

Lúpus eritematoso sistêmico associado a manifestações neurológicas em cadela da raça Border Collie

Systemic Lupus Erythematosus Associated with Neurological Manifestations in a Border Collie Bitch

Isabel Rodrigues Rosado¹, Julia Perinotto Picelli¹, Juliana Gonzaga da Silva¹, Marina Cazarini Madeira¹, Taís Teixeira Zambarda² & Endrigo Gabellini Leonel Alves¹

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an immune-mediated and multisystemic disorder which etiology is believed to be multifactorial. Its clinical signs vary accordingly to affected organs, cutaneous lesions being the most frequently observed. There are few reports of SLE in dogs with neurological manifestations. Therefore, the aim of this report is to describe a case of SLE in a dog with indicative signs of nervous system involvement.

Case: A 6-year-old Border Collie bitch was referred to the Veterinary Hospital (HVU) of the University of Uberaba (UNIUBE) with a history of cluster seizures, inappetence and urinary incontinence. Erythema and flaking of nasal plan were noted on physical examination, and splenomegaly on abdominal palpation. Thrombocytopenia and slightly increased ALT were found on blood tests. Ehrlichiosis was suspected and doxycycline was prescribed along with phenobarbital for the control of seizures. In the follow-up visit, the dog was still presenting urinary incontinence, thrombocytopenia and splenomegaly. Also, an ulcer on the nasal mucocutaneous junction was observed. The patient went through a neurological examination which indicated thalamocortical lesion. Cerebrospinal fluid samples were obtained for cytology, culture and canine distemper test, and serology tests for leishmaniasis, toxoplasmosis and neosporosis were done. No alterations were found in these exams. The histopathology of the nasal lesion was proceeded and showed results consistent with lupus erythematosus. It was prescribed a 15-day course of prednisolone at immunosuppressive dose. The patient showed clinical improvement with this treatment. Azathioprine was started along with gradual removal of prednisolone. After twenty days of discontinuation of this drug, the dog presented epileptic seizures, urinary incontinence, thrombocytopenia, increased ALT and worsened nasal lesion. Prednisolone at immunosuppressive dose was reintroduced and the dose of phenobarbital, increased. One week past this, the patient showed inappetence and an extensive hematoma in the thoracic region. Lab exams confirmed drug-induced acute pancreatitis. All medications were interrupted, the patient was hospitalized, and treatment for pancreatitis was initiated, but the dog passed away.

Discussion: For involving multiple body systems and for presenting varied clinical signs, diagnosing SLE can be challenging in clinical routine. The dog from this report was a Border Collie; this breed is considered to be predisposed to this disease. The animal had a history of being exposed to solar radiation for a large part of the day, had dyspigmentation of nasal plan and had no application of sunscreen, predisposing the occurrence of SLE. Neurological signs are uncommon in SLE, but the seizures and the urinary incontinence were the main reasons for the dog's guardian to look for medical assistance. The suspicion for SLE was raised due to cutaneous manifestations and persistent thrombocytopenia along with splenomegaly. Histopathological findings are essential for diagnosing SLE, as well as antinuclear antibody tests. Nonetheless, due to financial limitations, this last test was not performed. Azathioprine is an immunomodulating drug largely used along with glucocorticoids when treating SLE; however, this medication is prone to induce side effects as the ones presented by the dog from this report. Therefore, it is concluded that SLE should be considered as a differential diagnosis in patients showing cutaneous, hematological, systemic and neurological manifestations, considering the variety of signs caused by this disorder.

Keywords: seizures, dog, immune-mediated encephalopathy.

Descritores: crises epilépticas, cão, encefalopatia imunomediada.

