

Eritema necrolítico migratório canino – relato de caso**Canine migratory necrolitic erythema – case report**

DOI:10.34117/bjdv6n4-155

Recebimento dos originais:20/03/2020

Aceitação para publicação:09/04/2020

Isabella Paulucci

Graduação em Medicina Veterinária

Universidade de Santo Amaro, São Paulo, Brasil

Endereço:R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Embuias, São Paulo-SP, CEP:
04829-300

E-mail:isa-paulucci@hotmail.com

Millena Leme de Campos

Mestranda em Medicina e Bem-Estar Animal

CRMV-SP 20.932

Universidade de Santo Amaro, São Paulo, Brasil

Endereço:R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Embuias, São Paulo-SP, CEP:
04829-300

E-mail:micampos.vet@gmail.com

Haila Cristiane Lucena

Médica Veterinária

CRMV-SP: 34.192

Hospital Veterinário e Centro de Diagnostico Savana

Endereço:Av. Antônio Barbosa da Silva Sandoval, 1000 - Jardim Susana, São Paulo-SP, CEP:
04783-000

E-mail:hailalucena@hospitalsavana.com.br

Jonas Moraes-Filho

Docente do Mestrado em Medicina e Bem-Estar Animal

Universidade de Santo Amaro, São Paulo, Brasil

Endereço: R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Embuias, São Paulo-SP, CEP:
04829-300

E-mail:jonasmfilho@hotmail.com

RESUMO

O eritema necrolítico migratório (ENM) constitui-se em rara dermatose de etiologia endócrino-metabólica, descrita em Medicina Veterinária, principalmente em caninos, mais raramente em felinos e rinocerontes negros. Mais de 90% dos casos caninos de ENM associam-se a hepatopatias de longo decurso. A doença manifesta-se de forma insidiosa,

sobretudo em cães adultos, sem predisposição racial ou sexual. Apresenta prognóstico ruim, com grande parte dos animais evoluindo a óbito poucos meses após o estabelecimento do diagnóstico.

Palavras Chaves: hepatopatia, cirrose hepática, cães, dermatite, necrose.

ABSTRACT

Migratory necrolytic erythema (ENM) is described in dermatological diseases of endocrine-metabolic etiology, Captures in Veterinary Medicine, mainly in dogs, more frequently in felines and black rhinos. More than 90% of the cases of NEM dogs are associated with long-term liver disease. The disease manifests itself insidiously, especially in adult dogs, without racial or sexual predisposition. It has a poor prognosis, with most animals evolving to death within a few months of establishing the diagnosis.

Keywords: liver disease, liver cirrhosis, dogs, dermatitis, necrosis.

1 INTRODUÇÃO

O eritema necrolítico migratório (ENM) constitui-se em rara dermatose de etiologia endócrino-metabólica, descrita em Medicina Veterinária, principalmente em caninos, mais raramente em felinos e rinocerontes negros (KIMMEL et al., 2003). Os termos síndrome hepatocutânea, eritema necrolítico migratório (ENM), dermatite necrolítica superficial, necrose epidérmica metabólica (NEM) e dermatose diabética têm sido utilizados como sinônimos, existindo ainda divergências entre os autores quanto à denominação mais apropriada para caracterizar esta enfermidade; alguns preferindo o termo dermatite necrolítica superficial e outros, necrose epidérmica metabólica (LARSSON et al., 2020).

O primeiro caso de ENM em medicina foi descrito, em 1942 em portadores de carcinoma pancreático e em manifestações sindrômicas de glucagonoma (MARCH, et al., 2004; CONCEICÃO et al., 2008). Em humanos, também é uma enfermidade rara acometendo anualmente, um em cada 30 milhões de indivíduos. O ENM humano é considerado uma síndrome paraneoplásica, constituindo-se em marcador cutâneo de neoplasias pancreáticas produtoras de glucagon. Entretanto, também tem sido diagnosticado em humanos com cirrose hepática, pancreatite, Doença de Crohn, Doença de Bowel, Doença celíaca e outras enfermidades inflamatórias intestinais que cursam com síndromes de má absorção e com tumores gastrointestinais neuroendócrinos (HALL-FONTE et al., 2016). Somente em 1986 foi descrito o primeiro caso de ENM em Medicina Veterinária em quatro

caninos com *Diabete mellitus*, sendo primariamente denominada como Dermatose diabética. A prevalência dessa doença é desconhecida e rara (CELLIO et al., 2005).

