), tipo VII (artrocalasica congenita), tipo VIII (periodontale), tipo IX, tipo X (fibronectina), tipo XI (sindrome familiare di instabilità articolare).⁴ Data l'eterogeneità della suddetta sindrome e le difficoltà di inquadrare alcuni casi in una specifica categoria, nel 1997⁴ è stata proposta una revisione della classificazione tradizionale.

La classificazione revisionata semplifica la sindrome EDS in 7 gruppi sulla base eziologica: tipo classico (corrispondente al tipo I e II), tipo ipermobile (EDS tipo III), tipo vascolare (EDS tipo IV), tipo cifoscoliotico (EDS tipo VI), tipo artrocalasico (EDS tipi VIIA, VIIB), tipo dermatosparassico (EDS VIIC), altre forme (EDS V, VIII, X, XI, progeroide).^{4,5} L'eziologia dei sottogruppi risiede nell'identificazione dei geni mutati, codificanti sia per il collagene fibrillare sia per gli enzimi coinvolti nella modificazione post-trasduzionale del collagene stesso.³ In Medicina Veterinaria, i termini "dermatosparassi" e "astenia cutanea" sono frequentemente utilizzati come sinonimi, nonostante il termine "dermatosparassi" indichi più correttamente un tipo specifico di astenia cutanea, caratterizzato da un difetto genetico associato alla carenza della procollagene peptidasi, descritta nei ruminanti e nei gatti,⁶ e caratterizzata clinicamente da un'eccessiva fragilità ed iperestensibilità cutanea.⁷

La patologia è stata descritta nel cavallo,^{8,9} nel cane, nel gatto,^{7,10} nel coniglio,¹¹ nel visone, nei bovini e negli ovicapri.^{7,12,13} Nel gatto sono riconosciute due forme di astenia cutanea una forma autosomica recessiva ed una autosomica dominante,¹⁴ entrambe riscontrate in soggetti di giovane età.¹⁵ La forma autosomica recessiva (simile a EDS tipo VIIC e pertanto inquadrabile come dermatosparassi) è causata dalla carenza dell'enzima procollagene tipo I-N-peptidasi con conseguente accumulo di procollagene I parzialmente processato.¹⁴ La suddetta forma è stata descritta in gatti di razza Himalayana¹⁴ ed in gatti di razza europea a pelo corto.¹⁶ La forma autosomica dominante (simile a EDS tipo I e II), il cui difetto ereditario è ancora sconosciuto.

G. Beha, DVM - L.V. Muscatello, DVM
G. Avallone, DVM, PhD, ECVP Diplomate
C. Benazzi, DVM, ECVP Diplomate, Full Professor
G. Sarli, DVM, Full Professor - F. Dondi, DVM, PhD
B. Brunetti, DVM, PhD, ECVP Diplomate
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie
Università di Bologna - Via Tolara di Sopra, 50
40064 Ozzano Emilia (BO)

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 04/11/2013 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 20/03/2014".

Il lavoro è stato presentato come POSTER al X Congresso Nazionale AIPVet (Associazione italiana di Patologia Veterinaria) tenutosi a Giulanova Lido (TE), 29-31 Maggio 2013.

to, porta alla produzione alterata del collagene e sembra essere letale nella forma omozigote.^{14,16} Non è stata identificata una predisposizione di razza per quest'ultima forma di astenia.¹⁶ La forma autosomica dominante e la forma autosomica recessiva non sono distinguibili clinicamente. La diagnosi di astenia cutanea richiede un esame istopatologico, uno ultrastrutturale, ed eventuali studi biochimici della cute.^{7,16} Scopo di questa segnalazione è quello descrivere un caso di astenia cutanea in un gatto di 10 mesi.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un gatto europeo maschio intero, di 10 mesi, FIV e FELV negativo, proveniente da un gattile, è stato condotto alla visita per la presenza di lacerazioni cutanee multiple distribuite su tutta la superficie corporea, in particolare alle regioni del dorso, torace e testa. Le responsabili del gattile hanno riferito di aver trovato il gatto circa 2 mesi prima, in buone condizioni, ma con piccole aree crostose e pruriginose del diametro variabile tra 0,5 e un 1 cm sulla cute a livello dell'apice di entrambi i padiglioni auricolari. In considerazione dello stile di vita precedente del gatto (maschio intero libero in ambiente), le diagnosi differenziali per le suddette lesioni hanno incluso nell'ordine la presenza di ectoparassiti e ferite conseguenti a combattimenti con altri gatti. Il soggetto è stato quindi trattato con antiparassitari esterni e le orecchie con un detergente-disinfettante chimico ad azione battericida (clorexidina), che è stato somministrato per instillazione di alcune gocce di prodotto nel canale auricolare. Le responsabili, non avendo riscontrato alcun miglioramento a 30 giorni dall'inizio dei trattamenti eseguiti ma, avendo notato un incremento nel numero e nelle dimensioni delle lesioni a carico delle orecchie ed un aumento dell'estensibilità

