

# Patogenesi e aspetti clinici delle reazioni avverse al cibo nel cane



Le reazioni avverse al cibo sono frequentemente descritte nel cane ma la loro reale prevalenza non è nota. Le informazioni riguardo i meccanismi patogenetici, gli alimenti responsabili e i diversi aspetti clinici sono scarse. Sono pochi gli allergeni alimentari identificati e, anche se la produzione di IgE allergene-specifiche sembra determinante nella maggior parte dei casi, altri meccanismi patogenetici sono stati proposti. I segni clinici possono essere gastroenterici o dermatologici, quest'ultimi sembrano essere frequenti e solitamente indistinguibili dai segni clinici di dermatite atopica. Il fatto che il cane possa rappresentare un modello di malattia per l'uomo apre scenari promettenti per studi futuri.



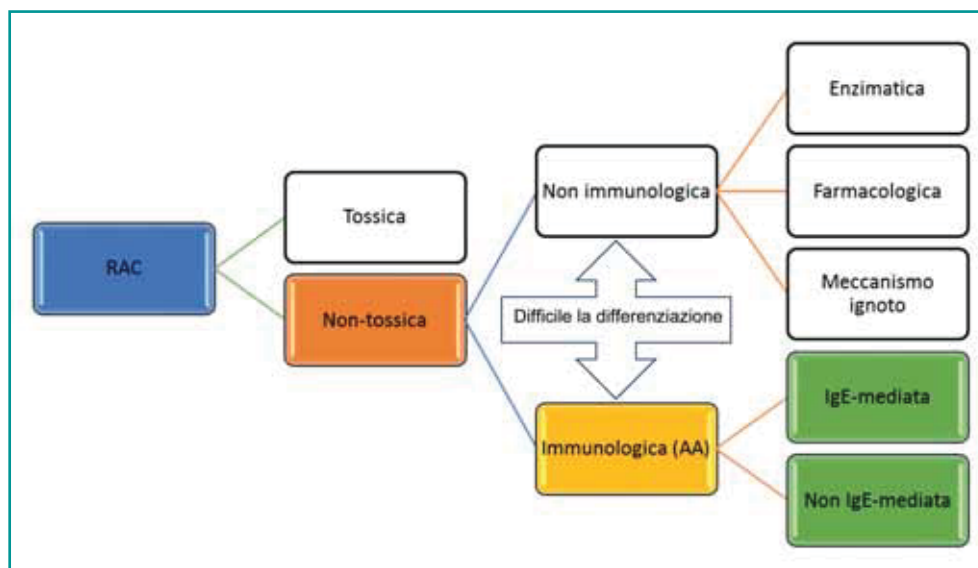
Michela De Lucia\*

## INTRODUZIONE

Tra le reazioni avverse al cibo (RAC) si distinguono le reazioni tossiche e quelle non tossiche (Fig. 1).<sup>1,2</sup> Le prime possono verificarsi in tutti gli individui, sono dose-dipendenti e sono provocate da sostanze naturalmente presenti nell'alimento (es. solfossidi nell'aglio) o che compaiono in seguito alla lavorazione o contaminazione dello stesso (es. aflatossine nel mais).<sup>2,3</sup> Questo gruppo di RAC non sarà oggetto di questa trattazione.

Le RAC non tossiche dipendono invece dalla sensibilità individuale nei confronti di certi alimenti e vengono distinte in intolleranze alimentari, quando si tratta di reazioni non immunologiche, e allergie alimentari (AA) quando causate da reazioni immunologiche (Fig. 1).<sup>1,4</sup> Le intolleranze alimentari possono essere enzi-

matiche (es. intolleranza al lattosio a causa della carenza di lattasi), farmacologiche (es. shock anafilattico per la presenza di amine vasoattive nell'alimento) o indefinite.<sup>1,4</sup> Le AA sono invece causate da una risposta im-



**Figura 1** - Rappresentazione schematica delle diverse RAC. Le caselle colorate si riferiscono alle AA. Queste ultime possono infatti essere definite come RAC non-tossiche, immunologiche, IgE- o non IgE-mediate.

munologica specifica e riproducibile nei confronti di determinati alimenti.<sup>5</sup> In ambito clinico distinguere tra intolleranze alimentari, AA e probabilmente alcuni tipi di RAC tossica, è solitamente difficile perché le informazioni sui meccanismi patogenetici e le possibili presentazioni cliniche delle diverse condizioni nel cane sono poche, ma soprattutto per la scarsa accuratezza dei mezzi diagnostici disponibili.<sup>6-10</sup> Per questo motivo in gran parte del-

**La distinzione tra RAC non immunologiche e AA in ambito clinico non è ad oggi possibile.**

la letteratura scientifica viene utilizzata l'espressione RAC, anche quando si sospetti, ma non si possa dimostrare, una AA.<sup>4</sup> Tale dicitura verrà impiegata anche in gran parte di questa *review* per favorire chiarezza e uniformità di linguaggio rispetto a quanto già pubblicato. In questa *review* saranno riassunte le attuali conoscenze in merito alla patogenesi e ai segni clinici delle RAC nel cane, sottolineando i limiti di queste conoscenze e la necessità di studi futuri.

