

## Aspectos epidemiológicos e patológicos do complexo granuloma eosinofílico felino

### Epidemiologic and Pathologic Aspects of Feline Eosinophilic Granuloma Complex

Luiza Presser Ehlers<sup>1</sup>, Mônica Slaviero<sup>1</sup>, Thainã Piccolo Vargas<sup>1</sup>, Fernando Froner Argenta<sup>1</sup>, David Driemeier<sup>1</sup>,  
Fernanda Vieira Amorim da Costa<sup>2</sup>, Saulo Petinatti Pavarini<sup>1</sup> & Luciana Sonne<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

**Background:** The feline eosinophilic granuloma complex (FEGC) includes a group of lesions that affect the skin, mucocutaneous junctions, and oral cavity of cats. It comprises three distinct clinical entities: the eosinophilic ulcer (EU), the eosinophilic plaque (EP) and the eosinophilic granuloma (EG). The EU is usually found in the upper lip. Lesions of EP occur most commonly on the abdomen and medial thigh. The EG lesions usually appear on the tongue and hard palate. The aim of this study is to describe the localization and pathological findings of FEGC through a retrospective study and testing by immunohistochemistry if feline herpesvirus type 1 (FHV-1) infection may be associated.

**Materials, Methods & Results:** The records of biopsy specimens from the Department of Veterinary Pathology of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul were recovered and cats diagnosed with FEGC were selected since January 2006 to December 2017. General data, such as age, sex, breed and distribution lesions, were analyzed and compiled. The histological slides were reviewed by optical microscopy and the microscopic findings were detailed. Sections of tissue were used in immunohistochemistry to investigate the presence of feline herpesvirus-1 (FHV-1) using anti-FHV-1 antibody. In this study, 30 cats were diagnosed with FEGC. Most part of the cats were mixed breed (27/30), and there were no sex predisposition. The age of the cats ranged from seven months to 13 years old, and the median was three years. The lesion distribution of FEGC was 40% in oral cavity, 33.3% in skin and 26.6% in mucocutaneous junction. Histologically, the main lesion of all distributions was characterized by diffuse dermal/submucosa inflammatory infiltrate composed of eosinophils. Within the inflammation there were large irregular foci of collagen fibers and degranulated and degenerating eosinophil ("flame figures"). Oftentimes these foci were surrounded by macrophages and fewer multinucleated histiocytic giant cells. There were mild to moderate inflammatory infiltrate of mast cells, lymphocytes and plasm cells in dermis and submucosa. Ulceration of epidermis and mucosa were observed in majority of FEGC lesions with inflammatory infiltrate of neutrophils. All cases were negative for FHV-1 in the immunohistochemical evaluation.

**Discussion:** In this study, feline eosinophilic granuloma complex was uncommon, accounting 0.96% of the feline cases diagnosed in 15 years. Agreeing with the other authors, there was no sex and breed predilection. The median of age were three years old, some authors report higher occurrence in young animals and associated with genetic predisposition. Histologically, the most frequent findings were submucous and dermal inflammatory infiltrate composed primarily of eosinophils associated with areas of "flame figures". Surrounded these areas, there were intense inflammatory infiltrate composed of macrophages, palisading macrophages and fewer multinucleated histiocytic giant cells as previously described by other authors. The ulceration of epidermis and mucosa was a common finding of eosinophilic granuloma complex lesions especially in cases where the oral cavity was affected. In this study, we could not evaluate the presence of FHV-1 in feline cases of eosinophilic granuloma complex. The area commonly affected in cases of FEGC was the oral mucosa. It may be due to differentiate from other diseases that affect the same area. Feline eosinophilic granuloma complex are important differential diagnosis for other diseases that include neoplasms, especially squamous cell carcinoma.

**Keywords:** eosinophilic granuloma complex, feline, histopathology.

**Descritores:** complexo granuloma eosinofílico, felino, histopatologia.

DOI: 10.22456/1679-9216.98316

Received: 27 July 2019

Accepted: 28 November 2019

Published: 16 December 2019

<sup>1</sup>Setor de Patologia Veterinária (SPV), Faculdade de Veterinária (FaVet) & <sup>2</sup>Serviço de Medicina Felina (MEDFEL), Departamento de Medicina Animal (DMA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: L. Sonne [lusonne@yahoo.com.br]. Setor de Patologia Veterinária, FaVet - UFRGS. Av. Bento Gonçalves n. 9090. CEP 91540-000 Porto Alegre, RS, Brazil.

