

Eritema multiforme e suas características clínico-patológicas em um equino no Brasil

Erythema Multiforme and its Clinicopathological Features in a Horse in Brazil

Pollyana Rennó Campos Braga, Lissandro Gonçalves Conceição, Fabricia Hallack Loures, Roberta Martins Basso, José Paes de Oliveira Filho & Alexandre Secorun Borges

ABSTRACT

Background: Erythema multiforme (EM) is an immune-mediated skin disease which may manifest as cutaneous or mucocutaneous lesions. It is uncommon in horses. EM lesions have a symmetrical bilateral distribution; they are usually urticarial, necrotizing, and, less commonly, ulcerative. In equines, the trigger is usually unknown, and cases are often classified as idiopathic. Diagnosis is based on a thorough history and physical and histopathological examination of lesions. According to the clinical presentation and histopathological characteristics of the cutaneous lesions, this case is the first report to describe diagnosis and treatment of a horse with EM in Brazil.

Case: A Quarter Horse filly was followed clinically for 12 months after sudden onset of skin lesions at 18 months of age. The initial lesions were non-alopecic papules with a symmetrical bilateral distribution. Six months after onset, the skin lesions maintained the original distribution pattern; however, they had progressed to papules and plaques with varying annular, arciform, serpiginous, targetoid, or alopecic appearance. At 8 months, the same distribution pattern and appearance remained, but the lesions had become more severe and extensive, with involvement of the labial commissures and perineal region, without any erosions/ulcerations, scaling/crusting, pain, or pruritus. At 12 months, new nodular lesions were found on the medial and lateral surfaces of the hind limbs, neck, bilateral trunk, and root of the tail. The lesions were firm, non-pruritic, and non-tender on palpation. Swabs were obtained from the papular lesions. Skin specimens were also obtained with a 6-mm punch and via incisional biopsy and histological sections were made. Bacterial and fungal cultures were negative. Appropriate stains did not identify fungal structures, were negative for acid-fast bacilli, and did not reveal any metachromatic granules in the sampled cell population. The histopathological findings were characteristic of immune-mediated disease, with a vacuolar interface dermatitis affecting the hair follicles more than the epidermis, necrotic keratinocytes, lymphocyte satellitosis, leukocytoclastic mixed vasculitis of the mid-dermis and deep dermis, and variable granulation tissue, consistent with erythema multiforme and leukocytoclastic vasculitis. Immunosuppressive therapy with corticosteroids and oral supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids and vitamin E were prescribed. After institution of therapy, no new lesions developed, the existing lesions remained stable (though permanent), and hair regrew in the previously alopecic areas. All physiological parameters remained normal throughout the follow-up period.

Discussion: Erythema multiforme is rarely reported in horses. According to our literature review, this is the first description of EM in horses in Brazil. EM should be included in the differential diagnosis of horses that present with plaques in a diverse, geographic distribution and a negative initial dermatological screening examination. Further clinical investigation is warranted, with special attention to potential antigenic triggers. A thorough drug and dietary history and close attention to comorbidities are essential, as the suppression of potential culprit factors has important prognostic value and contributes to the elucidation of EM triggers.

Keywords: erythema multiforme, equine, horse, skin disease.

Descritores: eritema multiforme, equino, cavalo, doença dermatológica.

DOI: 10.22456/1679-9216.111736

Received: 20 February 2021

Accepted: 10 May 2021

Published: 7 July 2021

Department of Veterinary Clinical Science, School of Veterinary Medicine and Animal Science (FMVZ), São Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil. CORRESPONDENCE: P.R.C. Braga [pollyrcb@yahoo.com.br]. Department of Veterinary Clinical Science, School of Veterinary Medicine and Animal Science - UNESP. Rua Prof. Doutor Walter Mauricio Correa s/n. CEP 18618-681 Botucatu, SP, Brazil.