A ENM é uma enfermidade que acomete cães de idade média de 10 anos (variando entre quatro de 16 anos), embora haja relatos em cães com seis meses de idade (LARSSON et al., 2020). Não há predisposição racial ou sexual, porém alguns autores relatam serem os machos (64% dos casos relatados) de pequeno e médio porte mais predispostos. Dentre os cães com definição racial incluem-se as raças Pastor de Shetland, West Highland White Terrier, Cocker Spaniel e Scottish Terrier podem ter maior predisposição à ENM, além das raças Lhasa apso, BorderCollie, Pastor de Bernese, Shih tzu, Maltês (LARSSON et al., 2020; OUTERBRIDGE et al., 2013).

O quadro tegumentar do ENM caracteriza-se pela presença de lesões alopecicas, eritemato-crostosas, erodo-ulcerativas e exsudativas. A deposição de crostas melicéricas e/ou hemorrágicas, espessas e aderidas por sobre uma base eritematosa é achado bem característico. Lesões crostosas sem ulceração na base são observadas na fase inicial. Rarefação pilosa e descamação furfurácea podem ser observadas nas laterais do tórax e na região abdominal ventral. Pode haver dor e prurido nos casos de infecções secundárias por bactérias, leveduras (*Malassezia sp*, *Candida sp*) ou dermatófitos (OUTERBRIDGE et al., 2013).

A hiperqueratose dos coxins é uma característica bem marcante da enfermidade, sendo relatada entre 91 e 94% dos casos (OUTERBRIDGE et al., 2013). Esta quando acentuada, ocasiona fissuras, erosões e sangramentos nos coxins, podendo levar à impotência funcional dos membros pela algia. As junções mucocutâneas distais como perilabial, periocular, perianal, perivulvar, periprepucial e escroto são acometidas. As lesões podem comprometer o leito ungueal, sendo relatada a presença de paroníquia e onicogrifose (LARSSON et al., 2020). Estomatite, queilite, glossite são achados frequentes em humanos, porém observados em menor número nos casos caninos, sendo mais comum lesões em região facial, pavilhões auriculares dos cães, por vezes com distribuição simétrica bilateral (LARSSON et al., 2020). Edema, fissuras e crostas em pontos de proeminência óssea podem estar presentes (FARIAS et al., 2008). As lesões podem apresentar períodos de piora e melhora dificultando o diagnóstico definitivo e a avaliação da terapia empregada (LARSSON et al., 2020).

Dentre as manifestações sistêmicas, pode-se observar anorexia, emaciação, apatia, êmese, diarreia, dor abdominal. *Diabete mellitus* é comum, tanto nos casos de hepatopatias

e glucagonoma, relatada em 25% dos casos e acompanhada pelos sinais clássicos de poliúria e polidipsia (LARSSON et al., 2020; SCOTT et al., 2001).

