

I TEST ALLERGOMETRICI NEL CANE*

ELLEN C. CODNER, DVM, MS
Virginia Tech

CRAIG E. GRIFFIN, DVM
Animal Dermatology Clinic, San Diego, California

Riassunto

Al momento attuale, le prove allergometriche intradermiche sembrano costituire il metodo migliore per confermare una diagnosi di atopia nel cane e per scegliere gli allergeni adatti all'iposensibilizzazione. I test in vitro reperibili in commercio sono caratterizzati da elevate percentuali di false positività e non devono essere impiegati per confermare le diagnosi di atopia. La correlazione fra i risultati dei test in vitro e quelli delle prove intradermiche è scarsa. Non è stato accertato se i test sierologici siano più sensibili di quelli intradermici nell'identificazione di allergeni significativi. Nell'ambito della dermatologia veterinaria mancano studi condotti in doppio cieco, con placebo di controllo e di durata sufficiente per valutare la risposta all'iposensibilizzazione. È fondamentale disporre di studi correttamente impostati allo scopo di trarre conclusioni accurate.

Summary

Intradermal allergy testing with individual allergens currently seems to be the best method for confirming a diagnosis of canine atopy and for selecting allergens for hyposensitization. Commercially available in vitro allergy tests have high false-positive rates and should not be used to confirm a diagnosis of atopy. The correlation between in vitro and intradermal test results is poor. Whether serologic tests are more sensitive than intradermal tests in identifying significant allergens is undocumented. Double-blind, placebo-controlled studies of sufficient duration to evaluate response to hyposensitization are lacking in veterinary dermatology. Well designed studies are essential so that accurate conclusions can be drawn.

Negli animali con atopia, l'esposizione a un allergene induce la produzione di immunoglobuline E (IgE) dirette contro l'allergene stesso e, nelle esposizioni successive, si verifica una reazione allergica. Le IgE specifiche per un dato allergene aderiscono sulla superficie delle *mast cell*. In caso di nuova esposizione, l'allergene si lega a IgE adiacenti presenti sulle *mast cell*, inducendo la degranulazione di queste ultime con liberazione dei mediatori dell'infiammazione. In alcuni casi, anziché le IgE sono coinvolte le immunoglobuline Gd (IgGd).¹

TEST INTRADERMICI

I test di intradermoreazione rilevano la presenza di IgE specifiche per un allergene fissate sulla superficie di *mast cell* presenti nel derma ed evidenziano la capacità delle immunoglobuline stesse di fissarsi all'allergene e indurre la

degranulazione mastocitaria con conseguente vasodilatazione. L'intradermoreazione è stata considerata quale metodo migliore per confermare una diagnosi di atopia nel cane e per scegliere gli allergeni destinati all'iposensibilizzazione. In uno studio accuratamente controllato, condotto utilizzando allergeni misti, il 59% dei cani rispondeva all'iposensibilizzazione formulata sulla base dei risultati dei test intradermici.² Tuttavia, il test di intradermoreazione comporta diversi svantaggi. In alcuni cani con forte sospetto di atopia, è stato riscontrato un esito negativo. Prima di eseguire l'esame occorre sospendere la somministrazione di antiinfiammatori e antiistaminici per evitare di ottenere risultati falsamente negativi. La prova non può essere condotta su cani con dermatite generalizzata o dermatografismo (oppure con risultato positivo al controllo con soluzione fisiologica). Solitamente è necessario rasare una zona cutanea e sedare l'animale. Il test di intradermoreazione solitamente si esegue in centri specializzati in dermatologia poiché la procedura richiede tempi lunghi e non è conveniente quando venga eseguita raramente. Le procedure del test non sono state standardizzate dai dermatologi veterinari e i risultati sono basati su una valutazione soggettiva che presuppone una buona esperienza per garantire accuratezza.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 18, N. 3, marzo 1996, 237. Con l'autorizzazione dell'Editore.

TEST IN VITRO

I test allergometrici in vitro che misurano i livelli sierici di IgE specifiche per determinati antigeni permettono di evitare numerosi svantaggi associati all'intradermoreazione. Poiché richiedono soltanto un campione di siero, i test in vitro sono facilmente disponibili a livello ambulatoriale e possono essere eseguiti in animali con dermatite generalizzata. Gli antiistaminici non interferiscono con gli esami in vitro poiché non alterano i livelli di IgE o l'unione di queste con gli antigeni. La necessità di sospendere la somministrazione di glucocorticoidi è controversa.³ I risultati dei test allergometrici in vitro sono di tipo quantitativo e non basati su valutazioni soggettive.

Le indicazioni terapeutiche e gli allergeni iposensibilizzanti sono forniti dal laboratorio che commercializza i test. Per eseguire i test allergometrici in vitro sono disponibili prove di radioallergoadsorbimento (RAST), test immunoenzimatici (ELISA) e test immunologici in fase liquida (EIA).

Prove di radioallergoadsorbimento

Nelle prove di radioallergoadsorbimento, un allergene singolo o una miscela di allergeni è fissata su un substrato in fase solida, quale un disco di carta (Fig. 1). Il substrato legato all'allergene (o allergoadsorbente) viene incubato unitamente al siero del paziente. L'immunoglobulina sierica specifica per l'allergene che viene testato si legherà all'allergene fissato.