INTRODUÇÃO

O eritema multiforme é uma dermatopatia incomum de caráter agudo em cães, gatos, equinos e humanos [5,16,18,24,28,29]. Nestas espécies, o EM afeta a pele, as membranas mucosas ou ambas, com padrão de apresentação urticariforme, maculopapular ou vesiculobolhosa multifocal/generalizada [3,5,16,25,26,29]. De patogenia incerta [1,5,17,26,28,29,35], mas também ligada a reações de hipersensibilidade mediada por células, hospedeiro-específica direcionada a diferentes antígenos [5,15,21,29]. Em equinos, o EM não tem predisposição por raça, idade ou sexo [28] e, embora possa ser idiopática, a administração de fármacos (e.g., sulfas com trimetoprim, vacina contra rinopneumonia), doenças sistêmicas e neoplasias [16,22,24,26,28,35] são apontadas como possíveis gatilhos antigênicos. Acredita-se que a administração de fármacos seja o agente precipitador mais importante nos equinos [22, 35], e o componente alimentar é descrito como sendo um fator precipitante do EM na espécie canina [12]. Processos infecciosos podem desencadear o EM, sendo a dermatite por *Staphylococcus* spp. importante em cães [28,29] e infecções por *Mycoplasma* spp. e Herpesvírus em seres humanos [5,6,18]. Assim como nos homens, o EM já foi associado ao Herpervírus em equinos [10].

Desde a sua primeira descrição em equinos em 1984 [31], poucos casos da doença foram relatados nessa espécie [2,10,15,16,19,22,25,27,28,32,35]. Uma vez que não foram encontrados na literatura compilada descrições do EM em equinos no Brasil e pelo reduzido número de casos descritos mundialmente, este relato tem como objetivo apresentar e discutir um caso de eritema multiforme.

CASO

Equino, fêmea, da raça Quarto de Milha foi acompanhado clinicamente durante 12 meses devido a lesões cutâneas que apareceram repentinamente aos 18 meses de idade. Este equino era mantido em piquete de capim Aruana com mais sete animais da mesma faixa etária e clinicamente saudáveis. Recebia ração comercial adicionando silagem de milho, sal mineral para equinos, mas sem suplementação proteica ou vitamínico mineral; a água fornecida era proveniente de açude. Dois meses antes do início dos sinais clínicos, o animal recebeu vacinação anual contra raiva, tétano, influenza, herpesvírus, encefalomielite e terapia

anti-helmíntica semestral com mebendazol e triclorfon. Não havia histórico de doenças dermatológicas ou sistêmicas anteriores, bem como, tratamentos com antimicrobianos.

As lesões dermatológicas iniciais foram descritas como pápulas não alopecicas, com distribuição simétrica bilateral, localizadas na cabeça, pescoço, paleta, dorso, costado, flanco, ventre, garupa, nádega, face interna e externa dos membros pélvicos e região inguinal. Com seis meses de evolução, as lesões cutâneas mantinham distribuição bilateral e simétrica, porém, exibindo pápulas e placas com configurações anulares, arciformes e serpiginosas, algumas em alvo ou alopecicas (Figura 1A). Concomitantemente, foi constatada úlcera de córnea superficial, conjuntivite, hifema e uveíte do globo ocular direito para qual foi instituído tratamento. A lesão ocular regrediu, porém, a opacidade corneana se manteve. Com 8 meses de evolução clínica, as lesões dermatológicas exibiam o mesmo padrão de distribuição e configurações, porém mais severas e extensas, também com acometimento das comissuras labiais e região perineal, mas sem erodoulerações, escamocrostas, dor ou prurido. Com doze meses de evolução clínica novas lesões nodulares nas faces interna e externa dos membros pélvicos, pescoço, tronco bilateral e região da base da cauda foram verificadas (Figura 1B e 1C). As lesões dermatológicas continuavam com consistência firme, sem prurido e sem dor ao toque. Biópsias de pele foram colhidas com “punch” 6 mm das regiões de transição das lesões dos membros pélvicos e via biópsia incisional total de pápula presente no pescoço do animal. Foram confeccionadas lâminas dos cortes histológicos utilizando-se as colorações H&E (Hematoxilina¹-Eosina²), PAS³ (coloração ácido periódico + reativo de Schiff), GMS⁴ (coloração de metenamina de prata de Grocott-Gomori), coloração de Ziehl-Neelsen⁵ e Azul de Toluidina². Também foram colhidas “Swabs” das lesões papulosas e acondicionadas em meio Stuart e encaminhadas junto com material de biopsia ao laboratório de microbiologia. Amostras de sangue para hemograma e bioquímico foram colhidas e os exames realizados. Os exames de cultivo bacteriano e fúngico foram negativos. As colorações especiais de PAS e GMS não identificaram estruturas fúngicas, a coloração de Ziehl-Neelsen foi negativa para bacilos álcool-ácido resistentes e a de Azul de Toluidina não revelou granulação metacromática. Os achados histopatológicos exibiram características