O diagnóstico definitivo do ENM é estabelecido por meio dos exames e/ou análise histopatológica das lesões tegumentares (CONCEIÇÃO et al., 2008). Múltiplos fragmentos para biópsias devem ser retirados da periferia de lesões ulcerativas, crostosas e descamativas. A coleta de amostras dos coxins também é recomendada, porém a intensa hiperqueratose pode dificultar o diagnóstico de outras alterações (LARSSON et al., 2020). As alterações são idênticas aquelas do ENM de pacientes humanos, sendo retratados por hiperqueratose paraqueratótica, acantólise epidérmica com vacuolização dos queratinócitos e espongiose, criando um aspecto de dissolução e necrólise e hiperplasia da camada basal (MARCH et al., 2004). Este conjunto de alterações, quando corado por eosina e hematoxilina, desenvolve um padrão típico denominado “patriótico” pela lesão vermelha, branca e azul que fecha o diagnóstico da doença (OUTERBRIDGE et al., 2013). A coloração vermelha corresponde à eosinofilia da hiperqueratose paraqueratótica, a cor pálida na camada superior da epiderme, devido à espongiose dos queratinócitos e, finalmente a azul conferindo pela basofilia decorrente da hiperplasia da camada basal (HALL-FONTE et al., 2016; CHASTAIN et al., 2001). A ultrassonografia abdominal é útil para avaliação do fígado, pâncreas e de outras alterações excetuando as neoplasias pancreáticas (LARSSON et al., 2020). Geralmente revela ecogenicidade heterogênea do parênquima hepático com inúmeros nódulos hipoecogênicos, cercados por bordas hiperecóticas, um padrão clássico de “favo de mel”. A proporção hepática é variável (SCOTT et al., 2001). Microhepatia pode ser observada nos casos de NEM associados a cirrose hepática (LARSSON et al., 2020; HILL et al., 2000). Os ecos marginais dos ramos intra-hepáticos da veia-porta podem parecer proeminentes, sendo sugestivo de fibrose periportal (OUTERBRIDGE et al., 2013).

O NEM apresenta um diagnóstico desfavorável, de reservado a ruim, com sobrevida de cinco meses mesmo sob tratamento (LOFTUS et al., 2017). Há relatos de sobrevivência de até mais de um ano em animais mantidos com suplementação periódica de aminoácidos. Grande parte dos animais é submetida à eutanásia. O tratamento empregado é de suporte afim de melhorar a qualidade de vida e diminuição da dor do paciente. Exceção são os casos de NEM associados a blastomas pancreáticos, no qual a excisão cirúrgica é considerada curativa (LARSSON et al., 2020; MIZUNO et al., 2009; ZIMMERMANN et al., 2008).

2 RELATO DE CASO

Um cão de 9 anos de idade, sem raça definida, macho e orquiectomizado foi encaminhado ao Hospital Veterinário na cidade de São Paulo no dia 28 de maio de 2018, com queixa principal de hiporexia e lesões tegumentares nos membros anteriores e posteriores com evolução de 45 dias.

No dia zero (DO), ou seja, no primeiro dia de atendimento médico; o paciente apresentou parâmetros de funções vitais nada digno de nota, lesões crostosas, ulceradas e dolorosas em interdígitos palmares, plantares e coxins, além de lesões crostosas na região peniana. Sugeriu-se então, a coleta do hemograma e de exames adicionais como alanina aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), glicemia e urinálise, conforme as tabelas 1, 2 e 3. No D3, a tutora relatou piora do quadro além de um episódio emético. Ao exame físico do paciente, revelou prostração, desidratação moderada, mucosas levemente ictéricas, sialorréia e hálito cetônico. Realizou-se nesse dia o exame de glicemia e dosagem de albumina, conforme a tabela 4. O paciente foi internado para estabilização do quadro de cetoacidose diabética e realização de mais exames complementares.

No D4, realizou-se biópsia cutânea (*punch* de 4mm) de 3 regiões lesionais e foi instituído tratamento suporte ao paciente até obter o laudo histopatológico. Foi prescrito amoxicilina com clavulanato, na dose de 25mg/kg a cada 12 horas durante 30 dias; omeprazol na dose de 1mg/kg a cada 12 horas durante 30 dias. Foi adicionado ao tratamento a suplementação de ferro, vitaminas e minerais e ácidos graxos a cada 24 horas até novas recomendações, além de ondasentrona na dose de 0,5mg/kg a cada 12 horas durante 5 dias. Para suporte hepático, foi prescrito S-adenosil-metionina na dose de 20mg/kg a cada 24 horas, e insulina regular na dose de 0,5UI/kg a cada 12 horas. Nas lesões tegumentares, uso de clorexidina 2% até o resultado da biópsia cutânea.

