

LITTERATURSTUDIE:

Erytema multiforme hos hund

Erytema multiforme (EM) är en ovanlig T-lymfocytmedierad hudsjukdom hos hund som kännetecknas av en akut hypersensitivitetsreaktion i hud och slemhinnor med varierande grad av hudförändringar som följd. Beskrivna bakomliggande orsaker till sjukdomen är bland annat läkemedel, infektioner och olika födoämnen. Diagnos fastställs i regel med hjälp av histopatologi i kombination med kliniska sjukdomstecken. Behandlingen är primärt inriktad mot att avlägsna möjliga bakomliggande orsaker. Om en sådan inte kan identifieras behandlas sjukdomen med immunsuppressiva läkemedel. Syftet med denna litteraturstudie, som är författarens examensarbete för specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, är att ge en översikt över vad erytema multiforme är, möjliga orsaker till utveckling av sjukdomen samt behandling och prognos för detta tillstånd.

FÖRFATTARE **CAMILLA TÄRNING**, LEG VETERINÄR, FREY VETERINÄRKLINIK, NORRKÖPING

HANDLEDARE **REBECKA FREY**, LEG VETERINÄR, SPECIALIST I HUNDENS OCH KATTENS SJUKDOMAR, STEG 2-SPECIALIST I DERMATOLOGI, FREY VETERINÄRKLINIK, NORRKÖPING

Erytema multiforme (EM) är en ovanlig immunmedierad hudsjukdom hos hund. I en retrospektiv studie rapporterades EM utgöra 0,4 % av samtliga dermatologiska fall under en bestämd tidsperiod (20). Hittills finns få studier om sjukdomen och de kliniska sjukdomstecken som finns beskrivna kan ofta vara svåra att skilja från andra hudsjukdomar hos hund. Detta kan försvåra diagnostisering och innebära förlängd tid innan korrekt behandling sätts in, med ett ökat lidande för djuret som följd.

Litteraturgenomgång

Hudens anatomi och funktion

Huden delas in i tre skikt vilka benämns epidermis, dermis och subkutis. Det yttersta hudlagret, epidermis, består av fem olika lager, inifrån och ut; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum och stratum corneum. I epidermis förekommer fyra distinkta celltyper vilka är keratinocyter, melanocyter, langerhanska celler och merkelceller. Stratum basale, det innersta lagret, består av ett enda cellager som vilar på ett basalmembran vilket separerar epidermis från dermis. Stratum basale består främst av

keratinocyter vilka kontinuerligt producerar nya celler som pressas uppåt mot det översta lagret i epidermis innan de till sist avlägsnas från huden som avhornade celler i stratum corneum. Keratinocyterna genomgår en morfologisk förändring genom de olika lagren i epidermis, keratinisering, där resultatet blir bildandet av kärnlösa celler innehållande hornämnet keratin. Övriga celler i epidermis återfinns i de nedersta lagren och är involverade i pigmentproduktion, immunförsvar och överföring av motoriska stimuli. Dermis är en del av kroppens bindvävssystem och består av fibrer, grundsubstans och flera olika typer av celler. I dermis finns bland annat blod- och lymfkärl, nerver, hårfolliklar och körtlar. Subkutis är det nedersta hudlagret och består framför allt av adipocyter som lagrar fett (14).

Erytema multiforme

Etiologi

Hudens främsta funktion är att utgöra en yttre barriär och skydda inre organ. Detta innefattar att skydda kroppen från skadliga ämnen, mikroorganismer och yttre stimuli. Huden fyller även en viktig funktion som regulator av immunitet och inflammation (14).

Flera möjliga utlösande orsaker till utvecklingen av EM hos hund finns beskrivna. Dessa inkluderar olika läkemedel, infektioner, tumörer och födoämnen (1, 6, 9, 11, 16, 19–23). I många fall kan en bakomliggande orsak inte påvisas och sjukdomen klassas som idiopatisk (20).

Ingen predisposition har kunnat ses vad gäller ålder eller kön men sjukdomen har rapporterats förekomma i ökad frekvens hos bland annat schäfer, welsh corgi pembroke och old english sheepdog i en studie (20).