## QUAL È LA PREVALENZA DELLE RAC NEL CANE?

Studi condotti in Inghilterra, Svizzera e Italia mostrano una prevalenza delle RAC in cani con segni clinici suggestivi di dermatite allergica, compresa tra il 7,6% e il 26%.<sup>11-13</sup> La diversa prevalenza osservata nei vari studi potrebbe essere legata a differenze metodologiche, soprattutto riguardo il protocollo diagnostico impiegato, ma anche a differenze geografiche e temporali. Nell'uomo, per esempio, la prevalenza delle RAC sembra variare a seconda delle aree geografiche considerate; inoltre importanti variazioni, perlopiù incrementi, vengono registrati nel tempo.<sup>14,15</sup> In generale la prevalenza delle RAC sembra più elevata tra i cani con segni clinici di dermatite allergica o prurito rispetto a cani con altri problemi.<sup>16</sup> In Italia la prevalenza delle RAC osservata in un ospedale veterinario universitario era del 1,69% se calcolata sull'intera popolazione canina sottoposta a visita e del 26% quando calcolata solo tra i cani con dermatite allergica.<sup>13</sup>

**La reale prevalenza delle RAC nel cane non è nota ma in cani con problemi dermatologici sembra variare tra il 6 e il 26%.**

I fattori di rischio per le RAC nel cane fino ad oggi suggeriti sono l'appartenenza ad alcune razze (Labrador retriever, West Highland White terrier, Boxer, Rhodesian ridgeback e Carlino) e l'età (cani di età inferiore ad 1 anno o superiore ai 6 anni).<sup>12-13</sup> La selezione di una famiglia di cani Maltese/Beagle, utilizzati come modello spon-

taneo di malattia per la forte predisposizione a sviluppare RAC, supporta l'importanza della componente genetica nella patogenesi di questa condizione.<sup>17</sup>

In futuro una maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici e strumenti diagnostici più efficaci potrebbero permettere una valutazione più precisa della prevalenza delle RAC nel cane e degli eventuali fattori predisponenti.

## CHE COSA È UN ALLERGENE ALIMENTARE?

Un alimento è una sostanza che, cruda o dopo processazione, è destinata ad essere utilizzata per l'alimentazione. Per la trattazione delle RAC sono da considerare alimenti anche i biscotti, gli additivi alimentari, i supplementi dietetici, gli aromi o gli appetizzanti.<sup>5</sup>

Un allergene alimentare è un antigene (solitamente una proteina ma talvolta anche apteni chimici) presente nell'alimento, in grado di causare una reazione immunologica (allergica) specifica.<sup>4,5</sup>

Alcuni allergeni alimentari causano segni clinici solo se ingeriti crudi, ma la maggior parte degli allergeni è in grado di causare reazioni allergiche anche dopo cottura o dopo aver subito i processi di digestione nello stomaco e nell'intestino (es.  $\beta$ -lattoglobulina nel latte vaccino e alcune proteine delle arachidi).<sup>18,19</sup> Tracce di allergeni (proteine contaminanti) sono state trovate in alcuni oli vegetali anche dopo i processi di raffinazione.<sup>20,21</sup> Solo proteine sufficientemente grandi possono comportarsi come allergeni. Ad esempio nell'uomo gli allergeni alimentari hanno di solito un peso molecolare superiore ai 10kDa.<sup>18</sup> Nel cane solo pochi allergeni alimentari sono stati fino ad oggi riconosciuti, ma quasi tutti con peso molecolare superiore ai 20kDa.<sup>22-24</sup>

**Un allergene alimentare è un antigene in grado di causare una reazione di ipersensibilità.**

Anche se un allergene alimentare viene di norma riconosciuto da anticorpi specifici, alcuni allergeni possono avere epitopi simili o uguali tra di loro e questo può causare fenomeni di cross-reattività. In caso di cross-reattività un anticorpo specifico per un allergene alimentare reagisce, causando segni clinici, anche con altri allergeni (non necessariamente alimentari) che con il primo condividano degli epitopi. In generale è stato ipotizzato che il rischio di una cross-reattività possa essere più elevato tra alimenti tassonomicamente correlati tra di loro come ad esempio gli alimenti provenienti da mammiferi (manzo, agnello, latte bovino, cervo, maiale e coniglio) o specie aviarie (pollo, tacchino, anatra e uova). Tuttavia dati convincenti a tal proposito sono disponibili soltanto per quanto riguarda la

cross-reattività tra latte bovino, manzo e agnello (vedi il paragrafo successivo). Il fenomeno della cross-reattività è stato descritto nel cane tra il pomodoro (*Lycopersicon esculentum*) e il cedro giapponese (*Cryptomeria japonica*).<sup>19</sup> Nell'uomo si conoscono molti esempi di cross-reattività clinicamente significativa tra allergeni alimentari e tra allergeni alimentari e aeroallergeni, mentre nel cane solo recentemente si è cominciato ad ipotizzarne la rilevanza clinica.<sup>25</sup>