L'allergoadsorbente a cui è legata l'immunoglobulina viene lavato e quindi incubato con IgE anticanina marcata. Nel test di radioallergoadsorbimento, la marcatura è un radioisotopo. Dopo ripetuti lavaggi, con un *gamma counter* si determina la radioattività del campione. Il numero di conteggi al minuto è proporzionale alla quantità di IgE allergene-specifiche presenti nel siero del soggetto.

Test ELISA

Nel test ELISA, l'allergene di prova è legato a un solido di natura diversa, solitamente un pozzetto in plastica (Fig. 2). Il siero del paziente viene inserito nel pozzetto, in modo tale che le immunoglobuline sieriche allergene-specifiche si leghino all'allergene di prova fissato alla parete. Il pozzetto viene lavato, quindi vi si aggiunge IgE anticanina marcata con un enzima. Dopo il lavaggio, l'IgE marcata ha reagito con il substrato dell'enzima. La reattività enzimatica è indicata dal cambiamento di colore misurabile con uno spettrofotometro. L'attività enzimatica è proporzionale alla quantità di IgE specifica per l'allergene presente nel siero del paziente.

Test immunoenzimatico

Nel test immunoenzimatico in fase liquida non viene utilizzato un solido per il legame iniziale dell'allergene. Infatti, si procede a miscelare il siero (contenente le IgE allergene-specifiche) con l'allergene associato a un legante in un li-

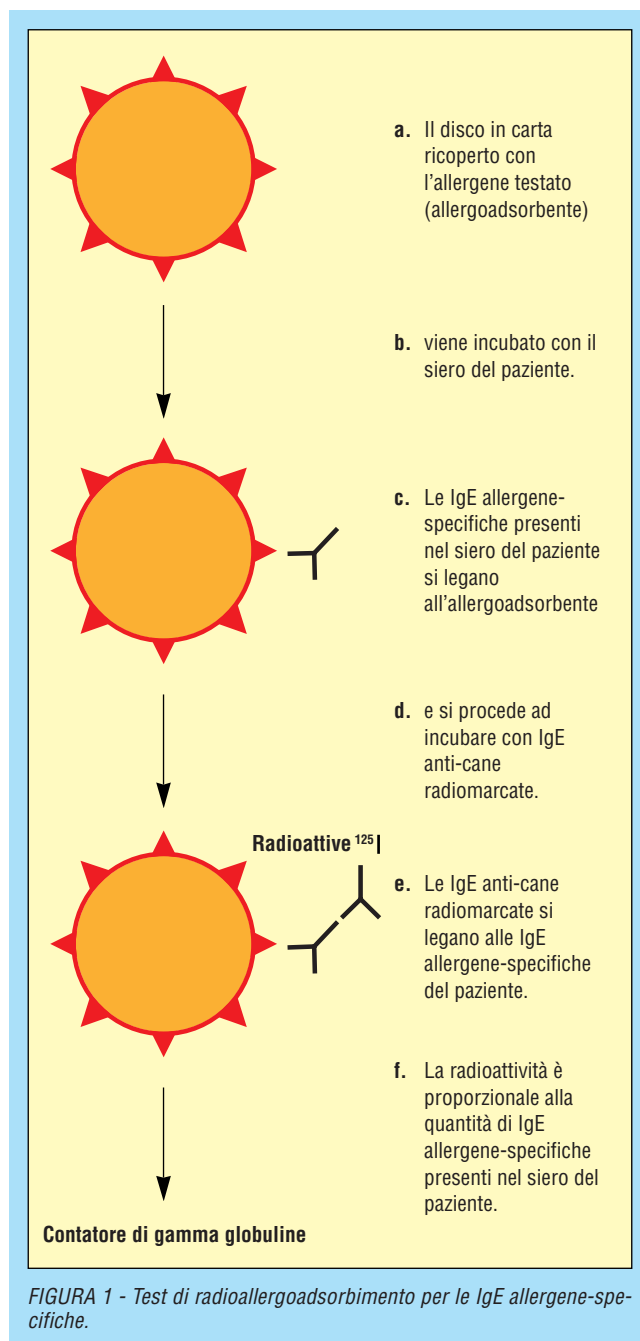


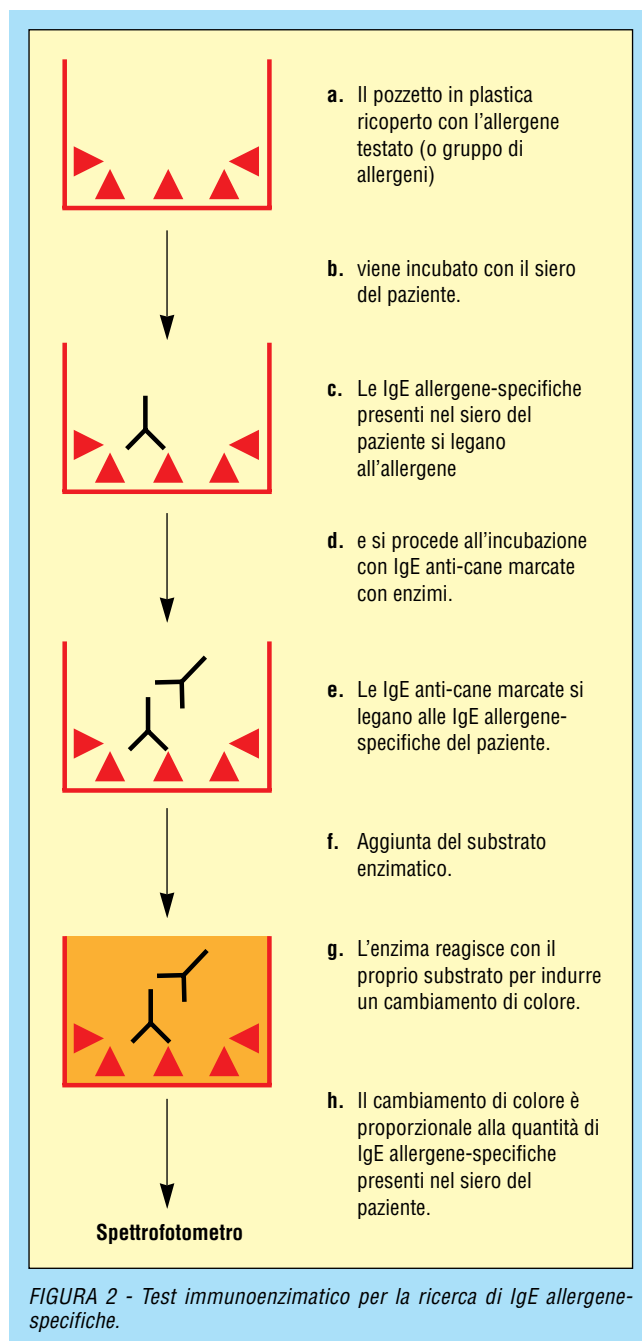
FIGURA 1 - Test di radioallergoadsorbimento per le IgE allergene-specifiche.