DOI: 10.22456/1679-9216.108696

Received: 26 January 2021

Accepted: 13 June 2021

Published: 19 July 2021

¹Programa de Pós-graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos (PPGSPAT), Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil.
²M.V., Hospital Veterinário de Uberaba, Uberaba. CORRESPONDENCE: M.C. Madeira [marinacazarinimadeira@gmail.com] & I.R. Rosado [isabel.rosado@uniube.br]. PPGSPAT - UNIUBE. Sala 2D04, Bloco D. Av. Nenê Sabino n. 1801. CEP 38055-500 Uberaba, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um distúrbio imunomediado e multissistêmico, cuja etiologia acredita-se ser multifatorial, relacionada a fatores genéticos, infecções virais, distúrbios imunológicos, exposição à radiação ultravioleta, desequilíbrio hormonal e reações medicamentosas [9,10].

A fisiopatologia envolve a apresentação de autoantígenos nucleares, resultando em uma resposta autoimune com aumento na produção de imunoglobulinas, na atividade de linfócitos B e na deposição de imunocomplexos em membranas basais dos vasos sanguíneos de diversos órgãos [2,5].

Os sinais clínicos variam de acordo com os órgãos acometidos, sendo as lesões cutâneas frequentemente encontradas. Despigmentação, eritema, descamação e úlceras em junções mucocutâneas são geralmente observadas na região nasal [6-8,10,13]. As manifestações sistêmicas incluem febre, letargia, anorexia, poliartrite e alterações neurológicas, que ocorrem em apenas 1,3 % dos casos [2,5,6].

O diagnóstico baseia-se na anamnese, sinais clínicos e em exames como hemograma, bioquímica sérica, urinálise, histopatologia e pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) [2].

O tratamento consiste na administração de glicocorticóides em doses imunossupressoras até a melhora clínica, seguida por redução gradativa até a menor dose capaz de manter a doença em remissão [2,5]. O prognóstico depende do envolvimento orgânico e da gravidade das anormalidades hematológicas [9].

Existem poucos relatos de LES em cães com manifestações neurológicas. Portanto, este trabalho tem como objetivo relatar um caso de LES em uma cadela com sinais clínicos indicativos de envolvimento de sistema nervoso.

CASO

Uma cadela, Border Collie, de 6 anos de idade, com 21,4 kg, foi atendida no Hospital Veterinário de Uberaba (HVU) com queixa de ter apresentado duas crises epiléticas generalizadas e agrupadas. O tutor relatou que o animal apresentava descamação do plano nasal há aproximadamente 6 meses, inapetência e incontinência urinária há 15 dias. Além disso, havia histórico de infestação por carrapatos e protocolo de imunização incompleto.

As alterações encontradas no exame físico geral foram eritema e descamação em plano nasal e esplenomegalia. Inicialmente suspeitou-se de erliquiose e foram coletados exames de hemograma e bioquímica sérica. Os resultados encontrados foram trombocitopenia $121.000/\text{mm}^3$ (referência $180.000-400.000/\text{m}^3$), aumento discreto em alanina aminotransferase (ALT) 114 U/L (referência 10-88 U/L) e a creatinina estava dentro dos valores fisiológicos para a espécie. Foi prescrito doxiciclina¹ [10 mg/kg/SID por 21 dias consecutivos] e fenobarbital² [3,5 mg/kg/BID].

O cão foi atendido pelo serviço de neurologia aproximadamente 20 dias após o início do tratamento. Na ocasião, o tutor relatou que o animal não tivera mais crises, estava se alimentando bem, mas continuava com incontinência urinária. No exame físico geral visualizou-se eritema, descamação e úlceras em junção mucocutânea na região nasal (Figura 1), e à palpação abdominal foi possível detectar que o animal continuava apresentando esplenomegalia.