Läkemedel

Vetenskapliga studier skiljer sig åt beträffande hur vanligt läkemedelsexponering är som orsak till EM hos hund. I en retrospektiv studie kunde majoriteten av hundarna, 59 %, som hade utvecklat EM associeras till intag av läkemedel medan det i en annan studie endast kunde kopplas till 20 % (8, 20). Detta skiljer sig även mot humansidan där EM endast i sällsynta fall anses vara läkemedelsinducerad (2).

Läkemedel som har associerats med EM hos hund är olika antibiotika (sulfonamider, penicilliner, cefalosporiner, enrofloxacin), antikonvulsiva läkemedel (zonisa-



Erythema multiforme kan hos hund orsaka cirkulära erytematösa makula, papler och plack som kan växa samman och med tiden få en uppkläring centralt. Områden som kan påverkas inkluderar trampdynor, munn, öron samt området runt vulva och anus. Svårt drabbade hundar kan vara apatiska eller ha feber och kan uppleva smärta.

mid), antiparasitära läkemedel (ivermektin, levamisol), luktämnen (d-limonen) och insekticider (klorpyrifos) (1, 11, 16, 20, 21).

Infektiösa orsaker

I två studier har parvovirusinfektion påvisats hos valpar diagnostiserade med EM (6, 23). Utöver detta har hudinfektion orsakad av stafylokokker samt extern otit orsakad av *Pseudomonas* misstänkts föranleda EM i en retrospektiv studie (20). Hos människa är EM till största delen orsakad av infektion med herpes simplexvirus (2). Herpesvirusinfektion har i enstaka rapporter associerats till EM hos katt, men har ännu inte associerats till EM hos hund (5, 18).

Tumörer

Tymom har påvisats hos en hund med konstaterad EM. Tumören avlägsnades kirurgiskt och fyra månader efter operation hade hunden inga kvarvarande kliniska tecken på EM (22).

Foder

Två studier har påvisat att foder kan ge upphov till EM hos hund. I en fallrapport utvecklades EM vid upprepade tillfällen

när hunden utfodrades med kommersiellt hundfoder innehållande kyckling, ägg och ris. Vid samtliga tillfällen när dieten ändrades till en hypoallergen kost tillfrisknade hunden (9). Även i en retrospektiv studie kunde en tydlig koppling noteras mellan kost och utveckling av EM. Sjukdomstecken försvann när hunden fick en hydrolyserad kost (20).

Patogenes

Patogenesen för EM är inte helt klarlagd men studier har visat att EM är en T-lymfocyt medierad hypersensitivitetsreaktion riktad mot keratinocyter i huden (17, 21).

Hos hundar med EM har det påvisats en ändring och uppreglering av olika receptorer på cellytan hos keratinocyterna. Dessa inkluderar MHC II, ICAM-1 och CD1a. Ett ökat uttryck på cellytan medför både ändring i keratinocyten, vilket möjliggör antigenpresentation, samt sannolikt att leukocyterna stannar kvar i epidermis. Uppreglering av dessa receptorer har även noterats i närliggande frisk vävnad. Både hos keratinocyter och infiltrerande celler har det observerats en ökning av glykoproteinet CD44 på cellytan, vilket leder till

