

Diagnosi clinica e di laboratorio delle reazioni avverse al cibo nel cane



Le reazioni avverse al cibo (RAC) sono un problema comune e in aumento nel cane. L'iter diagnostico, che può essere molto complicato e frustrante sia per il clinico che per il proprietario, comprende un'attenta valutazione della storia e dei segni clinici del paziente, l'esclusione delle malattie parassitarie e delle infezioni secondarie causa di prurito e una rigorosa dieta privativa con successivo test di provocazione. La prova dietetica, che può essere o casalinga o commerciale, resta l'unico test valido per la diagnosi di RAC perché i test sierologici, il test di proliferazione linfocitaria, i test cutanei e quelli gastroenterici si sono dimostrati poco attendibili.



Elisa Maina*,
Med Vet, Dipl. ECVD

INTRODUZIONE

Con il termine "reazione avversa al cibo" (RAC) ci si riferisce a qualsiasi risposta clinica anomala dovuta all'ingestione di cibo o di additivi alimentari. Le RAC possono essere causate sia da reazioni immunologiche come le allergie alimentari sia da reazioni non immunologiche, come le intolleranze alimentari e le reazioni tossiche al cibo. Anche se le RAC sono un problema di comune riscontro nel cane e la loro frequenza sta aumentando, tendono comunque ad essere sovradiagnosticate. Non si conosce l'esatta incidenza ma questa si aggira tra il 10 e il 31%¹⁻³. Le reazioni avverse al cibo sono una comune causa di prurito nel cane e si possono manifestare con una grande varietà di sintomi comuni ad altre malattie. La lista delle diagnosi differenziali è estesa (Tabella 1). Tra le principali vi sono le malattie parassitarie associate a prurito, come la rogna sarcoptica, e le altre cause di prurito allergico, quali la dermatite allergica alla pulce (DAP) e la dermatite atopica (DA). Quest'ultima, in particolare, si presenta

con segni clinici pressoché sovrapponibili a quelli che si possono osservare in corso di RAC (Figura 1 e 2). Sfortunatamente non esiste nessun test diagnostico specifi-

Tabella 1 - Diagnosi differenziali delle reazioni avverse al cibo (adattata da Hensel et al. 2015)

Malattie ectoparassitarie	Cheiletiellosi
	Demodicosi
	Rogna sarcoptica
	Pediculosi
	Pulicosi
	Rogna otodettica
	Trombiculosi
Malattie allergiche	Dermatite allergica alla pulce
	Dermatite atopica non stagionale
	Allergia da contatto
Altre malattie	Difetti della corneificazione
	Reazione avversa a farmaco
	Linfoma epiteliotropo
	Malattie autoimmuni (es. pemfigo foliaceo)
	Qualsiasi malattia complicata da infezioni secondarie batteriche o da lieviti

La rogna sarcoptica, la dermatite atopica e altre malattie allergiche possono presentarsi con lesioni identiche alle reazioni avverse al cibo e pertanto non sono differenziabili clinicamente.



Figura 1 - Lesioni dermatologiche in corso di dermatite atopica (A), reazione avversa al cibo (B) e rogna sarcoptica (C). Tutte e tre le malattie possono manifestarsi con prurito, eritema e lesioni secondarie, con simile localizzazione ventrale.



Figura 2 - Distribuzione delle lesioni dermatologiche in cani con dermatite atopica (A) reazione avversa al cibo (B). Entrambi i cani presentano una dermatite eritematosa fortemente pruriginosa con iperpigmentazione e diversi gradi di lichenificazione a livello ventrale, ascellare e inguinale.

co di laboratorio capace di diagnosticare o escludere una RAC. La diagnosi si basa sull'anamnesi, sui segni clinici, sull'esclusione delle malattie parassitarie causa di prurito e sulla risposta ad una prova dietetica mirata con ricaduta durante il test di provocazione (Tabella 2).

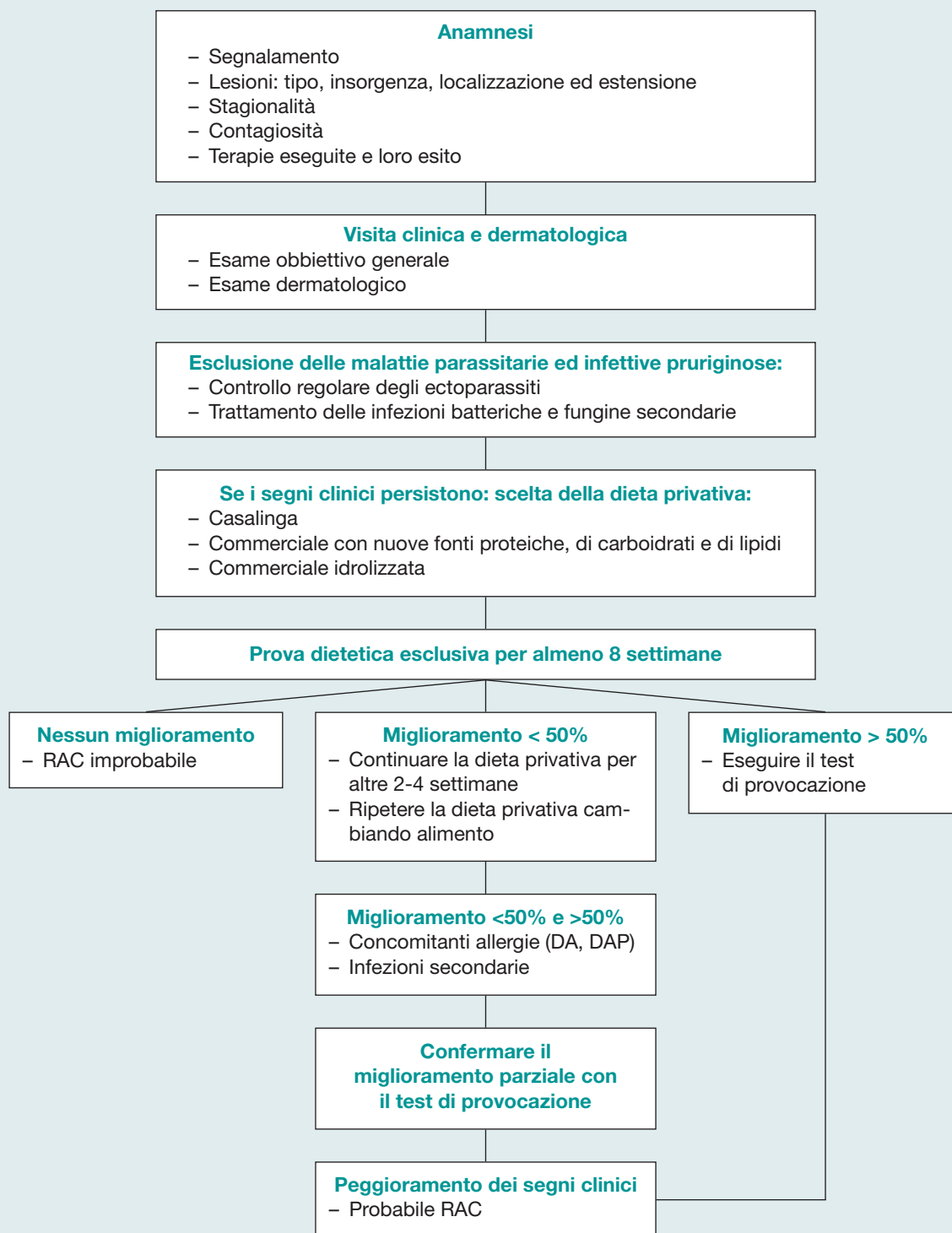
I dati anamnestici possono essere di aiuto nel formulare un sospetto di RAC. Alcune razze, come il cocker spaniel americano, il labrador, il pastore tedesco e il west highland white terrier risultano maggiormente predispo-

