

NECROSI METABOLICA DELL'EPIDERMIDE (SINDROME EPATOCUTANEA) ASSOCIATA A CIRROSI EPATICA IN UN CANE ANZIANO

ANTONELLA VERCELLI*, ANDREA VERCELLI*, NICOLETTA LEONI**, BRUNO MIKULICICH**

*Liberi professionisti, Torino, Ambulatorio Veterinario Associato

**Liberi Professionisti, Torino

Riassunto

Gli Autori, sulla base dei dati evinti dalla letteratura e dalle esperienze personali, descrivono un caso di necrosi metabolica dell'epidermide riportata anche in medicina umana con caratteristiche simili.

L'articolo sottolinea l'importanza della collaborazione fra il clinico, il patologo ed il laboratorio d'analisi ai fini di una diagnosi più rapida, considerando la grave prognosi della malattia ed i ridotti tempi di sopravvivenza.

Summary

Using data reviewed in literature and personal experiences, the authors describe a case of metabolic epidermal necrosis, also reported in human being with similar characteristics.

This study underlines the need for strong cooperation among clinician, laboratory and pathologist, in order to obtain a prompt diagnosis because of the poor prognosis and the short survival rate of the affected dogs.

INTRODUZIONE

La sindrome epatocutanea, o necrosi metabolica dell'epidermide, è una malattia rara che si manifesta con lesioni eritematose, crostose ed ulcerative sui cuscinetti digitali, nell'area periorale, perineale o genitale con caratteri simili alla sindrome da glucagonoma o eritema migratorio necrolitico descritta nell'uomo.^{2,4,8,13,21}

Nel cane la patologia cutanea può precedere la sintomatologia clinica sistemica ed è stata più volte descritta in concomitanza al diabete mellito o a cirrosi epatiche.^{1,5,12,14,16,17,18,19,24,25}

Nell'uomo si associa ad iperglucagonemia in pazienti affetti da tumore a cellule alfa del pancreas.^{2,4}

CASO CLINICO

Segnalamento

Leo, cane meticcio maschio di anni 14, di taglia media (12 kg) e pelo folto tricolore.

Anamnesi

Il cane si presentava in discrete condizioni generali, veniva condotto alla visita clinica a causa di prurito generalizzato insorto da circa due mesi e per la concomitante comparsa di alcune lesioni crostose ed ulcerative. Queste erano insorte inizialmente sull'addome e sul torace con successivo coinvolgimento di cuscinetti, spazi interdigitali e zona perilabiale.

Il soggetto non aveva mai presentato negli anni precedenti problemi clinici o dermatologici ed era stato sottoposto a normale profilassi vaccinale; la dieta era costituita da cibo casalingo, viveva in appartamento senza altri animali e non mostrava, a detta del proprietario, variazioni dell'appetito o della sete.

Leo aveva ricevuto una terapia a base di acidi grassi essenziali (Efa-Z®Virbac, Milano: 5 ml al dì nel pasto), amoxicillina ed ac. clavulanico (12,5 mg/kg bid), applicazioni topiche quotidiane con clorexidina e settimanali con iodio polivinilpirrolidone, per un periodo di 3 settimane.

La terapia aveva determinato una diminuzione del prurito, ma si era comunque osservato un aggravamento delle

lesioni digitali, periorali, inguinali con la comparsa di nuove lesioni perineali e scrotali.

Il proprietario riferiva inoltre la recente comparsa di abbattimento, difficoltà alla deambulazione e perdita di peso.

Esame obiettivo generale

Alla visita clinica, la temperatura era normale, non si osservavano alterazioni delle mucose. I linfonodi esplorabili non erano alterati. Si rilevava atrofia dei muscoli crotaliti e nulla di saliente alla palpazione dell'addome e all'auscultazione del torace.

Esame obiettivo particolare

Il cane manifestava dolore intenso alla palpazione delle dita, si notava ispessimento dei cuscinetti, presenza di croste, fessurazioni e lesioni ulcerative; le unghie erano particolarmente allungate, ma senza segni di paronichia (Foto 1).