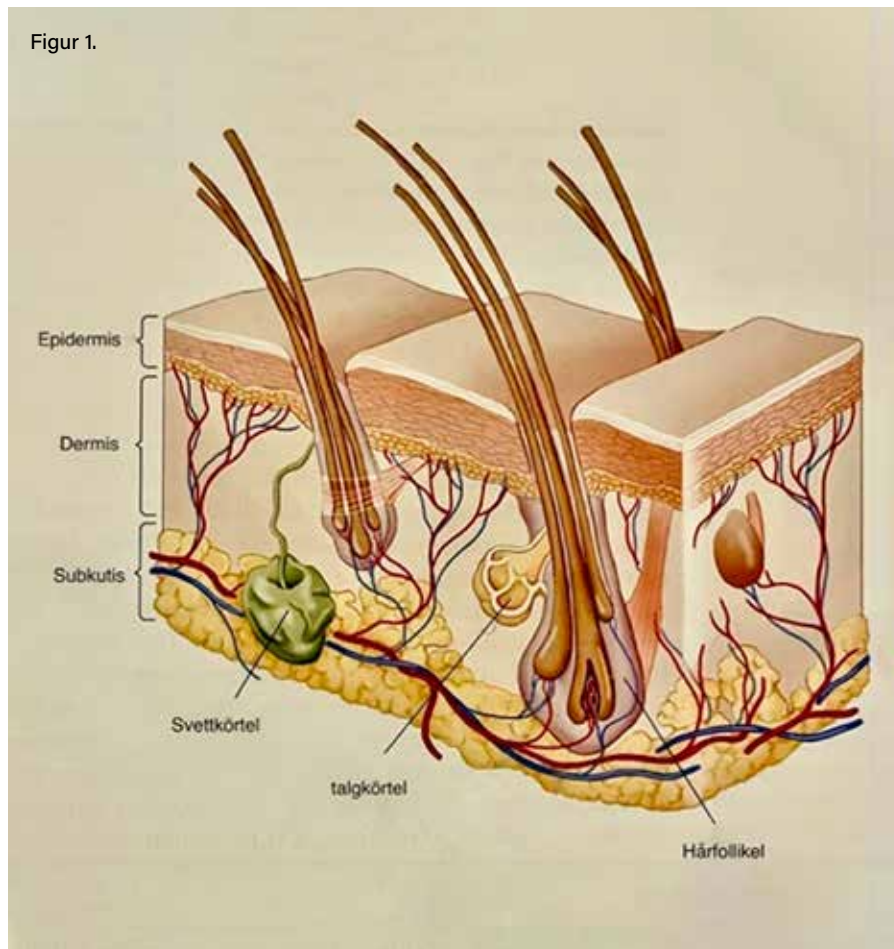
rekrytering och aktivering av T-lymfocyter i vävnaden (12).

Med hjälp av immunhistokemi har det identifierats vilka celler som verkar dominera i huden vid EM. Majoriteten av infiltrerande celler i både epidermis och dermis har visat sig vara cytotoxiska T-lymfocyter, men även T-hjälparceller och dendritiska celler förekommer (12). I en nyligen publicerad studie har granzym B och CD3-positiva celler påvisats i stor mängd i huden hos en hund med EM. Resultatet har lett till spekulation om att T-celler sannolikt utövar sin cytotoxiska effekt mot keratinocyter med hjälp av granzym B (21). De immunologiska reaktionerna i huden leder till apoptos (programmerad celledöd) av keratinocyterna (12, 16, 17).

Klassifikation

Hos människa finns en tydlig beskrivning av typiska hudlesioner, så kallade mållesioner (target-lesions) (2–4). Dessa beskrivs som runda väldefinierade lesioner med tre färgzoner med ett inre erytematöst centrum med eller utan bulla, omgivet av ett ljusare erytem och ödem och en tredje mörkare erytematös ring. Även atypiska upphöjda →

Figur 1.



lesioner med två färgzoner med erytem och ödem finns beskrivet (2, 4).

Hos hund saknas en lika distinkt klinisk definition av hudlesioner. En retrospektiv studie har beskrivit typiska hudförändringar hos hund som cirkulära erytematösa makula, papler och plack som kan växa samman och med tiden få en upplärning centralt. Dessa förändringar observerades dock hos mindre än hälften av hundarna med konstaterad EM (37 %) (20).

EM delas in i två former, minor och major. Vid EM minor ses involvering av maximalt en slemhinna medan minst två slemhinnor involveras vid EM major. Gemensamt för både EM minor och major är att hudlesioner som mest får finnas på 50 % av kroppsytan samt att ulcerationer som mest får ske på 10 % av kroppsytan (8).

Stevens-Johnson Syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) är två hudsjukdomar som frekvent beskrivs tillsammans med EM då de ger liknande kliniska sjukdomstecken men skiljer sig åt i omfattning och etiologi (2–4, 8). Hos människa anses EM vara en separat sjukdom från SJS/TEN med ett självavgränsande förlopp vanligen orsakad av herpesvirusinfektion (2). SJS/TEN anses vara olika spektrum av samma sjukdom och ger en mer allvarlig och utbredd hudaffektion med nekros och är ofta läkemedelsinducerad (2, 3).