## INTRODUÇÃO

O termo complexo granuloma eosinofílico felino (CGEF) refere-se a uma manifestação que pode ser subdividida com base em características clínicas e predileção anatômica [13,23,25,36]. As apresentações incluem placa eosinofílica (PE), úlcera indolente (UI) e granuloma eosinofílico (GE). O CGEF é uma condição que pode se manifestar na pele e cavidade oral de gatos [4,18,31].

A PE acomete a pele, principalmente na região abdominal e membros pélvicos. A UI localiza-se, frequentemente no lábio superior ou na gengiva adjacente ao dente canino superior. O GE tende a localizar-se nas margens labiais, no palato duro, no arco palatino ou na língua [3,13].

O CGEF é caracterizado microscopicamente por infiltrado de eosinófilos, que pode estar associado aos focos irregulares denominados “figuras em chama” [4,8,9,13,20,35]. Histologicamente podem ocorrer sobreposições entre os padrões de CGEF, por essa razão, as três formas são agrupadas em um mesmo complexo [9].

Muitos autores reconhecem o CGEF como uma manifestação de alergia, no entanto, salienta-se a importância de investigar outras possíveis etiologias [2,4,10,13,35], como hipersensibilidade alérgica tipo 1 por atopia felina, alergia alimentar, alergia a pulgas, ou outros ectoparasitas [2,5-7,13,15,29,30,35,36]. Ainda, infecções de herpes vírus felino tipo 1 (FHV-1) ocasionalmente estão associadas com dermatites e estomatites ulcerativas [13,17,22].

O objetivo do presente trabalho foi determinar a frequência e os aspectos anatomopatológicos do CGEF de acordo com sua localização anatômica, e testar por meio da imuno-histoquímica (IHQ) se a infecção por FHV-1 pode estar associada.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Registros de exames de biópsias do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) foram revisados no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2017, e selecionados casos de diagnóstico do CGEF (PE, UI e GE). As amostras eram procedentes do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) e clínicas veterinárias da Região Metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Os dados referentes a raça, sexo, idade e localização anatômica foram agrupados e analisados. As descrições macroscópicas das lesões muitas vezes não estavam descritas nas fichas clínicas fornecidas pelos médicos veterinários; com isso, não foi possível incluí-las neste trabalho o que impediu a classificação do CGEF em PE, UI e GE.

Os tecidos emblocados em parafina foram recortados, processados histologicamente e corados pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). Todos os casos foram revisados e separados conforme sua localização: cutânea, mucocutânea e mucosa oral. As amostras foram submetidas à técnica de IHQ para FHV-1. A técnica foi realizada através do método de polímero universal ligada a peroxidase. Para recuperação antigênica utilizou-se tampão citrato pH 6,0 por 40 min a 96°C. Após esta etapa, foi aplicado o anticorpo primário monoclonal anti-FHV-1, na diluição de 1:100 (clone CM1)<sup>1</sup>. Para revelar utilizou-se como método de detecção MACH 4 (Universal HRP-Polymer)<sup>2</sup> e o cromógeno 3-amino-9-etilcarbazol (AEC)<sup>3</sup>.

Controles positivos foram inseridos simultaneamente com as lâminas testadas, consistindo de casos positivos testados anteriormente (lesão ulcerativa da cavidade oral de um felino). Controles negativos consistiam de secções de tecido incubadas com tampão fosfato salino.

## RESULTADOS

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2017 foram processadas e diagnosticadas 3.108 biópsias de felinos. Os casos de CGEF corresponderam a 0,96% (30/3.108) do total de diagnósticos de felinos no SPV-UFRGS.

