

# UNIVERSITÀ DI PISA



FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PATOLOGIA E CLINICA DEGLI ANIMALI D'AFFEZIONE

TESI DI SPECIALIZZAZIONE  
in  
Dermatologia

## LE ALLERGIE ALIMENTARI NEL CANE E NEL GATTO

*Relatore*  
Ch.mo Prof.  
MICHELE CORAZZA

*Candidata*  
Dott.ssa  
INES RAFFAELLA STROCCHIA  
Matricola N° 498994

Anno Accademico 2014/2015



# INDICE

<b>1. REAZIONI CUTANEE AVVERSE AL CIBO</b> .....	5
1.1 Definizione e classificazione.....	5
1.2 L'intolleranza alimentare.....	7
1.3 L'allergia alimentare .....	8
<b>2. ALLERGIE ALIMENTARI: EPIDEMIOLOGIA</b> .....	11
2.1 Segnalamento .....	11
2.2 Prevalenza delle allergie alimentari .....	13
<b>3. ALLERGIE ALIMENTARI: EZIOPATOGENESI</b> .....	17
3.1 La tolleranza orale.....	17
3.2 Meccanismi immunologici dell'allergia alimentare .....	19
3.3 Allergeni alimentari.....	20
3.4 Studi sull'eziopatogenesi delle allergie alimentari.....	22
<b>4. ALLERGIE ALIMENTARI: SEGNI CLINICI</b> .....	25
4.1 Segni dermatologici .....	25
4.2 Segni gastroenterici.....	35
4.3 Altri segni clinici.....	37
4.4 Relazione tra allergia alimentare e dermatite atopica nel cane.....	38
<b>5. ALLERGIE ALIMENTARI: DIAGNOSI</b> .....	43
5.1 Diete ad eliminazione commerciali.....	50
5.1.1 Diete commerciali contenenti nuove fonti proteiche .....	51
5.1.2 Diete commerciali idrolisate.....	53
5.2 Dieta ad eliminazione casalinga .....	57
5.3 Altri test diagnostici .....	60
5.4 Diagnosi differenziali .....	63
5.5 Criteri diagnostici per la diagnosi delle reazioni cutanee avverse al cibo .....	64

<b>6. ALLERGIE ALIMENTARI:TERAPIA E PROGNOSE</b> .....	69
6.1 Terapia.....	69
6.2 Prognosi .....	70
<b>Bibliografia</b> .....	72

# 1. REAZIONI CUTANEE AVVERSE AL CIBO

---

Le allergie alimentari nell'uomo sono conosciute da più di un secolo. Nel 1923 il Dr. Prausnitz si inoculò nel derma un siero proveniente da un individuo allergico al pesce (Mr. Kustner), e l'allergia fu confermata da una reazione intradermica allo stesso siero 24 ore dopo l'iniezione. Questo fu il primo test ad indicare la presenza di sostanze allergeniche nel siero di un paziente con allergia alimentare.

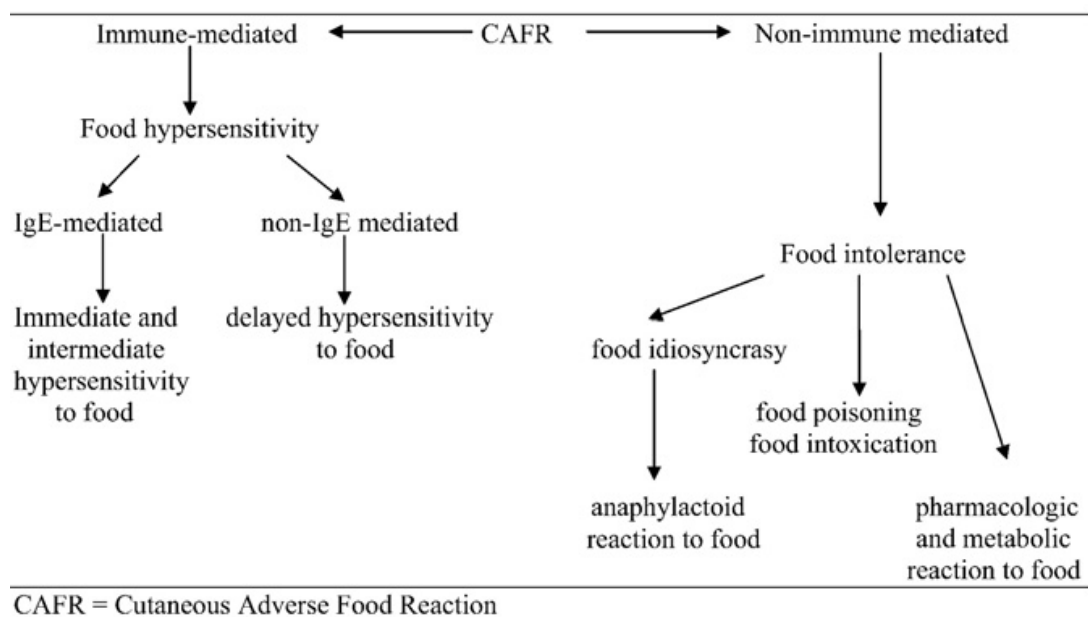
In medicina veterinaria, reazioni di ipersensibilità alimentare sono state riportate in cani, gatti, mucche, maiali, cavalli, conigli e persino in panda e trichechi. I primi casi di allergia alimentare nei cani furono descritti da Pomeroy (allergia al salmone) nel 1934, e successivamente, nel 1967, Walton descrisse dei casi di allergia alimentare in cani e gatti, e nel 1968 pubblicò un caso di un gatto con allergia al latte che fu confermata da uno skin test positivo.

## ***1.1 Definizione e classificazione***

Con il termine *reazioni cutanee avverse al cibo* (o sensibilità alimentare) si intende un gruppo eterogeneo di malattie che si manifestano con segni clinici cutanei, a volte associati a segni gastroenterici, causati dall'assunzione orale di sostanze nutritive. In questo gruppo, si riconoscono due tipi di patogenesi (figura 1.1):

- Nel primo gruppo, ci sono malattie causate da reazioni d'ipersensibilità (allergia) nei confronti dell'allergene (cibo o trofoallergene), chiamate allergie alimentari;
- Nel secondo gruppo, il sistema immunitario non svolge alcun ruolo eziopatogenetico, e queste malattie vengono denominate intolleranze alimentari. Queste includono malattie metaboliche, enzimatiche (per esempio intolleranza al lattosio, dovuta alla mancanza dell'enzima lattasi) ed intossicazioni alimentari dovute a sostanze contenute normalmente nel cibo (per esempio istamina in alcuni pesci mal conservati) o a batteri, funghi e alle loro tossine e metaboliti, che possono svolgere azione simile a quella di alcuni farmaci (per esempio tossina botulinica).

**Figura 1.1:** Classificazione delle reazioni cutanee avverse al cibo. CAFR, Reazioni Cutanee Avverse al Cibo; Ig, immunoglobuline



## 1.2 L'intolleranza alimentare

L'intolleranza alimentare comprende le reazioni idiosincrasiche, metaboliche, farmacologiche e tossicologiche. La sintomatologia cutanea (prurito), gastrointestinale (vomito, diarrea), neurologica (depressione o eccitabilità) o talvolta anafilattoide (edema angioneurotico, edema laringeo), che ne consegue, deriva da un processo infiammatorio non immunomediato.

1. *Intolleranza idiosincrasica*: reazione individuale, che avviene già alla prima ingestione di sostanze innocue, a seguito della degranolazione non immunomediata dei mastociti. Di solito la gravità della sintomatologia (gastrointestinale, respiratoria, ematologica, neurologica) è dose dipendente. Le sostanze incriminate nell'uomo sono per lo più gli additivi alimentari, come i solfiti, il glutammato di sodio, l'alginato di sodio, la carragenina, i coloranti, ecc. Negli animali da compagnia sono stati sospettati alcuni casi correlati a coloranti o altri additivi, ma non del tutto chiariti.
2. *Intolleranza metabolica*: quando è presente un deficit enzimatico, come ad esempio nell'intolleranza al lattosio. La forma congenita di intolleranza al lattosio è stata segnalata solo nell'uomo, mentre nel cane e nel gatto è documentata una diarrea osmotica causata da una deficienza relativa dell'enzima lattasi associata o a processi infiammatori o neoplastici gastrointestinali, o al consumo di una eccessiva quantità di lattosio rispetto alle capacità digestive, come spesso accade nei repentini cambi di dieta o nella somministrazione di latte vaccino o di pecora ai cuccioli (latte con un contenuto di lattosio superiore a quello presente nel latte del cane e del gatto) (Andrea Boari, Alessia Luciani, Giovanni Aste, 2006).

3. *Intolleranza farmacologica*: per la presenza nel cibo di sostanze ad attività farmacologica, come ad esempio le ammine vasoattive (ad es. l'istamina nelle scatolette di tonno o di altri pesci come lo sgombro, e la tiramina nei formaggi stagionati). È importante sottolineare che le ammine presenti nel cibo possono abbassare la soglia di tolleranza allergenica ed aumentare il prurito in soggetti allergici. I segni clinici rilevabili sono: orticaria, edema facciale, eritrodermia, vomito/diarrea, reazioni eccitative del SNC.
4. *Intolleranza tossicologica*: per l'azione tossica diretta di sostanze presenti nel cibo, come ad esempio il glicole propilenico (tossico per i gatti), l'eccesso di vitamine A e D, le tossine contaminanti di origine batterica o fungina, oppure per la presenza di batteri capaci di produrre tossine in cibi mal preparati, mal stoccati o avariati. L'intolleranza tossicologica si può manifestare anche quando esiste un'incapacità del paziente a metabolizzare un particolare ingrediente, se presente in eccesso nella dieta: ad esempio i bisolfiti presenti nelle cipolle sono in grado di indurre grave anemia emolitica e formazione di corpi di Heinz in cani e gatti che l'assumono.

### ***1.3 L'allergia alimentare***

L'allergia alimentare negli animali da compagnia, probabilmente come nell'uomo, è causata da reazioni d'ipersensibilità di tipo I, III e IV, indotte dal contatto di glicoproteine idrosolubili, presenti nel cibo e del peso molecolare di 10-60 kD, con il GALT (Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue), composto dalle placche del Peyer (che contengono linfociti B e T), dal tessuto linfoide disseminato nella lamina propria



dell'intestino, dai linfociti intraepiteliali, dalle cellule presentatrici dell'antigene (cellule M e cellule dendritiche) e dai linfonodi meseraici.



**Figura 1.2:** A-D Reazione cutanea cronica avversa al cibo in un West Highland White Terrier: marcata lichenificazione, iperpigmentazione, eritema e alopecia sul ventre e sugli arti anteriori e posteriori.



**Figura 1.3:** Reazione cutanea avversa al cibo: severo prurito facciale con conseguenti escoriazioni ed alopecia in un gatto.

## 2. ALLERGIE ALIMENTARI: EPIDEMIOLOGIA

---

### *2.1 Segnalamento*

Nei cani e nei gatti le allergie alimentari si manifestano in uguale misura nei maschi e nelle femmine, senza alcuna predilezione di sesso.

Mentre nell'uomo le allergie alimentari sono più frequenti nei neonati e nei bambini (Leung DYM, Bieber T, 2003), nei cani e nei gatti non è stata descritta una chiara predisposizione di età, e le allergie alimentari possono avvenire in tutte le fasi della vita dell'animale. L'età d'insorgenza dei segni clinici è variabile ed essi possono comparire, sia nei cani che nei gatti, in soggetti con pochi mesi di età, ma anche in soggetti con più di 10 anni (White SD, 1986; White SD, Sequoia D, 1989; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Rosser Jr EJ, 1993; Jackson HA, 2005; Harvey RG, 1993), anche se alcuni autori affermano che è necessario un tempo di esposizione all'antigene di 1-2 anni prima che si sviluppino i segni clinici (Denis S, Paradis M, 1994; White SD, 1986; Walton GS, 1967). In alcuni studi i cani giovani (età < 1 anno) erano più comunemente colpiti da allergia alimentare, al contrario di ciò che accadeva per la dermatite atopica (Rosser Jr EJ, 1993; Denis S, Paradis M, 1994; Harvey RG, 1993).

A differenza della dermatite atopica, non è stata riscontrata una predisposizione genetica familiare per l'allergia alimentare, anche se alcune razze di cani come Boxer, Coker e Springer Spaniel, Collie, Dalmata, West Highland White Terriers, Labrador Retriever e Pastore Tedesco potrebbero essere predisposti, come pure i gatti Siamesi e

Burmesi [Verlinden e altri 2006, Picco e altri 2008 (Tabella 2.1); Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Rosser Jr EJ, 1993; Denis S, Paradis M, 1994; Chesney CJ, 2002; White SD, 1997; Guaguere E, Prelaud P, 1999; Scott DW, Miller WH, Griffin CE, 2000].

**Tabella 2.1:** Predisposizione di razza per la dermatite atopica canina in senso lato (CAD), la dermatite atopica canina in senso stretto (CADss) e le reazioni cutanee avverse al cibo (FIAD). (F. Picco et al., *A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland*, 2008). CAD = include sia casi di CADss che FIAD; CADss = casi di CAD che non rispondono alla dieta a eliminazione; FIAD = reazione cutanea avversa al cibo che si manifesta con gli stessi segni clinici della dermatite atopica canina.

(a) CAD dogs (whole study group): frequently affected breeds

Breed	Patient population		Swiss population	
	Number	Percentage	Number	Percentage
West Highland white terrier**	30	11.6	8 435	2
Mixed	30	11.6	34 124	8.2
Labrador	22	8.5	34 596	8.3
Boxer**	18	6.9	4 675	1.1
Golden retriever	18	6.9	18 385	4.4
German shepherd	15	5.8	18 472	4.4
French bulldog**	6	2.3	1 266	0.3
Bullterrier**	5	1.9	513	0.1
Dalmatian*	5	1.9	2 854	0.7
Jack Russel terrier	5	1.9	12 973	3.1
Vizsla**	5	1.9	360	0.1
Rhodesian ridgeback**	4	1.5	949	0.3
Chihuahua	4	1.5	3 732	0.9
Pug*	4	1.5	1 611	0.4

\*Statistical significance without Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

\*\*Statistical significance with Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

(b) Canine atopic dermatitis sensu stricto (CADss): frequently affected breeds

Breed	Patient population		Swiss population	
	Number	Percentage	Number	Percentage
West Highland white terrier**	22	12	8 435	2
Mixed	21	11.5	34 124	8.2
Labrador	15	8.2	34 596	8.3
Boxer**	15	8.2	4 675	1.1
Golden retriever	12	6.6	18 385	4.4
German shepherd	7	3.8	18 472	4.4
French bulldog**	5	2.7	1 266	0.3
Bullterrier**	4	2.2	513	0.1
Dalmatian*	4	2.2	2 854	0.7
Jack Russel terrier	4	2.2	12 973	3.1
Vizsla**	4	2.2	360	0.1
Basset**	3	1.6	297	0.1

\*Statistical significance without Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

\*\*Statistical significance with Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

(c) Dogs with food-induced allergic dermatitis (FIAD): frequently affected breeds

Breed	Patient population		Swiss population	
	Number	Percentage	Number	Percentage
West Highland white terrier**	8	12.3	8 435	2
Mixed	6	9.2	34 124	8.2
Labrador	6	9.2	34 596	8.3
German shepherd*	6	9.2	18 472	4.4
Golden retriever	5	7.7	18 385	4.4
Pug**	4	6.2	1 611	0.4
Boxer**	3	4.6	4 675	1.1
Rhodesian ridgeback**	3	4.6	949	0.3

\*Statistical significance without Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

\*\*Statistical significance with Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

## ***2.2 Prevalenza delle allergie alimentari***

Secondo alcune stime, le allergie alimentari rappresentano il 10% dei casi nei cani affetti da prurito allergico non stagionale e solo l'1-2% dei casi nei cani affetti da dermatiti pruriginose. Nel gatto la malattia sembra essere ancora più rara (Chiara Noli, Stefano Toma, 2011).