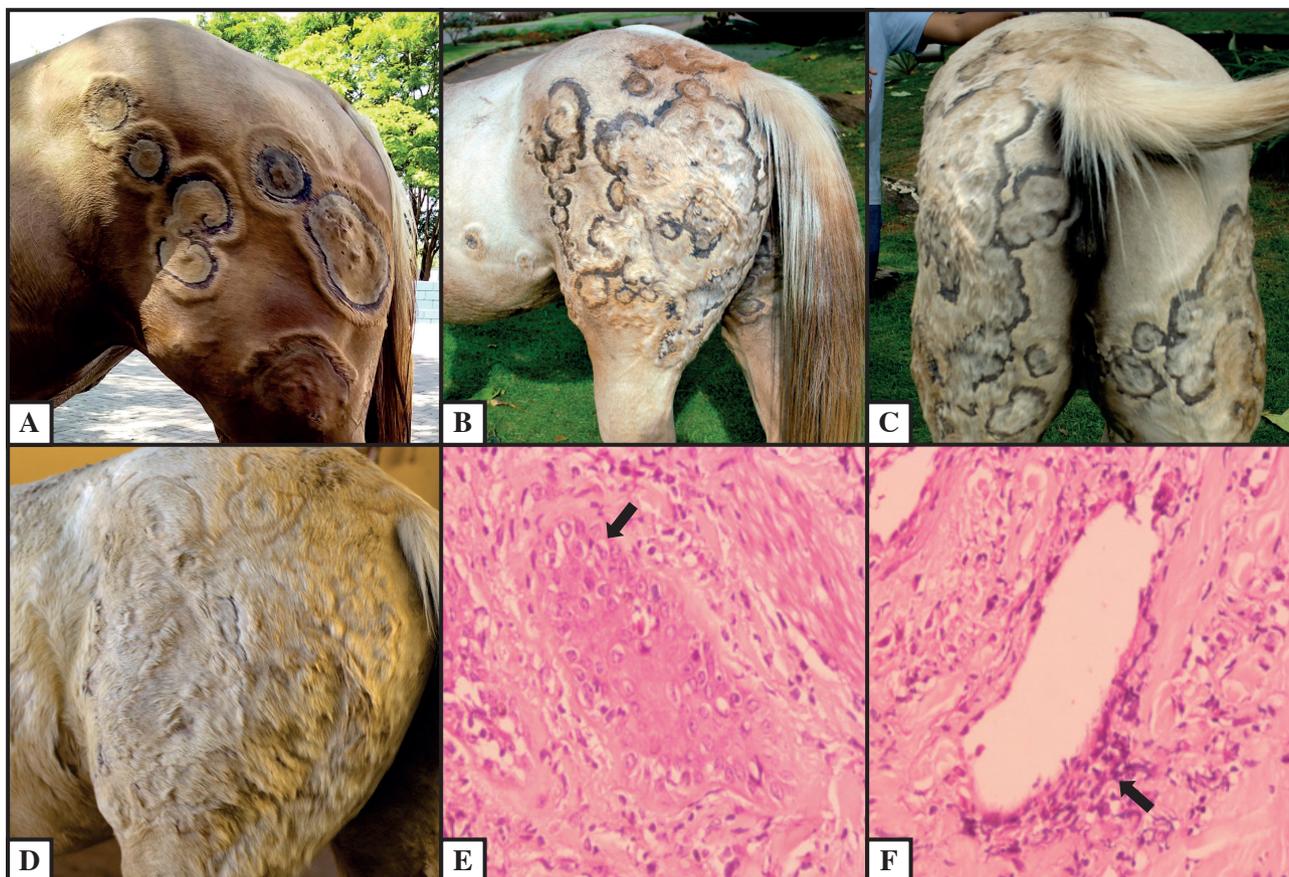


Figura 1. Evolução clínica de equino com eritema multiforme. A- Animal com 6 meses de evolução clínica, apresentando lesões dermatológicas com padrão de distribuição simétrico bilateral caracterizado por pápulas e placas com configurações anulares, arciformes, serpiginosas, em alvo, alopecias. B, C- Animal com 12 meses de evolução clínica apresentando lesões dermatológicas graves, alopecia e novos nódulos nas faces interna e externa dos membros posteriores, pescoço, tronco bilateral e região base da cauda. D- Animal após terapia imunossupressiva com corticóide, ausência de novas lesões, lesões pré-existentis estáveis e permanentes, repilamento dos locais previamente alopecias. E- Foliculite mural de interface hidrópica linfocitária. Segmento de folículo piloso exibindo vacuolização da capa basal e infiltrado linfocitário na bainha externa radicular e necrose queratinocítica com satelitose linfocitária (seta) [HE; 400x]. F- Vasculite (venulite) mista leucocitoclástica. Vênula de médio calibre em derme reticular exibindo esmaecimento endotelial e infiltrado mural leucocitário misto (seta) com cariorexia e discreto depósito de debris fibrinóides [HE; 400x].

de doença autoimune/imunomediada com dermatite de interface hidrópica acometendo mais os folículos pilosos que a epiderme, com ocasional necrose ceratinocítica, satelitose linfocítica, presença de vasculite mista leucocitoclástica em vasos de pequeno e médio calibre da derme média e profunda (Figura 1E e 1F), além de variável tecido de granulação (reparo). No conjunto das alterações clinicopatológicas definiu-se o diagnóstico de eritema multiforme e vasculite leucocitoclástica, sendo instituída terapia imunossupressiva com prednisolona⁶ [2,5 mg/kg, v.o, SID, durante 10 dias / seguida por 5 administrações de 1 mg/kg, v.o, a cada 48 h / e mais 5 administrações de 0,5 mg/kg, v.o, a cada 48 h]. Suplementação⁷ oral de ômega-3, ômega-6 e vitamina E [Gama Power[®] 300 mL, v.o, SID, durante 30 dias] também foi realizada. Após o tratamento não ocorreu o aparecimento de novas lesões, as lesões pré-existentis permaneceram estáveis e permanentes,

entretanto com repilamento dos locais previamente alopecias (Figura 1D).

DISCUSSÃO