## QUALI SONO GLI ALIMENTI E GLI ALLERGENI ALIMENTARI CAUSA DI RAC NEL CANE?

Secondo una recente *review*, il manzo, il pollo, i prodotti caseari, l'agnello e il grano sono gli alimenti più spesso responsabili di RAC nel cane in Australia, Europa e Nord America.<sup>26</sup> Meno frequentemente sono coinvolti la soia, il mais, le uova, il maiale, il pesce e il riso.<sup>26</sup> Altri alimenti sono stati suggeriti come responsabili di RAC in singoli casi.<sup>26-28</sup> È importante sottolineare come questi dati possano essere stati influenzati dai protocolli diagnostici utilizzati per raggiungere la diagnosi di RAC nei singoli lavori pubblicati, nei quali non sempre i cani inclusi venivano riesposti a tutti gli alimenti impiegati prima della prova dietetica.<sup>26</sup>

Sono inoltre molto limitate le conoscenze riguardo gli allergeni alimentari causa di RAC nel cane (Tabella 1).

### Arachidi

In modelli sperimentali di malattia, cani Beagle e Spaniel/Basenji, sensibilizzati alle arachidi per via percutanea o sottocutanea, hanno mostrato segni clinici dermatologici o sistemici da 10 minuti a 2 ore dopo la riesposizione (provocazione) orale.<sup>29,30</sup> IgE anti Ara h 1<sup>31</sup> sono state cercate e identificate nel siero di alcuni di questi cani.<sup>30</sup> L'allergia alle arachidi è stata suggerita anche come causa di malattia spontanea in un cane con orticaria e shock anafilattico, ma l'allergene responsabile non è stato indagato.<sup>28</sup> I cani atopici sono considerati un ottimo modello animale per studiare l'allergia alle arachidi (*Arachis hypogaea*) dell'uomo.<sup>29,32</sup>

### Carne

L'albumina sierica bovina (Bos d 6)<sup>31</sup> è stata ritenuta allergene responsabile dei segni clinici di RAC scatenati dall'ingestione di manzo in un singolo cane.<sup>22</sup> In 10 cani con diagnosi clinica di RAC causata dall'ingestione di carne di man-

zo e agnello, gli allergeni maggiori identificati sono stati la catena pesante delle IgG bovine (Bos d 7)<sup>31</sup> (manzo e agnello) e la fosfoglucomutasi (agnello). Data la stretta similitudine delle IgG ovine con quelle bovine e la verosimile presenza della fosfoglucomutasi nella carne di manzo, è stato ipotizzato il fenomeno di cross-reattività tra i due alimenti.<sup>23,33</sup> Nonostante nel cane la carne di pollo venga spesso indicata come causa di RAC, non sono noti gli allergeni responsabili.<sup>26,34</sup>

### Latte

Nei cani con RAC causata dal latte, la catena pesante delle IgG bovine sembra essere l'allergene maggiore.<sup>23</sup> Questo allergene potrebbe essere causa di cross-reattività tra la carne di manzo e agnello e il latte vaccino.<sup>22</sup>

### Noci e altra frutta con guscio

In modelli sperimentali di allergia alle noci e alle noci brasiliane gli allergeni Jug r 2<sup>31</sup>, Ber e 1<sup>31</sup> e una proteina di

**Le arachidi, il manzo, l'agnello, il latte vaccino, noci e noci brasiliane, la soia e le uova possono causare RAC nel cane.**

**Tabella 1 - Alimenti e relativi allergeni alimentari (nomenclatura e peso molecolare) identificati come possibili cause di RAC nel cane attraverso modelli di malattia spontanea o sperimentale (referenze bibliografiche tra parentesi)**

Alimento	Allergene	Malattia spontanea	Modello sperimentale
Arachidi	Ara h 1 (60kDa)		(30)
	Non disponibile	(28)	(29,30)
Manzo	Bos d 6 (66kDa) <sup>1</sup>	(22)	
	Bos d 7 (58kDa) <sup>2</sup>	(23)	
Agnello	Bos d 7	(23)	
	Fosfoglucomutasi (51kDa)	(23)	
Latte	Bos d 7	(23)	
Noci	Jug r 2 (~42kDa)		(30)
	? (40kDa)		
	Non disponibile	(27)	
Noci brasiliane	Ber e 1 (7kDa)		(30)
	? (45kDa)		
Soia	? (75 e 50kDa)		(24)
	? (31 e 20kDa)		
	Non disponibile	(35)	
Uova	Gal d 1 (28kDa) <sup>3</sup>	(39)	
	Gal d 2 (45kDa) <sup>4</sup>		

<sup>1</sup> Albumina sierica bovina; <sup>2</sup> Catena pesante delle IgG bovine;

<sup>3</sup> Ovalbumina; <sup>4</sup> Ovomucoide.