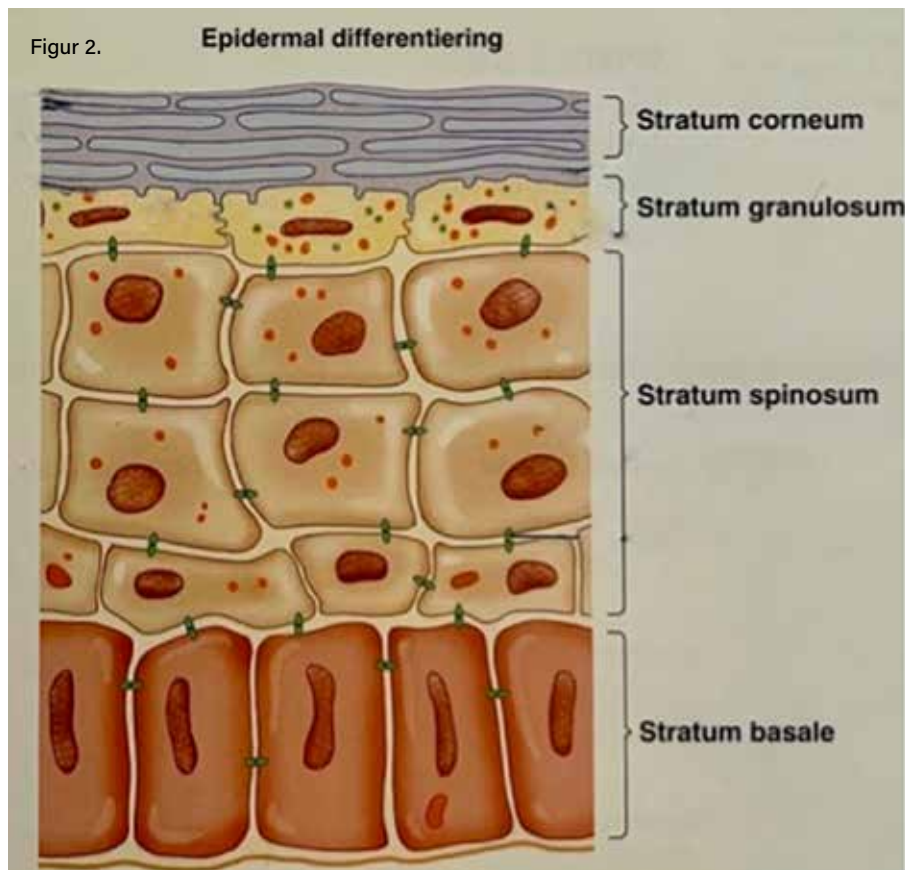
Särskiljandet av EM, SJS och TEN hos hund är inte lika självklara. En studie har försökt klassificera sjukdomarna genom att modifiera det klassifikationssystem som finns hos människa till hund (4, 8). Indelningen baseras på förekomsten av typiska hudlesioner (mållesioner), hur stor procent av hudytan som täcks av hudlesioner, förekomst av ulcerationer samt antalet involverade slemhinnor. I studien saknas dock en tydlig beskrivning av utseendet på hudlesionerna och skillnaden mellan EM major och SJS är delvis baserad på om hunden uppvisar mållesioner eller ej. Då en tidigare studie konstaterat att typiska hudlesioner sällan ses hos hund (20) är det osäkert hur väl detta klassifikationssystem kan användas till hund. Det finns få studier om SJS och TEN hos hund. Det som hittills har publicerats visar på att båda sjukdomarna ofta är läkemedelsassocierade och anses precis som hos människa angripa en större del av hudytan och ge en mer omfattande vävnadsnekros (8, 16).

Kliniska sjukdomstecken

Sjukdomstecken uppkommer vanligen plötsligt och symmetriskt (20). Förändringar kan ses i hud, mukokutana övergångar och i slemhinnor. Hudförändringar

Figur 2.