quido che permette di esporre tutti gli epitopi allergenici in una configurazione tridimensionale rotante liberamente. Verificatasi la reazione fra IgE e allergene, si aggiunge un antileggente che provoca l'adesione del complesso allergene-IgE a un pozzetto in plastica rivestito di legante.

Dopo essere stato lavato, il complesso IgE-allergene viene fatto reagire con una IgE anticanina marcata con enzimi. Dopo un ulteriore lavaggio, viene indotta una reazione enzimatica e viene misurato il colore che ne deriva. Come nel test ELISA, la variazione di colore è proporzionale alla quantità di IgE specifica per l'allergene.

TEST COMMERCIALI

Attualmente, diversi laboratori offrono test allergometrici in vitro (Tab. 1). Inizialmente, venivano testati gruppi



di allergeni correlati per contenere il costo dell'esame sierologico. Successivamente, ci si preoccupò affinché le soluzioni iposensibilizzanti non comprendessero antigeni irrilevanti e divennero pertanto disponibili test rivolti a singoli allergeni.

La Bioproducts DVM/Iatric Inc. (Tempe, AZ) offre tre tipi di test ELISA. Un test preliminare serve a stabilire se un animale sia colpito da atopia ed esamina un unico gruppo di allergeni. La ditta non rivela quale sia l'allergene testato. Un secondo test comprende 14 gruppi di allergeni correlati (44 allergeni in totale) e un terzo test esamina 36 allergeni individuali.

La Bio-Medical Services (Austin, TX) offre un test ELISA che esamina 30 gruppi di allergeni (52 allergeni in totale). La Central Laboratoires (Port Washington, NY) fornisce un test ELISA per l'esame di 23 allergeni singoli specifici per regione.

La Greer Laboratoires (Lenoir, NC) dispone di un test ELISA che permette di esaminare 22 allergeni singoli. La Spectrum Laboratoires (precedentemente denominata A&M Biosciences, Mesa, AZ) fornisce due test di radioallergoadsorbimento, uno dei quali comprende 24 gruppi (ognuno con 41 allergeni in totale). Il test immunoenzimatico in fase liquida viene distribuito unicamente in alcune zone degli Stati Uniti da parte del Veterinary Allergy Reference Laboratory (Pasadena, CA) e viene denominato VARL test. Questo fornitore dispone di test zonali per l'esame di 40 allergeni singoli.

Il valore delle prove allergometriche in vitro nella diagnosi delle allergie umane è controverso.⁴ La correlazione esistente fra i risultati dei test di radioallergoadsorbimento e quelli intradermici è variabile nei diversi studi condotti nell'uomo e, inoltre, la sensibilità e la specificità dei primi è stata messa in discussione.⁴⁻⁶

I sostenitori dei test di radioallergoadsorbimento fanno notare che la correlazione fra i risultati di questi esami e l'esposizione scatenante in caso di rinite e asma allergica è migliore di quella esistente fra i risultati dei test intradermici e lo stesso tipo di esposizione.^{5,6} Tuttavia, nei casi di dermatite atopica nell'uomo o nel cane, non sono state segnalate correlazioni di questo genere con l'esposizione scatenante.

Tabella 1
Test allergometrici in vitro reperibili in commercio

Laboratorio (sede)	Test	Formato del test
Bio-Medical Services (Austin, TX)	ELISA	30 gruppi (52 allergeni in totale)
Bioproducts DVM/Iatric (Tempe, AZ)	ELISA	1 gruppo (allergeni non rivelati)
	ELISA	14 gruppi (44 allergeni in totale)
	ELISA	36 allergeni individuali
Center Laboratoires (Port Washington, NY)	ELISA	23 allergeni individuali
Greer Laboratoires (Lenoir, NC)	ELISA	22 allergeni individuali
Spectrum Laboratoires (Mesa, AZ)	RAST	12 gruppi (41 allergeni in totale)
	RAST	24 gruppi (41 allergeni in totale)
Veterinary Allergy Reference Laboratory (Pasadena, CA)	EIA	40 allergeni individuali

Specificità

La specificità dei test in vitro per uso veterinario è stata valutata in diversi studi (Tab. 2). La specificità rappresenta la probabilità di ottenere un risultato negativo in un animale normale (o non colpito) e rispecchia la percentuale di false positività dell'esame.