della cute del dorso e del torace, hanno riferito il caso per una visita specialistica. All'esame obiettivo generale sono stati riscontrati un'ipotrofia muscolare generalizzata e moderata linfadenomegalia generalizzata dei linfonodi esplorabili. La visita dermatologica ha rilevato iperestensibilità, fragilità e distacco cutaneo con esposizione diretta del sottocute e cute pendula nella regione ventrale dell'addome (Fig. 1). Inoltre sono state rilevate ulcere cutanee generalizzate e rotondeggianti, delle dimensioni variabili da 3 a 8 cm di diametro con margini irregolari e crostosi, definibili per aspetto a "bocca di pesce". La presenza dell'iperestensibilità cutanea e l'aspetto caratteristico delle lesioni ulcerative hanno indirizzato fortemente il sospetto diagnostico verso la diagnosi di astenia cutanea. In diagnosi differenziale doveva essere considerata la sindrome di fragilità cutanea acquisita felina e, per tale motivo si è proceduto con ulteriori approfondimenti diagnostici.

L'esame emocromocitometrico ha rilevato una lieve eosinofilia $1738/\text{mm}^3$ (intervallo di riferimento 0-750), mentre non erano rilevabili significative alterazioni biochimiche. Si è eseguito il test per ottenere l'indice di estensibilità della cute e sono stati prelevati, tramite punch, campioni cutanei di tessuto a livello del dorso per l'esame istopatologico e per l'esame ultrastrutturale. L'indice di estensibilità è una misura che valuta la capacità di estensione della cute e si effettua sollevando in plica la cute della regione lombare fino al massimo della sua capacità di estensione.¹⁵ L'indice viene calcolato come altezza verticale della plica cutanea divisa per la lunghezza del corpo (dalla cresta occipitale alla base della coda) x 100. Valori superiori al 19% sono da considerarsi patologici.^{10,15,16} Nel presente caso l'indice di estensibilità ha determinato un valore pari al 25%.

Per l'esame istopatologico, i campioni della cute prelevati tramite l'utilizzo di punch da biopsia di

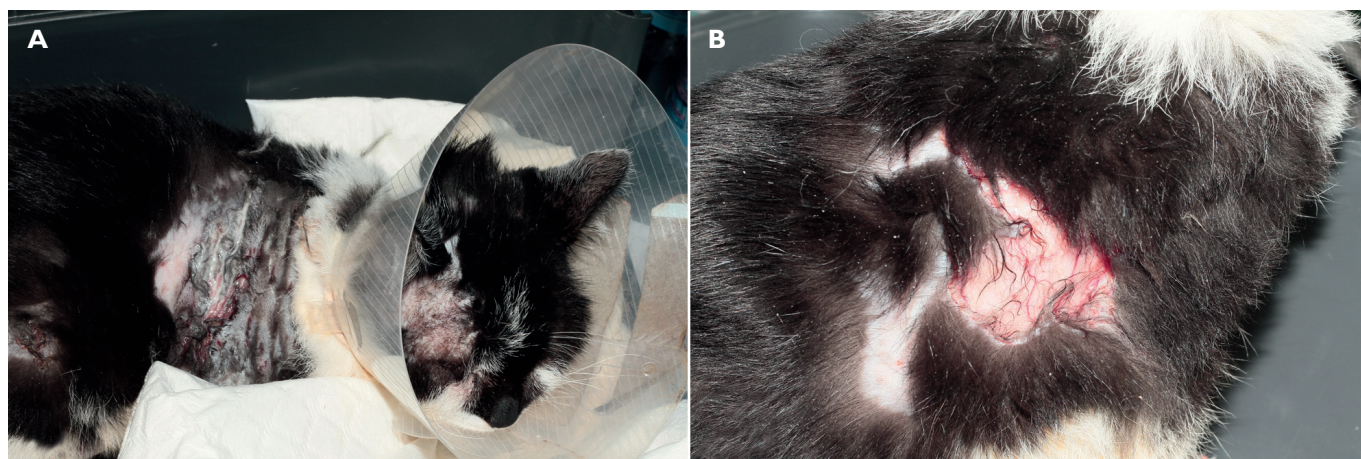


FIGURA 1 - **A)** lacerazioni cutanee a livello del torace e della testa. **B)** primo piano di una lacerazione cutanea a livello di regione toracica.