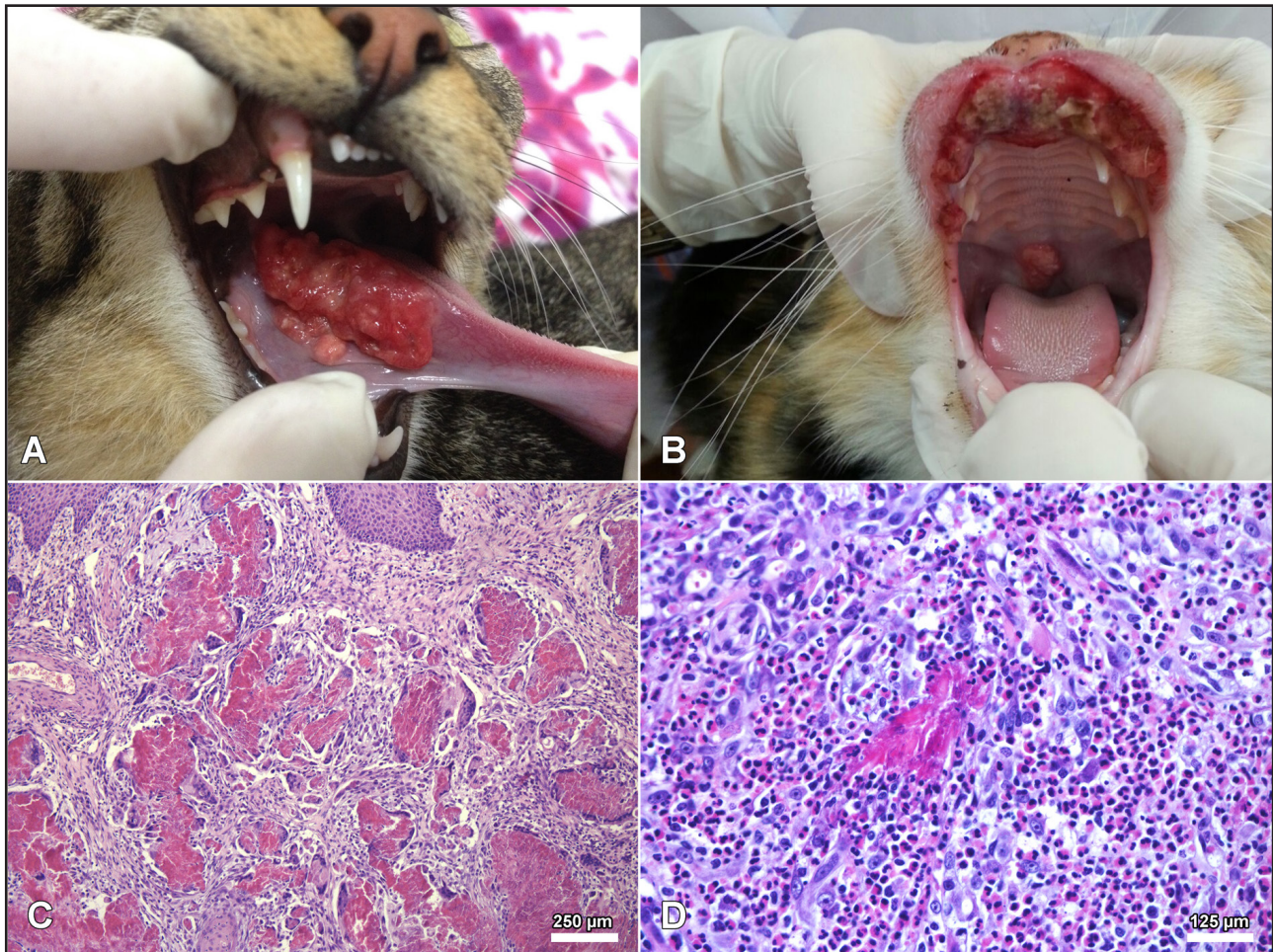
A faixa etária dos gatos com CGEF variou de sete meses a 13 anos, com média de idade de 4,65 anos e mediana de três anos. Os felinos sem raça definida (SRD) foram os mais afetados (90% [27/30]), seguidos pela raça Persa (10% [3/30]). Fêmeas representaram 60% (18/30) dos diagnósticos de CGEF, e os machos os 40% (12/30) restantes.