In sede perilabiale vi erano spesse croste di colore giallastro che si estendevano sino al mento. In area inguinale, scrotale e periumbelicale si evidenziavano lesioni eritematose e crostose arciformi e qualche collaretto epidermico. Il tronco nella zona dorsale non presentava lesioni, così come i padiglioni auricolari.

Quadro riassuntivo

Dermatite crostosa ed ulcerativa delle estremità e periorale, pruriginosa e dolorosa in soggetto anziano con modesto abbattimento e dimagrimento.

Diagnosi differenziale

L'aspetto macroscopico delle lesioni non era patognomonico per una malattia particolare, tuttavia la localizzazione della dermatite, l'evoluzione, l'età dell'animale, la perdita di peso facevano sospettare la necrosi metabolica dell'epidermide, che solitamente è abbinata a patologia epatica o pancreatica.



FOTO 1 - Lesioni crostose ed ispessimento dei cuscinetti digitali.

Altre diagnosi differenziali considerate, data la peculiarità dei segni cutanei erano: pemfigo foliaceo, linfoma cutaneo e reazione da farmaco.

Meno probabili parevano, per l'insorgenza ed il tipo di localizzazione, l'allergia alimentare con pododermite secondaria, la dermatosi zinco-responsiva, la c.d. "generic dog food disease", la carenza di acidi grassi essenziali, la leishmaniosi (non aveva mai frequentato zone a rischio), il lupus eritematoso sistemico e le patologie parassitarie o micotiche.

Esami complementari

Al fine di escludere patologie parassitarie vennero eseguiti ripetuti raschiati cutanei che risultarono negativi.

La valutazione delle lesioni con lampada di Wood, l'esame diretto del pelo in olio minerale e la raccolta di materiale mediante spazzolatura del mantello e seguita da semina su DTM/Sabouraud consentirono di escludere una dermatofitosi.

Gli esami citologici, eseguiti per apposizione da croste e collaretti epidermici ed allestiti con colorazione rapida con metodo Diff-Quick, evidenziavano granulociti neutrofili degenerati, con cocci intra-extracitoplasmatici, frammisti a squame cornee, indicando una colonizzazione batterica superficiale.

Venivano successivamente eseguite due biopsie cutanee, in anestesia locale, con punch da 6 mm su lesioni eritematose e crostose in area toraco-addominale. Le biopsie fissate in formalina tamponata al 10%, incluse in paraffina, venivano routinariamente processate e colorate con ematossillina ed eosina. Una di queste evidenziava epidermide a tratti pallida nello strato spinoso, iperplastica nello strato basale, con marcata paracheratosi focale. Si rilevava inoltre esocitosi di granulociti neutrofili e formazione di crosta. Il derma superficiale appariva interessato da modesta dermatite perivascolare linfoplasmacellulare e neutrofilica (Foto 2).

L'esame istologico della cute presentava due aspetti che potevano essere in accordo con l'ipotesi di sindrome epatocutanea^{8,26}: una era l'area di paracheratosi, che come sottolineato anche da Jager²⁶ a volte può essere semplice-

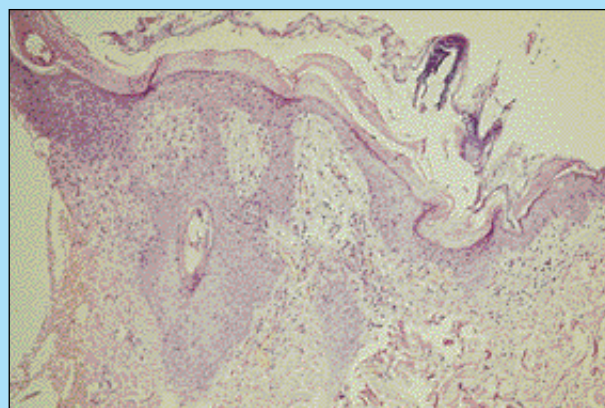


FOTO 2 - Biopsia cutanea: si evidenzia la zona di focale paracheratosi con una minuta lesione crostosa. Epidermide focalmente caratterizzata da degenerazione cellulare dello strato spinoso ed iperplasia della zona basale associata a dermatite perivascolare superficiale. Colorazione ematossillina ed eosina, ingrandimento 100×.