No exame neurológico observou-se déficit de propriocepção consciente em membro pélvico esquerdo e de sensibilidade em septo nasal do lado direito, caracterizando localização de lesão em região talamocortical. Suspeitou-se, então, de encefalite por

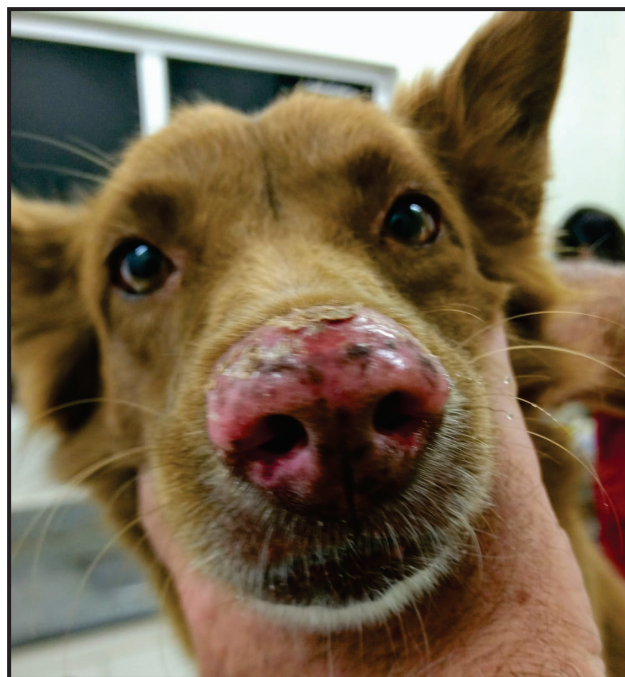


Figura 1. Imagens fotográficas de uma cadela Border Collie de 6 anos de idade, atendida com queixa de crises epiléticas generalizadas, incontinência urinária e lesões cutâneas. Observar eritema, descamação e úlceras em junção mucocutânea na região nasal que levaram à suspeita de lúpus eritematoso sistêmico.

cinomose, leishmaniose, toxoplasmose ou neosporose; de neoplasia encefálica ou de lúpus eritematoso sistêmico. Foi coletado novo hemograma, no qual se pode observar persistência de trombocitopenia $148.000/\text{mm}^3$ (referência $180.000-400.000/\text{mm}^3$). Foram dosados uréia, creatinina, ALT, fosfatase alcalina (FA), glicose, colesterol total, proteína total e frações, e foi realizada a urinálise, todos com resultados dentro dos valores de normalidade. Realizou-se radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal para pesquisa de neoplasias, mas a única alteração encontrada foi esplenomegalia. O líquido céfalorraquidiano (LCR) foi coletado e a amostra testada para cinomose (teste imunocromatográfico)³, e submetida à cultura e à análise citológica. Não foram encontradas alterações nesses exames. Realizou-se sorologia para toxoplasmose, neosporose e leishmaniose, todas com resultados negativos.

Foram realizados biópsia e exame histopatológico da região do plano nasal, no qual foi observada dermatite linfoplasmocitária liquenóide associada à apoptose de queratinócitos e degeneração basal, quadro dermatológico de característica imunomediada compatível com lúpus eritematoso. Solicitou-se exame de ANA, porém o mesmo não foi autorizado pelo tutor.

Prescreveu-se omeprazol⁴ [1 mg/kg/SID/VO] e prednisolona⁴ [1,7 mg/kg/BID/VO] durante 15 dias. Após esse período, foi reduzida a dose de prednisolona [1 mg/kg/BID] e introduzida a azatioprina⁵ [2 mg/kg/SID/VO] por 7 dias e posteriormente reduzida [para 1 mg/kg/SID por 15 dias]. Foi indicado o uso de ciclosporina⁶, em substituição à referida azatioprina⁵, porém devido às restrições impostas pelo tutor, optou-se pelo uso deste último.

No retorno, o tutor relatou que o animal não apresentava mais crises epiléticas e incontinência urinária. Apresentava também uma redução no eritema, descamação e ulceração na junção mucocutânea da região nasal (Figura 2), redução da esplenomegalia e resolução da trombocitopenia. Procedeu-se à redução gradativa da prednisolona até a retirada e manteve-se apenas a azatioprina⁵ [0,5 mg/kg/SID/VO]. Após 20 dias, o animal retornou com histórico de ter apresentado quatro crises agrupadas, piora da lesão em plano nasal e retorno da incontinência urinária. Foram coletados novos exames de sangue, em que ureia, creatinina, colesterol total, glicemia, proteínas totais e frações encontravam-se dentro dos valores fisiológicos, assim como urinálise e relação proteína/creatinina urinária.