corso di cheiletiellosi è principalmente dorsale e associato a scaglie biancastre. RAC e DA danno lesioni principalmente sul padiglione interno, mentre la rogna sarcoptica su quello esterno (Figura 3). Sebbene le zampe possano essere una localizzazione comune a tutte le malattie pruriginose, nelle RAC e nella DA sono interessati maggiormente gli spazi interdigitali e la superficie mediale degli arti, mentre nella rogna sarcoptica i gomiti (Figura 4). La rogna sarcoptica, la cheile-

ste. Le RAC possono manifestarsi a tutte le età, ma il 30-50% dei casi presenta i primi sintomi sotto l'anno di età e l'83% sotto i 3 anni di età³. Non è però infrequente la comparsa di segni clinici sotto i sei mesi di età o dopo i 7 anni di età. I sintomi in corso di RAC non sono stagionali, sono presenti tutto l'anno. Potrebbero però essere episodici solo nei casi in cui l'alimento responsabile dei disturbi alimentari del cane venisse dato periodicamente. Sebbene questi dati possano indirizzare verso una diagnosi di RAC, è importante sottolineare che anche in corso di DA possiamo avere dati anamnestici simili.

Le lesioni, sebbene non patognomoniche, hanno aspetto e localizzazione molto suggestivi. Eritema e prurito sono i segni clinici che possono insorgere in un primo momento nelle RAC e nella DA; invece le papule e le papule croste sono più tipiche di dermatite da contatto e di rogna sarcoptica. I segni gastroenterici, quali vomito, diarrea e borborigmi, sono riportati, a seconda degli studi, nel 10-15% dei casi fino ad un 60% e sono considerati indicativi di RAC piuttosto che di DA o di altre malattie dermatologiche⁴.

La distribuzione delle lesioni può aiutare nella diagnosi. Le RAC e la DA si manifestano ventralmente (Figura 1, 2), interessando soprattutto le zone glabre come inguine, ascelle e perineo, mentre in corso di rogna sarcoptica il prurito è sì ventrale (Figura 1) ma più diffuso (Figura 2). Al contrario, nella DAP, il prurito è per lo più localizzato al treno posteriore e in

Tabella 2 - Algoritmo per la diagnosi delle reazioni avverse al cibo nel cane (adattato da Verlinden *et al.* 2006)

tiellosi e la pulicosi sono per di più contagiose. Anche l'anamnesi farmacologica può essere d'aiuto, infatti le RAC sembrano rispondere meno ai glucocorticoidi rispetto alla dermatite atopica¹.

Alla luce di quanto detto appare chiaro che, sebbene ci siano alcune caratteristiche suggestive di RAC, non è pos-

sibile fare diagnosi solo sulla base di segnalamento, anamnesi e segni clinici. Inoltre, sebbene le principali malattie pruriginose abbiano caratteristiche peculiari, spesso, nelle fasi iniziali, le lesioni possono essere troppo lievi e non caratteristiche della malattia o, al contrario, nelle fasi più tardive, possono subentrare sovrainfezioni bat-



Figura 3 - Eritema sulla faccia interna del padiglione auricolare in un cane con una reazione avversa al cibo (sinistra). Eritema, alopecia ed escoriazioni sulla faccia esterna e sui margini del padiglione auricolare di un cane con rogna sarcoptica (destra).

La diagnosi delle reazioni avverse al cibo nel cane deve basarsi sull'anamnesi, sui segni clinici, sull'esclusione delle malattie parassitarie causa di prurito e la risposta ad una dieta privativa.

LA SCELTA DELLA DIETA PRIVATIVA

La scelta della dieta è un passaggio importante che può essere difficile se il proprietario ha l'abitudine di cambiare frequentemente la dieta del cane, riducendo così gli ingredienti a disposizione del clinico per formulare una corretta dieta privativa⁵. A tal proposito è fon-

damentale raccogliere un'anamnesi alimentare il più dettagliata possibile dei cibi assunti dall'animale nel corso della sua vita, sia come diete che come premi (Tabella 3). La maggior parte degli allergeni alimentari sono proteine o glicoproteine, ma c'è evidenza in campo umano, che anche molecole non proteiche come i carboidrati e i lipidi possano agire come allergeni⁷. Probabilmente queste reazioni sono dovute ad un allergene proteico dentro alla fonte di carboidrato piuttosto che una vera ipersensibilità al carboidrato stesso, come nel caso delle diete contenenti amido di mais che possono indurre reazioni per la presenza di proteine del mais con peso molecolare tra i 20 e i 23 kDa⁸. Allo stesso modo gli oli vegetali e i grassi animali possono contenere proteine lipofiliche derivanti dal processo di estrazione⁹⁻¹¹. Di conseguenza una dieta privativa deve comprendere, oltre ad una nuova fonte proteica, anche nuove fonti di carboidrati e di lipidi.



Figura 4 - Lesioni alle zampe nelle malattie pruriginose: sia la dermatite atopica (A) che le reazioni avverse al cibo (B) che la rogna sarcoptica (D) possono causare prurito alle zampe. Nelle malattie allergiche però il prurito tende ad essere localizzato maggiormente negli spazi interdigitali (C), mentre nella rogna sarcoptica a livello del gomito (E).

Tabella 3 - Scheda anamnestica nutrizionale per la diagnosi delle reazioni avverse al cibo nel cane**Dieta corrente**

Inserire nella tabella sottostante le informazioni relative alla dieta corrente del cane. Per favore inserire anche tutti gli alimenti dati saltuariamente, inclusi cibo da tavola, biscotti, bocconcini ed eventuali condimenti (es. parmigiano, olio, brodo).

Casalinga/ commerciale (marca)	Ingredienti	Secco/scatoletta	Quantità per razione	Frequenza di somministrazione	Da:
marca	pollo e riso mantenimento cane adulto	secco	100 grammi	2 volte al giorno	Giugno 2015
casalinga	pollo bollito e riso cotto	–	200 grammi	una volta al giorno	Febbraio 2017
	parmigiano	–	una spolverata	una volta al giorno	da sempre

Inserire il nome di **ogni integratore/supplemento nutrizionale** somministrato al cane (*acidi grassi, prodotti omeopatici, integratori vitaminici e di minerali*).