Fino alla fine del secolo scorso, in base a diversi studi, si pensava che dall'1% al 6% delle malattie cutanee e dal 5% al 20% delle dermatiti allergiche fossero causate da allergie alimentari (Walton GS, 1977; August JE., 1985; White SD., 1986; Sousa CA., 1987; Ackerman L., 1988; Carlotti DN, Remy I, Prost C., 1990; Danis S, Paradis M., 1994).

Nel gatto la prevalenza riportata varia dall'1% all'11% di tutte le malattie cutanee feline (Scott DW, 1987; Walton GS, 1967). Più recentemente, durante uno studio su 73 gatti (Guilford WG, Markwell PJ, BR Jones, JG Harte, J Wills. Prevalence and Causes of Food Sensitivity in Cats with Chronic Pruritus, Vomiting or Diarrhea. J Nutr 1998), la prevalenza dell'allergia alimentare con manifestazioni cutanee era del 21% (15 su 73 gatti presentavano allergia alimentare).

Recentemente, alcuni autori hanno osservato che dal 20% al 35% dei casi di prurito non stagionale nel cane erano dovuti a reazioni cutanee avverse al cibo (Chesney C.J., 2002; Loeffler A et al., 2006). In uno di questi studi (Chesney CJ, Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice*, 2002), lo scopo principale era di valutare la frequenza della sensibilità alimentare nei cani. Lo studio è stato svolto su 251 cani, presentati nell'arco di un anno in una clinica dermatologica nel Regno Unito. Di questi cani, 85 presentavano sintomi compatibili con dermatite atopica o soffrivano di otiti croniche o di pododermite ricorrenti. Gli 85 cani selezionati sono stati poi sottoposti

ad una dieta a eliminazione per 8-9 settimane (si è utilizzata una dieta casalinga, principalmente a base di carne di maiale e patate), e successivamente, a reintroduzione della vecchia dieta, in modo da stabilire se i sintomi fossero dovuti a sensibilità alimentare. In 19 cani su 85 (22%) fu confermata così la diagnosi di reazione cutanea avversa al cibo, e tali cani rappresentavano il 7,6% di tutti quelli presentati in clinica e il 32,7% di quelli con segni clinici compatibili con atopia. In 5 cani con confermata sensibilità alimentare, le otiti erano il segno clinico principale, mentre in altri due cani il segno clinico principale era la piodermite ricorrente. Quattro cani avevano presentato, secondo i proprietari, in passato, anche segni gastroenterici lievi, consistenti in perdita di feci, flatulenza o, in un cane, vomito e diarrea poche volte all'anno. Nella popolazione studiata, il Labrador era la razza più predisposta a sensibilità alimentare. Non era presente invece predisposizione di sesso. L'età media dei cani alla comparsa dei primi segni era di circa 15 mesi (range: 3 mesi-6 anni), mentre l'età media alla presentazione in clinica era di 4 anni (range: 3 mesi-8 anni). Il periodo medio tra la comparsa dei segni e la diagnosi di reazione cutanea avversa al cibo era di circa 3 anni (range: < 1 anno - > 7 anni). In quei cani con confermata diagnosi di sensibilità alimentare si osservò un notevole miglioramento del prurito con la dieta a eliminazione, e molti di questi cani rispondevano bene ad un mantenimento a lungo termine con una dieta ad eliminazione commerciale. Inoltre, particolare attenzione è stata riposta nell'ottenere la compliance del proprietario, attraverso una spiegazione schematica dell'iter diagnostico e delle possibili diagnosi. In tal modo si è visto che il numero di casi persi al follow up era di 23 su 85 (27%), inferiore a quello dell'anno precedente ottenuto da una revisione retrospettiva della casistica degli autori (39 casi persi su 75, pari al 52%).

In un recente studio, la prevalenza delle reazioni avverse al cibo in cani con malattia cutanea era del 12% sul totale della popolazione, del 26% nei cani con dermatite

allergica e del 48% in quei soggetti che avevano completato la prova alimentare (Proverbio D, Perego R, Spada E, Ferroe. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. J Small Anim Pract 2010). Lo scopo dello studio era determinare la prevalenza delle reazioni avverse al cibo (AFRs) in 130 cani che presentavano segni dermatologici, e portati a visita presso l'ospedale veterinario dell'Università di Milano. La prevalenza del 12%, risultata da tale studio, era più alta rispetto a quella stimata dagli studi precedenti, nei quali la prevalenza delle reazioni avverse al cibo nei cani era dell'1% (Walton 1967), dell'1,7% (Wilhelm e Favrot 2005), del 3,96% (Denis e Paradis), del 5% (Carlotti e altri 1990) e del 7,6% (Chesney, 2002) di tutte le malattie cutanee. In questo studio, inoltre, le reazioni avverse al cibo rappresentavano il 26% di tutte le dermatiti allergiche nel cane, mentre secondo studi precedenti rappresentavano il 10-15% delle dermatiti allergiche nel cane (Carlotti e altri 1990, Scott e altri 2001).

La notevole differenza tra le stime della prevalenza delle reazioni avverse al cibo è difficile da spiegare a causa degli scarsi dati a disposizione. Una revisione della letteratura nel 2001 ha messo in evidenza molte difficoltà nella stima accurata della prevalenza delle reazioni avverse al cibo: molti dei lavori pubblicati non riportano la dimensione della popolazione studiata, il numero dei cani che sono stati eliminati dallo studio, o i criteri utilizzati per la valutazione del miglioramento clinico (Chesney, 2001). Inoltre, il numero di casi persi prima di completare il follow up non è riportato dalla maggior parte degli studi, ma è importante conoscerlo per meglio stabilire la reale prevalenza delle reazioni avverse al cibo. In più ci sono difficoltà anche nell'ottenere una diagnosi accurata. Anche i criteri utilizzati per selezionare la popolazione oggetto di studio influenzano la prevalenza. In più, gli autori della maggior parte degli studi si sono focalizzati soprattutto sui segni clinici, la diagnosi e il trattamento, invece che sulla

prevalenza stessa. Anche in medicina umana, la prevalenza delle reazioni avverse al cibo è sconosciuta, e la stima varia dal 3% al 34% (Madsen, 2005). Quindi, ulteriori studi sono necessari per stabilire la reale prevalenza delle reazioni avverse al cibo (Proverbio et al., 2010).



# 3. ALLERGIE ALIMENTARI: EZIOPATOGENESI

---

## *3.1 La tolleranza orale*

La parete del tratto digerente è una vasta superficie che ha contatto con tutto ciò che viene introdotto dall'esterno (cibo) e ha il difficile compito di differenziare tra nutrienti, che devono essere tollerati e assorbiti, ed elementi potenzialmente dannosi per l'organismo, come parassiti, virus, batteri e sostanze tossiche, che invece devono essere combattuti ed eliminati. Il tessuto linfoide associato all'intestino (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, GALT) svolge questo compito, avvalendosi di numerose cellule immunitarie sparse nella mucosa od organizzate in strutture come le placche del Peyer e i linfonodi. La penetrazione degli antigeni attraverso la mucosa intestinale è un fenomeno che avviene di continuo durante la digestione del cibo, e il GALT riesce a differenziare tra antigeni "buoni" (i nutrienti), per i quali sviluppa tolleranza immunologica attraverso la soppressione di alcuni cloni di cellule T, e antigeni "cattivi", contro i quali scatena una risposta immunitaria per lo più mediata da IgA secretorie. Queste ultime vengono prodotte dalle plasmacellule del GALT e vengono trasportate attivamente nel lume intestinale, dove resistono all'azione degli enzimi digestivi, legano gli antigeni e ne impediscono l'assorbimento. Il fenomeno di tolleranza immunologica ad un antigene comincia nella cavità orale, in età perinatale, ed è indotto dall'esposizione progressiva a piccole quantità di nutrienti introdotti nella dieta durante lo svezzamento. Questa esposizione a nuovi cibi induce nell'organismo la soppressione di alcuni cloni di

linfociti B, che non produrranno una risposta umorale nei confronti di queste sostanze. La tolleranza orale non è innata e si sviluppa con l'individuo, motivo per il quale lo svezzamento è una pratica che richiede tempo e un'età adeguata. Sembra che cuccioli di cane e gatto incomincino a sviluppare la tolleranza orale già all'età di 4 settimane.

Se uno degli elementi che regolano il meccanismo di tolleranza/eliminazione è alterato per le più svariate ragioni, il sistema immunitario produce una vera e propria risposta immunologica nei confronti dei nutrienti contenuti nel cibo, che porta allo sviluppo di allergia alimentare. Sono stati ipotizzati alcuni fattori predisponenti per l'insorgenza dell'allergia alimentare:

1. Aumentata permeabilità intestinale alle macromolecole:

1.1. Innata (es. nel Setter Irlandese per il glutine)

1.2. Svezzamento precoce (l'intestino permetterebbe ancora il passaggio di macromolecole)

1.3. Infezioni intestinali virali o batteriche

1.4. Parassitosi, corpi estranei

2. Deficit in IgA:

segnalato in Cocker, Pastore Tedesco, Beagle e Shar-pei

3. Livelli elevati di IgE ed attivazione di mastociti ed eosinofili:

nelle parassitosi, malattie allergiche (dermatite atopica, dermatite allergica da pulci) e dopo vaccinazioni con virus vivi attenuati.

### ***3.2 Meccanismi immunologici dell'allergia alimentare***

Gli specifici meccanismi immunologici implicati nell'allergia alimentare non sono ancora stati chiariti completamente, ma sono state sospettate reazioni di ipersensibilità di tipo I, II, III e IV (White SD, 1986; White SD, 1997).

Nell'uomo, le reazioni d'ipersensibilità di tipo I (IgE-mediate) sono prevalenti (Moneret-Vautrin, 1992), e gli allergeni sono generalmente glicoproteine con un peso molecolare tra 10 e 60 kD (Sampson HA, Burks AW, 1996), mentre negli animali non si conosce l'esatto peso molecolare degli allergeni alimentari.

Nei cani e gatti, il tipo di allergia alimentare più studiato e meglio definito è l'**allergia alimentare IgE-mediata, o ipersensibilità alimentare immediata (tipo I)**, la quale porta alla comparsa dei sintomi dopo 10-40 minuti. In assenza di tolleranza orale, il sistema immunitario produce IgE contro un allergene e queste si fissano sulla membrana dei mastociti residenti nella mucosa intestinale. Quando l'allergene responsabile entra in contatto con i mastociti sensibilizzati, lega una coppia di IgE presenti sulla superficie cellulare e induce il rilascio d'istamina e altri mediatori vasoattivi, con aumento di produzione di fluidi e muco, alterata peristalsi (che induce vomito e diarrea) e richiamo di altre cellule infiammatorie. I segni cutanei si manifestano quando l'allergene, a causa dell'alterata permeabilità della mucosa intestinale, entra nel circolo e raggiunge i mastociti cutanei, o per il rilascio dei mediatori infiammatori da parte dei mastociti intestinali nel circolo sanguigno. Dopo il rilascio di istamina, i mastociti attivati possono produrre una serie di citochine e mediatori dell'infiammazione, che richiamano in sede intestinale numerose cellule infiammatorie (per lo più eosinofili), causando una vera e propria infiltrazione della

mucosa intestinale, una flogosi acuta (enterite eosinofila) e segni più ritardati, nell'arco di 3-8 ore (ipersensibilità intermedia).

Le **reazioni di ipersensibilità ritardata (tipo IV, cellulomediata, e tipo III, da deposizione di immunocomplessi)** nei nostri animali, sono altrettanto possibili e responsabili di segni clinici dopo 24-72 ore dall'ingestione di cibo, ma purtroppo la loro eziopatogenesi non è ancora stata studiata a fondo.

### ***3.3 Allergeni alimentari***

Sebbene tutti i nutrienti contenuti nel cibo abbiano potenziale allergenico, in quanto componenti *non self*, cioè estranei all'organismo, sono solo pochi gli ingredienti riportati come causa comune di allergia alimentare. Si tratta per lo più di glicoproteine contenute negli alimenti commerciali o nelle diete casalinghe destinate alla nutrizione dei carnivori domestici. Il potenziale allergenico di questi ingredienti dipende dalle loro caratteristiche chimico-fisiche, dal loro peso molecolare (che varia da 10 a 60 kD), dalla capacità di attraversare intatti la barriera mucosale e, quindi, dalla loro solubilità e digeribilità. Nel cane e nel gatto gli alimenti più comuni responsabili di allergia alimentare comprendono carne (bovino, pollo, maiale, cavallo, agnello), pesce, uova, latte e derivati, riso, soia, frumento, mais e altri cereali. Il prurito può essere scatenato da uno o più allergeni, ed alcuni studi dimostrano che 1/3 o 2/3 dei cani sono intolleranti a più di un cibo (White SD, 1986; Paterson S, 1995). L'allergia può essere causata anche da mangimi commerciali secchi o umidi che contengono alcuni dei suddetti ingredienti (White SD, 1986; Guilford WG et al., 1998). Per i mangimi umidi

commerciali però è molto difficile identificare quale tra i singoli ingredienti sia il vero responsabile dell'allergia. Secondo alcuni autori si tratta di conservanti e coloranti aggiunti durante la lavorazione, per altri studiosi si tratta invece di uno dei singoli ingredienti, impossibile da identificare poichè il processo di preparazione del mangime inscatolato ne aumenterebbe l'allergenicità rispetto alla proteina originale, quindi un individuo non allergico alla proteina originale risulta invece allergico alla molecola alterata dalla preparazione.

In una revisione della letteratura, Roudebush et al. osservarono che la carne di bovino, i latticini e il frumento sono causa di allergia in più del 65% dei cani, mentre il pollo, le uova, l'agnello e la soia sono causa di allergia nel 25% di questi (Roudebush P et al., 2000). Quindi, è probabile che il mais, la carne di maiale, il riso e il pesce siano raramente implicati nelle allergie alimentari del cane.

In uno studio, che ha coinvolto 10 cani con allergia alimentare, è stato dimostrato che le IgG bovine sono i principali allergeni nel latte di vacca e che queste immunoglobuline possono causare una cross-reattività con la carne di bovino e, probabilmente, anche con la carne di agnello per l'alta omologia delle IgG bovine con le immunoglobuline ovine (analogamente a ciò che avviene nelle allergie umane alla carne). Lo stesso studio ha evidenziato che la fosfoglucomutasi è un allergene importante, implicato nelle reazioni allergiche del cane alla carne di agnello e di bovino (Martin A et al., 2004). Un altro studio ha invece dimostrato che l'albumina sierica bovina era un allergene contenuto nella carne bovina, responsabile di ipersensibilità di tipo I in un cane allergico alla carne di bovino (Ohmori K et al., 2007).

Diversi studi nei gatti hanno evidenziato che l'89% dei casi di allergia alimentare erano causati da carne bovina, latticini o pesce (Roudebush P et al., 2000).