Un ricercatore ha studiato le false-positività inviando in laboratorio il siero prelevato in due cani normali, uno affetto da dermatomiosite e due colpiti da scabbia.³ In tutti i soggetti, i test intradermici fornirono risultati negativi e

nel cane colpito da rogna, con un'adeguata terapia antiparassitaria fu possibile ottenere la risoluzione dei segni clinici. Ciò nonostante, in base ai risultati del test ELISA (Bioproducts DVM/Iatric) e di quello di radioallergoadsorbimento (Spectrum Laboratoires), i 5 cani sarebbero stati sottoposti a terapia iposensibilizzante. La Bioproducts DVM/Iatric consigliava il trattamento con il 93% dei gruppi allergenici, mentre la Spectrum Laboratoires consigliava di ricorrere al 46% di questi.

Un altro ricercatore ha inviato presso tre laboratori i campioni prelevati in cani normali in cui erano stati ri-

Tabella 2
Risultati falsamente positivi (o irrilevanti) dei test in vitro in cani non affetti da atopia

Laboratorio privato (Test)	Numero di cani testati ^a	Percentuale di cani con risultati positivi in vitro ^b	Percentuale di antigeni consigliati per l'immunoterapia ^c
Bio-Medical Services (ELISA) ⁷	17	94	38
Bioproducts DVM/Iatric (ELISA) ³	5	100	93
Bioproducts DVM/Iatric (ELISA) ⁸	5	100	69
Greer Laboratoires (ELISA) ⁷	12	100	34
Spectrum Laboratoires (RAST) ³	5	100	46
Spectrum Laboratoires (RAST) ⁷	14	100	64

^a Tutti i cani risultavano negativi al test intradermico. Cinquanta soggetti erano normali sul piano clinico, uno era affetto da dermatomiosite e due da rogna sarcoptica (acarì riscontrati nei raschiati cutanei; segni clinici risolti con terapia antiparassitaria).
^b Il risultato del test sierologico veniva considerato positivo quando veniva registrato un punteggio pari o superiore a 2+.
^c Venne consigliata la terapia iposensibilizzante per gli allergeni che fornivano punteggi pari o superiori a 2+.

scontrati risultati negativi al test intradermico.⁷ La Spectrum Laboratoires (che utilizza il test di radioallergoadsorbimento) ha fornito risultati positivi in 14 casi su 14 consigliando il trattamento con il 64% dei gruppi antigeni. La Greer Laboratoires (che utilizza un test ELISA) ha fornito risultati positivi in 12 cani su 12 consigliando il trattamento con il 34% degli antigeni singoli. La Bio-Medical Services (che utilizza un test ELISA) ha fornito risultati positivi in 16 dei 17 cani e ha consigliato di trattare con il 38% dei gruppi allergenici.

Una scarsa specificità dei test è stata osservata anche in uno studio in cui sono stati messi a confronto i risultati dell'intradermoreazione e dei test ELISA (Bioproducts DVM/Iatric) in 5 cani normali, 8 con atopìa e 8 con dermatite allergica da pulci.⁸ La diagnosi era basata su anamnesi, distribuzione delle lesioni, risultati dei test intradermici e risposta al trattamento. Tutti i cani risultavano positivi al test ELISA e venne consigliata la terapia iposensibilizzante per il 69% dei gruppi allergenici. Inoltre, i cani colpiti da atopìa non potevano essere differenziati da quelli che ne erano esenti attraverso il numero di reazioni positive o l'entità delle risposte.

Questi dati indicano che la percentuale di false positività fornite dai test in vitro è allarmante. Pertanto, è consigliabile evitare di utilizzare sia il test ELISA (Bioproducts DVM/Iatric, Bio-Medical Services, Greer Laboratoires) che quello di radioallergoadsorbimento (Spectrum Laboratoires) per confermare una diagnosi di atopìa.

Tuttavia, uno studio condotto impiegando la tecnica

Western blot per rilevare l'ipersensibilità alla puntura di insetto nei cani con affezione clinicamente manifesta ha portato a conclusioni alquanto diverse.⁹ In questo studio, vennero esaminati 10 cani con prurito per rilevare un'eventuale ipersensibilità agli insetti o agli aracnidi. Venne utilizzata la tecnica Western blot per definire le reazioni autenticamente positive e quelle autenticamente negative (sulla base della reazione di una o più bande specifiche). Il test intradermico era caratterizzato da specificità pari a 75% e sensibilità del 29%, mentre il test VARL in vitro presentava specificità minore, pari a 62,5% e sensibilità maggiore, fino a 77,4%.

I ricercatori suggerirono che i test in vitro rilevassero le IgE allergene-specifiche, al contrario dei test intradermici. Tuttavia, è possibile che questi risultati non siano pertinenti alla patologia in atto poiché, in alcuni casi, il titolo di IgE è insufficiente per innescare una reazione allergica. Il confronto con altri test in vitro può essere improprio; infatti, i test immunoenzimatici in fase liquida utilizzati nell'uomo forniscono una percentuale di false positività più bassa dovuta a livelli basali di IgE più elevati.¹⁰ Nel cane non sono stati documentati reperti analoghi.