40kDa, non meglio identificata, sono stati descritti come possibili allergeni responsabili dei segni clinici.<sup>30</sup> In un singolo cane sono state osservate orticaria e anafilassi temporalmente correlate con l'ingestione di noci (malattia spontanea).<sup>27</sup>

### Soia

La soia può causare RAC nel cane.<sup>35</sup> In un modello sperimentale di malattia, in cani di razza Beagle sono stati identificati due possibili allergeni maggiori, rispettivamente del peso molecolare di 75 e 50kDa e due allergeni minori del peso di 31 e 20kDa.<sup>24</sup> Epitopi della proteina  $\beta$ -conglucina della soia, riportati come causa di anafilassi nell'uomo, sono antigenici nel cane, ma il loro ruolo come allergeni non è stato determinato.<sup>36-38</sup>

### Uova

Per cinque cani con segni clinici di RAC scatenati dall'assunzione di uova bollite o cibo contenente uova, l'ovalbumina (Gal d 1)<sup>31</sup> e l'ovomucoide (Gal d 2)<sup>31</sup> erano allergeni maggiori.<sup>39</sup>

## QUAL È LA PATOGENESI DELLE RAC NEL CANE?

I meccanismi patogenetici delle RAC nel cane sono per lo più sconosciuti. Come nell'uomo, si ritiene che un fenomeno di ipersensibilità di tipo I, mediato dalle IgE, possa essere il più comune meccanismo patogenetico in caso di AA.<sup>17,40-42</sup> Il fenomeno prevede una prima fase di sensibilizzazione e una seconda fase di provocazione. Nella fase di sensibilizzazione il riconoscimento dell'allergene alimentare da parte del sistema immunitario determina una risposta dominata dai linfociti Th2 che, attraverso la produzione di citochine come IL-4, IL-13 e IL-5, indirizzano i linfociti B verso la produzione di IgE allergene-specifiche. Le IgE prodotte si legano a cellule effettrici, mastociti e basofili, utilizzando dei recettori ad alta affinità (Fc $\epsilon$ RI). La fase di provocazione si verifica quando il sistema immunitario incontra di nuovo l'allergene alimentare dopo la sensibilizzazione. Durante la provocazione l'allergene alimentare, legandosi a ponte (*cross-linking*) con due IgE allergene-specifiche disposte sulla superficie di mastociti e basofili, ne determina la degranulazione e quindi il rilascio dei mediatori (amine vasoattive, leucotrieni etc.) responsabili della reazione allergica.<sup>43</sup> In alcuni modelli sperimentali di malattia nel cane la produzione di IgE allergene-specifiche può essere misurata durante la fase di sensibilizzazione e in seguito alla provocazione orale.<sup>17,24</sup> Questo suggerisce che la produzione di IgE allergene-specifiche abbia nel cane un ruolo importante nella patogenesi delle AA.<sup>17,24,37</sup> D'altra parte è possibile, come è stato descritto nell'uomo,

che anche fenomeni di ipersensibilità non IgE mediata (cellulo-mediata) possano essere causa di RAC nel cane.<sup>10,44</sup> In uno studio *in vitro*, linfociti T provenienti da cani con RAC mostravano, dopo stimolazione con estratti alimentari (manzo, maiale, pollo, uova, latte, mais, soia, agnello, tacchino, anatra, salmone, merluzzo, pesce spada, pesce Capelano, patate e riso), una risposta proliferativa correlata con la presenza dei segni clinici e con il loro miglioramento dopo dieta privativa.<sup>10</sup>

**La produzione di IgE allergene-specifiche sembra essere il meccanismo principale in caso di AA nel cane.**

Le alterazioni immunologiche che accompagnano le RAC nel cane sono poco conosciute. In cani con RAC spontanea è stata investigata l'espressione nella mucosa duodenale di geni che codificano per citochine prodotte da linfociti Th1, Th2 e linfociti T regolatori (Treg), prima e dopo la provocazione dietetica, e i risultati sono stati comparati con quelli ottenuti in cani sani.<sup>45</sup> In entrambi i gruppi l'espressione di tali geni non cambiava dopo la provocazione dietetica suggerendo che forse la mucosa intestinale non è la sede primaria di attivazione dei linfociti T in corso di RAC. Anche nella cute lesionata di cani con RAC è stato indagato il fenotipo dei linfociti T e l'espressione delle diverse citochine in presenza di segni clinici (lesioni cutanee attive) e dopo la risoluzione delle lesioni in seguito ad una prova dietetica di 8 settimane.<sup>46</sup> Nonostante i segni clinici si fossero risolti dopo la dieta, la popolazione linfocitaria nella cute non cambiava.<sup>46</sup>

Quali che siano i meccanismi immunologici responsabili delle RAC nel cane, almeno per quanto riguarda l'AA, all'origine del fenomeno si ritiene fondamentale la perdita della cosiddetta "tolleranza orale" nei confronti di potenziali allergeni alimentari.<sup>18,43,47</sup>

La tolleranza orale è un complicato meccanismo immunologico indispensabile per la sopravvivenza data l'enorme quantità di antigeni (microrganismi e proteine alimentari) alla quale l'apparato gastroenterico è continuamente esposto.<sup>18,47-48</sup> La tolleranza orale permette da una parte la difesa contro patogeni o sostanze estra-