Epidermal differentiering



Figur 1 och 2. Schematisk bild av hudens anatomi modifierad efter (14).

förekommer frekvent i axiller, ljumskar, buk, trampdynor och öronlappar (1, 6, 9, 15, 19, 20, 22, 23).

Det finns en stor variation av beskrivna hudlesioner för EM. Erytem, papler, mackula och plack ses ofta (1, 6, 9, 19, 20, 22, 23). I vissa fall kan hudförändringarna smälta samman och bilda större oregelbundna, bågformade eller runda hudförändringar som breder ut sig perifert och får en upplärning centralt med utläkt hud. Ringformade lesioner med central upplärning anses vara typiska hudförändringar vid EM och om dessa förekommer uppkommer de generellt tidigt i sjukdomsförloppet (19, 20, 22). Vidare utvecklas ofta vesikulära och bullösa lesioner i huden med erosioner och ulcerationer som följd. Pustler är också frekvent beskrivet och i enstaka fall har perifert ödem och Nikolsky's tecken (intakt epitel som släpper vid lätt beröring på grund av skada mellan epidermis och dermis) noterats. Senare i sjukdomsförloppet bildas vanligen exsudat och krustor på angripen hud samt mjäll (1, 6, 9, 13, 19, 20, 22, 23). Lesioner som observerats i anslutning till mukokutana övergångar och slemhinnor är erytem, pustler, vesikler, erosioner och ulcerationer (6, 20, 23).

Lesionerna orsakar framför allt smärta medan klåda är ett mer ovanligt sjukdomstecken hos drabbade individer (20). En del hundar utvecklar systemiska tecken på sjukdom som nedsatt allmäntillstånd, nedsatt aptit och feber (19, 20).

Diagnostik

Diagnos ställs främst med hjälp av hudbiopsier, eftersom de beskrivna kliniska sjukdomstecknen är mycket varierande och typiska hudlesioner sällan observeras (1, 6, 9, 19, 20, 22, 23). Enbart histopatologisk undersökning har dock inte visat sig tillräcklig för att med säkerhet kunna särskilja EM från SJS och TEN. Diagnos ställs därför oftast med hjälp av histopatologi i kombination med kliniska sjukdomstecken (8, 9, 19).

EM beskrivs histopatologiskt som en interface dermatit, vilket innebär att de patologiska förändringarna involverar den dermoepidermala gränsen. I epidermis förekommer frekvent en mild till måttlig hyperplasi, hydropisk degeneration av basala keratinocyter och apoptos av keratinocyter i alla lager av epidermis. Utöver detta har ett ökat antal lymfocyter samt lymfocytär satellitosis (ansamling av lymfocyter runt apoptotiska keratinocyter) noterats. Nekros kan förekomma i delar av epidermis (9, 10, 16, 20). I dermis har förändringar observerats i form av kärldilatation, ödem och blödningar. Inflammatoriska celler,

framför allt lymfocyter men även plasma-celler och neutrofila granulocyter, har setts i ökad mängd i dermis. Även ansamlingar av melanin har noterats (10, 20).

Inga signifikanta förändringar har kunnat påvisas i blod- eller urinprover från drabbade individer (15, 20). Mild anemi, lindrigt till måttligt förhöjda leverenzymmer och hypo- och/eller hyperglobulinemi har noterats hos hundar med EM men har inte kunnat kopplas till sjukdomen (1, 9, 15, 19, 20).

Det finns flera möjliga differentialdiagnoser till EM. Dessa inkluderar pyodermier, bakteriell follikulit, demodikos och dermatofytos. Även mer ovanliga autoimmuna och immunologiska sjukdomar som pemfigus, systemisk lupus erytematosus, vaskulära sjukdomar, SJS och TEN bör finnas med som möjliga diagnoser (10, 12).

Behandling och prognos

Sjukdomen kan gå i spontan regression om en trolig orsak kan identifieras och åtgärdas. Möjliga åtgärder kan innebära seponering av läkemedel, behandling av infektioner eller byte till hydrolyserad kost (1, 9, 20, 22).