Em 40% dos casos (12/30) as lesões localizavam-se na mucosa oral, 33,3% (10/30) na pele e 26,6% (8/30) na junção mucocutânea. A localização mais frequente na mucosa oral foi a porção ventral da língua (50% [6/12]) [Figura 1A], seguido pela porção dorsal da língua (8,33% [1/12]), palato mole (8,33% [1/12]), gengiva (8,33% [1/12]) e porção dorsal da



língua que se estendia ao palato mole (8,33% [1/12]); em 22% (3/12) dos casos não foi relatado o local específico na mucosa oral. Em região cutânea, as lesões localizavam-se frequentemente na cabeça (40% [4/10]). Dessas, uma encontrava-se na base da orelha e uma em região de plano nasal. Nos outros dois casos não foi informada a localização da lesão. As lesões

cutâneas apresentaram-se também no pescoço (20% [2/10]), no interdígito (20% [2/10]) e no membro pélvico (20% [2/10]). A principal região acometida na junção mucocutânea foi no lábio superior (62,5% [5/8]) [Figura 1B], seguido pelo lábio inferior (12,5% [1/8]), comissura labial (12,5% [1/8]) e em um caso não houve descrição específica dessa região.



**Figura 1.** A- CGEF localizado na mucosa oral em porção ventral da língua. B- Lesão de CGEF localizado na junção mucocutânea em lábio superior e na mucosa oral em arco palatino. C- Mucosa oral. Áreas multifocais irregulares eosinofílicas ao redor de fibras de colágeno (“figuras em chama”) associadas a intenso infiltrado inflamatório em submucosa. Nota-se células gigantes multinucleadas ao redor dessas áreas [HE; Barra= 250 µm]. D- Mucosa oral. “Figura em chama” cercada por acentuado infiltrado inflamatório difuso de eosinófilos [HE; Barra= 125 µm].

As lesões microscópicas de CGEF localizadas na mucosa oral foram frequentemente encontradas na submucosa, caracterizadas por infiltrado inflamatório difuso (91,6% [11/12]), composto por eosinófilos íntegros e degenerados de maneira acentuada (12/12). Havia infiltrado multifocal (8/12), moderado de macrófagos (10/12) e de mastócitos (7/12), discreto de plasmócitos (10/12), linfócitos (10/12) e células gigantes multinucleadas (4/12). Em 83,3% (10/12) dos casos se

observou áreas multifocais irregulares eosinofílicas ao redor de fibras de colágeno, nomeadas como “figuras em chama”, em moderada (58,3% [7/12]) a acentuada (25% [3/12]) quantidade (Figura 1C e 1D). Essas áreas apresentavam-se cercadas por eosinófilos degenerados (83,3% [10/12]), macrófagos epitelioides (50% [6/12]), ocasionalmente em forma de paliçada (25% [3/12]), associado a células gigantes multinucleadas (33,3% [4/12]). Foi observado proliferação de tecido conjunti-

vo fibroso (83,3% [10/12]) e área focal de necrose (25% [3/12]). Evidenciou-se ulceração de epitélio associado a infiltrado de neutrófilos (83,3% [10/12]).

Os achados microscópicos de lesões na região cutânea caracterizaram-se por áreas multifocais (40% [4/10]) a difusas (60% [6/10]), compostas por infiltrado inflamatório moderado (30% [3/10]) a acentuado (70% [7/10]) de eosinófilos íntegros e degenerados em derme. Associado a essas áreas evidenciou-se infiltrado inflamatório multifocal discreto de macrófagos (90% [9/10]), discreto de mastócitos (30% [3/10]), linfócitos e plasmócitos (70% [7/10]). Havia ainda em derme, discretas áreas multifocais de “figuras em chama” associadas a infiltrado de eosinófilos degenerados (50% [5/10]) e ocasionais macrófagos epitelioides (30% [3/10]) e células gigantes (30% [3/10]). A ulceração da epiderme foi visualizada em 60% (6/10) dos casos com infiltrado de neutrófilos associado além de discreta espongiose da epiderme (40% [4/10]).

As lesões da região mucocutânea apresentavam infiltrado inflamatório difuso (75% [6/8]) de maneira moderada (50% [4/8]) a acentuada (50% [4/8]) de eosinófilos íntegros e degenerados, o qual era visualizado frequentemente ao redor de fibras de colágeno e em derme superficial. Observou-se ainda moderado infiltrado inflamatório multifocal de macrófagos (62,5% [5/8]), discreto de linfócitos (62,5% [5/8]), plasmócitos (62,5% [5/8]), mastócitos (75% [6/8]) além de raras células gigantes (12,5% [1/8]). Nessa região não foram identificadas “figuras em chama”. Em 75% (6/8) das lesões observou-se áreas focalmente extensas de ulceração do epitélio associadas a intenso infiltrado de neutrófilos íntegros e degenerados e restos celulares.