Diete passate

Inserire nella tabella gli alimenti dati in passato al cane, seguendo le indicazioni fornite per la dieta corrente (anche le diete date per poche settimane vanno riportate).

Casalinga/ commerciale (marca)	Ingredienti	Secco/ scatoletta	Da	A	Perché è stata cambiata
marca	pollo e riso alimento per cuccioli	secco	Gennaio 2014	Novembre 2014	diventato adulto

Il cane è già stato sottoposto ad un **regime dietetico** per i suoi problemi cutanei e/o gastroenterici? (Dieta contenente una fonte di proteina e di carboidrato mai mangiati prima dall'animale o un alimento idrolizzato?)

☐ Sì ☐ No Se sì, descrivere: _____

Casalinga/ commerciale (marca)	Ingredienti	Secco/ scatoletta	Da	A	È stata somministrata in maniera esclusiva? (qualsiasi "extra" va riportato)	Perché è stata sospesa
marca	fegato, pollo e riso	secco	Ottobre 2016	Novembre 2016	no, a volte rubava il cibo del gatto	non ha tolto il prurito

Il cane vive con **altri animali** (cani e/o gatti)?

☐ Sì ☐ No Se sì, descrivere: _____

Questi animali hanno particolari esigenze/restrizioni dietetiche?

☐ Sì ☐ No Se sì, descrivere: _____

Il cane ha **accesso ad alimenti** senza la supervisione del proprietario (cibo dai vicini, cibo del gatto, cibo dai bambini...)?

☐ Sì ☐ No Se sì, descrivere: _____

Cosa utilizza per **addestrare** il cane?

☐ Giochi ☐ Cibo Se cibo, descrivere: _____

Elencare i **farmaci** somministrati al cane (inclusi gli antiparassitari) _____

Come somministra i farmaci o integratori? _____

Usa del cibo per nasconderli al cane?

☐ Sì ☐ No Se sì, descrivere: _____

Qualora una dieta privativa fosse già stata provata, bisogna assicurarsi che sia stata fatta con la giusta proteina, per un periodo sufficiente e senza errori. Recentemente è stato pubblicato uno studio riguardo all'uso del test Cyno-DIAL (Galileo Diagnostics by Genclis, Vandeuvre-les-Nancy, France) per selezionare la dieta migliore da usare durante la dieta privativa¹². Questo test si basa sul Western blot: tecnica di laboratorio capace di individuare IgE specifiche (in questo caso verso le diete testate) nel siero del cane. La dieta attuale del cane

La dieta privativa, basata su di una dettagliata anamnesi alimentare del paziente, dovrebbe comprendere sia una nuova fonte proteica che nuove fonti di carboidrati e lipidi.

e le possibili alternative da usare come diete private vengono testate e quelle che non danno reazioni positive vengono quindi raccomandate come diete private. Gli autori hanno dimostrato che questo test potrebbe essere d'aiuto per selezionare la dieta privativa, nonostante alcune positività siano state riscontrate anche in soggetti non allergici al cibo. È interessante notare che tre cani allergici a delle comuni diete usate per la dieta privativa, hanno avuto la risoluzione dei segni clinici quando messi sotto una delle diete per le quali erano negativi permettendo, dopo la provocazione, di fare diagnosi di allergia alimentare¹².

La nuova dieta può essere casalinga o commerciale.

DIETA CASALINGA

Molti autori raccomandano la dieta casalinga per indagare l'eventuale presenza di una RAC, in quanto riduce il rischio di introdurre per sbaglio componenti alimentari indesiderate¹³⁻¹⁵. Infatti, può accadere che i cani tollerino ingredienti inclusi nella dieta casalinga ma non l'equivalente commerciale. Questo può dipendere sia dal processo termico che subiscono le proteine durante la lavorazione, che potrebbe cambiare la conformazione degli allergeni alimentari, sia dalla presenza di additivi o conservanti che dalla contaminazione delle diete commerciali con proteine non dichiarate in etichetta¹⁶⁻²⁰.

Ricci e colleghi hanno recentemente dimostrato, usando sia l'analisi microscopica che la tecnica di *polymerase chain reaction* (PCR), la presenza di proteine di specie non dichiarate in etichetta in 10 su 12 diete commerciali monoproteiche (11) e idrolizzate (1) generalmente utilizzate per la diagnosi di allergia alimentare.

Alcuni svantaggi della dieta casalinga includono il fatto che può risultare sbilanciata dal punto di vista nutrizionale, può causare disturbi gastrointestinali e la per-

dita di peso. In uno studio condotto in Nord America si è visto che l'89% delle diete prescritte erano sbilanciate perché troppo ricche di proteine e povere di calcio, acidi grassi essenziali, vitamine e altri microelementi¹⁴. Questi dati sono stati confermati anche in Europa²¹. Molto importante è bilanciare la dieta con ingredienti essenziali soprattutto quando questa viene continuata per lunghi periodi²⁴. Inoltre, in animali giovani anche diete di breve durata possono, se sbilanciate, causare malattie nutrizionali^{22,23}.

A svantaggio della dieta casalinga va anche il costo, che può essere elevato soprattutto per cani di taglia grande, oltre che il dispendio di tempo e la grande dedizione richiesti al proprietario. A volte il proprietario può trovare emotivamente difficile cucinare la carne di alcuni animali, come per esempio il coniglio o il cavallo. Com'è vero che la cucina casalinga può essere impossibile per alcuni proprietari, è invece ben vista da altri che hanno più tempo, amano cucinare e si sentono coinvolti nel fare qualcosa per il loro cane. Ha anche il vantaggio di poter rispondere alle esigenze del paziente e di comporre la dieta sulla base dell'anamnesi nutrizionale^{25,26}.

Capire le esigenze del proprietario è fondamentale per assicurarsi la sua collaborazione.

Cibi un tempo raccomandati per la dieta casalinga, come per esempio pesce, agnello, pollo e riso, ad oggi andrebbero evitati in quanto presenti in numerose diete commerciali ed esiste la probabilità che l'animale vi si sia già sensibilizzato³⁰.

Studi hanno dimostrato che gli alimenti che più facilmente danno reazioni allergiche nel cane sono il bovino, i prodotti caseari, il pollo, il grano, le uova, la soia e l'agnello^{31,32}. In ultimo, andrebbero evitati alimenti che provengono da specie animali tassonomicamente vicine a quelle contenute nella dieta attuale del cane per evitare cross reazioni³³.

La dieta casalinga è consigliata perché può essere personalizzata sulla base dell'anamnesi alimentare ed essendo preparata dal proprietario si riduce il rischio di contaminazioni con altre fonti proteiche.

DIETA COMMERCIALE

La dieta commerciale può comprendere alimenti secchi o in lattina (umidi) ed essere composta da alimenti mai mangiati prima dall'animale o da idrolisati.

Molti proprietari amano la convenienza e la comodità delle diete commerciali. Sono facili da reperire e di pratico utilizzo, fanno risparmiare tempo, sono nutrizionalmente bilanciate e assicurano una migliore collaborazione del proprietario rispetto alla dieta casalinga^{14,34-36}.