Iposensibilizzazione inappropriata

I risultati falsamente positivi dei test in vitro possono essere causa di iposensibilizzazione inappropriata che rappresenta un inconveniente per diverse ragioni. Innanzitutto

to, una diagnosi errata di atopia, basata sui risultati di test in vitro, ritarda l'istituzione di un trattamento efficace e comporta spese inutili. Poiché si prevede che la risposta terapeutica compaia lentamente, è possibile che la terapia iposensibilizzante venga proseguita per 9-12 mesi prima di essere abbandonata perché considerata inefficace. Negli animali con atopia, l'inserimento di antigeni irrilevanti nel preparato iposensibilizzante riduce la specificità dello stesso ed è probabile che alteri la qualità del risultato.¹¹

Infine, è stato indotto uno stato di ipersensibilità in pazienti umani e cani non sensibili mediante esposizioni ripetute ad antigeni non pertinenti. Nove volontari umani non colpiti da atopia vennero immunizzati con loglio adsorbito su allume.¹² Tutti svilupparono una reattività cutanea immediata che perdurò fino a 8 anni e in un soggetto comparvero segni clinici riferibili ad allergia al loglio. La reattività cutanea immediata è stata provocata anche in 4 cani non colpiti da atopia in seguito a inoculazioni settimanali di un'emulsione di erba corderina (*ragweed*); invece, la stimolazione indotta in un cane mediante inalazione dell'antigene non ha provocato alcuna manifestazione.¹³ In un altro studio, vennero indotte molteplici reazioni intradermiche positive in sette cani normali eseguendo ripetuti test allergometrici intradermici con allergeni acquosi.¹⁴ Questi studi suggeriscono che l'iposensibilizzazione formulata sulla base di risultati falsamente positivi dei test in vitro possano indurre uno stato di ipersensibilità in cani precedentemente non sensibili.

Tuttavia, in un altro studio non è stata evidenziata l'induzione di reazioni intradermiche positive in seguito ad iposensibilizzazione con antigeni non pertinenti.¹⁵ In questa ricerca, sono stati eseguiti test allergometrici intradermici in levrieri normali prima e dopo un periodo di iposensibilizzazione durato 6 mesi. Dopo l'iposensibilizzazione, non venne rilevato alcun aumento significativo di reazioni intradermiche e tutti i cani rimasero asintomatici. Tuttavia, nel levriero l'atopia è rara ed è più facile indurre l'ipersensibilità ad antigeni non pertinenti in cani che ne sono colpiti. Inoltre, la miscela iposensibilizzante impiegata in questo studio conteneva appena 2500 unità di azoto proteico (PNU) per millilitro, mentre altri protocolli iposensibilizzanti utilizzano soluzioni terapeutiche contenenti da 10.000 a 20.000 PNU/ml. L'uso di preparati iposensibilizzanti più concentrati può indurre reazioni intradermiche positive oppure ipersensibilità clinicamente manifesta verso antigeni non pertinenti.

Cause di falsa positività

La causa delle elevate percentuali di falsa positività nei risultati dei test ELISA e di radioallergoadsorbimento non è nota. Nell'uomo, livelli sierici elevati di IgE sono stati messi in relazione con risultati falsamente positivi dei test di radioallergoadsorbimento.¹⁶ È stato dimostrato che nel cane i livelli sierici di IgE sono molto più elevati che nell'uomo; nel primo inoltre è stata rilevata una debole correlazione fra livelli sierici totali delle IgE e reazioni falsamente positive.¹⁷ Halliwell e Kunkle hanno riscontrato una scarsa relazione fra livelli totali di IgE nel siero e le IgE legate alla cute.^{18,19} Pertanto, il valore tipicamente elevato delle IgE sieriche totali nel cane può essere responsabile

dei risultati falsamente positivi dei test in vitro ed è possibile che non sia correlato a fatti di atopia.

È stato ipotizzato che l'incidenza elevata di infestazioni parassitarie nel cane sia responsabile dei livelli particolarmente elevati di IgE e delle false positività dei test ELISA in questa specie¹⁸; tuttavia, non sono state dimostrate percentuali più elevate di falsa positività nei cani con dermatite allergica da morso di pulce,⁸ cani con infestazioni da ascaridi¹⁷ oppure cani con infestazioni miste da anchilostomi e *Dirofilaria immitis*.²⁰

Concordanza dei test

Alcuni sostenitori dei test in vitro ritengono che i risultati falsamente positivi riscontrati in cani non colpiti da atopia non rivestano importanza poiché questo tipo di esame non deve essere adoperato per diagnosticare la condizione, bensì per identificare allergeni importanti nei cani con forte sospetto di atopia. Diversi ricercatori hanno determinato il grado di correlazione esistente fra i risultati dei test sierologici e quelli delle prove intradermiche. I risultati di questi studi variano ampiamente in base a tipo di test impiegato, anticorpo misurato e allergeni testati.

In uno studio, i risultati del test ELISA per la ricerca di IgGd specifiche per un particolare allergene sono stati confrontati con i risultati dei test intradermici in 15 cani normali, 62 cani con atopia e 20 cani in cui si sospettava la presenza di atopia ma privi di reattività intradermica.¹ La concordanza fra i test per i risultati positivi e negativi era compresa fra 55% e 78% per i pollini, pari a 82% per la polvere di casa e compresa fra 50% e 83% per i detriti epidermici. La corrispondenza fra i risultati negativi era migliore che fra quelli positivi.

Nessuno dei cani normali risultava positivo al test ELISA di ricerca delle IgGd specifiche per un dato allergene. Ciò nonostante, nell'89% dei cani con atopia vennero rilevati risultati positivi almeno verso un allergene e nel 55% dei soggetti con sospetta atopia, il test ELISA era positivo nonostante l'assenza di reattività intradermica.