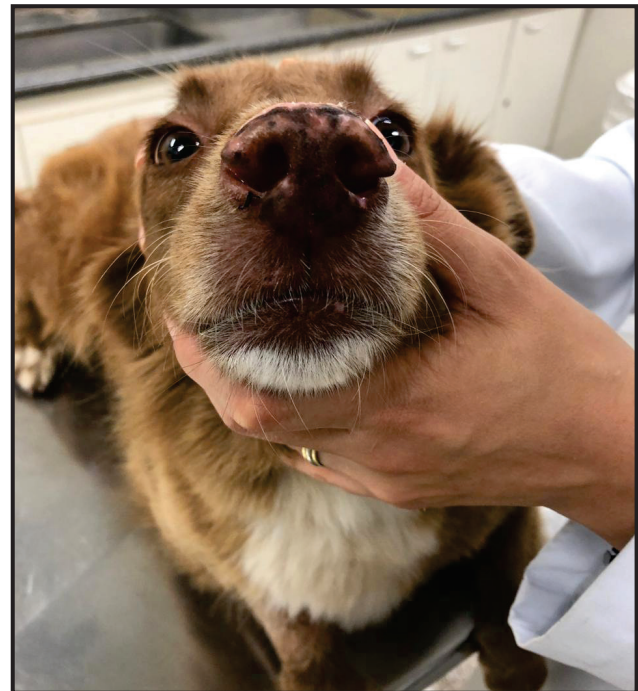


Figura 2. Imagens fotográficas de uma cadela Border Collie de 6 anos de idade após 30 dias de tratamento com imunossuppressores para controle de lúpus eritematoso sistêmico. Observar melhora nas lesões nasais como eritema, descamação e úlceras em junção mucocutânea.

Havia trombocitopenia $113.800/\text{mm}^3$, aumento de ALT 124 U/L (referência 10-88 U/L) e FA 502 U/L (referência 20-150 U/L) e a concentração sérica de fenobarbital foi de 17 mcg/dL. A dose de fenobarbital² foi aumentada [4,5 mg/kg/BID/VO] e prescreveu-se novamente prednisolona [1 mg/kg/BID/VO] e azatioprina⁵ [2 mg/kg/SID/VO].

O animal retornou uma semana depois, pois estava inapetente e o tutor observou aumento de volume em região de tórax, o que se tratava de um hematoma extenso. Suspeitou-se de hepatotoxicidade e pancreatite devido ao uso das medicações. Sendo assim, o fenobarbital² e a azatioprina⁵ foram retirados e o animal foi encaminhado para internação. Foram coletados novos exames e observou-se aumento de ALT 472 U/L (referência 10-88 U/L) e FA 2282 U/L (referência 20-150 U/L), redução de colesterol 64 mg/dL (referência 125-270 mg/dL), e de proteína total 5 mg/dL e albumina 2,5 mg/dL. Observou-se aumento no tempo de protrombina 120 s (referência 7-10 s) e no tempo de tromboplastina parcial ativada 35,8 (referência 14-18 s), aumento do fibrinogênio 600 mg/dL (referência 125-300 mg/dL) e o teste SNAP (SNAP cPL[®])⁷ para avaliação de lipase imunorreativa canina teve resultado anormal. O animal recebeu fluidoterapia com ringer simples⁸ (50 mL/kg/dia), levetiracetam⁹

[20 mg/kg/TID/VO], omeprazol⁴ [0,7 mg/kg/SID/IV] e enrofloxacin¹⁰ [5 mg/kg/BID/SC], e estava aguardando para receber transfusão de plasma, mas veio a óbito.