Le reazioni d'ipersensibilità ad alimenti a base di pesce e alla frutta non sono state dimostrate negli animali domestici.

A differenza che nell'uomo, additivi e conservanti non sono considerati causa di allergia alimentare in cani e gatti poiché non ci sono studi che lo dimostrino, sebbene reazioni d'ipersensibilità a tali sostanze siano teoricamente possibili (White SD, 1997).

Le reazioni incrociate tra vari antigeni sono possibili nell'allergia umana, ad esempio tra pesce, crostacei, latte di vacca e frutta (Sicherer SH, 2001). Cross-reazioni tra pollini e vegetali o frutta, che sono numerose nell'uomo, non sono state riportate negli animali domestici, ad eccezione di un unico caso in un cane sensibilizzato al polline del cedro giapponese: il paziente si presentava con una sindrome allergica orale, in particolare con salivazione ed edema delle labbra e della lingua, dopo ingestione di pomodoro ma non dopo ingestione di succo di pomodoro caldo (Fujimura M et al., 2002). Comunque, August riporta frequenti cross-reazioni tra antigeni di cereali nei cani (August JE, 1985).

### ***3.4 Studi sull'eziopatogenesi delle allergie alimentari***

Si è visto che i bambini atopici sono maggiormente predisposti alle allergie alimentari, e nel 40% dei casi manifestano reazioni d'ipersensibilità ad allergeni alimentari (Leung DYM, Bieber T, 2003). Un recente studio (Jackson HA et al., 2005), che ha coinvolto 96 cani atopici, ha dimostrato che il 23% dei cani soffriva anche di allergia alimentare, inoltre, in un ulteriore studio, circa il 25% dei cani con allergia alimentare presentava anche dermatite atopica (Loeffler A et al., 2006). In tali casi si avrà una risposta incompleta alla dieta ad eliminazione. Possiamo quindi affermare che, frequentemente,

un animale con allergia alimentare è affetto contemporaneamente da un altro tipo di allergia, e questo è particolarmente vero nei cani affetti da dermatite atopica, nei quali i trofoallergeni possono comportarsi da fattori scatenanti l'allergia ambientale.

Il ruolo dell'ipersensibilità di tipo I come causa di allergia alimentare è stato indagato utilizzando come modelli cani atopici. In tali studi i cani sono stati selezionati in base alla capacità di produrre più alti livelli di IgE rispetto alla norma (De Weck AL et al., 1997; Ermel RW et al., 1997; Kennis RA, 2002; Frick OL, 1996; Kennis RA, Hannah S, Ermel R et al., 2002). Questi cani o i loro discendenti sono stati poi sensibilizzati per via parenterale a vari allergeni alimentari, mostrando segni clinici dermatologici o gastrointestinali, ma anche alti livelli di IgE specifiche e skin test positivi dopo la somministrazione orale degli allergeni. Una colonia di cani Maltesi/Beagle, che mostravano spontaneamente segni di allergia alimentare, è stata utilizzata come modello per lo studio dell'allergia alimentare all'Università del Nord Carolina (Jackson HA, Hammerberg B, 2002; Jackson HA et al., 2003). Questi cani mostravano segni clinici (prurito, otiti, ed occasionalmente segni gastrointestinali) quando alimentati con soia, pollo o mais. Essi presentavano alti livelli di IgE specifiche dopo la provocazione con gli alimenti responsabili. In un altro studio, cani atopici mostravano elevati livelli di IgE specifiche per allergeni alimentari (Foster AP et al., 2003). Un ulteriore studio, basato sul rilascio di istamina antigene-specifico, suggeriva che l'ipersensibilità di tipo I (IgE-mediata) può essere coinvolta nella patogenesi dell'allergia alimentare nel cane (Ishida R et al., 2003). Si ritiene che l'ipersensibilità alimentare IgE-mediata si verifichi come risultato di una predisposizione genetica e di un'alterazione della barriera gastrointestinale (Kennis RA, 2006). In un recente studio, però, non erano presenti significative differenze tra i livelli sierici di IgE ed IgG allergene-specifiche prima e dopo una dieta ad eliminazione di 6-8 settimane in un gruppo di 19 cani, dei quali 14 avevano una probabile allergia

alimentare, mentre in 7 di questi cani l'allergia alimentare era stata confermata (Zimmer A et al., 2011).

Uno studio su 11 cani con allergia alimentare ha mostrato che 9 di essi presentavano una risposta linfocitaria quando esposti all'allergene alimentare responsabile, suggerendo quindi che la reattività linfocitaria può essere coinvolta nella patogenesi dell'allergia alimentare (Ishida R et al., 2004). Infatti, un più recente studio, ha confermato che la reattività linfocitaria può giocare un ruolo nel meccanismo patogenetico dell'allergia alimentare nei cani (Fujimura M et al., 2011).

Un altro recente studio ha dimostrato che il meccanismo immunopatogenetico responsabile delle reazioni cutanee avverse al cibo nel cane è diverso da quello responsabile della dermatite atopica canina e si basa sulla prevalenza, a livello cutaneo, di linfociti T nella forma CD8+ (Veenhof EZ et al., 2011). La dieta a eliminazione risolveva i segni clinici dell'allergia alimentare, ma non influenzava il fenotipo dei linfociti T o l'espressione delle citochine ed i fattori genetici di trascrizione nella cute dei cani con reazioni avverse al cibo, suggerendo la presenza di una continua attivazione del sistema immunitario nei cani con allergia alimentare.



## 4. ALLERGIE ALIMENTARI: SEGNI CLINICI

---

Nel cane e nel gatto le allergie alimentari si manifestano prevalentemente con segni clinici cutanei, mentre i segni clinici gastroenterici sono presenti solo nel 10-15% dei casi e sono per lo più concomitanti a quelli cutanei.

### *4.1 Segni dermatologici*

Il segno più comune è il prurito, costante, d'intensità variabile, che **non subisce alterazioni stagionali** (Walton GS, 1967; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Jackson HA, 2007). Il periodo tra l'ingestione del cibo responsabile e l'insorgenza dei segni clinici può dipendere dal tipo di reazione d'ipersensibilità e dallo specifico allergene coinvolto, ma la maggior parte dei cani e dei gatti mostra un prurito costante, non chiaramente legato alla dieta. Di solito il prurito è intenso, costante dall'insorgenza, e con scarsa o buona risposta ai glucocorticoidi (la risposta ai glucocorticoidi non può essere un criterio diagnostico).

Nel gatto il prurito è localizzato più frequentemente a faccia e collo o può essere generalizzato, con papule, eritema, escoriazioni e croste. Ulcere sono state osservate in casi gravi di prurito a faccia e collo. In questa specie si possono osservare dermatite miliare, ulcera indolente, granuloma o placca eosinofili, vaste aree di alopecia autoindotta da leccamento, otite esterna ceruminosa, orticaria ed angioedema (Baker E,

1974; White SD et al, 1989; Carlotti DN et al., 1990; Rosser Jr EJ, 1993; Guaguère E, 1995). Orticaria e infezioni batteriche e fungine (ad esempio dermatiti da *Malassezia*) sembrano essere rare nei gatti (Guaguere E., 1993; Scott DW, 1987; Scott DW, Miller WH, Griffin CE, 2000). Due casi di dermatite non pruriginosa con squame e croste, accompagnata da una follicolite con infiltrazione intramurale linfocitaria, sono stati attribuiti ad un'allergia ad un cibo commerciale (Declercq J, 1995; Declercq J, 2000). Infatti, la follicolite con infiltrazione intramurale linfocitaria è un comune reperto istopatologico in gatti con malattia allergica cutanea, inclusa l'allergia alimentare (Rosenberg AS et al., 2010) (figure da 4.6 a 4.13).

Nel cane il prurito può essere generalizzato o, come in corso di dermatite atopica, localizzato prevalentemente a faccia, orecchie, zampe e inguine. Spesso è presente prurito nell'area perianale. Altre manifestazioni nel cane includono eritema e, più raramente, dermatite papulare, con la stessa localizzazione del prurito. Nel cane è molto frequente l'otite (anche da sola e monolaterale) che è presente infatti nella maggioranza dei casi di allergia alimentare. Le otiti croniche si osservano nel 56%-80% dei casi (Rosser Jr EJ, 1993; Denis S, Paradis N, 1994; Chesney CJ, 2002; Harvey RG, 1993). L'otite esterna si verifica all'incirca con la stessa frequenza con cui si verifica nella dermatite atopica (dal 55% all'80% dei casi) (Loeffler A et al., 2006). L'alta frequenza dell'otite è stata confermata da un recente studio in cui era presente una significativa associazione tra reazioni avverse al cibo ed otite esterna nei cani (Proverbio D et al., 2010), con un numero di cani affetti da otite esterna tre volte superiore nel gruppo di cani con allergia alimentare rispetto al gruppo di cani senza reazione avversa al cibo. L'otite esterna si può avere anche nell'allergia alimentare dell'uomo (Yariktas M, 2004). Solo raramente nel cane l'allergia alimentare si manifesta con orticaria (Guaguère E, Prèlaud P, 1998). Le lesioni da grattamento e leccamento (alopecia, escoriazioni, croste, lichenificazione,

iperpigmentazione, iperidrosi) e le conseguenti infezioni secondarie sono molto comuni: esse esitano in follicoliti batteriche ricorrenti, dermatiti piotraumatiche, otiti esterne (possono essere l'unico segno), pododermatiti batteriche, foruncolosi perianale, disordini chetoseborroici secondari, sovraccrescita batterica e dermatite da *Malassezia* (White SD, 1986; White SD, 1988; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Rosser Jr EJ, 1993; Denis S, Paradis N, 1994). In generale, le lesioni facciali, il prurito facciale, le pododermatiti accompagnate da mordicchiamento delle estremità, l'otite bilaterale esterna ed il coinvolgimento ascellare/inguinale sono frequenti (Walton GS, 1967; Baker E, 1974; Carlotti DN, 1990; Rosser Jr EJ, 1993; Loeffler A et al., 2006; Jackson HA, 2007). In alcuni casi, i cani con allergia alimentare manifestano gli stessi sintomi della dermatite atopica (White SD, 1986; Harvey RG, 1993) (vedi paragrafo 4.4). Nello studio di Loeffler del 2006, inoltre, un cane con allergia alimentare presentava gli stessi segni clinici della dermatite allergica alle pulci (DAP). In più, secondo tale studio, la piodermite secondaria e la dermatite da *Malassezia* si manifestano più o meno con la stessa frequenza nell'allergia alimentare e nella dermatite atopica canina (dal 30% al 55% dei casi e dal 20% al 30 % dei casi rispettivamente). Sono stati descritti un caso di adenite sebacea granulomatosa ed un caso di dermatite simile ad una micosi in cani con allergia alimentare (Koutinas AF, Toutes D, 1994; Ghernatti I, et al, 1996). Un caso di eritema multiforme è stato descritto nel 1999 (Scott DW, Miller WH, 1999), ed un altro caso nel 2006 (Itoh T et al., 2006) in cani con allergia alimentare. In uno studio prospettico, comprendente 24 cani con patologia ungueale, Mueller osservò una parziale remissione della patologia in 2 pazienti, ed una completa remissione in altri 2 cani, dopo dieta ad eliminazione; nei pazienti con remissione completa la patologia recidivò dopo 2 giorni dalla reintroduzione della vecchia dieta. Uno dei cani risultò allergico alla carne bovina dopo ripetute provocazioni, le quali non furono invece eseguite negli altri 3 cani. Mueller

raccomanda quindi l'esecuzione di una dieta ad eliminazione quando si osserva come unico segno clinico una malattia ungueale (Mueller et al, 2000) (figure da 4.1 a 4.5).



**Figura 4.1:** Dermatite facciale cronica e otite in un cane con allergia alimentare. Lichenificazione ed eritema delle ascelle, arto e sterno.



**Figura 4.2:** Eritema interdigitale e pododermatite pruriginosa.



**Figura 4.3:** Alopecia multifocale e papule sul tronco di un giovane cane con allergia alimentare.



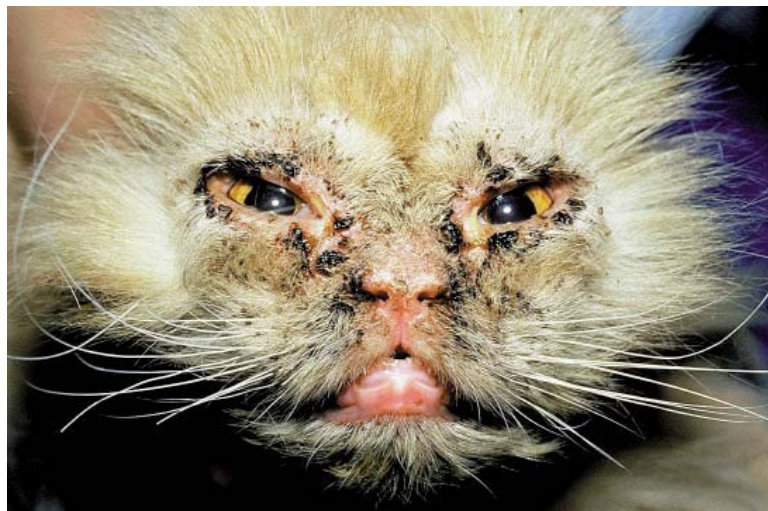
**Figura 4.4:** Labrador di 6 mesi con prurito facciale causato da allergia alimentare. Il prurito era così intenso che al cane è stato messo il collare elisabettiano.



**Figura 4.5:** Cane di 10 anni con prurito da 6 mesi per allergia alimentare. La presenza di *Malassezia* è stata dimostrata con la citologia dalla porzione addominale ventrale.



**Figura 4.6:** Gatto con allergia alimentare con prurito facciale ed eritema sul padiglione auricolare e dermatite miliare.



**Figura 4.7:** Prurito facciale, eritema, scaglie e croste in un gatto Persiano con allergia alimentare.



**Figura 4.8:** Gatto con allergia alimentare con erosioni intorno alle orecchie e blefarocongiuntivite.



**Figura 4.9:** Gatto Persiano con allergia alimentare prima e dopo tosatura, si notano lesioni erosive ed ulcerative gravi con croste conseguenti al prurito.





**Figura 4.10:** Pododermatite eritematosa, escoriazioni, prurito facciale ed eritema perianale in un gatto con allergia alimentare.



**Figura 4.11:** Grave dermatite miliare in un gatto con allergia alimentare.



**Figura 4.12:** Dermatite generalizzata (follicolite murale linfocitaria) associata a placche eosinofile in un gatto domestico con allergia alimentare.



**Figura 4.13:** Alopecia autoindotta in un gatto con allergia alimentare.

## ***4.2 Segni gastroenterici***

I segni gastroenterici sono vari e poco specifici, spesso cronici e di lieve importanza, e includono vomito, dimagrimento, feci molli o diarrea (acquosa, mucosa o emorragica), dolore addominale, defecazioni frequenti (più di tre volte al giorno), meteorismo, borborigmi e flatulenza.