mente focale, e la seconda era il pallore epidermico riferibile a necrosi superficiale. La presenza di neutrofili confermava la complicanza batterica in atto. La dermatite perivascolare, che spesso indica un quadro di reattività cutanea superficiale da cause differenti (batteriche, parassitarie, allergiche), è comunque descritta in molti casi di necrosi metabolica dell'epidermide, quale espressione di reattività del derma superficiale alla degenerazione dell'epidermide sovrastante.²⁶

Gli esami effettuati consentivano di escludere le ipotesi di pemfigo, di linfoma cutaneo e la reazione da farmaco, e orientavano maggiormente verso la sindrome epatocutanea, e quindi verso un problema di tipo internistico.

Si prospettò al proprietario uno screening ematologico, la determinazione degli acidi biliari pre-postprandiali ed un esame ecografico addominale.

Il profilo biochimico generale evidenziò l'aumento delle transaminasi e ipoalbuminemia (Tabella 1). La determinazione degli acidi biliari permise di accertare un quadro di insufficienza epatica (acidi biliari preprandiali = 34 micromol/l [valore normale < 10 micromol/l] e postprandiali = 83 micromol/l [valore normale < 25 micromol/l]). Non vennero eseguiti, in relazione ai risultati ottenuti, la glucagonemia e l'insulinemia.

L'ecografia dell'addome (Foto 3) evidenziò un netto sovvertimento dell'architettura epatica per la presenza di numerose lesioni micro-macronodulari ipoecogene con orletto iperecogeno, contorni bozzuti, incremento diffuso dell'ecogenicità tissutale e decorso irregolare dei rami portal. La colecisti appariva normoespansa senza litiasi, le vie biliari intra-extraepatiche non erano ectasiche. I restanti parenchimi ed i surreni apparivano in limiti di norma; non si segnalava presenza di falda liquida peritoneale.

Dopo test emocoagulativi (Tabella 1) si eseguì una biopsia ecoguidata del fegato con Tru-cut da 16 G; da questa si ottenne materiale adeguato sia per un esame citologico estemporaneo che per l'esame istologico.

Il primo evidenziò la presenza di degenerazione vacuolare degli epatociti.

L'esame istologico confermò la presenza di steatosi abbinata a quadro evolutivo cirrotico (Foto 4).

Diagnosi

La diagnosi di necrosi metabolica dell'epidermide (eritema migratorio necrolitico) abbinata a cirrosi, scaturisce dai dati clinici, laboratoristici, strumentali e dalle alterazioni rilevate dalle biopsie.

Terapia

Non esistendo terapie specifiche per le epatopatie croniche gravi associate a steatosi, venne consigliata una dieta² costituita da proteine nobili (prescription diet a/d Hill's pet product®) con aggiunta di tuorlo d'uovo (3 al dì). Per diminuire la colesterasi e ridurre gli effetti nocivi degli acidi biliari idrofobi, venne prescritto l'acido ursodesossicolico alla dose di 10 mg/kg sid. Si iniziò una terapia antibiotica con cefalexina per 15 giorni alla dose di 30 mg/kg bid per os, per tenere sotto controllo le infezioni batteriche secondarie.