I de fall där en orsak inte kan identifieras, eller där sjukdomstecken fortskrider trots att den bakomliggande orsaken har åtgärdats, rekommenderas behandling med immunsuppressiva läkemedel (12, 20). Behandling inleds vanligen med prednisolon i en startdos på cirka 2 mg/kg. Hos de hundar som inte svarar tillfredsställande på enbart prednisolon kan andra immunsuppressiva läkemedel, som exempelvis azatioprin eller ciklosporin, sättas in i kombination med prednisolon (9, 20). Oclacitinib har i en nyare studie visat sig vara effektiv vid behandling av hyperkeratotisk EM hos hundar som ej svarat tillfredsställande på immunsuppressiv behandling med prednisolon och ciklosporin (7). En studie har visat positivt resultat med behandling av intravenöst humanglobulin där annan medicinsk behandling ej var tillräcklig (19).

De hundar som drabbas av idiopatisk EM har störst risk för återfall. Enstaka fall kan gå i spontan regression men de som inte gör det kräver ofta behandling livet ut för att hålla sjukdomen i schack (20).

Diskussion

Vad som anses orsaka EM skiljer sig åt mellan hund och människa. På humansidan är EM framförallt associerad med herpesvirusinfektion och endast i få fall associerad till läkemedel (2). Det förekommer skiljaktigheter i litteraturen avseende den vanligaste orsaken till EM hos hund. Läkemedel har rapporterats som orsak till EM i flera fallstudier samt visat sig vara den

vanligaste orsaken i en större retrospektiv studie (1, 11, 16, 20). Detta har dock inte kunnat bekräftats i en blandad retrospektiv och prospektiv studie där relativt få fall ansågs vara läkemedelsorsakade (8). En möjlig förklaring till denna skillnad kan vara att studierna skiljer sig åt i den kliniska klassifikationen av EM huruvida typiska hudlesioner ska förekomma eller inte vid EM. Virusinfektion har endast kunnat konstaterats i enstaka fall som orsak till EM och dessa har varit associerade till parvovirus (6, 23). Herpesvirus har hittills inte kunnat påvisas hos hundar med EM. Det förekommer generellt få studier kring EM hos hund och det är därför svårt att dra några säkra slutsatser, men läkemedelsassocierad EM bör anses vara en av de vanligaste orsakerna om man ser till de studier som hittills finns tillgängliga.

Slutsatser kring läkemedelsorsakad EM har generellt dragits på grund av att sjukdomen i många fall läkt ut efter att läkemedlet seponerats. Någon provokation med återinsättande av medicin har inte gjorts, vilket egentligen skulle behövas för att kunna bekräfta antagandet. Två studier har kunnat associera intag av olika födoämnen som orsak till utveckling av sjukdom (9, 20). I båda fallen ordinerades hundarna ett hydrolyserat foder och återfick sjukdomstecken på EM när vanlig kost återintroducerades. Hittills är detta den enda orsak som har kunnat bekräftas genom provokation. Med hänsyn därtill bör alltid foderbyte till hypoallergen kost övervägas vid konstaterande av EM.

En studie har visat på en signifikant ökad frekvens av EM hos vissa hundraser (20). Då denna studie inkluderade relativt få individer bör resultatet tolkas med försiktighet. Hittills har inga studier undersökt om sjukdomen kan ha en genetisk bakgrund och då sjukdomen är sällsynt kommer detta sannolikt vara svårt att genomföra.

Den kliniska klassifikationen av EM hos hund är mycket otydlig och sjukdomen kan vara svår att skilja från SJS och TEN. En studie har försökt göra ett klassifikationssystem mellan EM, SJS och TEN där indelningen delvis baseras på om typiska hudlesioner förekommer eller inte (8). Denna indelning kan vara problematisk då det i en tidigare studie har konstaterats att endast 37 % av hundarna uppvisade typiska hudlesioner (20). En konsensus avseende klassifikationen av EM skulle göra det lättare att skilja mellan dessa sjukdomar.