Alcuni autori riferiscono la presenza di segni gastroenterici, come vomito e diarrea, in solo il 10% - 15% dei cani e gatti con allergia alimentare (Walton GSI, 1967; White SD, 1986; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Denis S, Paradis M, 1994; Rosser PJ, White SD, 1998), mentre altri autori riferiscono tali segni clinici in circa il 30% dei gatti allergici agli alimenti (White SD, Sequoia, 1989; Guaguère E, 1995; Guilford WG et al., 1998),

anche se occasionalmente i segni clinici gastroenterici possono essere gli unici segni in corso di allergia alimentare. I segni gastroenterici sono invece spesso osservati nell'allergia alimentare dell'uomo. Jackson riferisce la presenza di vomito intermittente, diarrea, segni di colite o borborigmi nel 50-60% dei cani con reazioni avverse al cibo (Jackson HA. Dermatological manifestations and nutritional management of adverse food reactions. *Veterinary Medicine* 2007). Loeffler riporta che il 65% (36) di 56 cani con reazioni avverse al cibo presentava segni gastroenterici, e la dieta ad eliminazione determinava la risoluzione di tali segni nei 2/3 dei casi (Loeffler A et al., 2006). In questo studio, il prurito perianale era più frequente nei cani con allergia alimentare che nei cani con dermatite atopica. Peterson riporta 20 casi di colite associata ad allergia alimentare (Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 1995). Le coliti associate a fistole perianali possono rispondere ad alte dosi di prednisone e alla dieta (Harkin KR et al., 1996). In un recente studio la prevalenza di segni gastroenterici era solo del 6% (Proverbio D et al., 2010). In questo studio si dimostrava anche l'associazione delle reazioni avverse al cibo con fistole perianali, anche se tutti i cani con fistole perianali erano Pastori Tedeschi. Guidolf et al. nel 2001 hanno osservato una sintomatologia gastrointestinale intermittente in 4 (25%) dei gatti con allergia alimentare, con un intervallo fino a 3 mesi libero da segni clinici. Tale carattere di episodicità e paucità sintomatologica è stato riportato anche da altri autori in cani con predisposizione all'allergia alimentare (Littman et al., 2000; Vaden et al., 2000). Secondo Paterson (1995) e White (1998) i principali segni gastroenterici dell'allergia alimentare nel cane sono quelli a carico del grosso intestino (muco, ematochezia, tenesmo, aumento della frequenza di defecazione), tuttavia vomito, perdita di peso, diarrea, dolorabilità e gonfiore addominale sono frequentemente riscontrati (Guidolf, 1996; Roudebush, 2002). Nei gatti, molti casi di colite linfoplasmocitaria

sembrano essere correlati all'ipersensibilità alimentare (Dennis JS, 1993, Markwell PJ et al., 1998; Nelson RW et al., 1984). Inoltre, in un gatto l'ipersensibilità alimentare mimava un linfoma alimentare (Wasmer ML, 1995).

### ***4.3 Altri segni clinici***

Segni neurologici (convulsioni) sono stati osservati raramente nei cani (Walton GS, 1967; White SD, 1988; Rosser Jr EJ, 1993).

Loffler nel suo studio del 2006 descrive alterazioni comportamentali in 3 cani con allergia alimentare.

Anche se l'asma canina conseguente ad allergia alimentare è molto rara, essa è stata menzionata (Walton GS, 1967).

### ***4.4 Relazione tra allergia alimentare e dermatite atopica nel cane***

Nel 2001 l'*International Task Force on Canin Atopic Dermatitis* definiva la dermatite atopica come "una malattia cutanea allergica infiammatoria e pruriginosa per la quale esiste una predisposizione genetica ..... associata più comunemente ad IgE dirette verso allergeni ambientali". Recentemente, tale definizione è stata modificata per distinguere la dermatite atopica in *sensu stricto*, definita come una malattia in cui è dimostrabile la presenza di IgE dirette più comunemente verso allergeni ambientali,

dalla “dermatite simil-atopica”, caratterizzata dai segni clinici della dermatite atopica senza però la presenza di IgE allergene-specifiche.

Esiste un’evidente relazione tra dermatite atopica e reazioni cutanee avverse al cibo. Infatti si è visto che i bambini con dermatite atopica spesso sviluppano allergia alimentare e che spesso gli alimenti causano riacutizzazioni della dermatite atopica in questi pazienti (Gustafsson D et al., 2000; Gustafsson D et al., 2003; Leung DY et al., 2004). In secondo luogo, cani atopici di razza Maltese-beagle dell’Università del Nord Carolina manifestavano segni di dermatite atopica quando provocati per via orale con alimenti ai quali potevano essere diventati spontaneamente allergici (Jackson HA et al., 2002; Jackson HA et al., 2003). Questi cani presentavano segni di dermatite atopica anche quando venivano a contatto per via percutanea con aeroallergeni ai quali erano stati sensibilizzati artificialmente. In terzo luogo, cani con dermatite atopica spesso hanno alti livelli sierici di IgE specifiche per determinati allergeni alimentari (Foster AP et al., 2003; Halliwell REW et al., 2005). Infine, tra i cani con reazioni avverse al cibo ci sono cani che manifestano segni clinici sovrapponibili a quelli della dermatite atopica (12 su 19 cani con ipersensibilità alimentare, nello studio di Chesney del 2002, e 17 su 52 cani con ipersensibilità alimentare, nello studio di Loeffler A del 2006, avevano segni di dermatite atopica). In più, a complicare il quadro, si è visto che i cani possono sviluppare allergia ad acari presenti nei cibi secchi per cani mal conservati: la somministrazione orale di *Dermatophagoides extrat* (acaro della polvere) a Beagle tendenti a produrre alti livelli di IgE e sensibilizzati all’acaro, induce segni di dermatite atopica, anche se meno gravi rispetto a quelli che si manifestano attraverso contatto cutaneo con l’allergene (Marsella R et al., 2006). Tali osservazioni dimostrano una forte relazione tra reazioni avverse al cibo e dermatite atopica, che non porterebbe più a trattare tali patologie come entità distinte.

Quindi, cani affetti da allergia alimentare possono presentare i segni clinici della dermatite atopica (prurito ad orecchie, ascelle, inguine e alle estremità distali degli arti, otite, infezioni batteriche secondarie e infezioni secondarie da *Malassezia*) (tabelle 4.1, 4.2, 4.3) e diverse possono essere le motivazioni:

- Secondo Loeffler (2006), il 40% dei casi di reazione avversa al cibo hanno un pattern simile alla dermatite atopica (Loeffler A et al., 2006);
- Secondo Picco (2008), tra i casi di dermatite allergica, il 71% sono dermatiti atopiche in senso stretto (cani con segni clinici di dermatite atopica che non rispondono alla dieta ad eliminazione), il 25% sono reazioni avverse al cibo e il 4% sono dermatiti complesse (animali affetti contemporaneamente da dermatite atopica in senso stretto e reazioni avverse al cibo) (Picco F et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. Vet Dermatol 2008);
- Secondo Favrot (2010), il 23% delle dermatiti atopiche sono indotte dal cibo (Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F: A prospective study on the clinical features of chronic atopic dermatitis and its diagnosis. Vet Dermatol 2010).

*“L’International Task Force on Canin Atopic Dermatitis”* sostiene che le reazioni cutanee avverse al cibo (allergie alimentari) si possono manifestare con gli stessi segni clinici della dermatite atopica in alcuni cani, o che l’allergia alimentare può essere causa della riacutizzazione di una dermatite atopica sottostante (Olivry T et al., Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. Vet Dermatol 2007). In altre parole, ci sono casi di dermatite atopica indotta dall’allergia alimentare, e casi di dermatite atopica non indotta dall’allergia alimentare (dermatite atopica in senso stretto e dermatite simil-atopica) (Favrot C et al.,

2010). Quindi, nella pratica clinica, un cane a cui è stata diagnosticata una dermatite atopica non stagionale, dovrebbe essere sottoposto a prove dietetiche (Olivry T et al., 2007).

**Tabella 4.1:** Segni e quadri clinici nei cani con dermatite atopica canina in senso stricto (CADss) e nei cani con dermatite allergica indotta dal cibo (FIAD) (F. Picco et al., *A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland*, 2008). CADss=dermatite atopica che non risponde alla dieta a eliminazione; FIAD=allergia alimentare che si manifesta con gli stessi segni clinici della dermatite atopica.

Clinical sign	CADss dogs (n = 183)		FIAD dogs (n = 65)	
	Number	Percentage	Number	Percentage
Cortico-responsive pruritus	153	84	48	74
Chronic or recurrent otitis externa	80	44	36	55
→First episode before other signs	43	23	22	34
←First episode concomitant or after	29	16	10	15
Previous episode of hot spots	18	1	7	11
Concomitant interdigital fistula	24	13	14	22
Chronic diarrhoea/vomiting	18	1	20*	31
Affected front feet	137	75	43	66
Affected hind feet	126	69	42	65
Affected axillae	117	64	34	52
Affected abdomen/inguinal areas	119	65	34	52
Affected lips	61	33	23	35
Affected eyelids	50	27	15	23
Affected elbow	39	21	16	25
Affected dorso lumbar	28	15	16	25
Chronic bacterial infection	118	64	43	66
Chronic yeast infection	36	20	28*	43

\*Statistical significance with Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).



**Tabella 4.2:** Confronto tra dermatite atopica indotta dal cibo (FIAD) e dermatite atopica non indotta dal cibo (NFIAD) nel cane (C. Favrot et al., *A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis*, 2010). Nella tabella emergono poche differenze statisticamente significative tra i due gruppi di cani (FIAD e NFIAD). Rispetto ai cani con NFIAD, i cani con FIAD sono più frequentemente giovani (età < 1 anno) o anziani (età > 6 anni), presentano più raramente stagionalità dei segni clinici, hanno più frequentemente segni gastrointestinali, più raramente presentano un coinvolgimento delle palpebre, hanno prurito che risponde meno ai glucocorticoidi e meno frequentemente manifestano prurito sine materia (senza causa apparente).

		Sex ratio	Mean age at onset	Age at onset < 1 (%)	Age at onset < 2 (%)	Age at onset < 3 (%)	Age at onset > 6 (%)	No seasonality (%)	Corticosteroid-responsive pruritus (%)	Pruritus sine materia (%)	Dry skin (%)	Seborrhea oleosa (%)	Chronic recurrent bacterial infection (%)	Chronic recurrent yeast infection (%)	Chronic recurrent otitis externa (%)	Spring conjunctivitis (%)	Spring rhinitis (%)	Previous episodes of hot spots (%)	Previous episodes of urticaria (%)	Interdigital fistulae (%)
FIAD dogs	172	91/81	2.2	46.5	61%	77.3	8.7	89.5	64	47.1	19.2	12.8	69.8	37.8	53	2.15	4	9.3	3.4	16.9
NFIAD dogs	571	278/294	2.1	38.6	69.8	78.8	3.8	71.9	85.2	62.7	16.6	15.2	66.3	32.9	48.8	2.15	8.2	9.3	3.8	11.5
Pvalue		NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0.001	< 0.001	< 0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	n	stools (%)	Chronic diarrhoea or soft stools (%)	Hyperhidrosis (%)	Affected front feet (%)	Affected hind feet (%)	Affected elbows (%)	Affected axillae (%)	Flexural dermatitis (%)	Affected abdomen (%)	Affected limbs front (%)	Affected limbs hind (%)	Affected ear margins (%)	Affected lips (%)	Affected eyelids (%)	Affected other sites (%)	Affected genitalia (%)	Affected thorax (%)	Affected chest (%)	Affected dorso-lumbar (%)
FIAD dogs	172	26.2	14.2	17.7	72.1	15.1	56.4	32.1	60.8	29.4	33.7	60.8	9.4	39.1	25.8	29.8	39.2	18.1	35.1	14.5
NFIAD dogs	571	10.5	11.2	80.9	77	19.2	64	39.7	67.3	26.4	28	59.3	8.4	45.5	34.3	26.9	45.8	25	31.5	19.2
Pvalue		< 0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.04	NS	NS	NS	NS	NS

NS, not significant.

**Tabella 4.3:** Prevalenza dei segni clinici in 5 razze di cani frequentemente colpite da dermatite atopica in senso lato (CADsl). CADsl = include sia casi di dermatite atopica indotta dal cibo che casi di dermatite atopica non indotta dal cibo) (F. Picco et al., *A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland*, 2008).

Clinical sign percentage	WHWT n = 30	Labrador retriever n = 22	Boxer n = 18	Golden retriever n = 18	German shepherd n = 15
Age at onset					
< 1 year old	27	36	56	33	53
< 3 years old	73	82	89	67	93
> 3 years old	27	18	11	33	7
Cortico-responsive pruritus	77	77	67	89**	87**
Pruritus sine materia at onset	67	55	56	61	67
Chronic or recurrent otitis externa	60	45	67	50	60
Conjunctivitis	20	32	33	11	40
Seasonality	27	36	11	28	13
Seborrhea oleosa	27**	5	11	0	40**
Previous episode of hot spot	7	27**	0	28**	7
Interdigital fistula	20	32**	11	6	13
Affected front feet	90	77	83	50*	80
Affected hind feet	83	77	83	56	73
Affected axillae	57	55	44	83	67
Affected abdomen/inguinal	60	50	72	72	73
Affected genitalia/ventral tail	53	32	28	56	47
Affected lips	43	23	39	50	47
Affected dorso lumbur	37**	9	0	33	0
Secondary bacterial infections	90**	64	72	67	100**
Secondary yeast infections	67**	36	83**	28	67**

\*Statistical significance without Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

\*\*Statistical significance with Bonferroni correction ( $P < 0.05$ ).

WHWT, West Highland white terrier.

## 5. ALLERGIE ALIMENTARI: DIAGNOSI

---

La diagnosi di allergia alimentare si basa sull'anamnesi, i segni clinici e sull'esecuzione di una prova dietetica. La prova dietetica consiste nella somministrazione, al paziente, di una dieta contenente ingredienti sconosciuti al suo sistema immunitario (dieta a eliminazione) (figure 5.1 e 5.2): se si ottiene una riduzione del prurito è poi necessario confermare la diagnosi provocando la comparsa dei sintomi mediante somministrazione della dieta precedente. Nella tabella 5.1 sono riportate alcune domande che possono essere fatte al proprietario dell'animale per capire cosa mangia attualmente il paziente.

Cosa mangia ora il vostro animale e cosa mangiava prima?
Quali terapie sta facendo?
Mangia avanzi della tavola?
Mastica giochi appetibili?
Date al vostro animale compresse insieme al cibo?
Cosa beve?
Ha accesso al cibo di altri animali?
Se c'è un altro animale in casa, cosa mangia e gli animali condividono le ciotole?
Il vostro animale mangia cibo trovato per strada o nel parco?
Qualcun altro dà da mangiare al vostro animale, come il vicino o chi lo porta a passeggio?

**Tabella 5.1:** Anamnesi alimentare

La durata raccomandata per la dieta ad eliminazione è variabile, ed in genere si suggerisce di somministrarla per un periodo che può variare da 3 a 10 settimane

(Rosser EJ, 1993; MacDonald JM, 1993). Si è dimostrato che **un periodo di 8 settimane è adeguato in molte situazioni** (Rosser EJ, 1993). Il paziente raramente risponde alla prova dietetica durante la prima settimana, ed alcuni pazienti mostrano una riduzione del prurito durante la seconda o terza settimana di dieta ad eliminazione (Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990). Quindi, è raccomandata una durata minima di 3 settimane (Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Harvey RG, 1993). A volte invece è richiesta qualche settimana in più (fino a 13 settimane) di dieta ipoallergenica per la diagnosi di allergia alimentare (Guaguère E, 1995; Denis S, Paradis M 1994). In generale, la **durata ideale è di 9-10 settimane** (Rosser Jr EJ, 1993), ma molti pazienti mostrano un miglioramento della sintomatologia anche prima.

