

# Trans Epidermal Water Loss in gatti sani ed affetti da malattia dermatologica allergica

## RIASSUNTO

Nel cane con dermatite atopica diversi studi hanno dimostrato alterazioni strutturali della barriera cutanea che possono favorire il passaggio degli antigeni, la sensibilizzazione nei loro confronti e lo sviluppo di una reazione allergica. Nel cane e nell'uomo la misurazione della *trans epidermal water loss* (TEWL, perdita di acqua transepidermica) è un metodo validato rapido, semplice e non invasivo, per valutare l'integrità della barriera cutanea: i valori aumentano proporzionalmente al danno epidermico. In questo studio si è voluta valutare la TEWL in gatti affetti da NFNFIHD (Non-Flea Non-Food Induced Hypersensitivity Dermatitis: dermatite da ipersensibilità non causata dalle pulci né dall'alimento) (gruppo A) e confrontarla con quella di gatti sani (gruppo B), per valutarne eventuali differenze. Le misurazioni sono state ripetute per 5 volte all'interno del padiglione sinistro. Tutti i dati sono stati sottoposti ad analisi statistica con SPSS 17 usando il test di Kruskal-Wallis per campioni indipendenti. Un valore di  $P < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo. Sono stati selezionati 39 gatti affetti NFNFIHD e 39 sani. Si è osservata una differenza statisticamente significativa nei valori di TEWL fra i due gruppi, mentre non si sono osservate differenze per età, sesso o razza. La misurazione della TEWL può essere utile per la valutazione dell'integrità della barriera cutanea nel gatto, con possibili impieghi nel monitoraggio della terapia delle malattie allergiche feline.

## INTRODUZIONE

La cute dei mammiferi è considerata un organo molto importante, perché rappresenta una barriera fisiologica tra corpo e ambiente esterno. In corso di dermatite atopica (DA) si osservano difetti strutturali e funzionali a carico di questa barriera, sia nell'uomo<sup>1,2</sup> sia nel cane.<sup>3,4,5</sup> Si pensa che questi possano favorire il passaggio degli antigeni e la sensibilizzazione nei loro confronti, con lo sviluppo di una reazione allergica.<sup>6</sup> Esiste un metodo non-invasivo e validato nel cane e nell'uomo per la valutazione dell'integrità della barriera cutanea, basato sulla misurazione della *trans epidermal water loss* (TEWL) o perdita d'acqua trans epidermica.<sup>7,8</sup> Questa è definita come il volume di acqua che passa da dentro a fuori il corpo attraverso l'epidermide per unità di superficie cutanea. I valori della TEWL aumentano proporzionalmente al danno epidermico,<sup>5</sup> e in particolare uomini con dermatite atopica hanno la TEWL doppia rispetto a pazienti sani.<sup>1,2</sup> Dati simili sono stati raccolti in uno studio preliminare in cani con cute sana e in altri con dermatite atopica manifesta.<sup>7,9</sup>

È importante ricordare che esistono problemi di ripetibilità delle misurazioni dovute alle aree del corpo in cui vengono eseguite le misurazioni, all'ora del giorno e all'ambiente.<sup>7</sup> Tuttavia, uno studio ha dimostrato che le misurazioni effettuate all'interno del padiglione auricolare, anche in cani di razza diversa, subiscono minori variazioni;<sup>10</sup> inoltre questa area non necessita di tosare il pelo, manualità che può portare ad ulteriori variazioni nella misurazione della TEWL.<sup>11</sup>

Pochissimi studi sono stati effettuati riguardo la TEWL nel gatto, e solo in pazienti con cute sana.<sup>12,13</sup> Nei gatti presi in esame, la misurazione della TEWL ha mostrato la stessa variabilità osservata nei cani, se effettuata nelle aree ascellare, inguinale e sul dorso.<sup>12,13</sup>

Scopo di questo studio è misurare la TEWL in gatti affetti da NFNFIHD (Non-Flea Non-Food Induced Hypersensitivity Dermatitis: dermatite da ipersensibilità non dovuta alle pulci o all'alimento)<sup>14</sup>, il corrispettivo della dermatite atopica nella specie felina, e confrontarla con quella di gatti sani, per valutarne eventuali differenze ed un suo possibile uso per monitorare la terapia delle malattie cutanee allergiche feline.