4 mm di diametro, sono stati fissati in formalina tamponata, a cui sono seguite le procedure routinarie di processazione ed allestimento dei vetrini per le colorazioni con ematossilina-eosina (E&E) e con Tricromica di Masson che evidenzia in blu le fibre collagene mature normali. All'esame istopatologico l'epidermide è risultata atrofica (monostrato di cheratinociti) con ipercheratosi ortocheratotica lieve (Fig. 2). All'E&E le fibre collagene del derma hanno presentato una lieve disomogeneità del diametro (Fig. 2A). Alla Tricromica di Masson le fibre collagene non hanno mostrato alterazioni di affinità tintoriale (Fig. 2B). Per l'esame ultrastrutturale i campioni di cute sono stati fissati in glutaraldeide al 2,5% in tampone cacodilato e post fissati in acido osmico, disidratati in alcool ed incorporati nella resina Araldite. Le sezioni semifini ottenute sono state colorate con blu di Toluidina. Le sezioni ultrafini sono state contrastate con acetato di uranile al 3% ed in seguito in citrato di piombo ed esaminate con un microscopio elettronico a trasmissione. All'esame ultrastrutturale si osservavano fasci di fibrille collagene aggregati in maniera disordinata e lassa, formanti strutture intrecciate, con lo spazio interfibrillare contenente abbon-

dante e diffusa sostanza fondamentale (Fig. 3A). In sezione longitudinale si è osservata torsione delle fibrille e perdita delle normali striature trasversali (Fig. 3B). In sezione trasversale, si sono osservate immagini a "geroglifico" e formazioni nastriformi (Fig. 3C). Dopo la visita, l'animale è stato adottato, tenuto in ambiente domestico in una stanza vuota a lui dedicata e protetto dagli autotraumatismi (bendaggi e collare elisabetta-no). A distanza di circa un mese il soggetto è deceduto improvvisamente ed è stato eseguito

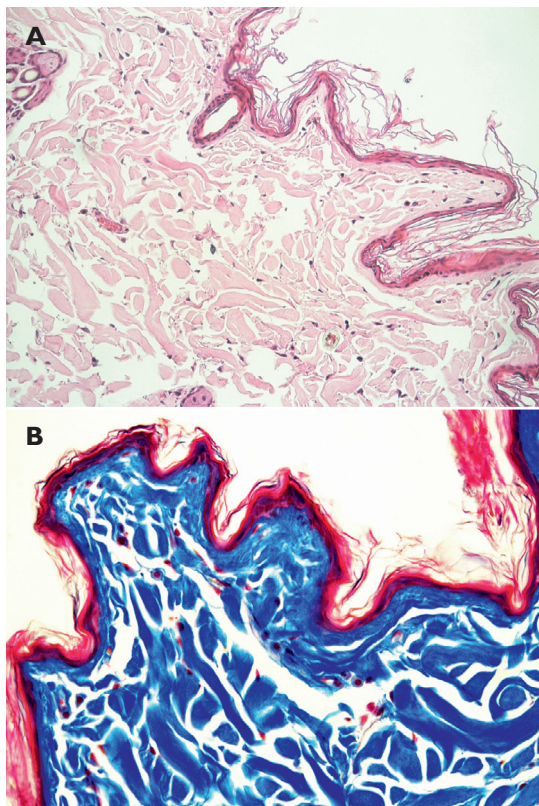


FIGURA 2 - Istologia di un campione cutaneo ottenuto tramite punch biotico dalla zona toracica. **A)** atrofia dell'epidermide con ipercheratosi ortocheratotica. Le fibre collagene mostrano una lieve variabilità di diametro (Ematossilina-Eosina, 10x). **B)** il collagene dermico presenta una normale affinità tintoriale (blu) per la colorazione tricromica di Masson (Tricromica di Masson, 40x).