DIETE CONTENENTI NUOVE FONTI PROTEICHE/MONOPROTEICHE

Alimenti commerciali pensati per fare le diete privative contengono spesso un'unica fonte proteica e per questo vengono definiti monoproteici. Sono anche erroneamente chiamati "ipoallergenici" in quanto queste formulazioni sono in grado di ridurre le reazioni allergiche solo se l'animale è *naïve* per quella proteina. Queste diete includono nuove fonti proteiche come il cervo, il coniglio, il cavallo, l'anatra, il cinghiale, il maiale, il pesce ed altre ancora, spesso associate a nuovi carboidrati come la patata, le patate dolci americane, la pastinaca, l'orzo. Recentemente, sono state introdotte anche fonti proteiche "esotiche" come lo struzzo, il bufalo e il canguro che difficilmente sono state mangiate prima dai cani.

Anche se in passato sono state raccomandate per la gestione a lungo termine del prurito causato dalla RAC, il loro utilizzo è adesso discutibile perché non è infrequente avere al loro interno contaminazioni di specie non dichiarate in etichetta^{14,18,20,35}.

DIETE IDROLIZZATE

Le diete idrolizzate sono delle alternative dietetiche per prevenire reazioni allergiche alimentari in pazienti a rischio. Le proteine contenute in queste diete sono frammentate sufficientemente da rimuovere gli allergeni e gli epitopi allergenici per prevenire l'attivazione del sistema immunitario. Queste, al contrario di quelle basate su nuove fonti proteiche, possono contenere proteine di comune consumo. Le proteine sono catene di aminoacidi che si ripiegano in strutture tridimensionali tenute assieme da legami peptidici. L'antigenicità di una proteina può essere diminuita: (1) rompendo la sua struttura tridimensionale; (2) alterando la struttura di cate-

larghe di 10 kDa per poter scatenare una reazione^{7,37-39}. Gli idrolizzati vengono per lo più prescritti quando il cane è stato già esposto a tutte le fonti proteiche disponibili in commercio o quando l'anamnesi è muta. Nonostante il processo di idrolisi possa conferire un sapore amaro al cibo, queste diete hanno una buona appetibilità^{7,40}. Sono però molto care e la loro efficacia è incerta. Infatti fino al 50% dei soggetti allergici che ingeriscono diete parzialmente idrolizzate derivate da cibi ai quali loro sono allergici esibiscono un peggioramento dei segni clinici⁴⁰⁻⁴⁵. In una revisione sistematica viene suggerito di usare le diete idrolizzate solo in quei cani dove non si sospetta un'ipersensibilità alla fonte proteica contenuta in tali diete⁴⁰.

A causare queste reazioni potrebbe essere la presenza di grandi peptidi non completamente idrolizzati, di peptidi con peso tra i 3-5 kDa legati a ponte su due IgE nella forma di apteni o di peptidi di circa 0,5 kDa in grado di indurre reazioni linfocitarie non IgE-mediate. Infatti, è stato dimostrato che un'alta concentrazione di piccoli peptidi del peso inferiore a 0,5 kDa possono attivare i linfociti T *in vitro*⁴⁶⁻⁴⁸. In un recente studio, l'allergenicità clinica di una dieta altamente idrolizzata a base di piume di pollo è stata confrontata con quella di una dieta parzialmente idrolizzata a base di fegato di pollo. Cani allergici al pollo sono stati alimentati con le due diete ed è stato riportato un aumento dei segni clinici nel 40% nei cani che assumevano la dieta parzialmente idrolizzata e nessun peggioramento clinico in quelli che ricevevano quella altamente idrolizzata⁴⁵.

Si consiglia quindi di scegliere diete altamente idrolizzate quando si decide di usare un idrolizzato proteico. In ultimo, anche per le diete idrolizzate, come per quelle con nuove fonti proteiche, bisognerebbe tener conto dei carboidrati e dei lipidi in esse contenuti perché potrebbero essere importanti risorse di allergeni proteici se non sottoposti all'idrolisi enzimatica.

Sfortunatamente quando un cane non mostra miglioramento con la dieta privativa, la diagnosi di RAC non può essere completamente esclusa perché il veterinario potrebbe aver scelto la dieta sbagliata, questa potrebbe aver subito contaminazioni, il proprietario potrebbe non aver-

la eseguita correttamente, il cane potrebbe aver rubato del cibo o altre persone potrebbero avergli dato altro cibo. In tutte queste situazioni la corretta diagnosi di RAC sarebbe stata compromessa. A tal proposito alcuni autori suggeriscono di fare almeno due diete privative prima di escludere una RAC¹³.

DURATA DELLA DIETA

La durata di una dieta privativa è stata soggetto di discussione per molti anni. Inizialmente si raccomandava un periodo di 3 o 4 settimane^{29,49-52}. Rosser ha sug-

Le diete commerciali possono contenere nuove fonti proteiche e di carboidrati oppure proteine di comune consumo ma idrolizzate. Sono una veloce e comoda alternativa alla dieta casalinga, inoltre sono bilanciate nutrizionalmente.

ne laterali di aminoacidi; (3) rompendo i legami peptidici (idrolisi). Quest'ultima modalità è alla base degli idrolizzati proteici usati nelle diete canine, dove le proteine sottoposte al processo di idrolisi proteica vengono frammentate in peptidi <5 kDa (alimenti parzialmente idrolizzati) o <3 kDa (alimenti altamente idrolizzati). Tali peptidi hanno dimensioni così ridotte da non essere in grado di legarsi a due IgE presenti sul mastocita sensibilizzato, impedendone quindi la sua degranulazione. Infatti, sembrerebbe che nelle persone con un'allergia alimentare IgE-mediata le proteine debbano essere più

gerito che in alcuni casi la durata della dieta privativa dovesse essere estesa alle 10 settimane perché solo il 25% dei casi con RAC veniva diagnosticato con sole 3 settimane di dieta, mentre la restante parte rispondeva in 6-10 settimane¹⁷.

In uno studio di Denis e Paradis alcuni casi hanno richiesto 13 settimane per migliorare²⁷.

La scelta di una dieta idrolizzata deve tener conto della fonte proteica e del grado di idrolisi delle proteine. Preferire diete idrolizzate a base di proteine diverse da quelle già mangiate dal paziente.

Recentemente Olivry e colleghi hanno esaminato la letteratura per cercare le più rilevanti evidenze in merito di durata della dieta privativa ed hanno convenuto che, per diagnosticare il 90% dei casi con RAC, la dieta privativa va continuata per almeno 8 settimane⁵⁵. Ad ogni modo la dieta andrebbe continuata fino al controllo stabilito con il veterinario.

INTERPRETAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA DIETA PRIVATIVA

Nei pazienti con segni dermatologici il prurito è il segno clinico che viene più facilmente valutato durante la dieta privativa. Dal momento che il prurito deve essere valutato dal proprietario è importante utilizzare metodi di valutazione validati, come la scala PVAS (*Pruritus Visual Analog Scale*), in cui il proprietario mette un segno lungo una linea di 10 cm, dove 0 corrisponde all'assenza di prurito e 10 alla presenza di un prurito di massima intensità. Queste valutazioni vanno fatte prima e a fine della dieta privativa, in modo che il clinico possa interpretare più facilmente la risposta alla dieta. Interpretare la risposta clinica può essere difficile soprattutto in caso di miglioramento parziale, presenza di infezioni batteriche e/o fungine o in caso di concomitante trattamento farmacologico per il prurito²⁵. Una ri-

La dieta ad eliminazione dovrebbe essere continuata per almeno 8 settimane. In caso di miglioramento parziale con risultato della dieta è dubbio si consiglia di ripeterla cambiando alimento.

sposta parziale si verifica quando altre allergie sono presenti insieme alla RAC o in caso di pazienti con dermatite atopica con segni clinici altalenanti in severità²⁵. In questi casi va prolungata la dieta per altre 2-4 settimane ed eventualmente ripetuta la dieta privativa più volte finché clinico e proprietari non sono certi della diagnosi. Le infezioni secondarie sono frequenti nei cani con RAC e il trattamento è spesso prescritto insieme alla dieta^{23,33,53}.

Si consiglia di mantenere il trattamento durante tutto il periodo della dieta privativa così da evitare risultati dietetici falsamente negativi, o di accertarsi attraverso l'esame citologico che a fine dieta non vi siano infezioni secondarie²⁵. Per quanto riguarda i trattamenti per il prurito, questi sono consigliati solo se estremamente necessari e solo per un breve periodo (1-3 settimane)²⁵.

L'autore ritiene che alleviare i segni clinici del cane sia fondamentale per assicurarsi la collaborazione del proprietario. Pertanto, durante le prime 4 settimane di dieta associa un trattamento per il prurito, che viene poi sospeso nelle 4 settimane successive. Alla fine della dieta chiede al proprietario di dare un punteggio al prurito e lo compara a quello riferito prima di iniziare la dieta. Miglioramenti maggiori o uguali al 50% vengono considerati come indicativi, ma non ancora diagnostici di RAC.

TEST DI PROVOCAZIONE

Gli animali che presentano un miglioramento a seguito della dieta privativa devono poi essere sottoposti al test di provocazione. Al proprietario va chiesto di stilare una lista di alimenti mangiati in passato dall'animale e poi uno alla volta questi alimenti vanno aggiunti alla dieta privativa per un periodo di 7-14 giorni l'uno^{25,28,50}. In caso di anamnesi alimentare muta o di proprietario poco collaborativo si possono prima provare quegli alimenti più frequentemente associati a reazioni avverse al cibo, che nel cane sono il bovino, i prodotti caseari, il pollo e il grano³². A seconda del meccanismo patogenetico alla base della reazione avversa al cibo, i sintomi sono visibili dopo poche ore o entro i tre giorni. Ogni alimento andrebbe testato per più tempo se non si hanno reazioni, perché si è visto che se questo è stato tolto dalla dieta per più di un mese potrebbe aver bisogno fino a 7 giorni per scatenare segni clinici^{17,50,52,57-60}.

Nel cane, non è chiaro se queste reazioni ritardate richiedano veramente un periodo di provocazione prolungato nel tempo o se basterebbe somministrare una dose appropriata di proteina in un solo giorno e poi di monitorare il paziente nei 14 gg successivi, come viene fatto normalmente in medicina umana.

Dopo aver introdotto una proteina o un carboidrato per 7-14 giorni, se non compaiono sintomi si può provare un altro alimento. Poiché alcuni cani sviluppano sensibilità a più alimenti, è importante provare tutti gli ingredienti mangiati in passato dal cane e anche le carni tassonomicamente vicine a quelle a cui il paziente risulta sensibile. Se durante il test di provocazione compaiono i sintomi, il cane dovrebbe ricevere solo la dieta privativa, togliendo l'alimento testato, fino alla scomparsa dei segni clinici; dopodiché un nuovo alimento può essere introdotto. Tutti quei cibi che scatenano una reazione sono da considerarsi responsabili dei segni clinici della RAC e vanno allontanati dalla dieta del cane.

Il test di provocazione può essere condotto in diversi modi: “aperto” dove cioè sia il proprietario che il clinico sanno che cibo viene somministrato al cane, oppure in singolo cieco dove solo il veterinario sa che cibo assume il cane, oppure in “doppio cieco” dove né il clinico né il proprietario sanno cosa sta mangiando il cane. Nella pratica di tutti i giorni si esegue sempre un test aper-

Il prurito dovrebbe essere sempre valutato oggettivamente con sistemi di valutazione validati nel cane. Le infezioni secondarie e i miglioramenti parziali possono rendere difficile la valutazione del miglioramento clinico.

to, che comunque viene ritenuto affidabile per l'attività clinica routinaria^{50,58}. Molti proprietari non amano l'idea di riprovare la vecchia dieta perché non vogliono scatenare nuovamente la reazione allergica. Solitamente, però, accettano l'idea di testare i singoli alimenti in modo da poter avere in futuro alternative alla sola dieta privativa, che in alcuni casi può essere molto costosa. Il test di provocazione andrebbe effettuato anche quando il miglioramento dei segni clinici durante la dieta privativa è parziale per poter dimostrare la contemporanea presenza di dermatite atopica e di una reazione avversa al cibo e per poter scegliere un regime dietetico di mantenimento il più appropriato possibile alle esigenze del cane.

ALTRI TEST

Dal momento che fare una dieta necessitano tempo, soldi e collaborazione da parte del proprietario e del cane, l'esecuzione di test di laboratorio o *in vivo* possono essere visti come allettanti alternative.

Biopsia cutanea

L'uso della biopsia come mezzo diagnostico di RAC è sconsigliato in quanto gli aspetti istologici non permettono di distinguere un'allergia alimentare da una qua-

La risposta alla dieta privativa è diagnostica solo se associata alla ricomparsa dei segni clinici con il test di provocazione. Il cane potrebbe essere sensibile a più alimenti.

lunque altra forma di ipersensibilità. Il quadro dermatopatologico presenta infatti lesioni aspecifiche date da iperplasia cronica dell'epidermide e vari gradi di dermatite superficiale perivascolare con infiltrato costituito per lo più da cellule mononucleate o da neutrofili. A volte possono osservarsi eosinofili e più raramente una vasculite eosinofila⁶⁴. Veenhof e colleghi hanno investigato quale fosse la risposta infiammatoria in corso di RAC

dimostrando che le cellule più rappresentative erano i linfociti CD8, cellule che però dominano anche in corso di DA⁶⁶. Infine, è stato descritto anche un caso con un infiltrato linfocitario caratterizzato da epiteliotrofismo che mimava un linfoma epiteliotropo⁶⁵.