## MATERIALI E METODI

### Selezione degli animali

Lo studio clinico è stato disegnato come singolo, prospettico, aperto e non randomizzato. Gli animali sono stati selezionati secondo le "Buone Pratiche Cliniche" ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf)) e inclusi nello studio solo previo consenso informato del proprietario.

L. Cornegliani, Dip. ECVD, DVM, Torino (I)

A. Vercelli, Dip. CESDerm, DVM, Torino (I)

C. Noli, Dip. ECVD, DVM, Peveragno (CN) (I)

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 21/01/13 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 18/04/2013".

Questo progetto di ricerca è stato possibile grazie ad una borsa di studio SIDEV.

I gatti con NFNFIHD (gruppo A) sono stati inclusi solo se affetti dalla malattia da almeno sei mesi, di età compresa tra 1 e 10 anni, senza distinzione di sesso e razza. La diagnosi di NFNFIHD è stata ottenuta secondo i criteri di Favrot *et al.*<sup>14</sup> Tutti gli animali inclusi dovevano essere sotto trattamento antiparassitario mensile, dieta industriale bilanciata da almeno 2 mesi, esenti da infezioni batteriche e/o micotiche da un mese. Sono stati esclusi tutti i pazienti trattati con terapie topiche di qualsiasi genere, ad eccezione dell'antiparassitario spot on, o sistemiche con steroidi, antibatterici e/o antimicotici, acidi grassi polinsaturi ed altri integratori per la cute negli ultimi 30 giorni.

Come gruppo di controllo (gruppo B) sono stati inclusi i gatti portati alla visita annuale di routine per la vaccinazione, di età compresa tra i 6 mesi ed i 10 anni, di entrambi i sessi e di varie razze. Il buono stato di salute è stato valutato al momento della visita clinica tramite l'esame obiettivo generale e particolare dermatologico. Per questi animali valevano gli stessi criteri di esclusione come per il gruppo A, sopra citati.

Sono inoltre stati esclusi animali in gravidanza, che avessero subito interventi chirurgici nell'ultimo mese, o affetti da malattie sistemiche (es. malattie cardiache, renali, epatiche) diagnosticate al momento della visita tramite esami complementari emato- e sierologici.

### Metodica di misurazione

Lo studio clinico è stato eseguito nel periodo novembre-febbraio. Tutti i gatti sono stati acclimatati per 30 minuti in una stanza con condizioni ambientali stabili, tramite sistema di condizionamento, ad una temperatura di 22-24 °C e con una umidità re-

lativa del 40-50% prima di eseguire le misurazioni. Un numero di 5 misurazioni sono state eseguite in ogni gatto dallo stesso operatore sul padiglione auricolare sinistro e senza tricotomia (per evitare alterazioni nell'idratazione cutanea e meglio determinare i valori in condizioni cliniche).<sup>7,10</sup> La TEWL è stata misurata tramite Vapometer® SWL-3 (Delphin Technologies Ltd, Kuopio, Finland), un apparecchio portatile con batterie, del peso di 150 grammi con un'apertura di 11 mm, secondo istruzioni del produttore. L'apparecchiatura determina la misurazione in circa 10 secondi e segnala la fine dell'operazione tramite tono acustico.

### Analisi statistica

I valori maggiore e minore delle 5 misurazioni della TEWL sono stati eliminati ed è stata calcolata la media dei 3 valori rimanenti per ogni singolo paziente prima di inserirli nel calcolo statistico. L'analisi è stata effettuata con SPSS (SPSS Statistics Data Editor versione 17, per Window). Giacché la distribuzione della TEWL non era normale, l'analisi statistica è stata effettuata con test non parametrico per campioni indipendenti di Kruskal-Wallis; un valore di  $P < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Anche età, sesso e razza sono stati analizzati con lo stesso software.

## RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 39 gatti affetti NFNFIHD e 39 gatti clinicamente sani. La differenza dei valori di TEWL fra i due gruppi è risultata  $P < 0,000$  ( $P < 0,05$ ), statisticamente significativa (Graf. 1). Media, mediana e relative deviazioni standard delle misurazioni dei gruppi A e B sono riportati in Tabella 1.

I dati dei pazienti inclusi nei gruppi A e B sono riportati in Tabella 2.

## DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che esiste una differenza statisticamente significativa nella TEWL, misurata all'interno del padiglione auricolare con Vapometer® SWL-3, tra i gatti sani e quelli affetti da malattia allergica, come già riportato nel cane e nell'uomo.<sup>1,2,4,9,10</sup>

La TEWL può variare durante le stagioni, le ore del giorno e a secondo il sito di misurazione, sia nel cane sia nell'uomo.<sup>7,8,16</sup> In questo studio, gli animali sono stati lasciati per mezz'ora in una stanza a clima controllato tramite sistema di condizionamento, prima di eseguire le misurazioni per diminuire le variazioni, seguendo poi i protocolli attuati nel cane.<sup>7,8,9,10</sup> Si è deciso di lasciare acclimatare gli animali solo per 30 minuti, e non per 60 come

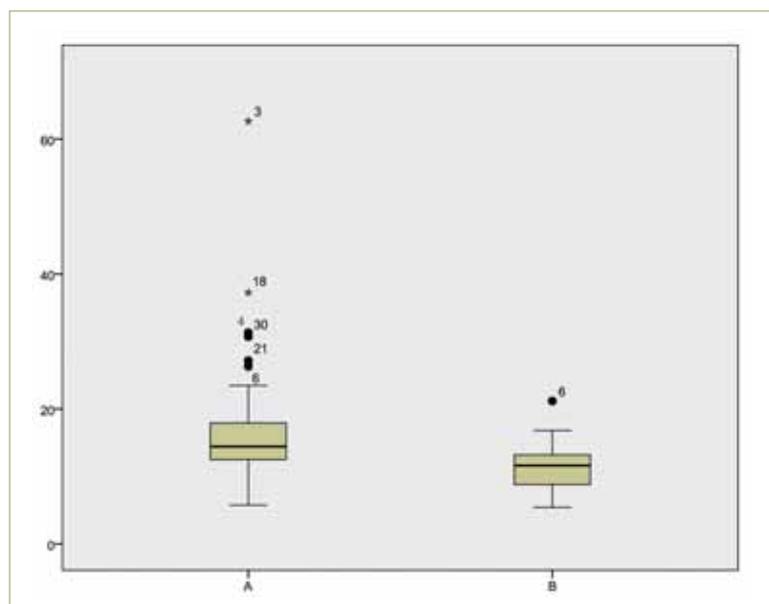


GRAFICO 1 - Comparazione tra gruppo A e B delle misurazioni (scala numerata da 0 a 60) della TEWL.

effettuato nel cane, per motivi correlati alla compliance dei proprietari e dei soggetti in esame (aumento di agitazione ed aggressività nei gatti costretti nella gabbia di trasporto o in braccio ai proprietari per un lungo periodo). Non è stato fissato un orario preciso per le visite (es. mattino) per lo stesso motivo.

Nel gatto non sono disponibili attualmente dati in merito alla variazione stagionale della TEWL, ma è riportata una variabilità di valore in base al sito di misurazione ed alla presenza o meno di pelo.<sup>12,13</sup> In questo studio non è stato possibile valutare eventuali variazioni stagionali, in quanto è stato eseguito in un periodo limitato di 4 mesi (novembre 2011-febbraio 2012).<sup>12,13</sup> Si è scelto di effettuare lo studio solo nel periodo invernale per limitata disponibilità di fondi e per misurare la TEWL in una stagione già usata nel cane per uno studio simile.<sup>10</sup> Sarebbe ovviamente interessante potere valutare su un maggiore numero di gatti e durante tutto l'anno le variazioni della TEWL correlate al clima. La faccia concava della pinna si è rivelata un'ottima sede per eseguire le misurazioni, vista la mancanza di pelo e quindi l'assenza di variabilità legata alla sua presenza o ad una eventuale tricotomia.<sup>3,9,12,13</sup> Inoltre, per il facile accesso alla parte, vi è una minore variabilità dovuta al movimento del paziente, rispetto ad altre aree quali ascella ed inguine, che necessitano di una posizione supina dell'animale e il suo contenimento.