Tabella 1
Esami di laboratorio

	Paziente	V.N.	
Eritrociti	6710000 (/microl.)	5,5-7,9	x1000000
Leucociti	10700 (/microl.)	6,0-16,0	x1000
Emoglobina	15,5 g/dl	12,0-18,0	
Ematocrito	39,3%	37,0-55,0	
MCV	59 fl	60-76	
MCH	23,2 pg	20-25	
MCHC	39,6 g/dl	32,0-38,0	
Piastrine	301000 (/microl.)	240-470	x100000
MPV	7,8 fl	4,9-7,0	
Pct	0,234%		
RDW	11,2%		
PDW	18,1%		
Bilirubina tot.	0,35 mg/dl	0,1-0,6	
Calcio	9,4 mg/dl	9,0-11,9	
Fosforo	3,6 mg/dl	1,9-7,9	
CK	113 UI/l	51-529	
LDH	82 UI/l	42-130	
Amilasi	924 UI/l	350-1500	
Glicemia	118 mg/dl	60-117	
BUN	6,5 mg/dl	7,0-32	
Creatinina	1,1 mg/dl	0,5-1,2	
Lipasi	210 UI/l	90-450	
AST	58 UI/l	10,0-62,0	
ALT	83 UI/l	10,0-94,0	
ALP	361 UI/l	0-90	
GGT	37 UI/l	0,0-0,10	
Colesterolo	196 mg/dl	116-137	
Trigliceridi	155 mg/dl	10-500	
Prot. tot	6,2 g/dl	5,3-7,6	
Album.	2,1 g/dl	3,0-4,7	
Na	148 mmol/l	145-155	
k	4,6 mmol/l	3,9-5,5	
Cl	117 mmol/l	113-123	
Ca ionizz.	4,8 mg/dl	4,4-5,5	
Mg	1,85 mmol/l	1,36-2,1	
Ac. biliari preprandiali		34 micromol/l	< 10
Ac. biliari postprand.		83 micromol/l	< 25
PTT	13,8 sec	12,0-15,0	
PT	11,7 sec	7,0-12,0	
TT	15 sec	10,0-16,0	
Fibrinogeno	210 mg/dl	100-245	

Test sierologico Cellognost Leishmaniasis (Behring): negativo
(metodica basata sull'emoagglutinazione indiretta)

Si proseguì il trattamento orale con acidi grassi essenziali e le disinfezioni locali.

Evoluzione

Dopo i primi 15 gg, le condizioni cutanee del soggetto migliorarono, le lesioni dei cuscinetti e dell'area periorale e scrotale si ridussero del 50% e si osservò scomparsa del prurito.



FOTO 3 - Ecografia epatica: aree ipoecogene alternate a zone di iperecogenicità del parenchima.

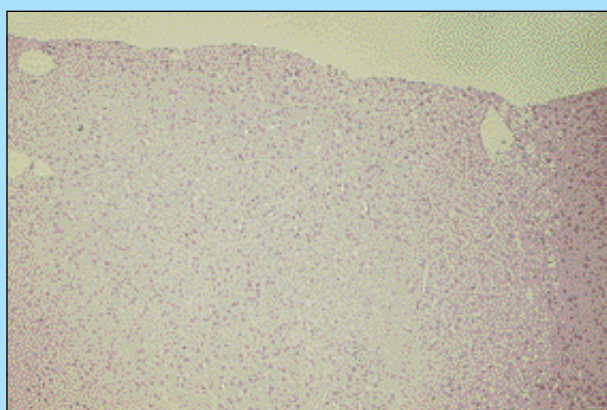


FOTO 4 - Biopsia epatica: si osserva diffusa degenerazione degli epatociti con steatosi. Colorazione ematossilina ed eosina, ingrandimento 100x.

Dopo questa fase di iniziale miglioramento, le condizioni cliniche generali iniziarono a peggiorare, con comparsa di letargia e anoressia ed il proprietario optò per l'eutanasia del soggetto.

La necropsia confermò la presenza di grave epatopatia degenerativa di tipo cirrotico micro-macronodulare. Istologicamente il fegato era caratterizzato da epatociti idropici e steatosici strutturati in nodi separati da spesse bande fibrose variamente infiltrate di elementi flogistici. Non si evidenziarono alterazioni macroscopiche ed istologiche a carico degli altri organi campionati (pancreas, reni, milza).