DISCUSSÃO

A cadela deste relato era da raça Border collie, possuía histórico de passar grande parte do dia exposta à radiação solar, apresentava o plano nasal despigmentado e não fazia uso de protetor solar nesta região, predispondo a ocorrência de LES [2,7]. As raças Collies são consideradas predispostas a apresentarem essa enfermidade e a exposição aos raios solares pode agravar o quadro da doença em até 50% dos casos [9]. Por outro lado, existem relatos de casos desta doença associados a doenças infecciosas e ao uso de fármacos [2]. Estes fatores não foram observados no presente caso, tendo em vista que os resultados dos testes para cinomose, leishmaniose, toxoplasmose, neosporose e a cultura do LCR tiveram resultados negativos, além da paciente não fazer uso de medicações quando surgiram os primeiros sinais clínicos da doença.

Por envolver múltiplos sistemas orgânicos e apresentar uma ampla gama de sinais clínicos, o LES é considerado um “grande imitador” de muitas doenças, o que torna seu diagnóstico um desafio [2]. A suspeita de LES foi levantada no presente caso devido às manifestações cutâneas observadas, caracterizadas por eritema e descamação em plano nasal, e úlceras em junção mucocutânea; mas também, pela trombocitopenia persistente acompanhada de esplenomegalia. Estas manifestações dermatológicas já foram bem descritas anteriormente por diversos autores [8,10,12]. A esplenomegalia ocorre com certa frequência (49,3%) em pacientes com LES [2,6,8,9]. Entretanto, o que levou o tutor, no presente caso, a procurar atendimento veterinário, foram as crises epiléticas e a incontinência urinária apresentadas pelo cão. Alterações neurológicas são pouco frequentes no LES [8]. Crises epiléticas ocorrem em aproximadamente 15% dos pacientes humanos, sendo o tipo generalizado o mais frequente, e geralmente surgem no início da doença. Foram descritas, também, neurite óptica, mielite e acidentes vasculares encefálicos, mas não são encontrados relatos de incontinência urinária nestes pacientes [14].

As alterações encontradas no hemograma e bioquímica sérica do cão deste relato foram trombocitopenia, aumento de ALT e FA, o que corrobora com alguns autores que relatam, além destas alterações, anemia (regenerativa ou não), leucopenia, azotemia,

hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento de creatina quinase (CK) e aspartato-aminotransferase (AST) [2,5,6]. Em humanos, um terço dos pacientes apresentam trombocitopenia [14]. O resultado da urinalise e da relação proteína/creatinina urinária deste paciente encontrava-se dentro da normalidade, apesar de serem considerados achados comuns a proteinúria e o aumento desta relação em pacientes com LES [2,5,12].

A única alteração encontrada na ultrassonografia abdominal do paciente foi esplenomegalia. Relatos afirmam que, além deste achado, em casos de LES, este exame de imagem pode revelar hepatomegalia, aumento de linfonodos mesentéricos e efusão peritoneal [2,5].

Assim como foi para este caso, os achados histopatológicos são fundamentais para conclusão diagnóstica e podem incluir marcante degeneração hidrópica (81%), queratinócitos apoptóticos (94%), infiltrado de plasmócitos e de células mononucleares, depósito exagerado de mucopolissacarídeos na derme, dermatite de interface do tipo liquenóide, hidrópica ou ambas, e incontinência pigmentar (87,5%) [9]. No presente caso, o tutor não autorizou a realização do exame para pesquisa de ANA. A titulação sorológica igual ou maior que 1:256 é bastante comum em cães com LES, e a gravidade da doença tem relação positiva com a titulação. A presença de ANA pode ser detectada em 61 a 74% dos cães acometidos [2]. Porém, quando este teste é inconclusivo, deve-se realizar o teste de anti-histonas [8].

Na análise de LCR do paciente deste relato não foram observadas alterações citológicas e não houve crescimento de microrganismos em cultura, o que auxiliou na exclusão de diagnósticos diferenciais, como doenças infecciosas e inflamatórias.