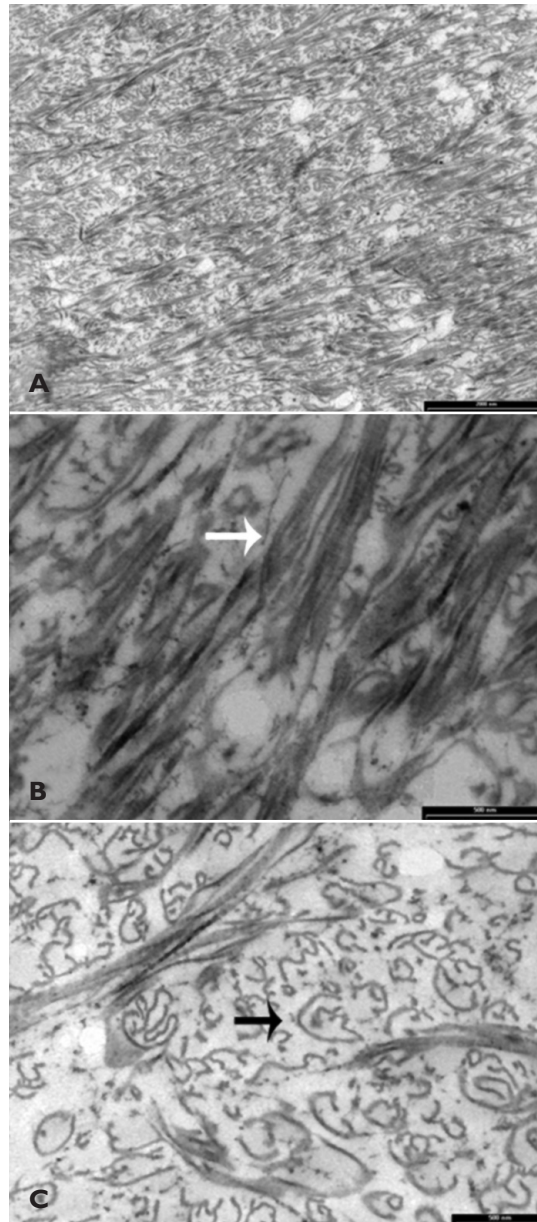


FIGURA 3 - Microscopia elettronica a trasmissione di campione di cute prelevato dalla regione del dorso. **A)** le fibrille collagene appaiono disorganizzate e distribuite in maniera lassa con aumento della matrice interfibrillare. 2000 nm. **B)** sezione longitudinale in cui si osserva torsione delle fibrille (freccia) e perdita delle normali striature trasversali. 500 nm. **C)** sezione trasversale, si osservano immagini a "geroglifico" e formazione di foglietti nastriformi (freccia) 500 nm.