Si escludeva pertanto la presenza di lesioni neoplastiche e si confermava una patologia epatica primaria a carattere degenerativo (cirrosi) associata a necrosi metabolica dell'epidermide (MEN).

DISCUSSIONE

Questa sindrome ha suscitato notevole interesse in campo dermatologico veterinario ed è stata oggetto di numerose pubblicazioni, che riguardano non solo il cane, ma anche il gatto ed il rinoceronte nero.²

È stata descritta con nomi differenti, fra cui Eritema

Migratorio Necrolitico (NME), Sindrome Epatocutanea (HS), Dermatite Superficiale Necrolitica (SND) ed infine come Necrosi Epidermica Metabolica (MEN) riflettendo con questa varietà di nomenclatura la complessità e la multifattorialità della patogenesi.^{2,7,8,13,15,21,22}

La sindrome descritta nel cane presenta elementi clinici e istologici simili alla patologia paraneoplastica osservata nel 1942 in un uomo affetto da neoplasia endocrina pancreatica secernente glucagone (glucagonoma).⁴

Nel cane la MEN è stata descritta più frequentemente in concomitanza ad epatopatia^{1,5,9,11,12,14,16,17,18} (cirrosi ed epatite cronica come nel nostro caso), mentre sono più rare le segnalazioni bibliografiche in cui era secondaria a diabete mellito^{19,24,25}, neoplasia pancreatica (glucagonoma) o a pancreatite cronica.^{7,15,22,23}

Recentemente Byrne² ha presentato una completa ed esaustiva revisione bibliografica della letteratura anglosassone concernente la sindrome epatocutanea, proponendo di riclassificare i casi precedentemente descritti in base a criteri clinici, istopatologici e di laboratorio. I casi di MEN verrebbero distinti in MEN-HS (metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome), MEN-GS (metabolic epidermal necrosis-glucagonoma syndrome) e MEN-ND (metabolic epidermal necrosis-non conclusively determined) in base alla diagnosi dermatopatologica, alla presenza o meno di aumento degli enzimi epatici o di tumore pancreatico glucagone secernente (confermato con esame istologico del pancreas).²

Nella letteratura anglosassone sino al 1999 sono stati descritti 47 casi di MEN-HS (metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome) in cui l'ecografia addominale indicava alterazioni dell'ecogenicità epatica in assenza di lesioni pancreatiche determinabili ecograficamente e documentate tramite necropsia con esame istologico. Tutti questi casi sono accomunati dalla breve sopravvivenza (pochi mesi dopo la diagnosi).²

Le alterazioni epatiche segnalate, oltre ai numerosi casi di cirrosi^{8,13,19}, riguardavano un caso di epatopatia da micotossine per ingestione di cibo secco¹⁰, una epatopatia da accumulo di rame⁶ ed una epatite cronica secondaria ad assunzione di terapia anticonvulsivante.³

I casi di MEN-GS (metabolic epidermal necrosis-glucagonoma syndrome) descritti sono 7² e sono caratterizzati da assenza di alterazioni epatiche documentabili con ecografia o alterazioni degli enzimi epatici, ma da neoplasia pancreatica diagnosticata con esame istologico.^{7,15,22,23}

Fra questi è stato descritto un caso di risoluzione spontanea della dermatite superficiale necrolitica dopo escissione di una neoplasia pancreatica secernente glucagone.²² In questo caso, l'iper glucagonemia, l'iperinsulinemia e l'ipoaminoacidemia preoperatorie si risolsero in concomitanza ai sintomi dermatologici e l'animale si mantenne clinicamente normale per circa 6 mesi.²²

Il terzo gruppo di casi è classificato come MEN-ND (metabolic epidermal necrosis-nonconclusively determined) e si riferisce a 24 casi in cui manca il dato conclusivo relativo all'istologia pancreatica per la mancanza di necropsia.²