Questi reperti suggerirono che la discordanza fra gli esiti del test intradermico e di quello sierologico per la ricerca delle IgGd specifiche potesse dipendere dalla maggiore sensibilità del test sierologico; infatti, negli animali normali non era stata riscontrata alcuna falsa positività. Se fosse reperibile in commercio un test ELISA per la ricerca delle IgGd specifiche per un allergene, lo si potrebbe utilizzare nella diagnosi dell'atopia. Questo tipo di test sarebbe particolarmente adatto negli animali con segni clinici di atopia che hanno dato esito negativo al test intradermico oppure in quelli che non rispondono alla terapia iposensibilizzante formulata sulla base dei risultati dei test intradermici.

Due studi in cui sono stati confrontati i risultati del test ELISA per la ricerca di IgE specifiche con quelli dei test intradermici hanno fornito reperti analoghi. Il primo studio è stato condotto dal dipartimento di ricerca e sviluppo della Bioproducts DVM/Iatric²¹ e ha confrontato i risultati dei test intradermico ed ELISA ottenuti in 35 cani con diagnosi aspecifica. La concordanza era compresa fra 43% e 64% per i pollini, era pari a 43% per gli acari della polvere e a 50% per il morso di pulce. La concordanza complessiva per l'insieme degli allergeni raggiungeva appena il

52% e non venne considerata buona. Nei cani in cui il test ELISA forniva risultato negativo o scarsamente positivo si rilevava lo stesso tipo di risultato al test intradermico.

La discordanza maggiore fra i test risiedeva nell'esito fortemente positivo del test ELISA per la maggior parte degli allergeni provati, associato a risposta intradermica negativa. I ricercatori conclusero che la positività del test ELISA per le IgE specifiche verso un allergene non conferma la diagnosi di atopia, mentre l'assenza delle stesse la esclude. Inoltre, ipotizzarono che la discordanza fra gli esiti dei test fosse attribuibile a risultati falsamente negativi del test intradermico, mentre non considerarono che potesse derivare da una falsa positività del test ELISA.

Il secondo studio ha confrontato i risultati del test ELISA prodotto dalla Bioproducts DVM/Iatric con gli esiti del test intradermico in cinque cani normali, otto con atopia, sei con sospetta atopia ma privi di reattività intradermica e otto con dermatite allergica da morso di pulce.⁸ La concordanza fra i test per i risultati positivi e negativi variava da 44% a 56% per i pollini ed era pari a 39% per polvere di casa o acari della polvere, 22% per i miceti e 54% per le pulci. La coincidenza fra valutazione intradermica ed ELISA per tutti i gruppi di pollini superava appena del 10% quella prevista per puro caso. Un valore kappa pari a 0,17 confermava la scarsa coincidenza dei test.

Come segnalato nello studio precedente, la maggior parte dei cani con test ELISA negativo risultava negativa anche al test intradermico. Pertanto, la negatività del test ELISA consente di escludere con sicurezza l'esistenza di atopia. Anche in questo studio, la maggiore discrepanza fra i risultati dei test era la negatività alla prova intradermi-

ca associata a positività del test ELISA. Tuttavia, i cani con atopia confermata o sospetta non erano distinguibili dai soggetti normali o da quelli con allergia al morso di pulce attraverso l'entità dei livelli sierici di IgE allergene-specifiche per qualsiasi antigene, eccetto i miceti.

Nei cani con sospetta atopia, ma privi di reattività intradermica, il test ELISA non forniva risultati più elevati rispetto ai soggetti normali, quindi, la discrepanza esistente fra i due esami non era giustificabile con la falsa negatività della prova intra-dermica. Inoltre, in tutti i cani normali vennero riscontrati risultati falsamente positivi. Pertanto, la scarsa correlazione esistente fra i due tipi di esame sembra dipendere in maggiore misura da false positività del test ELISA. La scarsa correlazione segnalata in questi studi fra risultati del test ELISA (per le IgE allergene-specifiche) e delle prove intra-dermiche suggerisce che il responso dei test in vitro reperibili in commercio non deve essere impiegato per identificare gli allergeni adatti all'iposensibilizzazione nei cani affetti da atopia.

Un altro studio basato su un test ELISA non reperibile in commercio ha fornito risultati nettamente differenti, benché fosse limitato a un basso numero di campioni e destinato alla valutazione di appena cinque allergeni.²² In questo studio, non vennero rilevati risultati falsamente positivi in cani con negatività del test intradermico verso coda di topo, tarassaco, piantaggine inglese e *Dermatophagoides farinae*. Tuttavia, si trattava di un test ottimizzato, provvisto di controlli negativi per i singoli antigeni, ognuno dotato di differente affinità per le IgE.

Normalmente, questo non è compreso nei test reperibili in commercio.

L'ATOPIA NEL CANE^a

L'atopia è una forma comune di dermatite pruriginosa nel cane e dipende da una reazione di ipersensibilità di tipo I. Nella specie canina, la condizione è di natura strettamente ereditaria ed è correlata alla razza.