No D11, a tutora referiu prostração intensa, hiporexia e emagrecimento progressivo e, três dias depois, no D14, o paciente já apresentava melhora do quadro e as lesões cutâneas em processo de cicatrização. No D18 o paciente voltou a apresentar piora progressiva. Durante os retornos para avaliação clínica, reajustou-se a dose de insulina para estabilização do quadro de hiperglicemia. No D22, obteve-se análise histológica das amostras de lesões cutâneas sugerindo ENM.

No D29, sete dias após o diagnóstico definitivo e cerca de três meses após o início das primeiras lesões, a tutora optou pela eutanásia devido ao prognóstico desfavorável e à baixa qualidade de vida do paciente. A necropsia foi realizada com o consentimento da tutora, no

qual nos achados de necropsia em associação com histórico clínico e histopatológico corroboraram para o diagnóstico de ENM.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise hematológica do presente relato revelou anemia normocítica normocrômica, amostra levemente ictérica, leucocitose por neutrofilia sem desvio a esquerda e presença de neutrófilos discretamente tóxicos (OUTERBRIDGE et al., 2013; LOFTUS et al., 2017). A análise da bioquímica sérica AST de 178,10 UI/L e FA de 3930,1UI/L. Na urinálise (Tabela 4) apresentou-se com aspecto turvo, acentuada quantidade de glicose (+++) e presença de sangue oculto (+), além de presença de 0 a 3 hemácias por campo, bactérias (+) e debris celulares (++). O exame de glicemia obteve resultado de 465mg/dL e beta-hidroxibutirato de 4,3mg/dL e dosagem de albumina de 1,9g/dL (tabela 5). Em um estudo retrospectivo, o aumento da FA foi evidenciado em 100% dos animais, enquanto a AST em 94% (LANGER et al., 2003). Embora o aumento da FA esteja sempre presente, não há evidências de colestase ou alterações nos ductos biliares, sendo a hiperbilirrubinemia e aumento dos ácidos graxos achados incomuns. A hiperglicemia quando presente, é decorrente do desenvolvimento do diabetes *mellitus* que se desenvolve posteriormente ao diagnóstico da doença em cerca de 18 a 41% dos casos (CELLIO et al., 2005; LANGER et al., 2003).

Na análise histológica das amostras de lesões cutâneas houve presença de epiderme com acantose irregular e áreas de espongiose; células apoptóticas com exocitose de linfócitos e neutrófilos, além de focos de necrose acometendo toda espessura de epiderme com separação dermo-epidérmica. Na derme, evidenciou-se infiltrado inflamatório perivascular a intersticial moderado composto por linfócitos, neutrófilos, plasmócitos. Estes achados, segundo relato em literatura, trata-se de uma dermatite perivascular com paraqueratose difusa, com crostas neutrofílicas e apoptose transepidérmica e raros focos de edema intracelular em camada espinhos (SCOTT et al., 2001).

Macroscopicamente na biópsia mostrou mucosas oral, ocular e anal hipocoradas; lesões cutâneas ulcerativas e crostas difusas por todo o corpo do animal, principalmente em coxins plantares, metacarpos e membro posteriores; diminuição do tamanho do fígado, apresentando aspecto atrófico e contendo diversos nódulos acastanhados de aspecto difuso, contornos irregulares com perda da arquitetura do órgão. Bile fluida e de coloração verde escura preenchida a vesícula biliar (hepatopatia nodular crônica); nódulo único sobrelevado

em superfície hepática medindo 2,0 cm, de aspecto amarelado e superfície esbranquiçada nodular; pâncreas com preservação de área endócrina e exócrina, sem alterações microscópicas dignas de nota. Microscopicamente, fígado com diversos nódulos de regeneração, delimitados por septos fibrosos delgados, com fibrose portopotal e portocentral, acompanhando moderada hiperplasia de ductos biliares; presença de ninhos de hepatócitos em meio ao tecido fibrótico, além de moderada degeneração vacuolar de hepatócitos, de distribuição periportal a panlobular, indicando um quadro compatível com cirrose. Neste caso, o pâncreas apresentou preservação de área endócrina e exócrina, sem alterações microscópicas dignas de nota. Em um relato de um cão com glucagonoma extrapancreático, os padrões heterogêneos no baço e no fígado foram observados no primeiro exame ultrassonográfico, mas uma massa pancreática não foi detectada na ultrassonografia, nem na necropsia. A detecção ultrassonográfica de glucagonomas pancreáticos é, no entanto, muito difícil. Na medicina humana, o exame preferido nesses casos é a cintilografia por radionuclídeos (receptores de somatostatina – Octreoscan) (MIZUNO et al., 2009).