Sebbene questo sembri un processo piuttosto lineare e facile da eseguire, ci sono moltissime trappole che possono vanificare i risultati della dieta ad eliminazione. Innanzitutto i pazienti devono intraprendere una dieta solo quando tutte le malattie parassitarie e le infezioni secondarie sono state trattate o escluse con adeguata terapia. Se, per esempio, si prescrive la dieta ad eliminazione contemporaneamente ad un trattamento antibiotico per la pidemite o ad un trattamento antifungino per la dermatite da *Malassezia*, sarà molto difficile capire se il miglioramento del prurito è dovuto alla nuova dieta o all'efficacia delle terapie antimicrobiche. In alcuni casi, in cui è necessario un trattamento concomitante con antibiotici o glucocorticoidi, la dieta a eliminazione dovrebbe essere continuata per almeno 2 settimane dall'interruzione della terapia medica (White SD, 1986; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990) per valutare l'effettiva risposta alla dieta. Lo scopo della dieta a eliminazione è quello di sostituire tutti gli ingredienti che ha assunto in precedenza il paziente con ingredienti sconosciuti al suo sistema immunitario, contro i quali non è possibile, o è estremamente improbabile, che ci sia una reazione immunitaria. Considerando la varietà di cibi

industriali presenti sul mercato, il grande numero di ingredienti contenuti in ciascuno di questi e che le abitudini alimentari dei carnivori domestici sono spesso lo specchio di quelle dei proprietari, trovare gli ingredienti giusti per una dieta a eliminazione a volte è estremamente complesso.

La dieta a eliminazione può essere scelta tra quelle presenti in commercio o può essere formulata per una preparazione domestica (vedi paragrafi 5.1 e 5.2).

La nuova dieta dovrà essere somministrata gradualmente (nell'arco di 4-5 giorni) e, in alcuni casi, aggiustamenti nel contenuto di acqua o fibra dovranno essere effettuati per correggere costipazione e diarrea.

**Il paziente che assume una dieta a eliminazione non deve avere accesso a nessun tipo di cibo differente da quello prescritto**, per cui dovranno essere evitati biscotti, ossa, stuzzichini o avanzi dalla tavola. Dovranno essere evitati anche integratori, vitamine e giochi masticabili. Infatti, anche piccolissime quantità di allergeni possono provocare segni clinici. Idealmente, la dieta a eliminazione non dovrebbe contenere additivi e conservanti, anche se reazioni avverse ad additivi e conservanti sono rare. Per cani particolarmente voraci si consiglia di effettuare le passeggiate con una museruola. Gli unici premi che il cane può ricevere devono essere a base degli ingredienti scelti per la dieta, quali per esempio una patatina fritta o una fetta di bresaola di cavallo, o si può utilizzare la frutta se gradita all'animale. Tutte le persone a contatto con il paziente devono essere istruite sulle norme da seguire in corso di dieta a eliminazione e, in caso di gatti, questi dovrebbero essere trattenuti in casa per evitare l'assunzione di cibo offerto dai vicini o di cibo lasciato incustodito. Se sono presenti più animali in casa, ogni animale deve avere la sua ciotola e/o gli animali devono mangiare in luoghi separati oppure tutti gli animali devono seguire la dieta scelta per il paziente allergico. Durante i

due mesi di dieta ipoallergenica, tutti i farmaci o integratori contenenti aromi o estratti di origine animale (per esempio tavolette per la profilassi della filariosi cardiopolmonare, antibiotici appetibili) devono essere sostituiti con versioni non aromatizzate dello stesso farmaco.

Nello stesso periodo il paziente dovrà presentarsi a regolari controlli (ogni 2-4 settimane) per assicurarsi che non ci siano ricadute nelle infezioni, le quali potrebbero essere causa di prurito che altererebbe i risultati della dieta, e per la valutazione del peso.

Per ottenere la compliance del proprietario, e quindi per far in modo che la dieta ad eliminazione sia eseguita correttamente, è fondamentale una buona comunicazione, come dimostra uno studio, durante il quale la percentuale di casi persi era diminuita dal 52% al 27% dopo l'attuazione di un diverso approccio al cliente, basato su una spiegazione delle procedure per la corretta diagnosi di allergia alimentare attraverso l'utilizzo di un diagramma (Chesney CJ, 2002). In un recente studio, la percentuale di cani che avevano portato a termine la dieta casalinga era solo del 48% (Proverbio et al., 2010).

Se tutti i fattori sono stati tenuti sotto controllo in maniera adeguata, se il cane non ha avuto ricadute delle infezioni e se le altre variabili del prurito (ad esempio pulci) non hanno inficiato la prova alimentare, il risultato al termine dei due mesi sarà un miglioramento del prurito parziale, totale o nullo:

1. se **il prurito del paziente non è migliorato affatto**, allora si può escludere che l'animale abbia un'allergia alimentare e quindi bisogna cercare un'altra causa del prurito che più comunemente è la dermatite atopica;

2. se **c'è stato miglioramento del prurito parziale o totale**, la fase successiva consiste nel reintrodurre la vecchia dieta per alcuni giorni e osservare la variazione del prurito nel paziente dopo una settimana:

- se il paziente non subisce alcun peggioramento dopo essere stato alimentato con la vecchia dieta, il miglioramento clinico ottenuto nei due mesi di dieta a eliminazione non è attribuibile alla dieta stessa, ma ad altri fattori indipendenti, come, per esempio, riduzione degli allergeni ambientali (pulci o pollini in inverno) o assenza di infezioni cutanee, tenute sotto controllo nei due mesi di dieta a eliminazione;
- se il paziente ha ottenuto miglioramento totale nei due mesi di dieta a eliminazione e ricade dopo l'introduzione della vecchia alimentazione, allora l'animale si può dichiarare affetto da allergia alimentare e dovrà essere alimentato nuovamente con la dieta a eliminazione fino a remissione dei sintomi indotti dalla provocazione. Le ricadute si possono manifestare da 15 minuti dopo l'assunzione del vecchio cibo a 10 giorni dopo. La comparsa di ricadute però può richiedere talvolta due settimane (Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Loeffler A, 2006; Harvey RG, 1993; Jackson HA, 2007), o anche 18 giorni nei gatti (Leistra M, Willemse T, 2002), e 3 settimane nei cani (2 cani in uno studio) (Leistra MHG et al., 2001). Uno studio ha dimostrato che il tempo di ricaduta nei cani è influenzato dal tipo di allergene (4 giorni per i latticini e 8 giorni per i cereali) (Harvey RG, 1993). Se si vuole poi conoscere quale ingrediente della vecchia dieta è responsabile dell'allergia, allora i singoli ingredienti dovranno essere testati individualmente, aggiungendoli alla dieta a eliminazione, a tutti i pasti, tutti i giorni per 10-15 giorni, uno alla volta.

Terminato un tentativo con un ingrediente, senza ricaduta, si potrà passare a testare un ingrediente successivo, fino a esaminare tutti gli ingredienti della dieta precedente. Quando un alimento causa comparsa dei segni clinici, la dieta ad eliminazione deve essere somministrata nuovamente per almeno 15 giorni o fino alla remissione della sintomatologia. A volte accade che i singoli ingredienti, somministrati uno alla volta, non inducano nessun peggioramento del prurito, mentre la dieta precedente, nel suo insieme, è capace di indurre questo peggioramento. Questo è possibile perché alcuni ingredienti, durante le fasi di cottura e preparazione, aumentano il loro potenziale allergenico. Uno studio, ha mostrato che alcuni gatti che rispondevano alla dieta ad eliminazione, non sempre manifestavano ricadute quando alimentati con il vecchio cibo (16 gatti su 28 o 13%) (Guilford WG et al., 1998). Tale osservazione è stata avvalorata in un altro studio, in cui l'allergia alimentare non era confermata attraverso la reintroduzione della precedente dieta in 7 di 27 gatti (26%) (Leistra M, Willemse T, 2002). Evidentemente, la diagnosi di allergia alimentare in questi gatti non era certa. Tali risultati potevano essere dovuti alla mancata reintroduzione dell'allergene responsabile, ad un puro caso, ad una reazione temporanea o ad una guarigione spontanea (Leistra M, Willemse T, 2002). L'allergene responsabile in genere si riesce ad individuare nei cani, mentre, al contrario i proprietari dei gatti spesso si rifiutano di eseguire il test di provocazione (Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990), molto probabilmente a causa della sintomatologia più severa che manifestano i gatti e per gli



ottimi risultati che si ottengono con la dieta ad eliminazione (Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990);

- Infine, se il prurito del paziente è solo parzialmente migliorato durante la dieta a eliminazione e peggiorato dopo somministrazione della vecchia alimentazione, allora l'allergia alimentare deve essere considerata responsabile di una componente solo minore del prurito del paziente e altre malattie dovranno essere indagate e trattate per ottenere la totale remissione.



**Figura 5.1:** Gatto con allergia alimentare con ulcera indolente sul labbro superiore ed erosioni ed ulcere sulle labbra superiori e inferiori.



**Figura 5.2:** Stesso gatto della figura 5.1 dopo 3 settimane dall'inizio della dieta a eliminazione.

## ***5.1 Diete ad eliminazione commerciali***

Esistono diverse diete commerciali che riportano in etichetta la dicitura “ipoallergico” o “per la dermatite allergica”. Si possono distinguere tre categorie:

- Alimenti con proteine che derivano *principalmente* da fonti selezionate: non possono essere considerate accettabili per una dieta a eliminazione perché le fonti proteiche sono molto diverse.
- Alimenti con proteine che derivano *esclusivamente* da fonti selezionate: questi sono più accettabili. Si tratta dell'unica categoria che sia stata sottoposta a studi controllati ed i risultati talvolta sono deludenti (Vroom, 1994; Leistra et al., 2001; Leistra e Willemse, 2002).
- Gli alimenti formulati sulla base di *idrolisati proteici* sono in linea di principio meno allergenici delle preparazioni non idrolisate. In pratica, queste diete sono le

più adatte per una dieta a eliminazione commerciale (Biourge et al., 2004; Loeffler et al., 2004).

#### 5.1.1 DIETE COMMERCIALI CONTENENTI NUOVE FONTI PROTEICHE

Le diete commerciali basate su nuovi fonti proteiche hanno il vantaggio di essere già pronte, e quindi più facili da somministrare, specie in animali di grossa taglia, ma a volte risultano poco appetibili (tabella 5.3). Inoltre, è molto importante esaminare con attenzione la lista degli ingredienti elencati sull'etichetta del mangime poiché ingredienti come grassi di origine animale o farine animali sono inaccettabili. La dieta ideale dovrebbe contenere un'unica fonte di proteine e un'unica fonte di carboidrati, entrambe mai assunte dal paziente, possibilmente senza additivi o supplementi di altro genere. A volte è però difficile trovare una dieta ad eliminazione commerciale adeguata, in quanto numerose diete commerciali contengono riso e/o uova e/o pesce, che molti animali hanno già assunto in passato. Coniglio, agnello e cervo, sono utili solo in pochi casi, poiché sono contenuti frequentemente nei comuni alimenti per animali.

Alcuni cani e gatti rispondono bene alla dieta commerciale (Guaguère E; 1995; Schick MP et al., 1996). Sfortunatamente, in diversi studi, queste diete hanno dimostrato di avere un più basso potere diagnostico rispetto alla dieta casalinga (Jeffers JG et al., 1996; Tapp T et al., 2002; Roudebush P, Schick RO, 1994; Leistra MHG et al., 2001). Inoltre, studi hanno dimostrato che alcuni animali che rispondono alla dieta casalinga non tollerano l'equivalente alimento commerciale (White SD, 1986; White SD, Sequoia D, 1989; Rosser Jr EJ, 1993; Jeffers JG et al., 1996). In particolare, White, durante uno studio, ha osservato che 7 cani mostravano un miglioramento dei segni clinici con una dieta a base di agnello e riso, ma i loro segni clinici recidivavano con altre diete, inclusa una dieta a base di agnello in scatola e riso. Ciò probabilmente succedeva a causa del metallo

della lattina (White SD, 1986). Un fenomeno simile si è verificato anche in un cane allergico alle uova (Jeffers JG et al., 1996) e in due cani allergici alla soia (Biourge VC et al., 2004). Si è dimostrato che alcuni gatti possono produrre alti livelli di IgA salivari verso la caseina di cibi in scatola, mentre il livello delle IgA è irrilevante verso la caseina grezza. Quindi, l'immunogenicità di certe proteine può essere aumentata nei cibi in scatola (Cave NJ, Marks SL, 2004). Infine, due studi mostrano che cani che rispondevano bene alla dieta casalinga, non tolleravano invece cibi commerciali contenenti nuove proteine: in uno di questi due studi, 4 di 8 cani, che avevano risposto alla dieta casalinga, presentavano una ricaduta in seguito all'assunzione di un cibo commerciale contenente pesce e patate; nell'altro studio, 40 cani, che avevano risposto alla dieta casalinga, presentavano una ricaduta con vari cibi commerciali a base di nuove proteine (pollo e riso, cervo e riso, pesce e riso) (Tapp T et al., 2002; Leistra MHG et al., 2001). Uno studio simile è stato eseguito su 20 gatti con allergia alimentare, confermata dalla reintroduzione del vecchio cibo: 8 di questi gatti (40%) presentavano recidiva dei segni clinici con un cibo commerciale contenente agnello e riso, e 13 gatti (65%) con una dieta commerciale a base di pollo e riso (3 gatti reagivano ad entrambi i cibi) (Leistra M, Willemsse T, 2002). Comunque in questi studi l'allergene alimentare non è stato individuato e gli additivi non dovrebbero essere implicati (Jackson HA, 2007).

Molti comuni alimenti commerciali per animali sono promossi come contenenti una scarsa quantità di sostanze antigeniche, e diversi proprietari li acquistano per eseguire la dieta a eliminazione in quanto più economici. Raditic e collaboratori hanno analizzato 4 alimenti secchi commerciali over the counter (OTC) per cani, a base di carne di cervo, e venduti online (Raditic DM et al, ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials, 2010). Nello studio è stata valutata la presenza, in questi alimenti, di comuni allergeni alimentari (soia, pollo e manzo) attraverso

l'utilizzo del test ELISA, valutando l'affidabilità del test ELISA con diete terapeutiche veterinarie di controllo. L'ELISA è risultato inaffidabile per la rilevazione delle proteine del pollo nei cibi secchi, in quanto sono possibili risultati falsi negativi, mentre è risultato affidabile per la rilevazione di proteine della soia e di manzo. Tre delle diete OTC analizzate, nella cui etichetta non figurava tra gli ingredienti la soia, sono risultate invece positive alla soia con il test ELISA; in più, uno degli alimenti OTC è risultato positivo per le proteine del manzo, anche se non riportava in etichetta la carne di manzo. Uno degli alimenti analizzati invece è risultato negativo per la soia, il pollo e il manzo, ma conteneva proteine del riso che spesso sono causa di allergia. Quindi, nessuno dei quattro alimenti OTC è risultato utile per una dieta ad eliminazione in quanto tutti gli alimenti contenevano dei comuni allergeni, alcuni dei quali erano elencati tra gli ingredienti in etichetta, ma altri non figuravano nell'etichetta. In conclusione, l'utilizzo degli alimenti commerciali OTC è sconsigliato per la dieta ad eliminazione.