O eritema multiforme é raramente reportado em equinos, sendo também de ocorrência incomum em outras espécies como cães, gatos e seres humanos [5,24,28,29]. De acordo com a literatura compilada, este é o primeiro relato desta enfermidade em equino no Brasil.

O caso apresentou a manifestação clínica mais comumente descrita em equinos, caracterizada pelo início repentino de lesões anulares, maculopapulosas ou urticariformes bilaterais, mais ou menos simétricas com o envolvimento da face, pescoço, tronco e membros [2,7,8,26,28,29]. Assim como descrito na literatura, o equino apresentou lesões que variaram em tamanho, desde pápulas de 0,5 cm a placas de 10 cm de

diâmetro, com grande parte das lesões exibindo expansão periférica, com configurações anulares, arciformes, serpiginosas, policíclicas, “donut like” e que não se alteraram com a pressão digital [26,28]. Outras características observadas e que condizem com a doença nessa espécie são a ausência de escamas, exsudação, crostas, dor e prurido [19,26]. Dor e prurido somente podem ser vistos no EM equino, quando da ocorrência conjunta com outras dermatoses que são comumente associadas a lesões anulares como dermatofitose, dermatofilose, foliculite bacteriana, seborreia, sarcóide oculto e pênfigo foliáceo [7-9,16]. Em equinos, ocasionalmente as lesões são vesiculobolhosas e/ou ulcerativas, podendo afetar a pele, junções mucocutâneas, cavidade oral, ou uma combinação desses locais [14,26,30,33]. Dois cavalos foram descritos previamente possuindo lesões ulcerativas necrosantes e dolorosas [28]. Ademais, há o relato de um pônei com lesões erosivas e alopecias [35]. Apesar de não haver a padronização das apresentações clínicas do EM em equinos, assim como ocorre em outras espécies, o presente caso foi classificado como EM maior. Esta classificação deve-se ao fato do animal ter apresentado lesões dermatológicas extensas e multifocais, envolvimento de membrana mucosa ocular, junções mucocutâneas orais (comissura labial) e região perineal. A opacidade ocular permanente apresentada pelo caso, pode ocorrer em situações graves, onde cicatrizes podem permanecer em locais de prévia ulceração. Outras possíveis sequelas permanentes incluem cicatriz conjuntival, perfuração corneana e uveíte [16].