Test sierologici

I test sierologici che misurano le immunoglobuline IgE e le IgG sono frequentemente usati in medicina umana e sono disponibili anche per i cani. Molti laboratori veterinari propongono test diagnostici basati sul rilevamento di immunoglobuline totali e/o specifiche per gli alimenti, ma il loro utilizzo è sconsigliato perché danno risultati scarsamente riproducibili, caratterizzati da poca correlazione con la presentazione clinica e con i risultati della dieta^{50,67-69}.

Nel cane, molti studi hanno dimostrato che test sierologici, come RAST ed ELISA, basati sul rilevamento di IgE prodotte verso allergeni alimentari specifici e non specifici hanno una bassa sensibilità ed un'alta specificità^{50,69,70}. Difatti, anche se le reazioni di ipersensibilità immediata caratterizzano almeno una parte di cani con RAC, i principali meccanismi patogenetici sembrano essere celulo-mediati o non immunologici (intolleranza alimentare)^{50,71-76}. Tenendo conto di questo, la dieta privativa seguita dalla provocazione resta il test migliore per far diagnosi perché non tiene conto del meccanismo alla base delle RAC.

Altre spiegazioni per la bassa sensibilità di questi test comprendono l'eterogeneità delle IgE, la possibile influenza di IgG specifiche o una cattiva preparazione dell'allergene⁷⁷⁻⁷⁹.

Vista la scarsa sensibilità dei test ELISA, sono state testate altre tecniche basate sul rilevamento di IgE come il Western blot¹². Nonostante questo test abbia dato risultati migliori, non è raccomandato a causa della sua ridotta accuratezza⁷⁰. Inoltre, i test sierologici possono dare anche esiti falsamente positivi sia in cani sani che in cani con malattie diverse dalle RAC⁶⁸. Questo fenomeno, chiamato ipersensibilità asintomatica è stato dimostrato in molti studi^{69,70,81,82}.

La produzione di IgE specifiche verso alimenti in cani clinicamente sani potrebbe in alcuni casi riflettere una tendenza geneticamente programmata, dimostrata sia in cani di laboratorio che in cani di proprietà di razza West Highland white terriers^{71,83-87}.

Dal momento che ci sono pochi studi e che i risultati sono dubbi, test sierologici basati sulle IgG non sono consigliati né in medicina umana né nel cane^{88,91}. Le IgG sembrano essere coinvolte più nei meccanismi di tolleranza immunitaria, che in quelli patogenetici della RAC^{92,93}. Uno studio ha valutato la produzione di IgG e IgE specifiche verso antigeni alimentari in cani sani, atopici, e

con RAC riscontrando una maggiore produzione di IgG specifiche nei soggetti con RAC rispetto agli altri due gruppi⁸¹. La presenza di IgG specifiche in cani atopici potrebbe essere dovuta sia all'esposizione con la dieta o per cross-reazione con allergeni ambientali⁸². Bethlehem e colleghi hanno comparato i risultati dei test sierologici per le IgG specifiche con i risultati del trial dietetico e hanno riportato un valore positivo predittivo di 34,8% e negativo di 83,7%⁷⁰. I risultati negativi erano quindi più predittivi dei positivi ma comunque non sufficientemente affidabili per l'utilizzo clinico routinario

Test di proliferazione linfocitaria (TLP)

Questa metodica è usata per investigare le reazioni cellulo-mediate partendo da sangue intero. Il test si basa sul presupposto che i linfociti di soggetti con RAC siano sensibilizzati ad uno o più allergeni alimentari e dovrebbero proliferare se stimolati in vitro con estratti provenienti da quegli alimenti⁷³.

Il TLP su sangue è stato recentemente studiato come possibile mezzo diagnostico per le RAC⁷³. In questo studio hanno visto che nell'82% dei casi con diagnosi di RAC c'era correlazione tra i risultati del test di proliferazione linfocitaria e quelli della prova dietetica. L'eliminazione di quegli alimenti dalla dieta migliorava i segni clinici e diminuiva la proliferazione linfocitaria⁷⁵. Sebbene il test sembrasse essere in grado di distinguere i cani sani da quelli allergici non sembra differenziare cani con allergia alimentare da quelli con dermatite atopica ambientale.

Test di intradermoreazione (IDT)

Il test intradermico con estratti di allergeni alimentari è basato sull'identificazione di reazioni cutanee immediate, quali pomfi ed eritema, mediate da IgE specifiche verso l'allergene inoculato nel derma. Anche questo test, come gli altri mediati da IgE-specifiche, non è utile né ai fini diagnostici né per individuare i cani che dovrebbero essere messi a dieta. Studi effettuati hanno indicato che ha una sensibilità pari al 33%, una specificità del 50%, uno scarso valore predittivo e una scarsa correlazione con i risultati della dieta^{72,94}.

I test di laboratorio sono sconsigliati ai fini diagnostici. Patch test e Western blot possono aiutare nella scelta degli ingredienti e delle diete commerciali da utilizzare durante la dieta privativa.

Patch test

È un metodo usato per determinare se una specifica sostanza causa una reazione allergica locale di tipo ritardato sulla cute del paziente: attraverso l'applicazione cutanea di cerotti contenenti i singoli alimenti (preparati

in polvere disciolti in soluzione fisiologica o omogeneizzati) si valuta se quest'ultimi provocano eritema, papule, pustule o vesciche nell'arco di 24-72 ore.

Ha sensibilità del 96,7% e specificità del 89,0%. Valori predittivi negativi e positivi rispettivamente del 91,4% e dell'88,3%. Le reazioni positive non sono utili ai fini diagnostici perché sono spesso dei falsi positivi. Al contrario, le reazioni negative, correlano bene con i risultati del test di provocazione e potrebbero essere usate come indicazione per scegliere gli ingredienti da usare nella dieta privativa⁷⁰. Il patch test ha gli svantaggi di essere poco pratico, di necessitare molto tempo per allestirlo e per valutarlo ed ha bisogno della collaborazione sia del proprietario che del cane.

Test gastroscopico della sensibilità al cibo

Questo test valuta, attraverso l'osservazione endoscopica, la reazione agli estratti alimentari puri applicati sulla mucosa gastrica. L'antigene alimentare in soluzione solubile è applicato attraverso l'endoscopio direttamente sulla mucosa gastrica. L'area di applicazione viene poi osservata per 5 minuti. La comparsa di eritema o rigonfiamento della mucosa, sia localizzati che diffusi, così come l'aumento della peristalsi sono da considerarsi reazioni positive e dovrebbero insorgere 2-3 minuti dopo l'applicazione⁹⁵. Per confermare le reazioni mucosali i siti reattivi possono essere campionati attraverso biopsie endoscopiche e successivamente analizzate istologicamente. Le reazioni localizzate conseguenti all'applicazione gastrica degli alimenti sono state confermate dai risultati dietetici e nessuna reazione positiva si è avuta con la sostanza di controllo⁹⁵. Benché nel cane i risultati siano promettenti, questo test non trova facile applicabilità nella pratica clinica.