#### 5.1.2 DIETE COMMERCIALI IDROLISATE

Da alcuni anni sono in commercio alcune diete idrolisate (Z/D della Hill's, Purina HA, Hypoallergenic della Royal Canin), caratterizzate da idrolisi chimica delle sostanze nutritive contenute (proteine e/o carboidrati), che acquisiscono così peso molecolare medio < 3-10 kD. L'allergene, ridotto in dimensioni, non sarebbe quindi capace di legare due IgE presenti sulla superficie dei mastociti sensibilizzati e, quindi, di indurre degranolazione mastocitaria e conseguente cascata infiammatoria che provoca la manifestazione dei sintomi (Cave NJ, Guilford WG, 2004).

Purtroppo queste diete, che hanno invaso il mercato, pur funzionando egregiamente in molti casi, hanno alcuni svantaggi (tabella 5.3):

- Il primo è il costo, poiché il processo di preparazione degli idrolisati è estremamente dispendioso e può risultare proibitivo in cani di grossa taglia.
- Il secondo è la minore appetibilità rispetto alle altre diete ipoallergeniche.
- Il terzo è la possibilità di una risposta immunitaria, in quanto , anche se il peso molecolare medio dichiarato è inferiore alla soglia di riconoscimento da parte del sistema immunitario, in alcuni cibi persistono comunque molecole di peso maggiore, per cui alcuni autori raccomandano di prescrivere diete idrolisate che contengano una fonte proteica mai assunta dal paziente (Cave NJ, 2006). Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che le proteine, se pur idrolisate, possono avere ancora la capacità di legare i recettori mastocitari ed indurre, anche se in maniera minore, degranolazione dei mastociti e comparsa dei sintomi. In più, è possibile che durante il processo di preparazione si abbia la comparsa di nuovi epitopi, capaci di provocare una reazione allergica (Verlinden A et al., 2006). Oppure è possibile che la reazione allergica sia conseguente ad un legame aptene/carrier (Jackson HA et al., 2003).
- Infine, forse la più importante considerazione da fare è che il legame delle IgE sui mastociti sensibilizzati è il meccanismo patogenetico che caratterizza le reazioni d'ipersensibilità di tipo I, mentre le reazioni d'ipersensibilità di tipo III e IV sono indipendenti dalle IgE, di conseguenza tali diete funzionerebbero solo per reazioni allergiche di tipo I (anche se ciò non è stato ancora dimostrato) (Jackson HA, 2007), ma è impossibile differenziare, in base ai sintomi del paziente, il tipo d'ipersensibilità dalla quale è affetto.

In uno studio sperimentale, cani sensibilizzati alla soia, non reagivano alla somministrazione orale della soia idrolisata, suggerendo l'utilità della soia idrolisata

nelle diete formulate per il mantenimento di cani con reazioni avverse al cibo (Puindemont A, 2006).

In uno studio, comprendente 10 cani con allergia spontanea alla soia o al mais, ed alimentati con una dieta a base di soia idrolisata e mais idrolisato (Purina HA), si osservò una riduzione del prurito del 50% in 6 cani allergici alla soia, e dell'80% in 4 cani allergici al mais (Beale KM, Laflamme DP, 2001).

Recentemente, uno studio retrospettivo ha dimostrato che l'utilizzo per 6 settimane di una dieta a base di idrolisato di pollo (Hill's Z/D) aveva la stessa efficacia diagnostica (15 su 109 cani o 18,3%) della dieta casalinga (10 su 72 cani o 17%) (Loeffler A et al., A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs, 2006). In questo studio alcuni cani presentavano una remissione solo parziale della sintomatologia, in particolare 11 (18,6%) nel gruppo alimentato con dieta casalinga e 20 (24,4%) nel gruppo alimentato con la dieta idrolisata, a causa della concomitante presenza di altre dermatiti pruriginose, principalmente della dermatite atopica. In entrambi i casi non era presente una significativa differenza tra i due gruppi, dimostrando che la dieta idrolisata può essere una valida alternativa alla dieta casalinga per la diagnosi di allergia alimentare. Si deve aggiungere che la mancanza di compliance non era significativamente più bassa nel gruppo di cani alimentati con dieta idrolisata rispetto al gruppo alimentato con dieta casalinga (24,7% contro 18,1% rispettivamente).

Inoltre, un recente studio ha confermato l'efficacia della dieta idrolisata in 12 cani allergici al pollo (Ricci R, Hammerberg B, Paps J, Contiero B, Jackson H. A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. Vet Dermatol 2010). In questo studio, i cani

manifestavano severi segni clinici quando alimentati con pollo intero, mentre i segni clinici diminuivano significativamente in 11 dei 12 cani quando alimentati con pollo idrolisato. In un cane, tuttavia, i segni clinici peggioravano in seguito alla somministrazione del pollo idrolisato, e ciò significa che comunque si possono manifestare reazioni allergiche anche alle proteine idrolisate. Inoltre, in tale studio, non era presente una correlazione tra le concentrazioni sieriche di IgE ed IgG e il tipo di dieta somministrata, per cui la misurazione delle immunoglobuline sieriche non si è rivelata utile ai fini della diagnosi di reazione avversa al cibo.

Comunque, Olivry e Bizikova in una rivista mostrano che dal 20% al 50% dei cani che ingerivano idrolisati parziali derivanti da ingredienti a cui erano spontaneamente allergici, manifestavano un aumento della sintomatologia clinica (Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2010). Sfortunatamente, ciò si basa solo su una pubblicazione (Jackson HA et al., 2003) e su 2 abstract. Il fenomeno potrebbe essere dovuto alla comparsa di nuovi epitopi o ad un legame aptene/carrier, oppure è possibile che non tutte le proteine fossero sufficientemente idrolisate, inoltre bisogna considerare che non tutte le allergie alimentari sono causate da reazioni d'ipersensibilità di tipo I. Gli studi eseguiti mostrano una riduzione, ma non un'eliminazione, dell'allergenità immunologica e clinica delle diete idrolisate. Gli autori della rivista concludono che le diete idrolisate sono probabilmente più indicate in cani non allergici agli ingredienti in esse contenuti, anche se non sostengono con forza questa tesi poiché basata solo su pochi elementi. Inoltre, gli autori hanno osservato che sono stati effettuati diversi studi nei cani sulla dieta idrolisata "Purina HA", mentre sono disponibili poche informazioni sull'utilizzo della dieta idrolisata "Royal Canin Hypoallergenic" nei cani con reazioni avverse al cibo, e non



sono stati trovati studi pubblicati sull'utilizzo della dieta "Hill's z/d" in cani con confermata reazione avversa al cibo.

I casi di allergia alimentare non diagnosticati con la dieta idrolisata sono probabilmente molto rari, ma se si è in dubbio si consiglia di utilizzare tipi di dieta diversi (Biourge VC et al., 2004).

Uno studio recente ha dimostrato che una nuova dieta a eliminazione composta da un misto di amminoacidi e patate era efficace, e la reintroduzione del vecchio cibo portava all'individuazione del cibo responsabile di allergia in 11 su 15 cani (Kawarai S et al, 2010).

## ***5.2 Dieta ad eliminazione casalinga***

La dieta casalinga rappresenta il gold standard per la dieta ad eliminazione in quanto permette di evitare cibi che l'animale ha già assunto in passato, e ai quali potrebbe essere quindi allergico. Inoltre, studi suggeriscono che le diete commerciali non sono così valide per la diagnosi di allergia alimentare come lo sono invece le diete casalinghe (Rosser EJ, 1993; Jeffers JG et al., 1996; Reedy LM., 1997), anche perché le diete commerciali (basate su nuove fonti proteiche o idrolisate) possono comunque essere responsabili di reazioni allergiche (Jeffers Jf et al., 1991; White SD, 1998; Rosser EJ, 1993). La dieta casalinga dovrebbe contenere un'unica fonte di proteine ed un'unica fonte di carboidrati, sconosciute al paziente. È quindi importante scegliere la dieta in base all'anamnesi alimentare dell'animale. Si possono utilizzare ad esempio patate, polenta ed orzo, tra i carboidrati, e cavallo, quaglia, coniglio e faraona, tra le proteine. Le

reazioni incrociate tra fonti proteiche diverse, come tra tacchino e pollo e tra salmone e pesce bianco, devono essere prese in considerazione, anche se rare in medicina veterinaria; per questo si potrebbero utilizzare fonti proteiche da animali esotici (es. canguro, ostriche) (Tab. 5.2).

<b>PROTEINE</b>	<b>CARBOIDRATI</b>
Cavallo	Riso
Pesce bianco	Mais
Anatra	Tapioca
Pollo	Patate
Tacchino	Lenticchie
Selvaggina	Patate dolci
Agnello	Banana
Coniglio	Zucca
Ostriche	

**Tabella 5.2:** esempi di fonti di proteine e carboidrati per la dieta ad eliminazione casalinga.

Il rapporto tra carboidrati e proteine deve essere di 4:1 (di ingredienti cotti) e la quantità totale di 500g (400g di carboidrati cotti e 100g di proteine cotte) ogni 10 Kg di peso dell'animale, da suddividere in due somministrazioni giornaliere. Queste dosi possono essere modificate in base alle necessità del paziente. A questi ingredienti si possono aggiungere solo un pizzico di sale, alcuni vegetali (come carote, zucchine, piselli, zucca) e un'adeguata quantità di olio di semi di mais o girasole. Integrazioni di vitamine e oligoelementi non sono necessarie per i due mesi di dieta, in quanto la possibilità di carenza è molto improbabile, a meno che non si tratti di cani e gatti in accrescimento, per i quali è preferibile utilizzare una dieta commerciale. Nei gatti non è

necessaria l'integrazione di taurina perché la dieta è a breve termine e la carne fresca è ricca di taurina (Rosser EJ, 1998; Pion PD et al., 1989). La dieta casalinga, comunque, non è facile da realizzare a causa delle difficoltà di approvvigionamento delle materie prime e per la preparazione più impegnativa, inoltre non può essere utilizzata per il mantenimento a lungo termine e per i cani di grossa taglia in accrescimento (Roudebush P, 1992; Muller RS et al., 2000; Streiff EL, 2002).

DIETA CASALINGA	DIETA COMMERCIALE BASATA SU UNA NUOVA FONTE PROTEICA	DIETA COMMERCIALE IDROLISATA
<b>Vantaggi</b>	<b>Vantaggi</b>	<b>Vantaggi</b>
Coinvolgimento del proprietario	Praticità	Praticità
Assenza di additivi e conservanti	Equilibrio nutrizionale	Inibizione del legame tra IgE, antigeni e mastociti
Controllo delle fonti proteiche	Disponibili cibi umidi e secchi	Digeribilità
Notevole diversità delle fonti proteiche	Buona appetibilità	Bassa allergenicità
Efficacia		
Buona appetibilità		
<b>Svantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
Preparazione difficile	Possibile presenza di additivi e conservanti	Possibile presenza di additivi e conservanti
Spesso contenuto proteico elevato	Nessun controllo sulle fonti proteiche	Effettivo peso molecolare degli allergeni alimentari sconosciuto
Necessità di bilanciare la razione per cani e gatti in accrescimento	Grande diversità di alimenti disponibili	Possibile legame aptene-carrier
Effetti collaterali (problemi GI, diminuzione peso)	Fonti proteiche da animali esotici non sempre disponibili	Possibile comparsa di nuovi epitopi
Scarsa appetibilità per i gatti	Alto livello di acidi grassi essenziali, che migliorano il prurito, ma in tal modo rendono più difficile la diagnosi	Presenza di ac. grassi essenziali
Costo elevato per animali di grossa taglia		Alto costo
		Scarsa appetibilità
		Fonti proteiche da animali esotici non sempre disponibili
		Disponibili per lo più cibi secchi
		Controllo solo di reazioni d'ipersensibilità di tipo I

**Tabella 5.3:** Vantaggi e svantaggi della dieta casalinga e commerciale

### **5.3 Altri test diagnostici**

Non esistono altri test altrettanto validi per diagnosticare l'allergia alimentare nel cane e nel gatto.

Idealmente, sarebbe possibile effettuare un **test intradermico con trofoallergeni** (skin test) per rilevare la presenza di mastociti dermici sensibilizzati da IgE contro questi allergeni. Purtroppo, i tentativi effettuati sono stati fallimentari (White SD, 1997; Jackson HA et al., 2003; August JR, 1982; Jeffers G et al., 1991; Kunkle GA, Horner S, 1992) per diverse possibili ragioni:

- i trofoallergeni non sono standardizzati;
- le IgE giocano un ruolo importante solo nell'allergia alimentare di tipo I e, probabilmente, sono distribuite più nella mucosa intestinale che non nella cute;
- è impossibile determinare se il paziente sia allergico alla proteina originale, disponibile nel test, o alla proteina modificata dai processi digestivi.

La **ricerca di IgE sieriche** non è affidabile per gli stessi motivi e, inoltre, IgE circolanti contro trofoallergeni possono essere ritrovate in pazienti sani, per cui non sono specifiche di allergia alimentare (Sousa CA, 1987; White SD, 1988; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Ferguson E, Scheidt VJ, 1993; Jackson HA, 2003).

Il **test di sensibilizzazione alimentare gastroscopica**, realizzato inoculando gli allergeni nella mucosa gastrica, non è utile per la diagnosi di allergia alimentare in quanto ha scarsa sensibilità e bassa riproducibilità (Brown CM et al., 1995; Guilford WG, 1994).

La **provocazione allergica colonoscopica (COLAP)**, utilizzata per la diagnosi delle allergie alimentari nell'uomo (Bischoff SC et al., 1997), potrebbe essere utilizzata per confermare una diagnosi di sospetto di allergia alimentare di tipo I nei cani con vomito, diarrea e prurito (Allenspach K et al., 2006). Gli allergeni sono direttamente inoculati nella mucosa del colon. I risultati preliminari di questo test diagnostico sui cani sono promettenti (Allenspach K, 2004). Tale test ha mostrato una sensibilità del 75% ed una specificità del 73% quando valutato su nove cani allergici agli alimenti (sono stati usati cani atopici). Il valore pratico di tale test in dermatologia canina richiede comunque ulteriori studi.

Recentemente, il **test di escrezione urinaria di lattulosio e ramnosio**, è stato utilizzato per valutare la permeabilità del piccolo intestino nei cani (Quigg J et al., 2006). Anche se tale test potrebbe essere utile per dimostrare una reazione al test di provocazione, non può essere realizzato nella pratica clinica (Guaguère, Prèlaud, 1998).

Un recente studio, ha valutato l'utilità del **patch test** per la diagnosi delle reazioni avverse al cibo nei cani (Schafer S et al., 2011). Piccole quantità delle sostanze da testare vengono posizionate in cellette di plastica o alluminio adese ad un supporto (cerotto o patch). Il patch viene quindi applicato sulla cute del paziente e mantenuto in sede per 48-72 ore. La presenza di reazioni al patch test e l'aumento delle IgE ed IgG venivano interpretati come realmente positivi se la risomministrazione della rispettiva proteina portava ad un peggioramento e la successiva somministrazione della dieta ad eliminazione portava ad un miglioramento della sintomatologia. La sensibilità del patch test era del 97% e la specificità dell'89%. La misurazione delle IgE specifiche mostrava una sensibilità dell'81% e una specificità del 92%. La predittività negativa era del 99% per il patch test e dell'82% per la misurazione delle immunoglobuline. In conclusione, il

patch test e la misurazione delle Ig specifiche possono essere utili per la scelta della dieta ad eliminazione in conseguenza della loro alta predittività negativa.