Não há descrição das alterações laboratoriais em equinos com EM porém, os principais achados laboratoriais em humanos com eritema multiforme são: leucocitose (60% dos casos), eosinofilia (20%), anemia (15%), leucopenia (10%), elevação das enzimas hepáticas (15%), hematuria e proteinúria (5%) [11,23]. No presente relato, o animal apresentou leucocitose e anemia, assim como o descrito em seres humanos, e aumento da dosagem de fibrinogênio, uma importante proteína de fase aguda marcadora de processos inflamatórios em equinos.

As alterações histopatológicas do EM em equinos são bem distintas, variando de acordo com a gravidade das lesões e incluem um padrão de dermatite de interface hidrópica e liquenóide associado à apoptose dos queratinócitos [9,20,32]. As alterações dérmicas incluem moderado a pronunciado infiltrado inflamatório perivascular a liquenóide principalmente

linfocitocitário [2,4]. Eosinófilos podem estar presentes, assim como pronunciado edema da derme superficial. Estas alterações podem ser acompanhadas de vasodilatação, edema endotelial e extravasamento de eritrócitos [2,9,13]. Os achados histopatológicos foram compatíveis com doença imunomediada incluindo a dermatite de interface hidrópica e vasculite mista eosinofílica. A dermatite de interface hidrópica com necrose individual ceratinocítica e satelitose linfocitária são compatíveis com quadro de EM. Chama atenção a insólita associação com vasculite que pode ter compartilhado do mesmo “drive” antigênico. Simultaneidade da ocorrência de EM com vasculite é ocasionalmente descrito na medicina humana [2,15,35].

O equino não apresentou histórico de administração de antimicrobianos, ou enfermidades que pudessem ser diretamente relacionadas ao início dos sinais dermatológicos. Do histórico investigado duas condições poderiam ser inferidas como desencadeadoras da síndrome: o reforço vacinal anual para rinopneumonite [28] e outras enfermidades, ou algum componente alimentar, que poderia estar presente na silagem ou ração. Ademais, como as reações adversas a fármacos podem ocorrer em dias ou meses após a sua administração [30], os anti-helmínticos não podem ser descartados como fatores precipitantes. No entanto, como a causa para o EM no presente relato, não pode ser definitivamente estabelecida, definiu-se como a forma idiopática, que é a mais frequentemente descrita na espécie equina.

A síndrome em equinos pode apresentar curso leve e regressão espontânea em um período de 1 a 3 meses. Caso o fator desencadeador seja identificado e corrigido, as lesões podem regredir em 3 semanas e, em casos de origem idiopática a remissão espontânea pode ocorrer em um período de 3 a 4 meses [16,19,27,28,32,35]. A terapia imunossupressora com glicocorticoides é questionável, podendo não apresentar benefício e, muitas vezes é desaconselhável, caso a causa de base não tenha sido determinada [29,34,35]. Porém, na ausência de contraindicações ao uso dos corticóides, pode-se administrar prednisolona em pacientes com lesões dolorosas, vesicobolhosas e necrosantes [24,28,34,35].

Embora a literatura informe sobre a possibilidade de ocorrência de remissão espontânea em equinos com EM [16,19,27,28,32,35], o caso relatado apresentou progressão do quadro clínico dermatológico,

que somente foi interrompido após o tratamento imunossupressivo, sendo este realizado após um período de 12 meses de evolução dos sinais clínicos. Após o tratamento não houve o surgimento de novas lesões dermatológicas e as áreas alopecicas exibiram crescimento de pelos. No entanto, o animal apresentou sequelas com lesões proliferativas fibrosantes que provavelmente foram decorrentes do quadro vasculítico associado. A despeito das lesões cutâneas residuais e permanente opacidade corneana, o animal permaneceu estável, com todos os parâmetros fisiológicos normais.