Data la difficoltà nella valutazione della glucagonemia per instabilità plasmatica dell'ormone stesso²², il cui valore elevato (iper glucagonemia) è incostante^{2,9,24} e data la bassa incidenza di lesioni pancreatiche documentabili effettiva-

mente con ecografia², si rende indispensabile l'esame istologico del pancreas come elemento di distinzione fondamentale fra MEN-HS e MEN-GS.²

Una delle osservazioni riportate in letteratura è la diminuzione di aminoacidi plasmatici secondaria al processo di maldigestione/malassorbimento (per i problemi epatici e pancreatici), nonché la pressoché costante ipoalbuminemia^{2,19} che accomuna i casi di MEN-HS e di MEN-GS.

Ciò che non è chiaro è perché la "dermatite superficiale necrolitica" si manifesti solo in pochi soggetti, nonostante la discreta incidenza di patologie pancreatiche od epatiche nella popolazione canina.

Il meccanismo di sviluppo delle lesioni cutanee che comportano edema intracellulare e paracheratosi è poco definito.^{2,8,13,21} L'ipotesi principale che può spiegare la necrosi dell'epidermide è quella relativa all'effetto gluconeogenico del glucagone^{7,22} che indurrebbe ipoaminoacidemia. L'epidermide necessita di forti quantità di lisina e istidina per sintetizzare regolarmente i granuli di cheratoialina. L'assenza di questi aminoacidi potrebbe essere alla base della necrosi.^{9,22} A sostegno di ciò vi sarebbe il temporaneo miglioramento che nell'uomo avviene con la somministrazione di aminoacidi per via endovenosa.⁹ Questo iniziale beneficio non è però osservato nei follow up a lungo termine.⁹

L'ipoalbuminemia indurrebbe inoltre (essendo l'albumina un carrier per zinco e acidi grassi) un abbassamento del livello di zinco e acidi grassi che hanno un ruolo nel mantenimento dell'integrità dell'epidermide. La supplementazione con acidi grassi e zinco non riduce però, in modo determinante, le lesioni cutanee osservate in corso di MEN.^{2,9}

Nelle forme di MEN-HS in cui non vi è glucagonoma, è stata segnalata in alcuni casi iperglucagonemia. L'aumento del glucagone circolante o di suoi metaboliti attivi è spiegabile in base al fatto che questo ormone viene metabolizzato a livello epatico. In presenza di cirrosi o comunque di alterata funzione epatica si verificherebbe un aumento del livello di glucagone o dei suoi metaboliti attivi con aumento dell'effetto catabolico e conseguente ipoaminoacidemia.^{2,9}

La biopsia cutanea, pur essendo un utile ausilio nell'indirizzo diagnostico della malattia, non sempre è significativa, soprattutto nel caso di lesioni di vecchia data o complicate da sovrainfezioni batteriche o micotiche.²⁶

Nel caso da noi osservato, solo una delle due biopsie conteneva elementi suggestivi per la diagnosi di sindrome epatocutanea, con condizioni cliniche generali non ancora particolarmente deteriorate. Il prurito rappresentava il principale problema segnalato dal proprietario, mentre le lesioni periorali e podali si erano manifestate solo in seconda istanza.

Nei casi di MEN l'iter diagnostico consigliato da seguire dopo la biopsia cutanea, si basa sul rilievo, mediante una completa valutazione biochimica, di aumento delle transaminasi, e di ipoalbuminemia con alterazione degli acidi biliari pre e post prandiali che consente di orientarsi su una possibile patologia epatica primaria (MEN-HS) a cui deve far seguito ecografia addominale dimostrativa di alterazioni epatiche di tipo degenerativo. L'esame biptico del parenchima epatico viene considerato importante per la definizione della patologia in atto.²