Incidenza	Fino al 15% della popolazione canina.
Predisposizione di razza	Cairn terrier, West Highland white terrier, Terrier scozzese, Lhasa apso, Fox terrier a pelo duro, Dalmata, Carlino, Setter irlandese, Boston terrier, Schnauzer nano e Golden retriever.
Aspetti clinici	L'età del soggetto al momento della comparsa varia da 6 mesi a 7 anni, ma solitamente è compresa fra 1 e 3 anni. I segni clinici possono essere stagionali o meno a seconda dell'allergene in causa. Il prurito è la manifestazione clinica costante. Un leggero aumento della carica allergenica può indurre la comparsa dei segni clinici in soggetti asintomatici che abbiano raggiunto la soglia di ipersensibilità. La coesistenza di altri fattori, quali infestazioni da pulci o secchezza cutanea può aggravare il disturbo. È comune lo sviluppo di infezioni secondarie sostenute da batteri o da lieviti.
Diagnosi	La diagnosi è basata su anamnesi, segni clinici ed esclusione di altre diagnosi differenziali. Il test allergometrico intradermico viene utilizzato per confermare la diagnosi e per scegliere gli allergeni per l'iposensibilizzazione.
Trattamento clinico	La desensibilizzazione spontanea è rara. La terapia comprende l'eliminazione dell'allergene, misure di iposensibilizzazione, antistaminici e glucocorticoidi variamente associati.

^a Dati da Muller GH, Kirk RW, Scott DW: *Small Animal Dermatology*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, pp 402-413.

Risposta all'iposensibilizzazione

Considerando i risultati preliminari che rappresentano la risposta all'iposensibilizzazione basata sui test sierologici, è stato ipotizzato che, in alcuni casi, le prove sierologiche siano più sensibili di quelle intradermiche.²³⁻²⁵ Ogni studio ha rilevato una risposta favorevole all'iposensibilizzazione basata sugli esiti dei test in vitro nel 60% dei casi circa. Tuttavia, non si trattava di studi a doppio cieco, comprendenti un controllo con placebo o di durata sufficiente da giustificare questa ipotesi clinica.

Un altro studio, condotto per un periodo di tempo sufficientemente lungo (1 anno) ha rilevato una risposta eccellente soltanto nel 18% dei cani sottoposti a iposensibilizzazione e una risposta buona nel 41% dei soggetti.²⁶ Tuttavia, nemmeno in questo caso si trattava di uno studio controllato con placebo e i cani che avevano manifestato una risposta buona assumevano contemporaneamente farmaci antipruriginosi. È difficile stabilire in quale misura la risposta "buona" dipendesse effettivamente dall'immunoterapia e in quale misura fosse dovuta all'effetto placebo o agli altri farmaci.

I risultati di uno studio durato due anni e mezzo contrastano l'ipotesi che l'iposensibilizzazione garantisca una risposta migliore se formulata in base agli esiti dei test sierologici e non di quelli intradermici²⁷ (Tab. 3).

In questo studio, un gruppo di cani con risultato positivo dei test intradermici venne sottoposto a iposensibilizzazione sulla base dei risultati delle prove intradermiche. In sei dei nove cani (67%) vennero segnalati risultati da buoni a eccellenti; mentre nel 22% dei casi i risultati furono scarsi. Un secondo gruppo di cani con positività del test intradermico venne sottoposto a iposensibilizzazione sulla base degli esiti dei test in vitro.

Vennero riscontrati risultati da buoni a eccellenti in tre cani su sette (43%). In un ulteriore 43% di casi i risultati furono scarsi. Un terzo gruppo era composto da cani negativi al test intradermico e positivi al test in vitro e che presentavano segni clinici riferibili ad atopia. L'iposensibilizzazione basata sugli esiti del test in vitro garantì una risposta da buona a eccellente soltanto in due cani su nove (22%), mentre nel 78% dei soggetti si ottennero risultati scarsi.

Il numero di cani considerati in questa indagine è troppo basso per trarre conclusioni, tuttavia, sembra che i risultati migliori siano stati ottenuti con l'iposensibilizzazione basata sui test intradermici con allergeni individuali (gruppo 1). Il risultato del 57% per l'insieme dei rispondenti (passabile, buono o eccellente) nel secondo gruppo ricorda i risultati già pubblicati da Sousa e Norton.²⁴ Tuttavia, in assenza di un gruppo di controllo trattato con placebo, è impossibile stabilire se la bassa percentuale di risposta nel terzo gruppo (22% da buono a eccellente) sia attribuibile all'iposensibilizzazione o ad alcuni altri fattori (stagionalità, contemporanea terapia con steroidi o antibiotici, uso di shampoo antibatterici o antiseborroici o controllo delle pulci). In un altro studio condotto per valutare la risposta all'iposensibilizzazione è stata segnalata una reazione al placebo pari al 21%.²

È probabile che una parte o la totalità dei cani appartenenti al terzo gruppo non fosse colpita da atopia nonostante i segni clinici ne indicassero la presenza. La condi-

zione era invece confermata in quelli appartenenti al secondo gruppo. La risposta intermedia di questi soggetti può indicare che l'iposensibilizzazione basata sui risultati dei test in vitro può comportare effetti favorevoli e rispecchiare la risposta verso terapie iposensibilizzanti meno specifiche.

Uno studio in doppio cieco ha confrontato l'iposensibilizzazione data da una miscela allergenica standard con il trattamento eseguito mediante allergeni selezionati in base alla positività dei test intradermici.¹¹ Sono state raccolte le valutazioni dei segni clinici nei due gruppi (15 cani per gruppo) nell'arco di un periodo di 8 mesi. Il gruppo non-specifico presentava una mediana di miglioramento pari al 18%, mentre nel gruppo trattato in modo specifico, questo valore raggiungeva il 70%. Si può quindi dedurre che utilizzando i risultati di test in vitro con numerose positività irrilevanti o miscele allergeniche inadeguate, vi sono maggiori probabilità di compromettere l'iposensibilizzazione.