Negli studi effettuati sul cane, ogni investigatore ha compiuto le misurazioni con Vapometro per 2-5 volte (es. ascella), poiché nell'uomo questa metodologia è considerata lo standard di misurazione nei pazienti con malattie dermatologiche.<sup>2,3,8,11,15</sup> Nel gatto, Szczepanik et al. hanno utilizzato l'apparecchiatura per la TEWL sei volte consecutive, similmente a quanto fatto nel cane. Nel nostro studio, le misurazioni sono state ripetute per 5 volte su ogni soggetto; i due valori estremi sono stati eliminati dal calcolo della media da inserire poi nell'analisi statistica, come suggerito da altri autori.<sup>9,10,11,15</sup> Questa scelta è ovviamente stata adottata per diminuire la presenza di valori anomali legati alla manualità ed al movimento del paziente.

I gatti inclusi nello studio erano di età, sesso e razza differenti, anche se con una maggiore predominanza di gatti comuni europei. Nell'uomo sono riportate differenze d'idratazione cutanea secondo l'età, ma non dovute al sesso o alla razza,<sup>17</sup> e anche nel cane l'età sembra influenzare la TEWL con valori maggiori nei pazienti anziani.<sup>7,11</sup> Nel gatto, si è visto che la TEWL è più alta nei gatti maschi rispetto alle femmine, ma non in modo statisticamente significativo.<sup>12</sup> Anche nel nostro studio si è notata questa tendenza non significativa (dati non mostrati). Il numero di pazienti inclusi tuttavia non consente di poter emettere

**TABELLA 1**  
Valori di media, mediana, deviazione standard e varianza per le misurazioni della TEWL del gruppo A e B. L'elevato valore della deviazione standard e della varianza nel gruppo A mostra una elevata variabilità dei valori della TEWL all'interno del gruppo, rispetto a quella dei gatti sani

Statistiche descrittive				
Gruppi		Statistica	Errore standard	
Misurazioni	A	Media	17,1305	1,68254
		Mediana	14,4100	
		Varianza	107,575	
		Deviazione standard	10,37186	
	B	media	11,2226	,52434
		Mediana	11,6800	
		Varianza	10,722	
		Deviazione standard	3,27451	

**TABELLA 2**  
Raccolta dei dati emersi durante lo studio

Dati e relativi gruppi di appartenenza	Gruppo A	Gruppo B
Razza	Comune europeo 34	Comune europeo 29
	Persiano 3	Persiano 4
	Siamese 2	Devon rex 2
		Maincoon 2
		Scottish fold 1
		Siamese 1
Sesso	Femmina sterilizzata 17	Femmina sterilizzata 19
	Maschio sterilizzato 18	Maschio sterilizzato 18
	Femmina intera 0	Femmina intera 1
	Maschio intero 4	Maschio intero 2
Età	Media 6,12 (intervallo di confidenza 5,08-7,12)	Media 6,19 (intervallo di confidenza 5,03-7,8)
	Mediana 7	Mediana 6
	Deviazione standard 3,19	Deviazione standard 2,75

un giudizio definitivo in merito alla possibile influenza dell'età sulle misurazioni, per il limitato numero di animali inclusi. Per lo stesso motivo il range di inserimento degli animali è stato così ampio con gatti tra 1 e 10 anni. Uno studio futuro con animali di età inferiore forse potrebbe fornire risultati differenti rispetto a quelli emersi da questo progetto di ricerca.

Negli uomini con DA, la TEWL è circa il doppio sulla cute non lesionale e quattro volte superiore nelle aree con lesioni, rispetto ai pazienti sani.<sup>16,17</sup> Questa differenza di valori è legata alla diversa

componente lipidica dello strato corneo (difetto di barriera), all'autotraumatismo e alle infezioni microbiche secondarie.<sup>16</sup> Anche nel cane è stato riportato che la TEWL nelle aree lesionali è circa due volte superiore nei cani con DA rispetto a quelli sani.<sup>10</sup> Di fatto, non esistono dati certi sulla presenza di variazioni simili nel gatto, ma è logico ipotizzare che vi possano essere meccanismi simili di alterazione della barriera cutanea che possano portare ad un aumento della TEWL.<sup>13</sup> Nei gatti presi in esame questo valore è risultato statisticamente differente tra gli animali allergici e quelli sani, anche se con differenze non così elevate come nel cane e nell'uomo. I risultati ottenuti in questo studio sono interessanti, perché in via indiretta mostrano una diversità d'idratazione, e presumibilmente di efficienza della barriera cutanea, tra i soggetti sani e quelli allergici. In futuro, studi più approfonditi e longitudinali, con valutazione periannuale ed in diverse ore del giorno, potranno fornire dati per un eventuale uso di questa misurazione nel monitoraggio della terapia delle malattie allergiche feline.