Concluindo, descreve-se um caso raro de dermatose imunomediada em um equino caracterizada pela associação de EM com vasculite mista leucocitoclástica e de etiologia idiopática. O EM deve ser incluído no diagnóstico diferencial do equino que apresentar lesões dermatológicas em placas, com diversas configurações geográficas e que se mostram negativas aos exames iniciais da triagem dermatológica.

Minuciosa investigação clínica deve ser realizada, com atenção especial aos potenciais gatilhos antigênicos. Dessa forma, o histórico medicamentoso, dietético e a pesquisa das comorbidades são fundamentais, pois a supressão desses fatores possui importante valor prognóstico, colaborando também no conhecimento dos agentes desencadeantes.

MANUFACTURERS

¹Neon Comercial Ltda. Suzano, SP, Brazil.

²Labsynth Produtos para Laboratórios. Diadema, SP, Brazil.

³Leica Biosystems. Lincolnshire, IL, USA.

⁴Merck KGaA. Darmstadt, Germany.

⁵Laboreclin Produtos para Laboratórios. Pinhais, PR, Brazil.

⁶Ouro Fino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

⁷Lavizoo - Laboratórios Vitamínicos e Zootécnicos. Registro, 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 **Ackerman L.J. 1989.** Miscellaneous Skin Disorders. In: Pratt P.W. (Ed). *Practical Equine Dermatology*. Goleta: American Veterinary Publications, pp.157-178.
- 2 **Affolter V.K. & Von Tscherner C. 1992.** Cutaneous Drug Reactions: a Retrospective Study of Histopathological Changes and their Correlation with the Clinical Disease. *Veterinary Dermatology*. 3(4-5): 157-163.
- 3 **Auquier-Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., Correia O., Schröder W. & Roujeau J. 2002.** Correlations between clinical pattern and causes of erythema multiforme majus, Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Archives Dermatology*. 138(8): 1019-1024.
- 4 **Bedi T.T. & Pinkus H. 1976.** Histopathological spectrum of erythema multiforme. *British Journal of Dermatology*. 95(3): 243-250.
- 5 **Burbulys D. & Young K.D. 2018.** Erythema Multiforme. In: Rose E. (Ed). *Life-Threatening Rashes*. New York: Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, pp.55-77.
- 6 **Criado P.R., Criado R.F.J., Vasconcellos C., Ramos R.O. & Gonçalves A.C. 2004.** Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 79(4): 471-488.
- 7 **Fadok V.A. 1995.** Overview of Equine Papular and Nodular Dermatoses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 11(1): 61-74.
- 8 **Fadok V.A. 1995.** Update on Four Unusual Equine Dermatoses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 11(1): 105-110.
- 9 **Gross T.L., Ihrke P.J. & Walder E.J. 1992.** In: Reinhardt R.W. (Ed). *Veterinary Dermatopathology*. St. Louis: Mosby Year Book, pp.41-46.
- 10 **Herder V., Barsnick R., Walliser U., Teifke J.P., König P., Czerwinski G., Hansmann F., Baungärtner W. & Hewicker-Trautwein M. 2012.** Equid herpesvirus 5-associated dermatitis in a horse - Resembling herpes-associated erythema multiforme. *Veterinary Microbiology*. 155(2-4): 420-424.
- 11 **Huff J.C., Weston W.L. & Tonnesen M.G. 1983.** Erythema multiforme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 8(6): 763-775.
- 12 **Itoh T., Nibe K., Kojimoto A., Mikawa M., Mikawa K., Uchida K. & Shii H. 2006.** Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *Journal Veterinary Medicine Science*. 68(8): 869-871.