**La perdita della tolleranza orale verso un allergene alimentare è determinante per lo sviluppo di AA.**

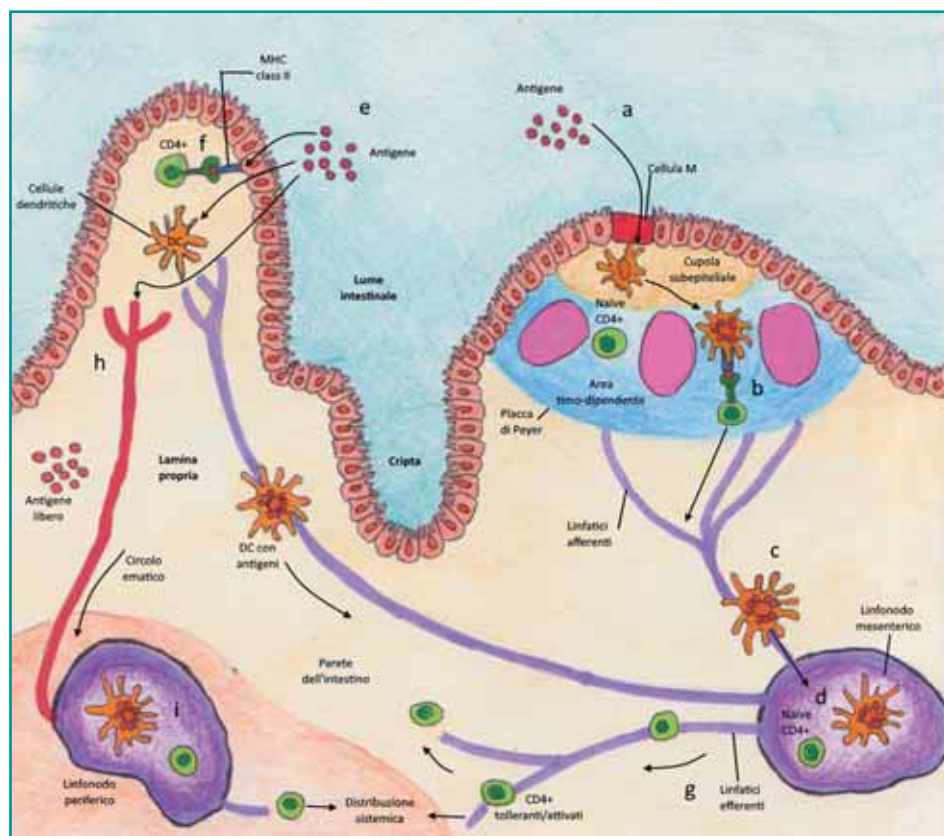
nee dannose, mentre dall'altra è responsabile della soppressione di reazioni immunologiche, incluse le reazioni di ipersensibilità, verso sostanze innocue, come ad esempio il cibo o i microrganismi che colonizzano il tratto gastroenterico.<sup>18,43</sup>



In condizioni di normalità la mucosa intestinale rappresenta un'efficace barriera per molti antigeni grazie alle strette giunzioni apicali e laterali che uniscono tra di loro le cellule epiteliali intestinali, e alla produzione di muco da parte di cellule specializzate e di IgA secretorie responsabili del fenomeno dell'esclusione antigenica. Tuttavia numerosi antigeni possono penetrare attraverso la barriera intestinale ed entrare in contatto con il sistema immunitario che nell'intestino è rappresentato da strutture fisse e definite (aggregati linfoidi, placche del Peyer, complessi linfoghiandolari e linfonodi mesenterici) e da elementi dispersi come i leucociti presenti nella lamina propria e i linfociti intraepiteliali (Figura 2).<sup>47</sup> Una volta entrato in contatto con il sistema immunitario, un antigene può scatenare una risposta immunologica o può essere "tollerato". La tolleranza dell'antigene, più che essere legata all'assenza di risposta immunologica, è determinata da complessi fenomeni di modulazione della stessa, come l'anergia, la delezione clonale e l'attività dei linfociti Treg, che devono il loro nome alla funzione regolatrice che esercitano sulle risposte immunologiche.<sup>47-50</sup>

Nell'uomo i fattori di rischio associati a difetti del meccanismo di tolleranza orale sono l'atopia, l'integrità della barriera intestinale e le disfunzioni dei linfociti Treg e delle cellule presentanti l'antigene, anch'esse fondamentali per l'induzione della tolleranza.<sup>18,43,48</sup> Nel cane le informazioni a riguardo sono limitate. È possibile che la dermatite atopica rappresenti un fattore di rischio per la perdita della tolleranza orale e quindi per lo sviluppo di AA, come suggerisce l'elevata prevalenza di RAC in cani con problemi dermatologici ed in particolare con dermatite atopica.<sup>12,13,51,52</sup> Le alterazioni della barriera cutanea associate alla dermatite atopica (mutazione della filaggrina, ridotta espressione di ceramidi, aumentata TEWL), favorendo la penetrazione percutanea di allergeni alimentari, potrebbero infatti portare alla perdita della tolleranza orale nei confronti degli stessi.<sup>29</sup>

L'attività dei linfociti Treg è stata indagata, mediante la valutazione dell'espressione del fattore di trascrizione Forkhead box P3 (Foxp3) in cani con malattia infiammato-