**L'esame istologico della cute o della mucosa intestinale** non è specifico della malattia. L'esame istopatologico della cute, dunque, non è considerato diagnostico, ma è considerato compatibile con allergia alimentare. Nei cani, è di solito caratterizzato da vari gradi di acantosi e spongiosi e da dermatite perivascolare superficiale con numerosi neutrofili ed, occasionalmente, eosinofili; comunque, in alcuni casi, predominano linfociti ed istiociti; i mastociti possono essere numerosi; possono essere presenti perifollicoliti. Nei gatti, l'acantosi è variabile e spesso accompagnata da ulcerazione ed essudazione; può essere presente grave spongiosi e mucinosi follicolare ed epidermica (simil placca eosinofila); l'infiammazione del derma include eosinofili, mastociti, istiociti, linfociti e neutrofili (numerosi in caso di ulcerazione); possono essere presenti una notevole eosinofilia (suggestiva di allergia alimentare soprattutto nelle lesioni di testa e collo) e figure a fiamma; sono state osservate anche follicoliti eosinofili; si è vista anche una prevalenza di infiltrati di cellule monocitarie o infiammazione minima (in caso di alopecia simmetrica) (White SD, 1988; Carlotti DN, Remy I, Prost C, 1990; Gross T et al., 2005).

Altri test in vivo e in vitro (test d'induzione del rilascio di istamina, test di degranolazione dei basofili, test di stimolazione allergenica cellulare, CAST test, test di attivazione fluocitometrica dei basofili, ALCAT test, biorisonanza, kinesiologia, test leucocitotossico, test elettrodermico, esame iridologico, analisi di peli) devono essere considerati privi di fondamento scientifico.

## ***5.4 Diagnosi differenziali***

Le diagnosi differenziali di maggiore importanza per il cane sono la dermatite atopica, specie per la stessa distribuzione delle lesioni, la rogna sarcoptica, unica diagnosi differenziale in cuccioli di età inferiore a 6 mesi, la dermatite allergici da pulci, cheyletiellosi, reazioni da farmaco, follicoliti batteriche e dermatite da *Malassezia*.

Nel gatto le diagnosi differenziali includono tutte le infestazioni parassitarie (allergia al morso della pulce, dermatofitosi, cheyletiellosi, rogna notoedrica, trombiculiasi, pediculosi), dermatite da contatto, dermatite miliare idiopatica e la dermatite atopica. Le lesioni facciali richiedono una diagnosi differenziale con dermatiti autoimmuni, follicoliti linfocitarie murali e certe infezioni virali.

In presenza di segni gastroenterici, è necessaria la diagnosi differenziale con tutte quelle patologie in grado di causare vomito e/o diarrea e/o dimagrimento a decorso cronico: IBD, enteropatie antibiotico responsive, linfangiectasia, shunt porto-sistemico, linfoma intestinale.

## ***5.5 Criteri diagnostici per la diagnosi delle reazioni cutanee avverse al cibo***

Claud Favrot e altri nel 2010 hanno proposto l'utilizzo di due set di criteri (tabella 5.5) per la diagnosi nel cane della dermatite atopica non indotta dal cibo (non-food-induced atopic dermatitis, NFIAD) e della dermatite atopica indotta dal cibo (food-induced atopic dermatitis, FIAD), ottenuti attraverso un sistema matematico (Favrot et al, A prospective

study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis, 2010). In passato Willemse e Prèlaud avevano già proposto dei criteri diagnostici (Prèlaud P et al, 1998; Willemse TA, 1986) (tabella 5.4). I criteri diagnostici proposti da Willemse non sono mai stati validati, anche se usati nella pratica clinica, mentre quelli proposti da Prèlaud sono stati validati ma il campione utilizzato per l'elaborazione di tali criteri era geograficamente e quantitativamente limitato. I criteri diagnostici proposti da Favrot sono stati elaborati utilizzando 1096 cani con prurito cronico o ricorrente e provenienti da diverse aree geografiche (Europa, Nord e Sud America e Giappone). Tali set di criteri diagnostici hanno una maggiore sensibilità e specificità rispetto a quelli proposti da Willemse e Prèlaud, i quali hanno dimostrato di avere rispettivamente una sensibilità del 49,3% e del 74,3%, e una specificità dell' 80,2% e del 68,4% per la diagnosi di CAD (Canine Atopic Dermatitis, comprendente sia i cani con NFIAD che con FIAD). Nei due set di criteri elaborati da Favrot, si è visto che con cinque criteri positivi la specificità è del 79% e 83% per la diagnosi di CAD, ed è dell'85,7% per la diagnosi di FIAD, mentre la sensibilità è dell'85,4% e del 77,2% per la diagnosi di CAD e dell'80,2% e 70,3% per la diagnosi di FIAD (tabella 5.5). Aggiungendo un criterio positivo (6 criteri positivi invece di 5) ai due set proposti da Favrot, la specificità aumenta per la diagnosi di CAD (88,5% e 93,7% per il primo e secondo set, rispettivamente), mentre per la diagnosi di FIAD la specificità non aumenta per il primo set, ma diviene del 100% per il secondo set. In conclusione, l'utilizzo di set diagnostici è ancora frutto di discussioni, e Favrot suggerisce di utilizzare per la diagnosi di CAD e FIAD il primo set di criteri (con cinque o sei criteri positivi) come test di screening nella pratica clinica, anche se tale set non può comunque sostituire un'adeguata valutazione clinica e dovrebbe essere utilizzato dopo aver escluso malattie parassitarie, batteriche e fungine, inoltre è fondamentale eseguire sempre una dieta ad eliminazione.



**Tabella 5.4:** Criteri proposti da Willemse e Prèlaud.

**WILLEMSE**

Major criteria:

- Pruritus
- Typical morphology and distribution: Facial and / or digital involvement or lichenification of the flexor surface of the tarsal joint and / or the extensor surface of the carpal joint
- Chronic or chronic relapsing dermatitis
- Individual or family history of atopy and / or breed predisposition

Minor criteria:

- Onset of signs before 3 years
- Facial erythema and cheilitis
- Bilateral conjunctivitis
- Superficial staphylococcal pyoderma
- Hyperhidrosis
- Immediate positive intradermal test to inhalants
- Elevated serum allergen-specific IgE
- Elevated serum allergen-specific IgG

**PRÈLAUD**

- Cortico-steroid-sensitive pruritus
- Erythema of the pinnae
- Bilateral cranial erythematous pododermatitis
- Cheilitis
- Appearance of first signs between the ages of 6 months to 3 years

**Tabella 5.5:** Set di criteri proposti da Favrot e rispettive sensibilità e specificità.

<p>Set 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age at onset &lt;3 years</li> <li>2. Mostly indoor</li> <li>3. Corticosteroid-responsive pruritus</li> <li>4. Chronic or recurrent yeast infections</li> <li>5. Affected front feet</li> <li>6. Affected ear pinnae</li> <li>7. Non-affected ear margins</li> <li>8. Non-affected dorso-lumbar area</li> </ol> <p>Set 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age at onset &lt;3 years</li> <li>2. Mostly indoor</li> <li>3. Pruritus sine material at onset</li> <li>4. Affected front feet</li> <li>5. Affected ear pinnae</li> <li>6. Non-affected ear margins</li> <li>7. Non-affected dorso-lumber area</li> </ol>
--

	CAD dogs				FIAD dogs			
	5 criteria		6 criteria		5 criteria		6 criteria	
	sens.	spec.	sens.	spec.	sens.	spec.	sens.	spec.
SET 1	0.854	0.791	0.582	0.885	0.802	0.857	0.541	0.857
SET2	0.772	0.83	0.42	0.937	0.703	0.857	0.355	1

Claude Favrot e altri in uno studio del 2011 hanno anche proposto criteri diagnostici per la diagnosi nel gatto delle dermatiti da ipersensibilità non indotte da allergia alle pulci (NonFlea-induced Hypersensitivity Dermatitis, NFHD) (Favrot et al, Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis, 2011). Nello studio per NFHD si intendono sia le reazioni cutanee da ipersensibilità (HD) non indotte da pulci e da cibo e sia quelle indotte dal cibo. Lo studio ha coinvolto 501 gatti con

prurito cronico o ricorrente provenienti da diversi Paesi europei e dagli USA. Sono stati ottenuti, con lo stesso metodo matematico utilizzato nel precedente studio del 2010, due set di criteri diagnostici. Il primo set (tabella 5.6) è stato ottenuto attraverso un confronto tra gatti con NFHD e quelli con allergia alle pulci (Flea HD) e altre malattie (Other Disease, OD), e tale set ha mostrato di avere una sensibilità e specificità del 75% e del 76%, rispettivamente, quando 5 degli 8 criteri erano positivi. Il secondo set (tabella 5.7) è stato ottenuto attraverso il confronto tra gatti con NFHD e con OD, dopo aver escluso i gatti con dermatite allergica da pulci (flea HD), e tale set ha mostrato una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 90% e 83% quando 6 dei 10 criteri erano positivi. Non è invece stato possibile trovare un set di criteri diagnostici che consentisse di distinguere, nell'ambito del gruppo di gatti con NFHD, i gatti con dermatite non indotta da pulci e cibo da quelli con dermatite indotta dal cibo. Gli autori concludono che tali criteri diagnostici non possono essere utilizzati da soli ma devono associarsi ad una corretta valutazione clinica, con l'esclusione di malattie parassitarie, batteriche, fungine, virali e di alcune neoplasie. I set di criteri diagnostici possono essere utili nell'ambito di studi clinici per valutare l'omogeneità del gruppo oggetto di studio e possono essere utili per valutare la probabilità della diagnosi di NFHD.

**Tabella 5.6:** Criteria set for the diagnosis of feline NFHD

Presence of at least two body sites affected
Presence of at least two of the four following clinical patterns:
Symmetrical alopecia
Miliary dermatitis
Eosinophilic dermatitis
Head and neck erosions/ulcerations
Presence of symmetrical alopecia
Presence of any lesion on the lips
Presence of erosions or ulcerations on the chin or neck
Absence of lesions on the rump
Absence of nonsymmetrical alopecia on the rump or tail
Absence of nodules or tumours

Fulfilment of five of the eight criteria gives a sensitivity of 75% and a specificity of 76% for the diagnosis of NFHD.

**Tabella 5.7.:** Criteria set for the diagnosis of feline NFHD after exclusion of flea HD

<p>Presence of pruritus at onset</p> <p>Presence of at least two of the following classical clinical reaction patterns:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Symmetrical alopecia</li><li>Miliary dermatitis</li><li>Eosinophilic dermatitis</li><li>Head and neck erosions/ulcerations</li></ul> <p>Presence of at least two sites affected</p> <p>Presence of miliary dermatitis as a dominant pattern</p> <p>Presence of eosinophilic dermatitis or symmetrical alopecia or erosions/ulcerations on the head, face, lips, ears or neck</p> <p>Presence of nonsymmetrical alopecia on the rump, tail or hindlimbs</p> <p>Presence of symmetrical alopecia on the abdomen</p> <p>Absence of erosions/ulcerations on the forelimbs</p> <p>Absence of lesions on the sternum or axilla</p> <p>Absence of nodules or tumours</p>
---

Fulfilment of six of these 10 criteria gives a sensitivity of 90% and a specificity of 83% for the diagnosis of NFHD.

# 6. ALLERGIE ALIMENTARI: TERAPIA E PROGnosi

---

## 6.1 *Terapia*

La terapia dell'allergia alimentare è basata sull'uso di una **dieta di mantenimento**, completa e bilanciata, che non contenga gli ingredienti responsabili dell'allergia, se identificati. Una dieta casalinga integrata con vitamine, minerali e acidi grassi può essere utilizzata. La compliance del proprietario si ottiene però più facilmente con una dieta commerciale (idrolisata o basata su una nuova fonte proteica). Secondo alcuni studi, inoltre, nei cani potrebbe essere efficace anche una nuova dieta composta da amminoacidi, patate ed amido di mais (Kawarai S et al, 2010).

Le patologie concomitanti, come la dermatite atopica o la dermatite allergica da pulci, devono essere trattate. Anche complicazioni secondarie, che possono esacerbare il prurito, come follicoliti batteriche, dermatite da *Malassezia* e seborrea, devono essere trattate.

L'uso degli **steroidi sistemici** per il controllo delle fasi acute o, per esempio, per il controllo di sintomi insorti dopo ingestione accidentale di cibo responsabile di allergie, fornisce buoni risultati solo nel 50% dei pazienti. L'utilizzo di glucocorticoidi a lungo termine non è raccomandato, e nei cani può essere responsabile di un Cushing iatrogeno (August JE, 1985).

Se l'allergia si manifesta con orticaria, come in rari casi d'ipersensibilità immediata di tipo I, si possono utilizzare **farmaci antistaminici** come terapia e prevenzione. Gli effetti degli antistaminici non sono comunque chiari nell'allergia alimentare del cane e del gatto (Guaguère E, Prèlaud P, 1998).

Recentemente, è stato anche proposto l'utilizzo di **ciclosporina** alla dose di 5 mg/Kg/die per 30-60 giorni e poi a giorni alterni. È un farmaco utilizzato nel trattamento della dermatite atopica. Essa appartiene alla famiglia degli inibitori della calcineurina, e agisce prevalentemente sui linfociti, inibendo la produzione di numerose citochine infiammatorie, quindi agisce nelle fasi croniche della malattia. Inoltre, ha anche effetti su mastociti ed eosinofili. La ciclosporina ha dato risultati paragonabili a quelli ottenuti con il cortisone in corso di terapia per la dermatite atopica quando utilizzata alla dose sopra indicata. La sua dose può essere ridotta a 3 mg/Kg se associata a chetoconazolo (5 mg/Kg a stomaco pieno, con il pasto effettuato 30 min dopo l'assunzione di ciclosporina), che ne riduce il metabolismo epatico. Gli effetti collaterali sono di lieve entità, per lo più transitori e dose-dipendenti, e includono vomito e diarrea, iperplasia gengivale, papillomatosi orale e irsutismo. La ciclosporina ha comunque un costo elevato che ne limita l'utilizzo in cani di grossa taglia.

## **6.2 Prognosi**

La prognosi per le allergie alimentari è buona se l'alimento responsabile è stato identificato e se si ottiene la compliance del proprietario. Occasionalmente, nei cani ci possono essere recidive dell'allergia alimentare in quanto l'animale può diventare

sensibile ad una nuova proteina dopo 2-3 anni (Fadok VA, 1994; White SD, 1988). Come nell'uomo, anche gli animali possono diventare tolleranti ad un allergene alimentare dopo un lungo periodo di esclusione dello stesso, ma ciò non è stato ancora dimostrato, e l'iposensibilizzazione spontanea sembra essere rara (Patrick H, 2010).