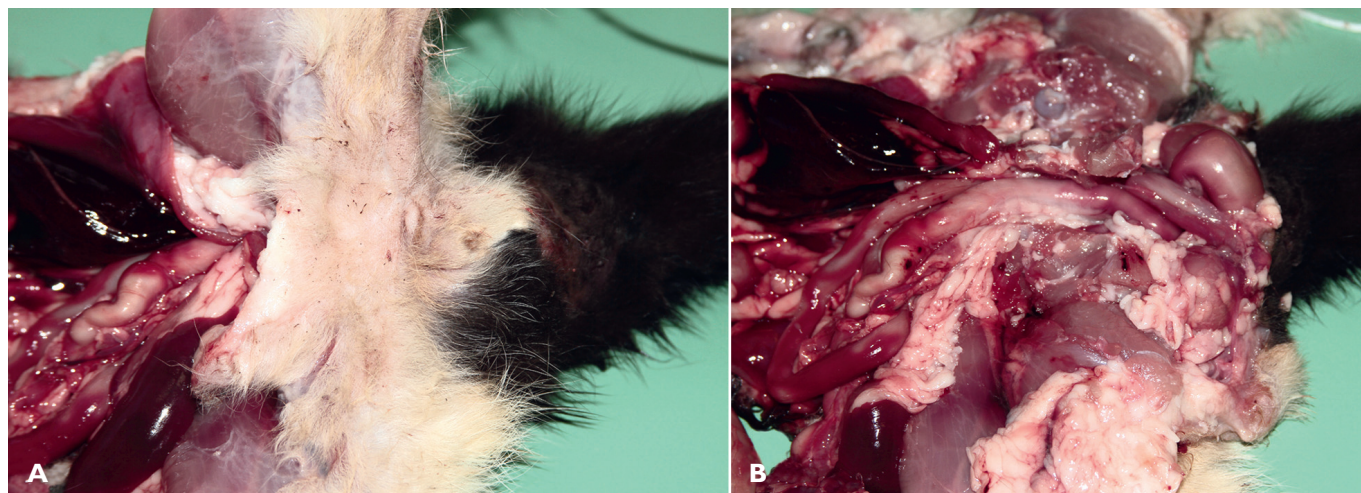


FIGURA 4 - Erniazione di un tratto del piccolo intestino attraverso il diaframma pelvico fino a raggiungere la regione sottocutanea perineale. **A)** prima dell'apertura del bacino. **B)** dopo l'apertura del bacino.

l'esame necroscopico, il quale ha confermato la presenza di numerose lesioni cutanee siero crostose a placca, ulcere con esposizione del sottocute a livello di regioni del dorso, torace e della testa. La cute è risultata lassa e assottigliata, iperelastica ed estremamente fragile. Tutte le cartilagini, le articolazioni e le ossa della carcassa si sono mostrate estremamente fragili e friabili. All'apertura dell'addome è stata rinvenuta una moderata quantità di materiale ematico cavitario (emoaddome) ed un voluminoso ematoma in posizione retro peritoneale dovuto alla rottura della vena cava. Parte dell'intestino è risultato erniato in regione perineale attraverso il canale inguinale a causa della rottura del diaframma pelvico. All'apertura del cuore, in arteria polmonare è stato rinvenuto una parassita adulto riferibile a *Dirofilaria immitis* ed ipertrofia ventricolare destra. La necropsia ha quindi determinato come causa della morte un'emorragia interna ed un ematoma retroperitoneale risultante dalla rottura della vena cava caudale con contemporanea presenza di ernia perineale coinvolgente un tratto di piccolo intestino (Fig. 4).

DISCUSSIONE

L'astenia cutanea è una rara malattia ereditaria nei gatti ed è stata riportata in gatti comuni europei a pelo lungo, a pelo corto ed in gatti di razza Himalayana,^{5,7,14} identificando due forme: una autosomica dominante ed una recessiva. I due tipi di astenia cutanea, descritti nel gatto, sono caratterizzati da alterazioni cliniche ed istopatologiche simili, ma differenti alterazioni biochimiche ed ultrastrutturali.^{5,7,14,16} Per quanto concerne l'esame istopatologico, in letteratura sono riportate alterazioni come la frammentazione, disorganizzazione e variabilità del diametro delle fibre collagene,

alterata affinità tintoriale alla tricromica di Masson (porzione centrale delle fibre colorate in rosso)^{5,15} ma anche casi in cui le biopsie di animali clinicamente affetti mostrano un aspetto istologico normale.⁶ Anche nel presente studio è stata riscontrata l'assenza di alterazioni istologiche di rilievo. La variabilità delle lesioni è probabilmente dovuta all'esistenza di sindromi multiple accomunate da un unico difetto biochimico.⁶ Nello specifico, nella forma recessiva il difetto è legato alla mancanza dell'enzima procollagene tipo I-N-peptidasi^{14,15} che interviene nella formazione dei fasci di collagene.¹⁵ Questa forma è legata a manifestazioni cliniche gravi e letali.¹⁵ Nella forma autosomica dominante, il difetto biochimico è ad oggi sconosciuto e la prognosi è migliore in quanto le manifestazioni cliniche sono meno gravi e non letali.¹⁵ Per quanto concerne le differenze ultrastrutturali, nella forma autosomica recessiva la totalità delle fibrille risulta essere torta con aspetto a "geroglifico"^{5,15} e non acquisisce la forma cilindrica presente nel collagene normale.¹⁴ Al contrario, nella forma autosomica dominante si riconosce una disorganizzazione di fasci di fibrille derivanti da una mescolanza di fibre collagene alterate alternate a fibre collagene normali.⁷ In base alla letteratura, la forma dominante^{5,15} presenta polimetrisimo delle fibrille in sezione trasversale (diversi diametri delle fibrille) e presenza di figure a "petalo di fiore".^{5,15} Pertanto, l'esame ultrastrutturale risulta fondamentale per la conferma diagnostica di astenia e per la discriminazione tra la forma autosomica dominante o recessiva in quanto possono apparire simili. Nel presente studio, i risultati ultrastrutturali hanno evidenziato fasci di fibrille collagene aggregati in maniera disordinata e lassa, formanti strutture intrecciate, con aumento dello spazio interfibrillare, torsione delle fibrille in sezione longitudinale e presenza di immagini a "geroglifico" in sezione trasversale.