**Figura 2** - Differenti meccanismi attraverso i quali gli antigeni possono attraversare la barriera intestinale ed essere presentati ai linfociti T. Gli antigeni solubili possono essere attivamente trasportati dalle cellule M (*microfold cells*) in corrispondenza delle placche del Peyer **a**) dove le cellule presentanti l'antigene (DC) li processano e li presentano ai linfociti T *naïve* direttamente **b**) o dopo averli trasportati nei linfonodi mesenterici **c-d**). In alternativa gli antigeni, dopo aver attraversato direttamente la parete intestinale, vengono presentati ai linfociti T dalle cellule epiteliali **f**) o dalle DC dopo aver raggiunto i linfonodi periferici **h-i**). Alla presentazione di un antigene può seguire una risposta immunologica, causa di infiammazione o reazione di ipersensibilità, o la tolleranza orale. Modificato da Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Immunology (Mowat, 2003), copyright 2003.

ria intestinale (IBD), condizione associata alla perdita della normale tolleranza orale, e comparata con quella di cani sani.<sup>53</sup> Nei cani con IBD l'espressione di Foxp3 risultava significativamente ridotta. Questo suggerisce che anche nel cane un'alterata attività dei linfociti Treg possa essere responsabile della perdita della tolleranza orale.<sup>53</sup>

## QUALI SONO I SEGNI CLINICI DELLE RAC NEL CANE?

Nel cane le RAC possono manifestarsi con segni clinici cutanei o gastroenterici. I segni clinici cutanei sembrano frequenti e perlopiù indistinguibili da quelli scatenati da aeroallergeni (*food induced atopic dermatitis*).<sup>54,55</sup> Il prurito non stagionale generalizzato o localizzato coinvolgente il muso, le orecchie, le zampe, le ascelle, la regione inguinale e perineale è il problema dermatologico più spesso descritto in cani con RAC (Figura 3).<sup>11-13,42,55,56</sup> Anche le otiti e la pododermite ricorrente, con o senza prurito, sono state riportate.<sup>11,42,56</sup> I segni clinici sembrano comparire solitamente entro 4-24 ore



**Figura 3** - Alopecia parziale, eritema, lichenificazione e iperpigmentazione in un cane con prurito cronico del muso causato da una RAC. Notare come la sede del prurito e le lesioni associate siano sovrapponibili a quelle che si possono osservare in cane con dermatite atopica. (Per gentile concessione del Dr. Federico Leone)

dopo l'esposizione all'allergene alimentare ma in alcuni casi possono trascorrere fino a 14 giorni prima che si manifestino, probabilmente quando l'ipersensibilità di tipo I non è il fenomeno patogenetico principale.<sup>13,42</sup> A volte la RAC e la dermatite atopica coesistono ed è difficile stabilire quale delle due condizioni sia re-

**I segni clinici dermatologici di RAC nel cane sono spesso sovrapponibili a quelli causati dalla dermatite atopica.**

sponsabile dei segni clinici dermatologici.<sup>12,52,55</sup> Vomito, diarrea cronica o intermittente, flatulenza, borborigmi, perdita di peso e dolore addominale sono i segni clinici gastroenterici osservati in cani con RAC.<sup>11,17,42,56</sup> Recentemente una RAC è stata ipotizzata in cani con orticaria, in alcuni casi associata a vomito o diarrea, questi ultimi considerati segni clinici suggestivi di shock anafilattico.<sup>27</sup> I cibi sospettati di esserne responsabili erano patate, riso e manzo nei cani con sola orticaria; formaggio, noci e nocciole nei cani con orticaria e shock

anafilattico. Tuttavia la relazione di causalità tra questi alimenti e i segni clinici è stata ipotizzata sulla base di una scala numerica non validata per il cane.<sup>27</sup> Anche la vasculite orticarioide e la vasculite neutrofilica leucocitoclastica sono state associate a RAC nel cane.<sup>57,58</sup> Un caso di orticaria e shock anafilattico in seguito all'ingestione di arachidi è stato descritto da Kang MH e collaboratori (2012) e potrebbe essere considerato un modello di malattia spontanea per l'uomo.<sup>14</sup> Infine, in un cane allergico al cedro giapponese (*Cryptomeria japonica*), scialorrea, rigonfiamento e irrigidimento con tremori della lingua, eritema e prurito di orecchie e addome, comparsi 15-30 minuti dopo l'ingestione di pomodoro crudo, sono stati assimilati alla cosiddetta "sindrome allergica orale", condizione ben nota nell'uomo.<sup>19,59</sup>

## CONCLUSIONI

Alcune considerazioni emergono dalla raccolta dei dati ad oggi disponibili sulle RAC nel cane.

Le informazioni riguardo la prevalenza, la patogenesi e i segni clinici sono limitate e probabilmente condizionate dalla scarsità di mezzi diagnostici accurati.

Anche se molti alimenti vengono comunemente accettati come possibile causa di RAC nel cane, gli allergeni alimentari ad oggi noti sono pochi così come limitate sono le informazioni riguardo l'effetto dei processi di lavorazione delle materie prime sulla loro immunogenicità. Sono ancora poco conosciuti i possibili fenomeni di cross-reattività degli allergeni alimentari tra di loro e con altri allergeni (aeroallergeni, proteine degli insetti, zecche e proteine presenti nei vaccini), già descritti nell'uomo.<sup>59-61</sup> Queste cross-reazioni potrebbero avere rilevanza clinica.