Det finns beskrivet en stor variation av kliniska sjukdomstecken för EM. Detta, i kombination med att typiska hudlesioner sällan observeras, innebär att EM →

kan vara svår att skilja kliniskt från andra hudsjukdomar hos hund. Om typiska hudlesioner förekommer bör EM anses vara en mycket sannolik diagnos. Om dessa saknas finns risk att det kan ta lång tid innan rätt diagnos fastställs och lämplig behandling sätts in, vilket kan innebära ett ökat lidande för djuret. Histopatologi är ett viktigt hjälpmedel för att kunna fastställa rätt diagnos. En studie har dock konkluderat att histopatologi enskilt inte kan användas för att säkert särskilja mellan de ovanliga sjukdomarna SJS och TEN (8). Histopatologi bör därför användas i kombination med förekomsten av kliniska sjukdomstecken för att på bästa sätt kunna diagnosticera EM.

Det råder konsensus gällande behandlingen av EM. Om en möjlig bakomliggande orsak kan identifieras bör åtgärd av detta företas först. Om sjukdomstecken fortskrider, eller om en möjlig orsak inte kan identifieras, rekommenderas medicinsk behandling. Prednisolon är förstahandsval, om tillräckligt behandlingssvar inte uppnås kompletteras behandling ofta med azatioprin eller ciklosporin (9, 12, 20). Oclacitinib har hittills endast beskrivits som behandling i en studie. Behandlingsresultatet har varit mycket lovande, särskilt då dessa patienter inte svarade på traditionell behandling (7). Fler studier kring detta läkemedel skulle vara önskvärdt, eftersom hundar med idiopatisk EM ofta behöver behandling livet ut och immunsuppressiva läkemedel är förknippade med många och ibland allvarliga biverkningar.

Sjukdomen kan i vissa fall gå i spontan regression, men kan också kräva behandling livet ut hos vissa individer. Prognosen för hundar som utvecklar EM är således varierande, vilket är viktigt att påtala för djurägare till en drabbad hund.

Konklusion

EM är en mycket ovanlig hudsjukdom hos hund. Fastställande av diagnos kompliceras av det faktum att det saknas en tydlig beskrivning av kliniska sjukdomstecken och konsensus avseende skillnaden mellan EM och SJS/TEN på hund. Kännedom om sjukdomen innebär snabbare diagnos och behandling för djuret vilket förbättrar prognosen och minskar djurets lidande. Det finns få studier om EM hos hund varav de flesta är fallstudier. Bättre och mer omfattande studier avseende sjukdomen vore önskvärdt.

Sammanfattning

Erytema multiforme (EM) är en ovanlig T-lymfocytmedierad hudsjukdom hos hund som kännetecknas av en akut hypersensitivitetsreaktion i hud och slemhinnor med varierande grad av hudförändringar som följd. Beskrivna bakomliggande orsaker till sjukdomen är bland annat läkemedel, infektioner och olika födoämnen. Klassifikationen hos hund är, till skillnad från människan, mycket otydlig och det finns ett brett spektrum av beskrivna kliniska sjukdomstecken för EM. EM kan därför vara svår att skilja från både vanligt förekommande hudsjukdomar som exem-

pelvis pyodermier och mer ovanliga immunologiska sjukdomar som Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Diagnos fastställs i regel med hjälp av histopatologi i kombination med kliniska sjukdomstecken. Behandlingen är primärt inriktad mot att avlägsna möjliga bakomliggande orsaker. Om en sådan inte kan identifieras behandlas sjukdomen med immunsuppressiva läkemedel.

Summary

Erytema multiforme (EM) is an uncommon T-lymphocyte-mediated skin disease in dogs that is characterized by an acute hypersensitivity reaction in the skin and mucous membranes with varying degrees of skin changes as a result. Described triggering causes of the disease include drugs, infections and various foods. The classification in dogs compared to humans is very unclear and there is a wide range of described clinical signs for the disease. The disease can therefore be difficult to distinguish from both common skin diseases such as pyoderma and more uncommon immunological diseases such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). Diagnosis is usually made with the help of histopathology in combination with clinical signs. The treatment is aimed at removing possible triggering causes and if these cannot be identified, initiate treatment with immunosuppressive drugs. ■