Na avaliação IHQ, todos os casos foram negativos para FHV-1.

## DISCUSSÃO

No presente estudo a frequência de CGEF representou 0,96% das biópsias de felinos, corroborando com estudos anteriores, onde observou-se frequência baixa em relação ao total de diagnósticos [32,33].

Os felinos SRD foram os mais afetados, dado atribuído possivelmente ao fato de estes representarem a maior parte da população de gatos cujas amostras são encaminhadas ao SPV-UFRGS. No entanto, predileções raciais não são documentadas [4,10,13]. No presente estudo observou ainda que as fêmeas foram mais acometidas. Alguns estudos têm reportado uma

predisposição em fêmeas, contudo, não há trabalhos consistentes para confirmar essa predisposição [3,4,13].

Em nosso estudo, a mediana de idade dos gatos foi de três anos. Alguns autores relatam maior ocorrência em animais mais jovens, e este fator pode estar relacionado com a etiologia da doença, onde se sugere predisposição genética [3,20,27,28,32].

O achado microscópico predominante de lesões de CGEF foi o infiltrado inflamatório difuso em derme/submucosa composto por eosinófilos íntegros e degenerados [2,9,13,35]. No entanto, em lesões de lábio foi observado intenso infiltrado de eosinófilos próximo à ulceração do epitélio com infiltrado de neutrófilos associado. Frequentemente, lesões de úlcera indolente apresentam maior quantidade de eosinófilos degenerados e “figuras em chama” adjacentes às áreas de ulceração [13]. Em nosso estudo, as “figuras em chama” foram visualizadas em lesões que se localizaram na pele e na mucosa oral, e esta última apresentou maior intensidade. Acredita-se que a formação de “figuras em chama” é devido à degeneração maciça de eosinófilos, e que as estruturas das fibras de colágenos apresentam-se parcialmente interrompidas, no entanto, essas não estão danificadas, concluindo que essas não apresentam um papel ativo na patogênese da doença [1]. Ainda nesse trabalho, sugere-se que a variação de intensidade da degeneração de eosinófilos, e consequentemente a formação de “figuras em chama”, está relacionada com os diferentes fatores responsáveis pelo desenvolvimento do CGEF [1]. A proliferação de tecido conjuntivo fibroso foi frequentemente evidenciada em lesões que se localizavam na mucosa oral. Em alguns trabalhos sugere-se que a intensidade do infiltrado de eosinófilos íntegros e degenerados seriam responsáveis por estimular essa proliferação [1,20]. O infiltrado inflamatório de macrófagos foi visualizado principalmente em lesões da mucosa oral e discretamente nas de origem cutânea. Plasmócitos e linfócitos foram visualizados de forma semelhante em todas as lesões. A formação de infiltrado granulomatoso foi observado principalmente na mucosa oral, e estes apresentavam-se associados às “figuras em chama”. Autores relatam que eosinófilos produzem um fator de crescimento  $\beta$  e este pode estar relacionado com a cronicidade da lesão [13,20]. Em todos os locais evidenciou-se infiltrado de mastócitos de maneira discreta a acentuada. A presença destes



é frequentemente associada ao infiltrado de eosinófilos em casos de CGEF [4,9,13,20]. A ulceração do epitélio foi um achado frequente em nosso estudo, e apresentou-se mais frequente na mucosa oral. Esses achados corroboram com a literatura, uma vez que se relata maior ocorrência de ulceração na cavidade oral [3,10,13,20].

Muitos autores sugerem que agentes infecciosos estejam envolvidos na etiologia do CGEF, principalmente os agentes virais, como o FHV-1 [2,4,10-17,26]. Embora raro, pesquisadores relatam o envolvimento do FHV-1 em casos de estomatite ulcerativa e CGEF [14,17,26]. Essa associação foi relatada em um pequeno número de casos de felinos domésticos e selvagens [17,22,34]. Nesse presente trabalho, através da IHQ identificou-se que a infecção por FHV-1 não foi responsável por causar as lesões de CGEF, não sendo possível esclarecer a etiologia dos casos.