O ENM foi descrito pela primeira vez em humanos em 1942 em paciente com carcinoma pancreático de células das ilhotas. Sua incidência está na ordem de um a cada 30 milhões de pessoas por ano, havendo maior predisposição para sua ocorrência no sexo feminino (REMES-TROCHE et al., 2004). A incidência da NEM em cães é desconhecida, sendo considerada rara (OUTERBRIDGE et al., 2013). Em estudo com 36 cães com NEM, observaram que 27 (75%) eram machos, 22 (61%) não tinham raça definida, havendo prevalência em animais de meia-idade ou idosos (OUTERBRIDGE et al., 2002). A patogênese da NEM é pouco compreendida. A maioria dos investigadores concorda que a erupção cutânea seja resultante da hiperglucagonemia e hipoaminoacidemia (LANGER et al., 2003). O glucagon controla, via gliconeogênese, o metabolismo dos aminoácidos, podendo, em altas concentrações, provocar diminuição dos níveis de aminoácidos plasmáticos, depleção protéica epidérmica e necrose cutânea (LANGER et al., 2003). A causa da degeneração epidérmica provavelmente resulta da inanição celular ou de desequilíbrio nutricional, o que foi corroborado pelo fato de alguns pacientes humanos terem apresentado remissão do quadro cutâneo após nutrição parenteral total, apesar da hiperglucagonemia persistente (SCOTT et al., 2001). Paralelamente, pacientes com hiperglucagonemia ou com insuficiência hepática podem apresentar hipoalbuminemia, o que diminui a eliminação epidérmica de radicais livres e mediadores inflamatórios, conduzindo

a necrose epidérmica metabólica, predominantemente em áreas de apoio crônico, locais em que eles são mais freqüentemente formados (CHASTAIN et al., 2001).

O NEM apresenta um diagnóstico desfavorável, de reservado a ruim, com sobrevida de cinco meses mesmo sob tratamento (LOFTUS et al. 2017). Há relatos de sobrevivência de até mais de um ano em animais mantidos com suplementação periódica de aminoácidos. Grande parte dos animais é submetida à eutanásia. O tratamento empregado é de suporte afim de melhorar a qualidade de vida do paciente. Exceção são os casos de NEM associados a blastomas pancreáticos, no qual a excisão cirúrgica é considerada curativa (LARSSON et al., 2020; MIZUNO et al., 2009; ZIMMERMANN et al., 2008; NAM et al., 2017).

Tabela 1. Valores encontrados no hemograma de um cão sem raça definida de 9 anos, atendido no Hospital Veterinário na cidade de São Paulo no dia 28 de maio de 2018.

Eritrograma		Valor de referência
Eritrócitos	4,11 milhões/mm	4,00 a 7,00
Hemoglobina	8,70g/dL	14,00 a 19,00
Hematócrito	27,00%	45,00 a 56,00
V.C.M.	65,69u	65,00 a 78,00
H.C.M.	21,17 pg	21,00 a 26,00
C.H.C.M.	32,22g/dL	31,00 a 35,00
Proteína total	7,20g/dL	6,00 a 8,00
Eritroblastos	0,00%	
Observações	Morfologia celular normal. Amostra icterica +	
Leucograma		Valor referência absoluto
Leucócitos	33100/mm	6000 a 16000
Mielócitos	0/mm	0 a 0
Metamielócitos	0/mm	0 a 0
Bastonetes	0/mm	0 a 160
Segmentados	29459/mm	3300 a 14080
Eosinófilos	0/mm	60 a 1440
Basófilos	0/mm	0 a 160
Linfócitos típicos	1655/mm	780 a 6400
Linfócitos atípicos	0/mm	0 a 0
Monócitos	1986/mm	
Contagem plaquetária	240mil/mm	200 a 500

Fonte: próprio autor.