I suddetti risultati sono in netto contrasto con l'aspetto ultrastrutturale del collagene normale in cui tutte le fibrille hanno diametro uniforme,¹⁵ aspetto cilindrico e sono allineate in parallelo nei fasci. Inoltre, l'assenza di fibrille collagene normostrutturate e l'aspetto patologico caratteristico delle stesse (aspetto a "geroglifico") ha indirizzato verso la forma autosomica recessiva. Per quanto concerne la presenza di una ernia perineale, in letteratura è riportato lo sviluppo di ernie non traumatiche in caso di patologie del connettivo, soprattutto a livello ventrale ed inguinale nell'uomo,¹⁷ inguinale nel cane e perineale nel gatto.^{10,16} L'iperestensibilità e la fragilità dei tessuti molli conseguenti all'astenia sono state considerate le cause più probabili dell'ernia perineale in questo paziente. La fragilità dei tessuti molli rientra infatti nelle conseguenze dovute alla mancanza di tensione dei vari tipi di collagene fibrillare. Quest'ultimo viene sintetizzato dal procollagene che, a sua volta, deriva dall'idrossilazione dei residui di lisina ed idrossilisina che porta alla formazione di legami crociati (*cross-linking*), i quali forniscono resistenza e tensione al collagene.¹ Nel gatto viene descritta anche un'ernia perineale congenita o traumatica, ma sono state escluse rispettivamente in questo caso clinico per l'assenza di segni clinici e per la mancanza di traumi in anamnesi. All'esame necroscopico si è evidenziata, identificandola come causa della morte, la rottura della vena cava e conseguente ematoma retroperitoneale associato ad emoaddome. La fragilità di arterie di medio e grosso calibro e delle vene è stata descritta nel sottotipo vascolare dell'EDS (EDS tipo IV), causata da anomalie del collagene fibrillare tipo III.³ Sebbene non siano presenti studi genetici in veterinaria che identifichino l'alterazione responsabile dell'EDS vascolare, le alterazioni patologiche riscontrate in sede necroscopica sono sovrapponibili a quelle umane. Nella EDS tipo IV umano non è però presente iperestensibilità della cute.³ Da un punto di vista diagnostico l'astenia cutanea è da differenziare dalla fragilità cutanea acquisita¹⁶ caratterizzata da reperti istologici simili, ma presentazione clinica differente ed eziopatogenesi differenti.^{5,15} La fragilità cutanea felina acquisita è una patologia, anch'essa legata a difetti del collagene, relativamente rara ad eziologia multifattoriale (es., lipidosi, colangiocarcinoma, peritonite infettiva, diabete mellito, insufficienza epatica, somministrazione di corticosteroidi e progestinici o iperadrenocorticismi spontanei).^{15,18,19} La suddetta patologia colpisce gatti di età adulta^{5,15} e si manifesta clinicamente con marcata fragilità e assottigliamento della cute senza alcuna evidenza di iperestensibilità.⁶ L'età del gatto (10 mesi), la presenza di iperestensibilità della cute, l'assenza

in anamnesi di somministrazione prolungata di corticosteroidi e di altre patologie sistemiche concomitanti hanno permesso di escludere la possibilità di una fragilità cutanea acquisita. Da un punto di vista terapeutico, non esistono protocolli specifici per l'astenia cutanea. Alcuni Autori suggeriscono la somministrazione orale di vitamina C in quanto necessaria per la corretta idrossilazione del procollagene (50 mg per animale *die*).^{15,20} Inoltre, sarebbe indicato per il paziente, evitare traumatismi auto ed allo-indotti. In conclusione, nel presente caso, l'iperestensibilità e la fragilità della cute rilevate all'esame clinico, l'aspetto ultrastrutturale alterato di tutte le fibrille collagene sono state indicative per la forma autosomica recessiva di astenia cutanea. La concomitante presenza di manifestazioni cliniche cutanee, simili all'EDS tipo VIIC, e non cutanee, rispettivamente simili all'EDS tipo IV e tipo I, metterebbero in luce nuovi aspetti clinico-patologici per quella patologia multifattoriale che nel gatto prende la comune denominazione nosologica di dermatosparassi.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Dottoressa Lucilla Badiali per l'assistenza nell'indagine ultrastrutturale.