Na clínica, o CGEF é relativamente comum entre as dermatoses de gatos e apresenta-se em muitas regiões do corpo e na cavidade oral [2,10,24]. Em nosso estudo, a distribuição na mucosa oral de lesões de CGEF foi mais frequente e a porção ventral da língua foi a mais afetada. Acredita-se que elas foram numerosas e tinham como objetivo principal o diagnóstico diferencial, uma vez que lesões de CGEF que acometem esse local podem apresentar semelhanças a algumas neoplasias, como carcinoma de células escamosas e mastocitoma [2,10,13,19,20,24].

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de CGEF, em nosso trabalho, baseou-se na localização anatômica e achados microscópicos característicos. Felinos adultos com mediana de 3 anos apresentaram maior frequência em casos de CGEF. Gatos sem raça definida foram mais acometidos, no entanto, não foi possível confirmar a predisposição racial.

Microscopicamente, a maioria das lesões apresentavam em derme e submucosa, infiltrado de eosinófilos e áreas multifocais denominadas de 'figuras em chamas', as quais se apresentavam frequentemente envoltas por um infiltrado granulomatoso. Histologicamente não foi possível diferenciar as lesões de CGEF conforme a sua distribuição anatômica.

Os resultados deste estudo demonstraram que o CGEF é um importante diagnóstico diferencial para outras enfermidades que acometem a cavidade oral.

Não foi possível associar os casos de CGEF a infecção por FHV-1 através da imuno-histoquímica.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Custom Monoclonals. West Sacramento, CA, USA.

<sup>2</sup>Biocare Medical. Pacheco, CA, USA.

<sup>3</sup>Dako North America. Carpinteria, CA, USA.

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

## REFERENCES

- Bardagi M., Fondati A., Fondevila D. & Ferrer L. 2003.** Ultrastructural study of cutaneous lesions in feline eosinophilic granuloma complex. *Veterinary Dermatology*. 14(6): 297-303.
- Bloom P.B. 2006.** Canine and feline eosinophilic skin diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 36(1): 141-160.
- Bonello D., Roy C.G. & Verstraete F.J. 2012.** Non-neoplastic proliferative oral lesions. In: *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*. London: Elsevier Ltd., pp.411-421.
- Buckley L. & Nuttall T. 2012.** Feline Eosinophilic Granuloma Complex (ITIES) Some clinical clarification. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 14(7): 471-481.
- Conceição L.G. & Loures F.H. 2016.** Sistema Tegumentar. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds). *Patologia Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.480-482.
- Favrot C. 2013.** Feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis: clinical features, diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(9): 778-784.
- Favrot C., Steffan J., Seewald W., Hobi S., Linek M., Marignac G., Olivry T., Beco L., Nett C., Fontaine J., Roosje P., Bergvall K., Belova S., Koebrich S., Pin D., Kovalik M., Meury S. & Wilhelm S. 2012.** Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 23(1): 45-e11.
- Fernandez C.J., Scott D.W. & Erb H.N. 2000.** Staining abnormalities of dermal collagen in eosinophil-or neutrophil-rich inflammatory dermatoses of horses and cats as demonstrated with Masson's trichrome stain. *Veterinary Dermatology*. 11(1): 43-48.