Tabela 2. Valores bioquímicos encontrados em Hemograma de um cão sem raça definida de 9 anos, atendido no Hospital Veterinário na cidade de São Paulo no dia 28 de maio de 2018.

		Valor de referência
Alanina Aminotransferase	178,10 UI/L	10,00 a 88,00
Fosfatase Alcalina	3930,10 UI/L	20,00 a 156,00
Creatinina	0,61 mg/dL	0,50 a 1,60
Ureia	12,10 mg/dL	10,00 a 56,00
Observação	Amostra icterica+	

Fonte: próprio autor.

Tabela 3. Valores encontrados na urinálise de um cão sem raça definida de 9 anos, atendido no Hospital Veterinário na cidade de São Paulo no dia 28 de maio de 2018.

Método de obtenção	Sondagem	Referência
Volume	10,00ml	
Cor	Amarelo citrino	
Aspecto	Turvo	Límpido
Densidade	1026g/dL	1015 a 1045
Exame químico		
pH	5,00	5,50 a 7,50
Bilirrubina	Ausente	Ausente
Urobilinogênio	Normal	Normal
Proteínas	+	Ausente a traços
Glicose	+++	Ausente
Corpos cetônicos	Ausentes	Ausentes
Sangue oculto	+	Ausente
Nitrito	Negativo	Negativo
Sedimentoscopia		
Hemácias	0-3/campo	Até 2/campo
Leucócitos	0-3/campo	Até 3/campo
Células Descamativas	+	0 a +
Células de Transição	+	0 a +
Outros	Renal (+) / Pelve (+)	
Cilindros	Ausentes	Ausentes
Cristais	Ausentes	Ausentes
Outros elementos	Bactérias (+) / Debris (++)	

Fonte: próprio autor.

Tabela 4. Valores de dosagem de albumina encontrados em um cão sem raça definida de 9 anos, atendido no Hospital Veterinário na cidade de São Paulo no dia 28 de maio de 2018.

	Valor de referência
Albumina	1,90 UI/L 2,10 a 3,30

Fonte: próprio autor.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ENM é uma rara dermatose endócrino-metabólica descrita em Medicina Veterinária, com similaridades na etiologia humana. As lesões são frequentemente observadas nas extremidades das patas, regiões interdigitais e coxins palmo-plantares, pavilhões auriculares dos cães, por vezes com distribuição simétrica bilateral. Pouco se sabe sobre a etiologia, diagnóstico e terapia em felinos. A enfermidade pode apresentar períodos de piora e melhora dificultando o diagnóstico definitivo e a avaliação da terapia empregada.

REFERÊNCIAS

CELLIO, L.M.; DENNIS, J. Canine superficial necrolytic Dermatitis. ***Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian***, v. 27, n. 1, p. 820-825, 2005. ISSN: 0193-1903

CHASTAIN, M.A. The glucagonoma syndrome: A review of its features and discussion of new perspectives. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 321, n. 5, p. 306-320, 2001. doi: [10.1097/00000441-200105000-00003](https://doi.org/10.1097/00000441-200105000-00003)

CONCEIÇÃO, L.G.; ACHA, L.M.R.; LOURES, F.H.; MOREIRA, J.C.L. Necrose epidérmica metabólica em cães. ***Ciência Rural***, v. 38, n. 5, p.1463-1467, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008000500044>

FARIAS, M.R.; CAVALCANTE, C.Z.; WERNER, J.; ROCHA, N.S.; SILLAS, T. Síndrome do glucagonoma em cão. ***Anais Brasileiros de Dermatologia***, v. 83, n. 2, p.146-150, 2008. ISSN: 1806-4841

HALL-FONTE, D.L.; CENTER, S.A.; MCDONOUGH, S.P.; PETERES-KENNEDY, J.; TROTTER, T.S.; LUCY, J.M.; BERGER, E.; BYERS, C.; CUMMINGS, C.G.; STEGEMEN, J.; PINTAR, J.; KANTRO. Hepatocutaneous syndrome in Shih Tzus: 31 cases (1996–2014). ***Journal Of The American Veterinary Medical Association***, v. 248, n. 7, p. 802-813, 2016. doi: [10.2460/javma.248.7.802](https://doi.org/10.2460/javma.248.7.802)