## Parole chiave

Gatto, trans epidermal water loss, allergia, cute.

## ■ Trans Epidermal Water Loss in healthy and cats with skin allergy

## Summary

In atopic dogs several studies have demonstrated structural alterations of the epidermal barrier, which may favour allergen penetration, sensitization and development of an allergic reaction. In dogs and humans measurement of the *trans epidermal water loss* (TEWL) is a validated, rapid, simple and non-invasive way to evaluate the integrity of the epidermal barrier: values increase proportionally to the epidermal damage. The aim of this study was to evaluate TEWL values in cats with NFNFIHD (Non-Flea, Non-Food Induced Hypersensitivity Dermatitis) (group A) and compare them to those of healthy cats (group B). Measurements were repeated 5 times, from the inner left pinna. All data were analysed with SPSS 17 using the Kruskal-Wallis test for independent samples. A p value <0.05 was considered significant. Thirty-nine affected and 39 normal cats were included in the study. There was a statistically significant difference in TEWL values between the affected and the healthy cats, while no difference was observed for age, breed or sex. TEWL measurement may be a useful means for the evaluation of the epidermal barrier integrity in cats, with possible use in the monitoring of treatment of feline allergic skin diseases.

## Key words

Cat, trans epidermal water loss, allergy, skin.

## BIBLIOGRAFIA

- Choi SJ, Song MG, Sung WT et al: Comparison of Transepidermal Water Loss, Capacitance and pH Values in the Skin between Intrinsic and Extrinsic Atopic Dermatitis Patients. *Journal of Korean Medical Science* 18: 93-96, 2003.
- Proksch E, Folster-Holst R, Jensen JM: Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *Journal of Dermatological Science* 43: 159-169, 2006.
- Ogawa H, Yoshiike TJ: a speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *Dermatology Science* 5: 197-204, 1993.
- Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T et al: Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. In De Boer DJ, Affolter VK, Hill PB: *Advances in Veterinary dermatology*, Wiley-Blackwell ed. 2010, pp.29-34.
- Shimada K, Yoshihara T, Yamamoto M et al: Transepidermal water loss correlates with skin barrier function in dogs. *Veterinary Dermatology* 18: 194, 2007.
- Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM et al: Patch testing of experimentally sensitised beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 17: 95-102, 2007.
- Lau-Gillard PJ, Hill PB, Chesney CG et al: Evaluation of a hand-held evaporimeter (VapoMeter®) for the measurement of trans epidermal water loss in healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 21: 136-145, 2010.
- Shimada K, Yoshihara T, Yamamoto M et al: Transepidermal water loss (TEWL) reflects skin barrier function of dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 70: 841-843, 2008.
- Hightower K, Marsella R, Flynn-Lurie A: Effects of age and allergen exposure on transepidermal water loss in a house dust mite-sensitized beagle model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 21: 89-96, 2009.
- Cornegliani L, Vercelli A, Sala E, Marsella R: Transepidermal water loss in healthy and atopic dogs, treated and untreated: a comparative preliminary study. *Veterinary Dermatology* 23: 41-44, 2012.
- Oh WS, Oh TH: Measurement of trans epidermal water loss from clipped and unclipped anatomical sites on the dog. *Australian Veterinary Journal* 87: 409-412, 2009.
- Szczepanik MP, Wilkolek PM, Adamek LR et al: The examination of biophysical parameters of skin (transepidermal water loss, skin hydration and p value) in different body regions of normal cats of both sexes. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 224-230, 2011.
- Momota Y, Shimada K, Takami A et al: influence of hair coat in measuring transepidermal water loss (TEWL) in cats. *Veterinary Dermatology* 23: 98, 2012.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Hobi S et al: Establishment of diagnostic criteria for feline non-flea induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology* 23: 45-50, 2012.
- Yoshihara T, Shimada K, Momoi Y et al: A new method of measuring the trans epidermal water loss (TEWL) in dog skin. *Journal of Veterinary Medical Science* 69: 289-292, 2007.
- Akutsu N, Ooguri M, Onodera T et al: Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences. *Acta Dermato-Venereologica* 89: 21-7, 2009.
- Ogawa H, Yoshiike TJ: A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *Journal of Dermatology Science* 5: 197-204, 1993.