Studi che indaghino i meccanismi patogenetici coinvolti sono indispensabili e potrebbero aiutare ad individuare mezzi diagnostici accurati che consentano una migliore identificazione e quindi caratterizzazione delle diverse RAC nel cane.

## PUNTI CHIAVE

- In ambito clinico distinguere tra RAC non immunologiche e AA non è solitamente possibile. Per questo motivo in gran parte della letteratura scientifica viene utilizzata l'espressione RAC, anche quando si sospetti una vera AA.
- I meccanismi patogenetici delle RAC nel cane sono per lo più sconosciuti ma un fenomeno di ipersensibilità di tipo I, mediato dalle IgE, sembra essere comune in caso di AA.
- Le conoscenze riguardo gli allergeni alimentari causa di AA nel cane sono molto limitate.
- Nel cane le RAC possono manifestarsi con segni clinici cutanei o gastroenterici. I segni clinici cutanei sembrano frequenti e perlopiù indistinguibili da quelli scatenati da aeroallergeni.
- Sono necessari ulteriori studi riguardo i meccanismi patogenetici coinvolti nelle RAC per poter individuare mezzi diagnostici accurati che ne consentano una migliore identificazione e caratterizzazione clinica.

## Pathogenesis and clinical signs of adverse food reactions in dogs

## Summary

*Adverse food reactions are commonly reported in dogs but the real prevalence remains to be investigated. Current knowledge about pathophysiological mechanisms, food responsible for the clinical signs and clinical-pathological pictures are limited. While the production of allergen specific-IgE seems to be a major event in most cases, other mechanisms have been hypothesized. Gastrointestinal and dermatological signs have been described and a significant clinical overlapping with atopic dermatitis is reported. As the dog is considered a good animal model for the human counterpart, future studies might be promising.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Bruijnzeel-Koomen C, Otolani C, Aas K, *et al.* Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 50(8):623-35, 1995.
2. Cortinovis C, Caloni F. Household food items toxic to dogs and cats. *Frontiers in Veterinary Science* 223:26, 2016.
3. Wouters AT, Casagrande RA, Wouters F, *et al.* An outbreak of aflatoxin poisoning in dogs associated with aflatoxin B1-contaminated maize products. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 25(2):282-7, 2013.
4. Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81(3-4):227-31, 2001.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(6 Suppl):S1-58, 2010.
6. Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 145(3-4):582-589, 2012.
7. Mueller RS, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Veterinary Dermatology* 9:167-171, 1998.
8. Hardy JL, Hendricks A, Loeffler A, *et al.* Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Veterinary Dermatology* 25(5):447-e70, 2014.
9. Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200(5):677-680, 1992.
10. Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, *et al.* Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. *Journal of Veterinary Medical Science* 73(10):1309-17, 2011.
11. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice* 43(5):203-7, 2002.
12. Picco F, Zini E, Nett C, *et al.* A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology* 19(3):150-5, 2008.
13. Proverbio D, Perego R, Spada E, *et al.* Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice* 51(7):370-4, 2010.
14. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132(5):1216-1219, 2013.
15. Verrill L, Bruns R, Luccioli S. Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy & Asthma Proceedings Journal* 36(6):458-467, 2015.
16. Olivry T, Mueller RS. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): prevalence of cutaneous adverse food reactions in dogs and cats. *BMC Veterinary Research* 13(1):51, 2017.
17. Jackson HA and 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. *Comparative Medicine* 52(4):316-21, 2002.
18. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121(6):1301-8n, 2008.
19. Fujimura M, Ohmori K, Masuda K, *et al.* Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *Journal of Veterinary Medical Science* 64(11):1069-70, 2002.
20. Ramazzotti M, Mulinacci N, Pazzagli L, *et al.* Analytic investigations on protein content in refined seed oils: implications in food allergy. *Food and Chemical Toxicology* 46(11):3383-8, 2008.
21. Olszewski A, Pons L, Mout  t   F, *et al.* Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clinical & Experimental Allergy* 28(7):850-59, 1998.