- 9 Fondati A., Fondevila D. & Ferrer L. 2001. Histopathological study of feline eosinophilic dermatoses. *Veterinary Dermatology*. 12: 333-338.
- 10 Foster A. 2003. Clinical approach to feline eosinophilic granuloma complex. *In Practice*. 25: 2-9.
- 11 Friberg C. 2006. Feline Facial Dermatoses. *Veterinary Clinics of Small Animals*. 36: 115-140.
- 12 Gaskell R., Dawson S., Radford A. & Thiry E. 2007. Feline herpesvirus. *Veterinary Research*. 38(2): 337-354.
- 13 Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005. Nodular and diffuse diseases of the dermis with prominent eosinophils, neutrophils, or plasma cells. In: Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. (Eds). *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Science, pp.343-345.
- 14 Hargis A.M. & Ginn P.M. 1999. Feline herpesvirus 1 – associated facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 29(6): 1281-1290.
- 15 Hobi S., Linek M., Marignac G., Olivry T., Beco L., Nett C., Fontaine J., Roosje P., Bergvall K., Belova S., Koebrich S., Pin D., Kovalik M., Meury S., Wilhelm S. & Favrot C. 2011. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Veterinary Dermatology*. 22(5): 406-413.
- 16 Holland J.L., Outerbridge C.A., Affolter V.K. & Maggs D.J. 2006. Detection of feline herpesvirus 1 DNA in skin biopsy specimens from cats with or without dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 229(9): 1442-1446.
- 17 Lee M., Bosward K.L. & Norris J.M. 2010. Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 12(2): 72-79.
- 18 Lerner D.D. 2013. Complexo granuloma eosinofílico em felinos domésticos. 53f. Porto Alegre, RS. Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.
- 19 Liptak J.M. & Withrow S.J. 2007. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In: Liptak J.M. (Ed). *Specific Malignancies in the Small Animal Patient*. 4th edn. St. Louis: Saunders, pp.455-510.
- 20 Mauldin E.A. & Peters-Kennedy 2016. Integumentary System. In: Jubb V.F., Kennedy P.C. & Palmer N.C. (Eds). *Pathology of Domestic Animals*. 6th edn. San Diego: Elsevier, pp.693-694.
- 21 Munson L., Wack R., Duncan M., Montali R.J., Boon D., Stalis I., Crawshaw G.J., Cameron K.N., Mortenson J., Citino S., Zub J. & Junge R.E. 2004. Chronic eosinophilic dermatitis associated with persistent feline herpes virus infection in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Veterinary Pathology*. 41(2): 170-176.
- 22 Nagata M. & Rosenkrantz W. 2013. Cutaneous Viral Dermatoses in Dogs and Cats. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 35: E1-E10.
- 23 Nuñez G.E. 2012. Manejo a largo plazo del complejo granuloma eosinofílico felino. Reporte de Caso. *Compendium de Ciencias Veterinarias*. 2(1): 29-33.
- 24 Oliveira A. & Van den Broek A. 2006. The feline eosinophilic granuloma complex. *UK Vet Companion Animal*. 11(1): 48-55.
- 25 Paterson S. 2016. Eosinophilic granuloma complex in the cat. *Companion Animal*. 21(5): 256-264.
- 26 Persico P., Roccabianca P., Corona A., Vercelli A. & Cornegliani L. 2011. Detection of feline herpes virus 1 via polymerase chain reaction and immunohistochemistry in cats with ulcerative facial dermatitis, eosinophilic granuloma complex reaction patterns and mosquito bite hypersensitivity. *Veterinary Dermatology*. 22(6): 521-527.
- 27 Power H.T. & Ihrke P.J. 1995. Selected feline eosinophilic skin diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 25(4): 833-850.
- 28 Pressanti C. & Cadiergues M.C. 2015. Feline familial pedal eosinophilic dermatosis in two littermates. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 1(1): 1-5.
- 29 Prost C. 2009. Feline atopic dermatitis: clinical signs and diagnosis. *European Journal of Companion Animal Practice*. 19(3): 223-229.
- 30 Ravens P.A., Xu B.J. & Vogelnest L.J. 2014. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Veterinary Dermatology*. 25(2): 95-e28.
- 31 Sandoval J.G., Esmeraldino A., Rodrigues N.C. & Fallavena L.C.B. 2005. Complexo granuloma eosinofílico em felinos: revisão de literatura. *Revista Veterinária em Foco*. 2(2): 109-119.
- 32 Scott D.W. & Miller Jr. W.H. 2012. Idiopathic eosinophilic granuloma in cats: a retrospective study of 55 cases (1988-2003). *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology*. 18(1): 13-18.

- 33 Scott D.W., Miller W.H. & Erb H.N. 2013.** Feline dermatology at Cornell University: 1407 cases (1988-2003). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15(4): 307-316.
- 34 Sykes IV J. M., Garner M.M., Greer L.L., Lung N.P., Coke R.L., Ridgley F., Bush M., Montali R.J., Okimoto B., Schmidt R., Allen J.L., Rideout B.A., Pesavento P.A. & Ramsay E.C. 2007.** Oral Eosinophilic Granulomas in Tigers (*Panthera tigris*): A Collection of 16 Cases. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 38(2): 300-308.
- 35 Taglinger K., Day M.J. & Foster A.P. 2007.** Characterization of Inflammatory Cell Infiltration in Feline Allergic Skin Disease. *Journal of Comparative Pathology*. 137(4): 211-223.
- 36 Wisselink M.A., van Ree R. & Willemse T. 2002.** Evaluation of *Felis domesticus* allergen I as a possible autoallergen in cats with eosinophilic granuloma complex. *American Journal of Veterinary Research*. 63(3): 338-341.