Em pacientes humanos, quatro de 11 critérios devem ser observados para confirmar o diagnóstico de LES, os quais variam desde a fotossensibilidade até a positividade para ANA. Contudo, nos cães devem ser observados um ou dois dos seguintes distúrbios: citopenia em sangue periférico, oligoartrite ou poliartrite, glomerulonefrite, sinais focais ou multifocais de acometimento do SNC, dermatite, polimiosite, miastenia grave ou vasculite e positividade na pesquisa de ANA [8]. Pode-se também observar anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia imunomediadas, assim como sinais discretos de manifestações de alteração de SNC, ulcerações orais, linfadenopatia, esplenomegalia,

pericardite e pleurite [5]. Tendo em vista esta variedade de critérios e tendo a paciente do presente caso apresentado trombocitopenia, esplenomegalia, manifestações neurológicas e cutâneas, a mesma foi considerada positiva para LES.

Devido ao quadro neurológico apresentado pela paciente deste relato, foi prescrito o fenobarbital, anticonvulsivante considerado como primeira opção para tratamento de crises epiléticas em pequenos animais. Devido a sua eficácia e baixo custo, é recomendado como monoterapia, uma vez que reduz a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e o risco de interações farmacológicas. Contudo, seu uso crônico pode causar hepatotoxicidade, sendo necessário o acompanhamento periódico da função hepática. No presente caso, após um período, foi constatado, por meio de exames laboratoriais, alterações em enzimas e função hepática; por isso, substituiu-se o fenobarbital pelo levetiracetam. Este último fármaco tem ligação baixa às proteínas plasmáticas e metabolismo não indutor de enzimas hepáticas [3].

O tratamento do LES é baseado principalmente em doses altas de glicocorticoide, que constituem a primeira linha de tratamento da maioria das doenças autoimunes. Ainda não é conhecido inteiramente o mecanismo molecular dos glicocorticoides, mas sabe-se que seu modo de ação é multifatorial e que os mesmos bloqueiam a imunidade mediada por linfócitos. Os efeitos adversos dessa terapia a longo prazo podem compreender o aparecimento de hemorragias ou perfurações gástricas, diabetes mellitus, pancreatite, doenças renais, insuficiência adrenal iatrogênica e hiperadrenocorticismo iatrogênico [1].

Após 15 dias, com o intuito de reduzir a dose do corticóide, foi associada a azatioprina. Esta estratégia tem como base terapêutica manter a imunossupressão necessária para a manutenção do paciente com o mínimo de efeitos colaterais sistêmicos possíveis, como descrito por diversos autores [2,5]. A azatioprina é um agente imunomodulador bastante utilizado em associação aos glicocorticóides no tratamento de doenças autoimunes. Este fármaco bloqueia a síntese de purina, substância constituinte do DNA, diminuindo a produção de DNA, refletindo em uma diminuição da transcrição de RNA. Esse efeito é mais importante nos

linfócitos T do que em linfócitos B, ou seja, inibe a imunidade celular e humoral e a fase efetora da resposta imune. A terapia com azatioprina inclui efeitos adversos como alterações hematológicas, gastrointestinais, hepáticas e pancreáticas [4], como apresentado pelo paciente neste caso. Devido a estes efeitos adversos supracitados, o uso da ciclosporina atualmente tem sido preconizado nestes casos, pois apresenta efeitos colaterais menos frequentes; porém, devido às restrições impostas pelo tutor, foi utilizada a azatioprina.

A paciente veio a óbito com piora do quadro clínico durante a internação, apesar do tratamento realizado. Suspeita-se que tenha decorrido de complicações de uma pancreatite, pois sabe-se que esta é um dos efeitos colaterais causados pelo uso de glicocorticoides e azatioprina em cães [11]. O prognóstico para LES é variável, pois depende do envolvimento orgânico e da magnitude do estado hematológico [7,9]. No presente caso, a paciente apresentava alterações decorrentes de LES que foram se agravando com o passar do tempo, por esse motivo foi necessário manter as medicações imunossupressoras.