22. Ohmori K, Masuda K, Kawai S, *et al.* Identification of bovine serum albumin as an IgE-reactive beef component in a dog with food hypersensitivity against beef. *Journal of Veterinary Medical Science* 69(8):865-867, 2007.
23. Martin A, Sierra MP, Gonzalez JL, *et al.* Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Veterinary Dermatology* 15(6):349-356, 2004.
24. Puigdemont A, Brazis P, Serra M, *et al.* Immunologic responses against hydrolyzed soy protein in dogs with experimentally induced soy hypersensitivity. *American Journal of Veterinary Research* 67(3):484-488, 2006.
25. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, *et al.* Position paper of the EAA- CI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 70(9):1079-90, 2015.
26. Mueller RS, Olivry T, Prélud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Veterinary Research* 12:9, 2016.
27. Rostaher A, Hofer-Inteeworn N, Kümmerle-Fraune C, *et al.* Triggers, risk factors and clinico-pathological features of urticaria in dogs - a prospective observational study of 24 cases. *Veterinary Dermatology* 28(2):251-e66, 2017.
28. Kang MH, Park HM. Putative peanut allergy-induced urticaria in a dog. *Canadian Veterinary Journal* 53(11):1203-1206, 2012.
29. Marsella R. Experimental model for peanut allergy by epicutaneous sensitization in atopic beagle dogs. *Experimental Dermatology* 24(9):711-712, 2015.
30. Teuber SS, Del Val G, Morigasaki S, *et al.* The atopic dog as a model of peanut and tree nut food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 110(6):921-927, 2002.
31. Allergen Nomenclature WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee, <http://www.allergen.org>, ultimo accesso 12 febbraio 2017.
32. Frick OL, Teuber SS, Buchanan BB, *et al.* Allergen immunotherapy with heat-killed *Listeria monocytogenes* alleviates peanut and food-induced anaphylaxis in dogs. *Allergy* 60(2):243-250, 2005.
33. Bexley J, Nuttall TJ, Hammerberg B, *et al.* Co-sensitization and cross-reactivity between related and unrelated food allergens in dogs - a serological study. *Veterinary Dermatology* 28(1):31-e7, 2017.
34. Olivry T, Bexley J, Michalak A, *et al.* Extensive protein hydrolyzation is indispensable to prevent IgE-mediated food allergen recognition. *Veterinary Dermatology* 27(Suppl. 1):47, 2016.
35. Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *Journal of American Veterinary Medical Association* 209(3):608-611, 1996.
36. Talierecio E, Loveless TM, Turano MJ, *et al.* Identification of epitopes of the beta subunit of soybean beta-conglycinin that are antigenic in pigs, dogs, rabbits and fish. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 94(11):2289-2294, 2014.
37. Serra M, Brazis P, Fondati A, *et al.* Assessment of IgE binding to native and hydrolyzed soy protein in serum obtained from dogs with experimentally induced soy protein hypersensitivity. *American Journal of Veterinary Research* 67(11):1895-1900, 2006.
38. Adachi A, Horikawa T, Shimizu H, *et al.* Soybean beta-conglycinin as the main allergen in a patient with food-dependent exercise-induced anaphylaxis by tofu: food processing alters pepsin resistance. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39(1):167-173.
39. Shimakura H, Uchiyama J, Saito T, *et al.* IgE reactivity to hen egg white allergens in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 177:52-57, 2016.
40. Hammerberg B, Jackson HA, Burks W, *et al.* Spontaneous IgE associated food allergy in dogs as a model of human peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115(2):S34, 2005.
41. Zimmer A, Bexley J, Halliwell RE, *et al.* Food allergen-specific serum IgG and IgE before and after elimination diets in allergic dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 144(3-4):442-447, 2011.
42. Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, *et al.* 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. *Veterinary Dermatology* 14:181-187, 2003.
43. Iweala OI, Burks AW. Food Allergy: Our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Current Allergy and Asthma Reports* 16(5):37, 2016.
44. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 28(1):6-17, 2017.
45. Veenhof EZ, Rutten VP, van Noort R, *et al.* Evaluation of T-cell activation in the duodenum of dogs with cutaneous food hypersensitivity. *American Journal of Veterinary Research* 71(4):441, 2010.
46. 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. *The Veterinary Journal* 187(3):320-324, 2011.
47. Veenhof EZ, Knol EF, Willemsse T, *et al.* Immune responses in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Quarterly* 32(2):87-98, 2012.
48. Deplazes P, Penhale WJ, Greene WK, *et al.* Effect on humoral tolerance (IgG and IgE) in dogs by oral administration of ovalbumin and Der pI. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 145(3-4):361-7, 1995.
49. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, *et al.* Food allergy: insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):309-17, 2014.
50. Stokes C, Waly N. Mucosal defence along the gastrointestinal tract of cats and dogs. *Veterinary Research* 37(3):281-93, 2006.
51. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124(1):3-20, 2009.
52. Frick OL. Food allergy in atopic dogs. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 409:1-7, 1996.
53. Junginger J, Schwittlick U, Lemensiek F, *et al.* Immunohistochemical investigation of Foxp3 expression in the intestine in healthy and diseased dogs. *Veterinary Research* 43:23, 2012.
54. Olivry T, Deboer DJ, Prélud P, *et al.* Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 18(6):390-1, 2007.
55. Favrot C, Steffan J, Seewald W, *et al.* A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology* 21(1):23-31, 2010.
56. Loeffler A, Lloyd DH, Bond R, *et al.* Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Veterinary Record* 154(17):519-22, 2004.
57. Nichols PR, Morris DO, Beale KM. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology* 12(5):255-64, 2001.
58. Declercq J. Urticarial vasculitis in a French bulldog. *Veterinary Dermatology* 26(1):72-3, 2015.
59. Kashyap RR, Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for stomatologists. *Journal of Allergy (Cairo)* 2015:543928, 2015.
60. Jong GA, Wichers HJ, van Hoften E, *et al.* House dust mite (Der p 10) and crustacean allergic patients may react to food containing Yellow mealworm proteins. *Food and Chemical Toxicology* 65:364-73, 2014.
61. Ohmori K, Masuda K, Maeda S, *et al.* IgE reactivity to vaccine components in dogs that developed immediate-type allergic reactions after vaccination. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 104(3-4):249-56, 2005.
62. Commins SP, Platts-Mills TA. Tick bites and red meat allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 13(4):354-359, 2013.