La diagnosi di MEN-GS si basa su indagini (biochimiche ed ecografiche) che dimostrino una normale funzione epatica e su immagini ecografiche suggestive di alterazione dello stroma pancreatico, seguite poi da celiotomia esplorativa, biopsia ed esame istologico del pancreas per dimostrare la presenza di neoplasia (glucagonoma).²

Purtroppo la MEN, pur manifestando lesioni cutanee che, se correttamente interpretate, possono condurre ad un precoce sospetto di patologie epatiche o pancreatiche, rimane comunque una entità nosologica di difficile gestione terapeutica.^{2,8,13,21}

L'uso di cortisone ha dimostrato temporaneo miglioramento in alcuni casi MEN^{14,23,25} può favorire però intolleranza al glucosio e comparsa di diabete mellito secondario.¹⁴ Gli antimicrobici (antibiotici ed antifungini) possono essere impiegati, per tenere sotto controllo le infezioni secondarie, ma hanno un impiego limitato nel tempo perché possono favorire un incremento degli enzimi epatici.²

Nel caso da noi osservato l'uso dell'antibiotico ha eliminato in breve tempo le infezioni secondarie, con riduzione del dolore e delle lesioni cutanee, ma non è stato possibile valutarne l'effetto a lungo termine perché il cane è stato sottoposto precocemente ad eutanasia.

Sono considerate utili come terapia di supporto delle diete costituite da proteine di alta qualità, nel nostro caso era stata scelta una dieta ad alto contenuto proteico (prescription diet a/d Hill's pet product®), ma sono utilizzabili anche altre diete come Eukanuba recovery formula della Iam's company® o prescription diet i/d Hill's pet Product®.²

L'uso di tuorli d'uovo (da 3 a 6 al giorno) da aggiungere alla dieta base ha effetto favorevole anche a lungo termine in alcuni casi, ma in altri purtroppo il risultato è stato temporaneo.²

Nei casi di MEN-GS l'asportazione del glucagonoma può associarsi a complicanze come pancreatite ed ostruzione delle vie biliari.^{7,15,23}

Sempre nei casi di MEN-GS è stato proposto l'uso di analoghi della somatostatina (Ocreotide da 10 a 40 mg s.c da 2 a 3 volte al dì) che consentono una riduzione dell'uso dell'insulina. Nell'uomo questo induce miglioramento rapido, ma con possibilità di comparsa di resistenza al farmaco dopo una o due settimane di trattamento.²

Nei casi di MEN-HS i tempi di sopravvivenza, statisticamente, appaiono comunque molto bassi (pochi mesi) dal momento della diagnosi^{1,5,12,14,16} e risulta difficile valutare quali strategie dietetiche o terapeutiche possano realmente favorire una più lunga sopravvivenza.

Questo caso dermatologico pone quindi l'accento sulla necessità di una cooperazione stretta fra il dermatologo e l'internista e su come la biopsia cutanea nei casi di MEN non rappresenti da sola la soluzione diagnostica, ma semplicemente un valido suggerimento alla riconsiderazione della storia clinica del soggetto e alla ricerca della malattia primaria.

Parole chiave

Sindrome epatocutanea. Eritema migratorio necrolitico. Necrolisi epidermica metabolica.

Key words

Hepatocutaneous syndrome. Necrolytic migratory erythema. Metabolic epidermal necrosis.