Parole chiave

Gatto, astenia cutanea, patologia ereditaria, collagene.

■ Cutaneous asthenia in a 10 month-old cat: description of a clinical case

Summary

A 10-month-old domestic shorthair intact male cat was evaluated due to multiple skin lacerations located in the regions of the dorsum, thorax and head. On physical examination the skin was hyperextensible, fragile and pendulous on the ventral region of the abdomen. During the clinical examination, several cutaneous samples were taken using a skin punch. The obtained material was used for histological and electron microscopy investigations. The patient died spontaneously after 1 month and was submitted to necropsy, which revealed the rupture of the vena cava. The results of electron microscopy, together with the data of clinical, necropsy and histological examination confirmed the suspicion of cutaneous asthenia.

Key words

Cat, cutaneous asthenia, hereditary disorder, collagen.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: WB Saunders Co, 2010, pp. 94-95.
2. Steinman B, Royce P, Superti-Funga A. Connective Tissue and its Heritable Disorders. New York. Wiley-Liss, Inc., 2002, pp. 451-458.
3. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *British Journal of Haematology* 127:491-500, 2004.
4. Weedon D. Skin Pathology. Philadelphia: Elsevier, 2002, pp. 364-366
5. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Congenital and hereditary defects. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, eds. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2013, pp. 602-603.
6. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, et al. Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, pp. 386-389
7. Sequeira JL, Rocha NS, Bandarra EP, et al. Collagen dysplasia (cutaneous asthenia) in a cat. *Veterinary Pathology*:36:603-606, 1999.
8. Marshall VL, Secombe C, Nicholls S: Cutaneous asthenia in a Warmblood foal. *Australian Veterinary Journal* 89:77-81, 2011.
9. White S, Affolter VK, Bannasch DL et al. Hereditary equine regional dermal asthenia (hyperelastosis cutis) in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Veterinary Dermatology* 15:207-214, 2004.
10. Freeman LJ, Hegreberg GA, Robinette JD. Ehlers-Danlos syndrome in dogs and cats. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 12:221-227, 1987.
11. Sinke JD, van Dijk JE, Willemse T: A case of Ehlers-Danlos-Like syndrome in a rabbit with review of the disease in other species. *The Veterinary Quarterly* 19:182-185, 1997.
12. Szczepanik M, Golynski M, Wilkolek P et al. Ehlers-Danlos syndrome (cutaneous asthenia) - A report of three cases in cats. *Bulletin of Veterinary Institute Pulawy* 50:609-612, 2006.
13. Hegreberg GA: Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Pathology* 79:383-386, 1975.
14. Holbrook KA, Byers PH, Counts DF, et al. Dermatosparaxis in a Himalayan cat: II. Ultrastructural studies of dermal collagen. *Journal of Investigative Dermatology*: 74:100-104, 1980.
15. Abramo F, Albanese F, Masserdotti C. Malattie dermatologiche. Torino: Unione Tipografica di Torino (UTET), 2009, pp. 263-266.
16. Benitah N, Matousek JL, Barnes RF et al. Diaphragmatic and perineal hernias associated with cutaneous asthenia in a cat. *JAVMA* 224:706-709, 2004.
17. Girotto JA, Malaisrie SC, Bulkely G, et al. Recurrent ventral herniation in Ehlers-Danlos syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery* 106:1520-1526, 2000.
18. Daniel AGT, Lucas SRR, Junior AR et al. Skin fragility syndrome in a cat with cholangiohepatitis and hepatic lipidosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12:151-155, 2010.
19. Trotman TK, Mauldin E, Hoffman V et al. Skin fragility syndrome in a cat with feline infectious peritonitis and hepatic lipidosis. *Veterinary Dermatology* 18:365-369, 2007.
20. Dokuzeylül B, Altun ED, Özdoğan TH et al. Cutaneous asthenia (Ehlers-Danlos syndrome) in a cat. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 37: 245-249, 2013.
21. Leader RW, Hegreberg GA, Padgett GA et al. Comparative pathology of connective tissue diseases. *Monographs in Pathology* 24:150-62, 1983.