Test di provocazione allergica colonscopica

Questa metodica consiste nell'iniettare nella mucosa del colon l'allergene e di controllare la reazione mucosale 15 minuti dopo. In uno studio si è dimostrato che il test era negativo nei cani sani, mentre nei cani con RAC correlava positivamente con i risultati della dieta privativa nel 73% dei casi⁹⁶. Tuttavia, come per il test gastroscopico, una futura applicazione di questo test nella pratica clinica è decisamente improbabile.

CONCLUSIONI

Diagnosticare una RAC nei cani può spesso essere molto difficile, perché nessun segno clinico è patognomnico e perché non c'è nessun test di laboratorio che può aiutare il clinico a confermare o ad escludere la presenza di un'allergia o di un'intolleranza alimentare. Valutare la risposta alla dieta privativa e al successivo test di provocazione resta, ad oggi, l'unico test utile per la diagnosi di RAC. Un'efficace comunicazione tra clinico e proprietario è fondamentale ai fini diagnostici.

PUNTI CHIAVE

- L'unico test utile per diagnosticare le reazioni avverse al cibo è la dieta privativa seguita dal test di provocazione alimentare. L'anamnesi alimentare è fondamentale per scegliere la dieta privativa più adatta.
- La dieta privativa, costituita da proteine, carboidrati e lipidi mai mangiati prima dall'animale o da diete idrolizzate, deve essere continuata per almeno 8 settimane e seguita poi dalla provocazione dei segni clinici con la vecchia dieta.
- Un proprietario che collabora è la chiave di volta per il successo di una dieta, pertanto la capacità di comunicazione del clinico è fondamentale.
- La dieta casalinga è da preferire alle diete commerciali perché è personalizzabile alla storia alimentare del cane e non contiene tracce di fonti proteiche indesiderate.
- La dieta idrolizzata va scelta solo quando il cane non è sospettato di avere l'allergia alla proteina in esso contenuta. Le diete altamente idrolizzate sono da preferire a quelle parzialmente idrolizzate.
- L'impiego di test sierologici, cutanei o gastroenterici nella diagnosi di RAC è sconsigliato in quanto inaccurati.

Clinical and laboratory diagnosis of adverse food reactions in dogs

Summary

Adverse food reactions (AFR) are a commonly increasing problem in dogs. The diagnostic procedure is challenging and frustrating for both: clinician and dog's owner. It is commonly achieved through careful evaluation of clinical history followed by exclusion of others differentials and then by elimination and then reintroduction of the suspected offending food (food trial). The food trial based on homemade or commercial diet, is the gold standard for the diagnosis of AFR. Other tests such as serology tests, skin test, gastro-intestinal tests, and lymphocytes proliferation test are inaccurate and therefore not recommended for diagnosis of AFR.

BIBLIOGRAFIA

1. 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* 21:23-31, 2010.
2. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice* 43:203-207, 2002.
3. Picco F, Zini E, Nett C *et al.* A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology* 19:150-155, 2008.
4. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology, 7thed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2013, pp. 400-403.
5. Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41:361-379, 2011.
6. Roudebush P, Gross KL, Lowry SR. Protein Characteristics of Commercial Canine and Feline Hypoallergenic Diets. *Veterinary Dermatology* 5:69-74, 1994.
7. Cave NJ. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36:1251-68, 2006.
8. Frisner H, Rosendal A, Barkholt V. Identification of immunogenic maize proteins in a casein hydrolysate formula. *Pediatric Allergy and Immunology* 11:106-10, 2000.
9. Olszewski A, Pons L, Moutete F *et al.* Isolation and characterization of proteic allergens in refined peanut oil. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28:850-859, 1998.
10. Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 38:385-393, 2000.
11. Zitouni N, Errahali Y, Metche M *et al.* Influence of refining steps on trace allergenic protein content in sunflower oil. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106:962-967, 2000.
12. Favrot C, Linek M, Fontaine J *et al.* Western blot analysis of sera from dogs with suspected food allergy. *Veterinary Dermatology* 28: 189-e42, 2017.
13. Rosser EJ. Diagnostic work-up of food hypersensitivity. In: Noli C, Foster A, Rosenkranz W. Eds. *Veterinary Allergy*. Chichester: John Wiley & Sons, 2014, pp. 119-123.
14. Roudebush P, Cowell CS. Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Veterinary Dermatology* 3:23-28, 1992.
15. Bloom P. Adverse food reactions. In: Gotthelf LN. Ed. *Small Animal Ear Diseases: An Illustrated Guide*. Missouri: WB Saunders Company, 2005, pp. 127-139.