O presente relato mostra que o LES deve ser incluído nos diagnósticos diferenciais em casos de pacientes com sintomas neurológicos e que apresentem manifestações cutâneas, hematológicas e sistêmicas, tendo em vista a variedade de sinais clínicos que a doença pode ocasionar. Recomenda-se maiores estudos referentes ao acometimento do sistema nervoso causado pelo LES em cães.

MANUFACTURERS

¹Ouro Fino Saúde Animal Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

²Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

³Alere S.A. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Agener União Distribuidora De Medicamentos Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

⁵Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁶Virbac do Brasil Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁷IDEXX Brasil Laboratórios Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁸Equiplex Indústria Farmaceutica Ltda. Aparecida de Goiânia, GO, Brazil.

⁹UCB Biopharma Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

¹⁰Bayer S.A. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Almawi W.Y. & Melemedjian O.K. 2002.** Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor. *Journal of Leukocyte Biology*. 71(1): 9-15.
- 2 **Berendt A. & Cerundolo R. 2005.** Systemic Lupus Erythematosus. *Standards of Care: Emergency and Critical Care Medicine*. 7(11): 7-12.
- 3 **Bhatti S.F., De Risio L., Muñana K., Penderis J., Stein V.M., Tipold A., Berendt M., Farquhar R.G., Fischer A., Long S., Löscher W., Mandigers P.J.J., Matiassek K., Pakozdy A., Patterson E.E., Platt S., Podell M., Potschka H., Rusbridge C. & Volk H.A. 2015.** International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*. 11: 176.
- 4 **Bressan A.L., Silva R.S.D., Fontenelle E. & Gripp A.C. 2010.** Immunosuppressive agents in Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 85(1): 9-22.
- 5 **Brklja i M., Kajin F., Torti M., Jovi I., Kiš I., Šmit I., Crnogaj M. & Matijatko V. 2017.** Systemic lupus erythematosus: Diagnostic and treatment challenges. *Veterinarski Glasnik*. 71(2): 134-140.
- 6 **Fournel C., Chabanne L., Caux C., Faure J.R., Rigal D., Magnol J.P. & Monier J.C. 1992.** Canine systemic lupus erythematosus. I: a study of 75 cases. *Lupus*. 1(3): 133-139.
- 7 **Geronymo V.V., Tofanin A., de Almeida R.M.A. & Barros A.R. 2005.** Ocorrência de Lupus Eritematoso em cães atendidos no Hospital Veterinário do Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL), no período de 1999 a 2003. *Boletim de Medicina Veterinária*. 1(1): 63-71.
- 8 **Krüger R.M., França R.T., Amaral A.S. & Schossler J.E.W. 2013.** Polyarthritis due to systemic lupus erythematosus in a dog. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 65(2): 393-396.
- 9 **Larsson C.E. & Otsuka M. 2000.** Lúpus eritematoso discóide-LED: Revisão e casuística em serviço especializado da Capital de São Paulo. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. 3(1): 29-36.
- 10 **Lecaros-Cornejo C., Lecaros-Cornejo C. & Díaz S. 2015.** Lupus eritematoso cutâneo canino: algunas consideraciones acerca de la cercanía humana con los animales. *Revista Médica de Chile*. 143(3): 405-407.
- 11 **Mansfield C. 2020.** Pancreatitis in the Dog. In: Bruyette D. (Ed). *Clinical Small Animal Internal Medicine*. Hoboken: John Wiley & Sons, pp.591-600.
- 12 **Olivry T. & Linder K.E. 2013.** Bilaterally symmetrical alopecia with reticulated hyperpigmentation: a manifestation of cutaneous lupus erythematosus in a dog with systemic lupus erythematosus. *Veterinary Pathology*. 50(4): 682-685.
- 13 **Olivry T., Rossi M.A., Banovic F. & Linder KE. 2015.** Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases). *Veterinary Dermatology*. 26(4): 256-e55.
- 14 **Rothfield N., Sontheimer R.D. & Bernstein M. 2006.** Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clinics in Dermatology*. 24(5): 348-362.