Note sugli Autori

Il Dr. Codner è affiliato all'Animal Dermatology Clinic, Garden Grove, California ed è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine. Quando il presente lavoro venne inviato per la pubblicazione, il Dr. Codner era affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia. Il Dr. Griffin è affiliato all'Animal Dermatology Clinic, San Diego, California ed è Diplomate of the American College of Veterinary Dermatology.

Bibliografia

1. Willemse A, Noordzij A, Van Den Brom WE, et al: Allergen specific IgGd antibodies in dogs with atopic dermatitis as determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Exp Immunol* 59:359-363, 1985.
2. Willemse A, Van Den Brom WE, Rijnberk A: Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *JAVMA* 184(10):1277-1280, 1984.
3. Griffin C: RAST and ELISA testing in canine atopy, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy*. X Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 592-595.
4. Caprio RE, Furth K, Rosner I, et al: Predictive value of serum IgE on the correlation of RAST and intradermal testing in an atopic population. *Immunol Allerg Pract* 5:13-21, 1983.
5. Berg TLO, Johansson SGO: Allergy diagnosis with radioallergosorbent test. A comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J Allerg Clin Immunol* 54:209-221, 1974.
6. Eriksson NE, Ahlstedt S, Berlin L: Diagnosis of reaginic allergy with house dust, animal dander, and pollen allergens in adult patients. I. A comparison between RAST, skin tests and provocation tests. *Int Arch Allerg Appl Immunol* 52:335-346, 1976.
7. Codner EC: Unpublished data, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Blacksburg, VA, 1992-1993.
8. Codner EC: Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbent assay in dogs with allergic skin disease. *JAVMA* 292(5):739-743, 1993.
9. Griffin CE, et al: Detection of insect/arachnid specific IgE in dogs: Comparison of two techniques utilizing Western blots as the standard, in Ihrke PJ, Mason IS, White SD (eds): *Advanced Veterinary Dermatology*, vol 2. New York, Pergamon Press, 1993, p 263.
10. Alaba O, El Shami AS: Evaluation of nonspecific IgE binding. Comparison of two in vitro allergen specific IgE assays, in El Shami AS, Merrett TG (eds): *Allergy and Molecular Biology. Advances in the Biological Sciences*, vol 74. New York, Pergamon Press, 1989, p 203.

11. Willemse T: Workshop report 7: In vivo versus in vitro testing for canine atopy, in Ihrke PJ, Mason IS, White SD (eds): *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 2. New York, Pergamon Press, 1993, p 426.
12. Turkeltaub PC, Marsch DG, Lichtenstein LM, et al: Development of long-standing immediate hypersensitivity in nonatopic volunteers parenterally immunized with a purified grass pollen extract (abstract). *J Allerg Clin Immunol* 61:171, 1978.
13. Arkins JA, Bukosky RJ, Fink JN: The characterization of skin sensitizing antibody induced in nonsensitive dogs. *J Allerg* 40:50-56, 1967.
14. Schmeitzel LP: The effects of multiple intradermal skin tests on skin reactivity. *Vet Allerg*, Summer 1986, p 4.
15. Codner EC, Lessard P: Effect of hyposensitization with irrelevant antigens on subsequent allergy test results in normal dogs. *Vet Dermatol* 3:209, 1992.
16. Ownby DR: Allergy testing: In vivo versus in vitro. *Pediatr Allerg Dis* 35:995-1006, 1988.
17. Griffin CE, Moriello K, DeBoer DJ: The effect of serum IgE on an in vitro ELISA test in the normal canine, in Von Tscherner C, Halliwell REW (eds): *Advances in Veterinary Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990, pp 137-144.
18. Halliwell REW, Kunkle GA: The radioallergosorbent test in the diagnosis of canine atopic disease. *J Allerg Clin Immunol* 62:236-242, 1978.
19. Halliwell REW: The sites of production and localization of IgE in canine tissues. *Ann NY Acad Sci* 254:476, 1975.
20. MacDonald JM, Angarano DW: Comparison of intradermal allergy testing with commercial in vitro allergy testing (ELISA) in parasitized, non-allergic beagle dogs. *Proc Am Acad Vet Dermatol*:46, 1990.
21. Kleinbeck ML, Hites MJ, Loker JL, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of allergen-specific IgE antibodies in canine serum. *Am J Vet Res* 50:1831-1839, 1989.
22. Halliwell REW: Workshop report 7: In vivo versus in vitro testing for canine atopy, in Ihrke PJ, Mason IS, White SD (eds): *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 2. New York, Pergamon Press, 1993, p 426.
23. Shirk ME: The canine RAST: A diagnostic procedure for allergic inhalant dermatitis. *Proc Am Acad Vet Dermatol*:32, 1986.
24. Sousa CA, Norton AL: Advances in methodology for diagnosis of allergic skin disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1419-1427, 1990.
25. Anderson RK: The diagnosis of atopic disease: Intradermal or in vitro testing? *J Vet Allerg Clin Immunol* 1:23-28, 1993.
26. Miller YVE, Scott DW: Evaluation of the performance of a serologic allergy system in atopic dogs. *JAAHA* 29:545-550, 1993.
27. Griffin CE: Canine atopic disease, in Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM (eds): *Current Veterinary Dermatology*. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, pp 99-120.