HILL, P. B.; AUXILIA, S.T.; MUNRO, E.; GENOVESE, L.; SILKSTONE, A.; KIRBY, B. Resolution of skin lesions and long-term survival in a dog with superficial necrolytic dermatitis and liver cirrhosis. ***Journal Of Small Animal Practice***, v. 41, n. 11, p. 519-523, 2000. doi: [10.1111/j.1748-5827.2000.tb03976.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03976.x)

KIMMEL, S.E.; CHRISTIANESEN, W.; BYRNEK.P. Clinicopathological, ultrasonographic and histopathological findings of superficial necrolytic dermatitis with hepatopathy in a cat. ***Journal Of The American Animal Hospital Association***, v.39, n. 1, p.23-27, 2003. doi: [10.5326/0390023](https://doi.org/10.5326/0390023)

LANGER, N.B.; JERGENS, A.E.; MILES, K.G. Canine glucagonoma. *Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 25, n. 1, p. 56–63, 2003. ISSN: 0193-1903

LARSSON, C.E.; LUCAS, R. Dermatoses relativas às hepatopatias. *Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária*, 2 ed. p. 711-720, 2020. ISBN: **978858945011**

LOFTUS, J.P.; CENTER, S.A.; LUCY, J.M.; MCDONOUGH, S.P.; PETER-KENNEDY, J.; ARCNEAUX, K.A. Characterization of aminoaciduria and hypoaminoacidemia in dogs with hepatocutaneous syndrome. *American Journal Veterinary Research*, v. 78, n. 6, p. 735-743, 2017. doi: [10.2460/ajvr.78.6.735](https://doi.org/10.2460/ajvr.78.6.735)

MARCH, P.A.; HILLIER, A.; WEISBRODE, S.E.; MATTOON, J.S.; JOHNSON, S.E.; DIBARTOLA, S.P. Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995–2002). *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, n. 1, p. 65-74, 2004. doi: [10.1892/0891-6640\(2004\)18<65:sndidw>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<65:sndidw>2.0.co;2)

MIZUNO, T.; HIRAOKA, H.; YOSHIOKA, C.; TAKEDA, Y.; MATUKANE, Y.; SHIMOYAMA, N. Superficial necrolytic dermatitis associated with extrapancreatic glucagonoma in a dog. *Veterinary Dermatology*, v. 20, n. 1, p.72-79, 2009. doi: [10.1111/j.1365-3164.2008.00729.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00729.x)

NAM, A.; HAN, S.M.; GO, D.M.; KIM, D.Y.; SEO, K.; YOUN, H.Y. Long-term management with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and conventional treatment in a dog with hepatocutaneous syndrome. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v. 31, n. 5, p. 1514-1519, 2017. doi: [10.1111/jvim.14798](https://doi.org/10.1111/jvim.14798)

OUTERBRIDGE, C.A.; MARKS, S.L.; ROGERS, Q.R. Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, v. 13, n.1, p. 177-86, 2002.

OUTERBRIDGE, C.A. Cutaneous manifestations of internal diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 43, n.1, p.135-152, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.09.010>

REMES-TROCHE, J.M.; AZEVEDO, B.; ZUNIGA-VARGA, J.; AVILA-FUNES, A.; OROZCO-TOPETE, R. Necrolytic migratory erythema: a cutaneous clue to glucagonoma syndrome. *Journal European Academy Dermatology Venereology*, v.18, n.1, p.591-5, 2004.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. Endocrine and metabolic diseases. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, editors. *Miller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 780-885, 2001. ISBN: 9780721676180

ZIMMERMANN, K.L.; CLARK, S.P.; HILL, K. A challenging case: glucagonoma-associated superficial necrolytic dermatitis in a dog. *Veterinary Medicine*, v.1, n. 20, p.146–53, 2008. ISSN: 8759-7943