16. Rutgers HC, Batt RM, Hall EJ *et al.* Intestinal permeability testing in dogs with diet-responsive intestinal disease. *Journal of Small Animal Practice* 36:295-301, 1995.
17. Rosser EJ. Diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203:259-62, 1993.
18. Leistra MH, Markwell PJ, Willemsse T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219:1411-1414, 2001.
19. Raditic DM, Remillard RL, Tater KC. ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 95:90-97, 2011.
20. Ricci R, Granato A, Vascellari M *et al.* Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 97: (Suppl 1)32-38, 2013.
21. Hesta M, Debrackeleer J, Millet S *et al.* Evaluation of several home made diets for food allergy in dogs or obesity in cats. *Joint Nutrition Symposium, Antwerp, 2002*, p. 31.
22. Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ. Adverse reactions to food. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL *et al.* Eds. *Small Animal Clinical Nutrition*. Missouri: Mark Morris Institute, 2000, pp. 431-453.
23. Kunkle G. Food allergy. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 25:816-818, 1995.
24. Hillier A, Griffin CA. 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* 81:227-231, 2001.
25. Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats—some practical considerations. *In Practice* 21:287-294, 1999.
26. Remillard RL, Paragon BM, Crane SW *et al.* Making Pet Foods at Home. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL *et al.* Eds. *Small Animal Clinical Nutrition*. Missouri: Mark Morris Institute. 163-179. 2000.
27. Denis S, Paradis M. L'allergie alimentaire chez le chien et le chat. *Etude rétrospective. Le Médecin Vétérinaire du Québec* 24:15-20, 1994.
28. Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *Journal of Small Animal Practice* 34:175-179, 1993.
29. White SD 1986. Food hypersensitivity in 30 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188:695-698, 1986.
30. Brown CM, Armstrong PJ, Globus H. Nutritional Management of Food Allergy in Dogs and Cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 17:637-658, 1995.
31. Roudebush P. Ingredients and foods associated with adverse reactions in dogs and cats. *Veterinary* 24:293-294, 2013.
32. Mueller RS, Olivry T, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Veterinary Research* 12:9-12, 2013.
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* 28:31-38 2017.
34. De Jaham C. Les allergies alimentaires et la jungle des diètes hypoallergènes. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 30:73-81, 2000.
35. Vroom MW. Prospectief onderzoek van een hypoallergeen dieet bij achttien honden met voedselallergie. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 119:602-604, 1994.
36. Tapp T, Griffin C, Rosenkrantz W *et al.* Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 3:244-251, 2002.
37. Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ *et al.* The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Review Clinical Immunology* 9: 31-41, 2013.
38. Shah R, Grammer LC. Chapter 1: an overview of allergens. *Allergy and Asthma Proceedings* 33(Suppl 1): S2-S5, 2012.
39. Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D *et al.* Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *British Journal of Nutrition* 107: 325-338, 2012.
40. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 21: 31-40, 2010.
41. Biourge VC, Fontaine J, Vroom MW. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. *The Journal of Nutrition* 134:2062-2064, 2004.
42. Loeffler A, Lloyd DH, Bond R *et al.* Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *The Veterinary Record* 154:519-522, 2004.
43. Loeffler A, Soares-Magalhaes R, Bond R *et al.* A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Veterinary Dermatology* 17:273-279, 2006.
44. Ricci R, Hammerberg B, Paps J *et al.* A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. *Veterinary Dermatology* 21:358-366, 2010.
45. Bizikova P, Olivry T. A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy. *Veterinary Dermatology* 27:289-295, 2016.
46. Hemmer B, Kondo T, Gran B *et al.* Minimal peptide length requirements for CD4(+) T cell clones-implications for molecular mimicry and T cell survival. *International Immunology* 12: 375-383, 2000.
47. O'Brien C, Flower DR, Feighery C. Peptide length significantly influences in vitro affinity for MHC class II molecules. *Immunome Research* 4:6-12, 2008.
48. Murphy K. *Janeway's Immunobiology* 8thed. New York: Garland Science, 2011, p. 868.
49. Ackerman L. Food hypersensitivity: A rare but manageable disorder. *Veterinary Medicine* 83:1142-1148, 1988.
50. Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198:245-250, 1991.
51. Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Food Hypersensitivity. In: Dyson J. Ed. *Small Animal Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989, pp. 470-474.
52. Walton GS. Skin Responses in the Dog and Cat to Ingested Allergens. *The Veterinary Record* 81:709-713, 1967.
53. Fadok VA. Diagnosing and Managing the Food-Allergic Dog. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 16:1541-1544, 1994.
54. Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice* 36:529-534, 1995.
55. Olivry T, Mueller RS, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Veterinary Research* 11:225-227, 2015.
56. Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R *et al.* Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology* 20:115-22, 2009.
57. Guaguère E. Intolérance alimentaire à manifestations cutanées: à propos de 17 cas chez le chat. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 28:451-460, 1993.
58. White SD, Sequoia D. Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194:692-695, 1989.
59. Wills JM. Diagnosing and managing food sensitivity in cats. *Veterinary Medicine* 87:884-892, 1992.
60. Furukwa CT. Nonimmunologic food reactions that can be confused with allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 11:815-829, 1991.
61. Maina E, Cox E. A double blind, randomized, placebo controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen-specific sublingual immunotherapy in client owned dogs with adverse food reactions: a small pilot study. *Veterinary Dermatology* 27:361-371, 2016.
62. Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ. Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. *Journal of American Veterinary Medical Association* 209:608-611, 1996.
63. Guilford WG. Adverse reactions to food. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR. Eds. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996, pp. 436-450.
64. Nichols PR, Morris DO, Beale KM. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. *Veterinary Dermatology* 12:255-264, 2001.

65. Ghernati I, Peyronnet L, Chabanne L *et al.* A case of food allergy immunohistopathologically mimicking mycosis fungoides. In Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C. Eds. *Advances in Veterinary dermatology III*. Boston: Butterworth Heinemann, 1998, pp. 432.
66. Olivry T, Naydan DK, Moore PF. Characterisation of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *American Journal Dermatopathology* 119:477-486, 1997.
67. Wilhelm S, Favrot C. Futtermittel hypersensitivity cats-dermatitis beim Hund: möglichkeiten der Diagnose. *Schweiz Arch Tierheilkd* 147:165-171, 2005.
68. Hardy JJ, 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* 25:447-456, 2014.
69. 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.
70. 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*. 145:582-589, 2012.
71. Day MJ. The canine model of dietary hypersensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society* 64:458-464, 2005.
72. Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200:677-680, 1992.
73. Ishida R, Masuda K, Kurata K *et al.* Lymphocyteblastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:25-30, 2004.
74. Spergel JM. Nonimmunoglobulin E-mediated immune reactions to foods. *Allergy Asthma Clinical Immunology* 2:78- 85, 2006.
75. Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M *et al.* Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. *The Journal of Veterinary Medical Science* 73:1309-1317, 2011.
76. Suto A, Suto Y, Onohara N *et al.* Food allergens inducing a lymphocyte-mediated immunological reaction in canine atopic-like dermatitis. *The Journal of Veterinary Medical Science* 77: 251-254, 2015.
77. Peng Z, Arthur G, Rector ES *et al.* Heterogeneity of polyclonal IgE characterized by differential charge, affinity to protein A, and antigenicity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 100:87-95, 1997.
78. Zimmermann EM, Yunginger JM, Gleich GJ. Interference in ragweed pollen and honeybee venom radioallergosorbent tests. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 66:386-393, 1980.
79. Halliwell RE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis(III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81: 159-167, 2001.
80. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 58:500-515, 1976.
81. Halliwell REW, Gordon CM, Horvath C. IgE and IgG antibodies to food antigens in sera from normal dogs, dogs with atopic dermatitis and dogs with adverse food reactions. In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW. Eds. *Advances in Veterinary Dermatology, Volume 5*. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, pp. 28-35.
82. Foster AP, Knowles TG, Moore AH *et al.* Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 92:113-124, 2003.
83. Ermel RW, Kock M, Griffey SM *et al.* The atopic dog: a model for food allergy. *Laboratory Animal Science* 47:40-49, 1997.
84. 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* 110:921-927, 2002.
85. de Weck AL, Mayer P, Stumper B *et al.* Dog allergy, a model for allergy genetics. *International Archives of Allergy and Immunology* 113:55-57, 1997.
86. Roque JB, O'Leary CA, Duffy DL *et al.* IgE responsiveness to Dermatophagoides farinae in West Highland white terrier dogs is associated with region on CFA35. *Journal of Heredity* 102(Suppl 1): S74-S80, 2011.
87. Roque JB, O'Leary CA, Kyaw-Tanner M *et al.* High allergen-specific serum immunoglobulin E levels in nonatopic West Highland white terriers. *Veterinary Dermatology* 22:257-266, 2011.
88. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergology International* 58:457-466, 2009.
89. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition Research* 31:61-75, 2011.
90. Carr S, Chan E, Lavine E *et al.* CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma and Clinical Immunology* 8:12-13, 2012.
91. Gerez IF, Shek LP, Chng HH *et al.* Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Medical Journal* 51:4-9, 2010.
92. Sampson HA. Food allergy. Part 2. Diagnosis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103:981-989, 1999.
93. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK *et al.* Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 63:793-796, 2008.
94. 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.
95. Guilford WG, Strombeck DR, Rogers Q *et al.* Development of gastroscopic food sensitivity testing in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8:414-422, 1994.
96. Allenspach K, Vaden SL, Harris TS *et al.* Evaluation of colonoscopic allergen provocation as a diagnostic tool in dogs with proven food hypersensitivity reactions. *Journal of Small Animal Practice* 47:21-26, 2006.