Bibliografia

1. Ballmer Rusca E, Arnold P, Fluckiger M, Stockli R, Meyer A, Jnny V: The hepatocutaneous syndrome or superficial necrolytic dermatitis in a dog. *Kleintierpraxis* 37(8):531-4, 1992
2. Byrne KP: Metabolic epidermal necrosis-hepatocutaneous syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim pract* 29(6):1337-1355, 1999
3. Bloom P, Rosser E Jr, Dunstan R: Anticonvulsant hepatitis-induced necrolytic migratory erythema (abstract). In *Proceedings of the Second World Congress of Veterinary Dermatology*, Montreal, Quebec 1992, p 56
4. Becker SW, Kahn D, Rothman S: Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syphilol* 45:1069-1080, 1942
5. Deschamps JY, Boisjot S: Syndrome hepatocutané chez un levrier Afghan. *Action Vétérinaire* 1216: 23-28, 1992
6. Foster AP, Panciera DL, Cooley AJ: Recognizing canine hepatocutaneous syndrome. *Vet Med (Praha)* 92:1050-1055, 1997
7. Gross TL, O' Brien TD, Davies AP, Long RB: Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *JAVMA* 197(12):1619-1622, 1990
8. Gross TL, Song MD, Havel PJ, Ihrke PJ: Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema in dogs. *Veterinary Pathology* 30(1):75-81, 1993
9. Kasper CS, Mc Murry K: Necrolytic migratory erythema without glucagonoma versus canine superficial necrolytic dermatitis: is hepatic impairment a clue to pathogenesis? *J Am Acad Dermatol* 25(3):534-541, 1991
10. Little CJL, Mc Neil PE, Robb J: Hepatopathy and dermatitis in a dog associated with the ingestion of mycotoxins. *JSAP* 32:1 23-26, 1991
11. Marincovich MP, Botella R, Datloff J, et al.: Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in patient with liver disease. *J Am Acad Dermatol* 32:604-609, 1995
12. McEwen BJ: Superficial necrolytic dermatitis (hepatocutaneous syndrome) in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 35(1):53-54, 1994
13. McNeil PE: The underlying pathology of the hepatocutaneous syndrome: A report of 18 cases. In Ihrke PJ, Mason IS, White SD(EDS): *Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford, Pergamon Press, 1993, pp 113-129.
14. Miller WH Jr, Scott DW, Buerger RG, Shanley KJ, Paradis M, McMurdy MA, Angarano DW: Necrolytic migratory erythema in dogs: a hepatocutaneous syndrome. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:573-581, 1990
15. Miller WH jr, Anderson WI, McCann JP: Necrolytic migratory erythema in a dog with glucagon secreting endocrine tumor. *Vet Dermatology* 2:179-182, 1991
16. Nara T, Nara F, Nakazawa M, Nagata M, Necrolytic migratory erythema in a dog. *Journal of Veterinary Medicine, Japan* 49(6):464-467, 1996
17. Nyland TG, Barthez PY, Ortega TM, Davis CR: Hepatic ultrasonographic and pathologic findings in dogs with canine superficial necrolytic dermatitis. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 37:200-205, 1996
18. Poisson L, Longear L, Bartel G, Le Net JL, George C, Paillassou P: Syndrome hepatocutané chez deux chiens, *Point Veterinaire* 24:173-179, 1992
19. Ramsey IK: What is your diagnosis (hepatocutaneous syndrome and diabetic dermopathy in a dog). *J Small Anim Pract* 37:557-558, 1996
20. Sinclair SA, Reynolds NJ: Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol* 36:783-785, 1997
21. Stewart LJ: Newly reported skin diseases syndromes in the dog. *Vet Clin. Of North Am., Small animal practice* 20(6):1603-1613, 1990
22. Torres SMF, Caywood DD, O' Brien TD, O' Leary TP, MC Keever PJ: Resolution of superficial necrolytic dermatitis following excision of a glucagon-secreting pancreatic neoplasm in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 33:313-319, 1997
23. Torres S, Johnson K, McKeever P, et al.: Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic neoplasm in a dog. *J Small Anim Pract* 38:246-250, 1997
24. Turnwald GH, Foil CS, Wolfsheimer KJ, Williams MD, Rogeau B. Failure to document hyperglucagonemia in a dog with diabetic dermopathy resembling necrolytic migratory erythema. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:363-369, 1989
25. Walton DK, Center SA, Scott DW, Collins K: Ulcerative dermatosis associated with diabete mellitus in the dog: a report of four cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 22:79-88, 1986
26. Yager JA, Wilcock BP: *Dermatopathology and Skin Tumors*. London Mosby-Year Book Europe, 1994, pp 78-80