## *Bibliografia*

1. Guaguère E, Prèlaud P. Les intolérances alimentaires. *PMCAC* 1998; 33(supp3):389-407.
2. Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. Observations on one hundred confirmed cases. *Vet Rec* 1967; 81:709-713.
3. Baker E. Food allergy. *Vet Clin of N Am* 1974; 4 (1):79-80.
4. Walton GS. Allergic responses to ingested allergens. In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy VI*. Philadelphia: WB Saunders, 1977; 576-579.
5. August JE. Dietary hypersensitivity in dogs: Cutaneous manifestations, diagnosis and management. *Compendium* 1985; 7(6):469-477.
6. White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. *JAVMA* 1986; 18(5):695-698.
7. Sousa CA. Nutritional dermatoses. In: Nesbitt GH, ed. *Contemporary Issues in Small Animal Practice. Volume 8, Dermatology*. New-York: Churchill Livingstone, 1987; 189- 208
8. Ackerman L. Food hypersensitivity: A rare but manageable disorder. *Vet Med* 1988; 83:1142-1148.
9. White SD. Food hypersensitivity. *Vet Clin of N Am* 1988; 18(5):1043-1048.
10. White SD, Sequoia D. Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194 (5):692-695.
11. Carlotti DN, Remy I, Prost C. Food allergy in dogs and cats: a review and report of 43 cases. *Vet Dermatol* 1990; 1:55-62.
12. Rosser Jr EJ. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 209:259-262.
13. Rosser Jr EJ. Food allergy in the cat: A prospective study of 13 cats in Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. *Advances in Veterinary Dermatology, Vol. 2*. Oxford: Pergamon Press, 1993; 33-39.
14. Guaguère E. Food intolerance in cats with cutaneous manifestations: a review of 17 cases. *Eur J Comp Anim Pract* 1995; 5:27-35.
15. Pomeroy BS. Allergy and allergic reactions in the dog. *Cornell Vet* 1934; 24:335-341.
16. Walton GS, Parish WE, et al. Spontaneous allergic dermatitis and enteritis in a cat. *Vet Rec* 1968; 83:35-36.
17. Denis S, Paradis M. L'allergie alimentaire chez le chien et le chat. Etude rétrospective. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 1994; 24: 15-20.
18. Guilford WG, Markwell PJ, BR Jones, JG Harte, J Wills. Prevalence and Causes of Food Sensitivity in Cats with Chronic Pruritus, Vomiting or Diarrhea. *J Nutr* 1998; 128: 2790S-2791S.
- 18a. Proverbio D, Perego R, Spada E, Ferroe. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 370-4.
19. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice* 2002; 43: 203-207.
20. Biourge VC, Fontaine J, Vroom MW. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolysate-based diet. *Journal of Nutrition* 2004; 134: 2064S- 2062S.
21. Loeffler A, Lloyd DH, Bond R et al. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Veterinary Record* 2004; 154: 519-522.



22. Loeffler A, Soares-Magalhaes R, Bond R, Lloyd D. A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Vet Dermatol* 2006; 17: 273-279.
23. White SD. Food allergy in dogs. *Compendium* 1997; 20: 261-268.
24. Moneret-Vautrin DA. Allergies alimentaires et fausses allergies alimentaires. In: *Allergologie*, Charpin J, Vervloet D, eds. 3rd Edn., Flammarion Médecine Sciences. Paris 1992; 349-365.
25. Sampson HA, Burks AW. Mechanisms of food allergy. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:161-177.
26. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160.
27. Carlotti DN, Costargent F. Analysis of positive skin tests in 449 dogs with allergic dermatitis. *Eur J Comp Anim Pract* 1994; 4: 42-59.
28. Jackson HA, Murphy KM, Tater KC et al. The pattern of allergen hypersensitivity (dietary or environmental) of dogs with non-seasonal atopic dermatitis cannot be differentiated on the basis of historical or clinical information: a prospective evaluation 2003-2004. *Vet Dermatol* 2005; 16: 200.
29. Ferguson E, Scheidt VJ. Hypoallergenic diets and skin disease. In: *Ihrke PJ, Mason I, White SD, eds. Advances in Veterinary Dermatology*. Oxford: Pergamon Press, 1993; 2: 459-61.
30. Jeffers JG, Meyer EK, Sosi EJ. Responses of dogs with food allergies to single ingredient dietary provocation. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 608-11.
31. Roudebush P, Cowell CS. Results of hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Vet Dermatol* 1992; 3:23-28.
32. Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 175-9.
33. Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 529-34.
34. Jackson HA. Dermatological manifestations and nutritional management of adverse food reactions. *Veterinary Medicine* 2007; 1: 51-64.
- 34a. Yariktas M, Doner F, Dogru H, Demirci M. Asymptomatic food hypersensitivity prevalence in patients with eczematous external otitis. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 1-4.
35. Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ. Adverse Reactions to Food. In: *Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, eds. Small Animal Clinical Nutrition*, 4th ed. Topeka (Kansas): Mark Morris Institute, 2000; 431-447.
- 35a. Martin A et al., Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Vet Dermatol* 2004; 15:349-56.
- 35b. Ohmori K, Masuda K, Kawarai S et al . Identification of bovine serum albumin as an IgE-reactive beef component in a dog with food hypersensitivity against beef. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 865-7.
- 35c. Cahen YD et al. Food allergy with monovalent sensitivity to poultry. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1026-30.
- 35d. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.
36. Kennis RA. Food Allergies: Update of Pathogenesis, Diagnoses, and Management. *Vet Clin Small Anim* 2006; 36: 175-184.

37. Fujimura M, Ohmori K, Masuda K et al. Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 1069-1070.
- 37a. Guilford WG, Badcoe LM. Development of a model of food allergy in the dog. *J Vet Int Med* 1992; 6:128.
38. De Weck AL, Mayer P, Stumper B et al. Dog allergy, a model for allergy genetics. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 55-57.
39. Ermel RW, Kock M, Griffey SM, Reinhart GA, Frick OL. The atopic dog: a model for food allergy. *Lab Anim Sci* 1997; 47:40-49.
40. Kennis RA. Use of atopic dogs to investigate adverse reactions to food. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 638-640.
41. Frick OL. Food allergy in atopic dogs. *Adv Exp Med Biol* 1996; 409: 1-7.
42. Kennis RA, Hannah S, Ermel R et al. Changes in IgE antibodies to soy in sensitized and control dogs after challenge using three diets in a cross over study. *Vet Dermatol* 2002; 13: 218.
43. Jackson HA, Hammerberg B. Evaluation of a spontaneous canine model of immunoglobulin E-mediated food hypersensitivity: dynamic changes in serum and fecal allergen-specific immunoglobulin E values relative to dietary change. *Comp Med* 2002; 52: 316-321.
44. Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol* 2003; 14: 181-7.
45. Foster AP, Knowles TG, Hotston Moore A et al. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 92: 113-124.
- 45a. Ishida R, Masuda K, Sakaguchi M et al. Antigen-specific histamine release in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 435-8.
- 45b. Zimmer A, Bexley J, Halliwell RE, Mueller RS. Food-allergen specific serum IgG before and after elimination diets in allergic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; Sep 10. [Epub ahead of print]
- 45c. Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 25-30.
- 45d. Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, Okayama T. Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Proliferative Responses to Food Allergens in Dogs with Food Allergy. *J Vet Med Sci.* 2011 Jun 15. [Epub ahead of print]
- 45e. Veenhof EZ, Knol EF, Schlotter YM et al. Characterisation of T cell phenotypes, cytokines and transcription factors in the skin of dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet J* 2011; 187: 320-4.
46. Rosser EJ. Food allergy in dogs and cats: a review. *J Vet Allergy & Clin Immun* 1998; 6(1):21-24.
47. Rosser PJ, White SD. Workshop report: Diet and the skin in companion animals. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol. 3. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998; 401-405.
48. Guilford WG, Markwell PJ, Jones BR et al. Prevalence and causes of food sensitivity in cats with chronic pruritus, vomiting or diarrhoea. *J Nutr* 1998; 128: 2790S-2791S (suppl).
49. Harkin KR, Walsham R, et al. Association of perianal fistula and colitis in the German Shepherd dog: response to high dose prednisone and dietary therapy. *J Am Anim Hosp Assn* 1996; 32:515-520.

- 49a. Picco F et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.
- 49b. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F: A prospective study on the clinical features of chronic atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.
- 49c. Olivry T et al. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007; 18: 390-1.
50. Koutinas AF, Toutes D. Granulomatous sebaceous adenitis in the dog: a report of two clinical cases. *Bull Hellen Vet Med Assn* 1994; 45:59-66.
51. Ghernatti I, et al. A case of food allergy immunohistopathologically mimicking mycosis fungoides. *Proc 3rd World Congress of Veterinary Dermatology, Edinburgh, 1996*; 116.
52. Scott DW, Miller WH. Erythema multiforme in dogs and cats: literature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine (1988-1996). *Vet Dermatol* 1999; 10: 297-309.
53. Itoh T, Nibe K, Kojimoto A, Mikawa M, Mikawa K, Uchida K, Shii H. Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *J Vet Med Sci* 2006; 68: 869- 871.
54. Muller RS et al. Diagnosis of canine claw disease - a prospective study of 24 dogs. *Vet Dermatol* 2000; 11: 133-141.
55. Declercq J. Lymphocytic mural folliculitis in two cats. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr* 1995; 64: 177-180.
- 55a. Declercq J. A case of diet-related lymphocytic mural folliculitis in a cat. *Vet Dermatol* 2000; 11: 75-80.
- 55b. Rosenberg AS, Scott DW, Erb HN, McDonough SP. Infiltrative lymphocytic mural folliculitis: a histopathological reaction pattern in skin-biopsy specimens from cats with allergic skin disease. *J Feline Med Surg* 2010;12: 80-5.
56. Tapp, T, Griffin, C., Rosenkrantz, W., Muse, R. & Boord, M. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Vet Ther* 2002 3: 244-251.
57. Pion PD, Power HT, Rogers QR, Kittleson MD. Taurine for cats. *JAVMA* 1989; 194(8):1005-1006.
58. Streiff EL, Zwischenberger B, Butterwick RF et al. A comparison of the nutritional adequacy of home-prepared and commercial diets for dogs. *J Nut* 2002; 12: 1698S- 1700S.
59. Schick MP, Schick RO, Reinhart GA. The role of polyunsaturated fatty acids in the canine epidermis: Normal structure and function, inflammatory disease state components and as therapeutic dietary components. In: Carey DP, Norton SA, Bolser SM, eds. *Recent Advances in Canine and Feline Nutritional Research: Proceedings of the 1996 Iams International Nutrition Symposium*. Wilmington:Orange Frazer Press, 1996; 267-275.
60. Roudebush P, Schick RO. Evaluation of a commercial canned lamb and rice diet for the management of adverse reactions to food in dogs. *Vet Dermatol* 1994; 5: 63-67.
61. Leistra MHG, Markwell PJ, Willemse T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reaction to foods. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1411-1414.
62. Cave NJ, Marks SL. Evaluation of the immunogenicity of dietary proteins in cats and the influence of the canning process. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1427-1433.

63. Leistra M, Willemse T. Double-blind evaluation of two commercial hypoallergenic diets in cats with adverse food reactions. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 185-188.
64. Cave NJ, Guilford WG. A method for "in vitro" evaluation of protein hydrolysates for potential inclusion in veterinary diets. *Res Vet Sci* 2004; 77: 231-238.
65. Buchanan BB, Adamidi C, Lozano RM, Yee BC, Momma M, Kobrehel K, Ermel R, Frick OL. Thioredoxin-linked mitigation of allergic responses to wheat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5372-5377.
66. Olson ME, Hardin JA, Buret AG et al. Hypersensitivity reactions to dietary antigens in atoc dogs. Proceedings of the Iams Symposium "Recent Advances in Canine and Feline Nutrition", vol 3, Reinhart GA, Carey DP Eds., Wilmington OH, Orange Frazer Press 2000: 69-77.
67. Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1251-1268.
- 67a. Puigdemont A et al. Immunologic response against hydrolysed soy protein in dogs with experimentally induced soy hypersensitivity. *Am J Vet Res* 2006; 67: 484-8.
- 67b. Kawarai S, Ishihara J, Masuda et al. Clinical efficacy of a novel elimination diet composed of a mixture of amino acids and potatoes in dogs with non-seasonal pruritic dermatitis. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1413-21.
68. Beale KM, Laflamme DP. Comparison of a hydrolysed soy protein diet containing cornstarch with a positive and negative control in corn - or soy - sensitive dogs. *Vet Dermatol* 2001; 12: 237 (abstract).
- 68a. Ricci R, Hammerberg B, Paps J, Contiero B, Jackson H. A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. *Vet Dermatol* 2010; 21: 358-66.
- 68b. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2010; 21: 32-41.
69. Brown CM, Armstrong IJ, Globus H. Nutritional management of food allergy in dogs and cats. *Compendium* 1995; 17: 637-58.
70. Elwood CM, Rugers HC, et al. Gastroscopic food sensitivity testing in 17 dogs. *J Small Anim Pract* 1994; 199-203.
71. Guilford WG, Strombeck DR, et al. Development of gastroscopic food sensitivity testing in dogs. *J Vet Int Med* 1994; 8:414-422.
72. Quigg J, Brydon G, et al. Evaluation of canine small intestinal permeability using the lactulose/rhamnose urinary excretion test. *Res Vet Sci* 1993; 55:326-332.
- 72a. Allenpasch K, Vaden SL, Harris TS et al . Evaluation of colonoscopic allergen provocation as a diagnostic tool in dogs with proven food hypersensitivity reactions. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 21-6.
73. August JR. The reaction of canine skin to the intradermal injection of allergenic extracts. *J Amer Anim Hosp Assn* 1982; 18:157-163.
74. Jeffers G, Shanley KJ, et al. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *J Amer Vet Med Assn* 1991; 198:245-250.
75. Kunkle GA, Horner S. Validity of skin testing of diagnosis of food allergy in dogs. *J Amer Vet Med Assn* 1992; 200:677-680.
76. McDougal BJ. Correlation of results of the radioallergosorbent test and provocative testing in 20 dogs with food allergy. *Proc American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, Phoenix* 1987; 3:42.

77. Ackerman L. Food hypersensitivity: a rare, but manageable disorder. *Vet Med* 1988; 83:1142-1148.
78. Mueller RS, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen specific IgE for the diagnosis of adverse food reactions in dogs. *Vet Dermatol* 1998; 9: 167-71.
79. Hillier A, Kunkle G. Inability to demonstrate food antigen-specific IgE antibodies in the serum of food allergic dogs using the PK and oral PK tests. *Proc American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, Charleston, 1994.*
80. Schafer S, Bexley J, Mueller R. Patch testing in the evaluation of adverse food reactions in the dog. *Vet Dermatol* 2011; 22: 292 (abstract).
81. Gross T., Ihrke P., Walder E., Affolter V. *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, p 206-8.
82. Olivry T, Kurata K, Paps JS, Masuda K. A blinded randomized controlled trial evaluating the usefulness of a novel diet (aminoprotect care) in dogs with spontaneous food allergy. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 1025-31.
82. Guaguère, Prélaud P. Food hypersensitivity in the cat. *EJCAP- Vol. 19- Issue 3 Dicembre 2009.*
83. Jackson HA. Food allergy in dogs – clinical signs and diagnosis. *EJCAP – Vol. 19 – Issue 3 Dicembre 2009.*
84. Patrick Hensel. *Nutrition and skin diseases in veterinary medicine. Clinics in Dermatology, 2010.*
85. Robert A. Kennis. *Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses and management. Veterinary Clinics Small Animal Practice, 2006.*
86. Wilhelm S. *Commercial and home cooked diets: pros and contras. University of Zurich, Zurich Open Repository and Archive. 2010.*
87. Pascale Pibot et al. *Enciclopedia della Nutrizione clinica del cane, Royal Canin.*
88. Alessandro Gramenzi et al. *Reazioni avverse al cibo. Atti Società Italiana di Dermatologia Veterinaria. Cremona, 2006.*
89. Chiara Noli, Stefano Toma. *Dermatologia del cane e del gatto. Edizione 2011.*
90. Raditic DM et al. *ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2010.*
91. Claude Favrot et al. *Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. Veterinary Dermatology, 2011.*