REFERENSER

- Ackermann A L, Frank L A, McEntee M F, May E R. Erytema multiforme associated with zonisamide in a dog. *Vet Dermatol*, 2015, 26, 391-e89.
- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J-C. Erytema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*, 1995, 131, 539-543.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations between clinical patterns and causes of erytema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 2002, 138, 1019-1024.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern R S, Shear N H, Naldi L, Roujeau J-C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erytema multiforme. *Arch Dermatol*, 1993, 129, 92-96.
- De Lucia M, Cabré M, Denti D, Mezzalana G, Rondena M, Furlanello T. Presumptive herpesvirus-associated erytema multiforme in a cat. *Vet Dermatol*, 2021, 32, 86-e16.
- Favrot C, Olivry T, Dunston S M, Degorce-Rubiales F, Guy J S. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erytema multiforme. *Vet Pathol*, 2000, 37, 647-649.
- High E J, Linder K E, Mamo L B, Levy B J, Herrmann I, Bizikova P. Rapid response of hyperkeratotic erytema multiforme to oclacitinib in two dogs. *Vet Dermatol*, 2020, 31, 330-e86.
- Hinn A C, Olivry T, Luther P B, Cannon A G, Yager J A. Erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure, and histopathological correlations. *J Vet Allergy Clin Immunol*, 1998, 6, 13-20.
- Itoh T, Nibe K, Kojimoto A, Mikawa M, Mikawa K, Uchida K, Shii H. Erytema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *J Vet Med Sci*, 2006, 68, 869-871.
- Lee Gross T, Ihrke P J, Walder E J, Affolter V K. *Interface diseases of the dermal-epidermal junction. I: Skin diseases of the dog and cat*, 2nd ed, Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, 2005, 65-68.
- Medleau L, Shanley K J, Goldschmidt M H. Trimethoprim-sulfonamide-associated drug eruptions in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1990, 26, 305-311.
- Miller W H, Griffin C E, Campbell K L. *Autoimmune and immune-mediated dermatoses. I: Muller & Kirk's small animal dermatology*, 7th ed, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2012, 432-491.
- Miller W H, Griffin C E, Campbell K L. *Diagnostic Methods. I: Muller & Kirk's small animal dermatology*, 7th ed, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2012, 69.
- Miller W H, Griffin C E, Campbell K L. *Structure and function of the skin. I: Muller & Kirk's small animal dermatology*, 7th ed, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2012, 1-36.
- Nemec A, Zavadovskaya R, Affolter V K, Verstraete F J M. Erytema multiforme and epitheliotropic T-cell lymphoma in the oral cavity of dogs: 1989 to 2009. *J Small Anim Pract*, 2012, 53, 445-452.
- Noli C, Koeman J P, Willems T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulfonamide combinations in dogs and cats. *Vet Q*, 1995, 17, 123-128.
- Noli C, von Tscherner C, Suter M M. Apoptosis in selected skin diseases. *Vet Dermatol*, 1998, 9, 221-229.
- Prost C. A case of exfoliative erytema multiforme associated with herpes virus 1 infection in a european cat. *Vet Dermatol*, 2004, 15 (suppl. 1), 51.
- Ramos S J, Beale V M, Langohr I M, Woodward M C. Erytema multiforme major in a dog treated with intravenous human immunoglobulin and immunosuppressive therapy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2020, 56, 133-138.
- Scott D W, Miller W H Jr. Erytema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-96). *Vet Dermatol*, 1999, 10, 297-309.
- Tanaka N, Kanei T, Iwata M, Kawabe M, Kamishina H, Murakami M, Sakai H, Maeda S. Detection of granzyme B in CD3-positive cells infiltrated in lesional skin of a dog with erytema multiforme associated with zonisamide. *J Vet Med Sci*, 2021, 83, 1559-1562.
- Tepper L C, Spiegel I B, Davis G J. Diagnosis of erytema multiforme associated with thymoma in a dog and treated with thymectomy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2011, 47, e19-e25.
- Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M, Saliki J T, Johnson L P. Canine parvovirus-2b-associated erytema multiforme in a litter of english setter dogs. *J Vet Diagn Invest*, 2011, 23, 576-580.