- 13 James A., Krippaehne J.A. & Montgomery M.T. 1992. Erythema multiforme: a literature review and case report. *Special Care in Dentistry*. 12(3): 125-130.
- 14 Knottenbelt D.C & McGarry J.W. 2009. Immune-mediated/allergic diseases. In: Edwards R. (Ed). *Pascoe's Principles & Practice of Equine Dermatology*. 2nd edn. London: Saunders Elsevier, pp.253-297.
- 15 MacLeod K.D., Scott D.W. & Erb H.N. 2004. The Prevalence of Apoptotic Keratinocytes in Equine Epidermis: A Retrospective Light-microscopic Study of Skin-biopsy Specimens from 253 Horses with Normal Skin or Inflammatory Dermatoses. *Journal of Veterinary Medicine*. 51(9-10): 400-404.
- 16 Marshall C. 1991. Erythema multiforme in two horses. *Journal of the South African Veterinary Association*. 62(3): 133-136.
- 17 Martinez R.S., Andrade D.M.R., Scabar L.F. & Giovani E.M. 2010. Abordagem dos aspectos atuais do eritema multiforme e a Odontologia. *Journal of the Health Sciences Institute*. 28(3): 251-254.
- 18 Oliveira F.L., Silveira L.K., Morais T.S. & Serra M.C.V. 2012. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens Johnson: atualização. *Revista Brasileira de Queimaduras*. 11(1): 26-30.
- 19 Oryan A., Ghane M. & Ahmadi N. 2010. Erythema multiforme and its clinicopathological disorders in a horse. *Comparative Clinical Pathology*. 19(2): 179-184.
- 20 Pascoe R.R.R & Knottenbelt D.C. 1999. Immune-Mediated/Allergic Diseases. In: Byers C. (Ed). *Manual of Equine Dermatology*. London: W.B. Saunders, pp.155-181.
- 21 Peters-Kennedy J. & Ruby R.E. 2015. Bullous Diseases of the Skin and Mucosa. In: Felipe M.J.B. (Ed). *Equine Clinical Immunology*. Hoboken: Wiley Blackwell, pp.61-64.
- 22 Potocnik E., Drozdewska K. & Schwarz B. 2019. Presumed Sulfonamide-Associated Uveitis with Stevens-Johnson Syndrome in a Quarter Horse Mare. *Journal of Equine Veterinary Science*. 77: 17-22.
- 23 Rakhi I. & Prabhu N. 2017. Etiopathogenesis of Erythema Multiforme - A Concise Review. *Advances in Dentistry & Oral Health*. 5(4): 1-5.
- 24 Rosenkrantz W. 2013. Immune-Mediated Dermatoses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 29(3): 607-613.
- 25 Samim F., Zed C. & Williams P.M. 2013. Erythema Multiforme a Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Dental Clinics of North America*. 57(4): 583-596.
- 26 Scott D.W. 1991. Unusual Immune-mediated Skin Diseases in the horse. *Equine Practice*. 13(2): 10-18.
- 27 Scott D.W. & Miller W.H. 1997. Idiosyncratic cutaneous adverse drugs reactions in the horse: Literature review and report of 19 cases (1990-1996). *Equine Practice*. 19(10): 12-15.
- 28 Scott D.W. & Miller W.H. 1998. Erythema multiforme in the horse: Literature review and report of 9 cases (1988-1996). *Equine Practice*. 20(6): 6-9.
- 29 Scott D.W. & Miller W.H. 1999. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-96). *Veterinary Dermatology*. 10(4): 297-309.
- 30 Scott D.W. & Miller W.H. 2010. Immune-Mediated Disorders. In: *Equine Dermatology*. 2nd edn. Maryland Heights-cap: Elsevier Saunders, pp.314-359
- 31 Scott D. W., Walton D.K. & Blue M. G. 1984. Erythema multiforme in a horse. *Equine Practice*. 6(8): 26-30.
- 32 Scott D.W., Walton D.K., Slater M.R., Smith C.A & Lewis R.M. 1987. Immune-mediated Dermatoses in Domestic Animals: Ten years after- Part II. *Compendium on Continuing Education*. 9(5): 539-553.
- 33 Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. & Goehrin L.S. 2011. Immune-mediated skin diseases in the horse. *Pferdeheilkunde Equine Medicine*. 17(4): 346-356.
- 34 Stannard A.A. 2000. Immunology Diseases. *Veterinary Dermatology*. 11: 163-178.
- 35 Van Poucke S., Van Houwermeiren H., Hunt L., Chiers K. & Ducatelle R. 2005. Erythema multiforme in a Pony. *Vlaams Diergeneeskun Tijdschrift*. 74(5): 355-359.