

Terapia della Dermatite Atopica del Cane: Linee Guida Cliniche nel 2010 (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis)

Thierry Olivry*, **Douglas J. DeBoer[†]**, **Claude Favrot[‡]**, **Hilary A. Jackson[§]**, **Ralf S. Mueller[¶]**, **Tim Nuttall****, **Pascal Prélud^{††}**, **In rappresentanza della International Task Force on Canine Atopic Dermatitis***

*Department of Clinical Sciences and Center for Comparative Medicine and Translational Research, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA

[†]Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA

[‡]Clinic for Small Animal Internal Medicine, Dermatology Department, Vetsuisse Faculty, University of Zürich, Zürich, Switzerland

[§]Dermatology Referral Services, Glasgow, Scotland

[¶]Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

**The University of Liverpool School of Veterinary Science, Small Animal Teaching Hospital, Leahurst Campus, Neston, UK

^{††}Clinique Advetia, Paris, France

corrispondenza e richiesta di ristampe: Thierry Olivry, DrVet, PhD, Department of Clinical Science, North Carolina State University, College of Veterinary Medicine, Research Building, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA.

Email: Thierry_Olivry@ncsu.edu

Nel 2009, la "Task Force internazionale per la Dermatite Atopica del Cane era composta, in ordine alfabetico, da Emmanuel Bensignor (Francia), Didier Carlotti (Francia), Douglas J DeBoer (USA), Claude Favrot (Svizzera), Craig Griffin (USA), Richard Halliwell (presidente; Regno Unito), Bruce Hammerberg (USA), Peter Hill (Australia), Toshiroh Iwasaki (Giappone), Hilary Jackson (Regno Unito), Sadatoshi Maeda (Giappone), Kenichi Masuda (Giappone), Rosanna Marsella (USA), Ralf Mueller (Germania), Tim Nuttall (Regno Unito), Thierry Olivry (USA), Pascal Prélud (Francia), Candace Sousa (USA) and Ton Willemsse (Paesi Bassi).

Conflitti di interesse

Gli autori del presente manoscritto, per la stesura dello stesso, e durante gli ultimi dieci anni, dichiarano di aver offerto la propria consulenza e/o di aver ricevuto dei finanziamenti privati come segue:

Thierry Olivry: Novartis Animal Health Global (Basel, Switzerland) e Virbac (Carros, France).

Douglas DeBoer: Heska Corporation (Fort Collins, Colorado USA) e Greer Laboratories (Lenoir, North Carolina USA).

Claude Favrot: Novartis Animal Health Global (Basel, Switzerland) Hilary Jackson: Nestlé Purina Petcare (St. Louis, Missouri, USA) e Novartis Animal Health Global (Basel, Switzerland).

Ralf Mueller: Bayer Animal Health (Leverkusen, Germany), Boehringer Ingelheim (Copenhagen, Denmark), TEVA Animal Health-DVM Pharmaceuticals (St Joseph, Missouri, USA), Procter & Gamble Pet Care (Cincinnati, Ohio, USA), Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale (Castres, France), Novartis Animal Health (Greensborough, North Carolina, USA), Pfizer Animal Health (Karlsruhe, Germany) e Virbac (Carros, France).

Tim Nuttall: Virbac (Carros, France), Novartis Animal Health (Basel, Switzerland), Pfizer Animal Health (Sandwich, UK), Intervet-Schering Plough (Milton Keynes, UK), Phytopharm plc (Godmanchester, UK) e

Royal Canin (Aimargues, France), Pascal Prélud: Novartis Animal Health France (Rueil Malmaison, France), Pfizer Animal Health (Sandwich, UK), Vetoquinol (Paris, France) e Royal Canin (Aimargues, France).

Fonte dei Finanziamenti

Nessuna da dichiarare.

Citazione dell'articolo

This article should be cited as: Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélud P for the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233–248.

Questo articolo deve essere citato come: Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélud P for the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 233–248.

Traduzione

This article was translated in Italian by Silvia T Auxilia and Rosanna Marsella.

Questo articolo è stato tradotto in italiano da Silvia T. Auxilia e Rosanna Marsella.

Riassunto

La dermatite atopica (atopic dermatitis, AD) canina è una malattia cutanea comune, cronica e recidivante; l'approccio terapeutico a questa malattia è cambiato nel tempo e in base alla localizzazione geografica dei pazienti affetti. Recenti studi randomizzati e controllati di elevato valore scientifico, hanno identificato i farmaci che con più alta probabilità possono fornire un miglioramento clinico evidente. A tutt'oggi, la Task Force internazionale per la Dermatite Atopica del cane, al fine di trattare i cani affetti da AD, raccomanda un approccio terapeutico multifattoriale, che contempli quindi l'uso di terapie multiple. Le fasi infiammatorie acute dovrebbero essere trattate con una associazione di bagni non irritanti e glucocorticoidi ad uso locale, una volta che le cause scatenanti l'infiammazione acute siano state identificate e, quando possibile, eliminate. Glucocorticoidi orali e terapie antimicrobiche dovranno essere aggiunte se necessario. In cani affetti da AD cronica, si dovrebbe considerare un'associazione di interventi terapeutici. I fattori che scatenano l'infiammazione della AD devono essere identificati e, se possibile, eliminati. Attualmente, tra questi fattori, si riconoscono il cibo, le pulci e gli allergeni ambientali, i batteri *Stafilococchi* e i lieviti *Malassezia*. L'igiene e cura della cute e del mantello devono essere migliorate con l'uso di sham-

poo non irritanti, e tramite supplementi nutrizionali con acidi grassi essenziali. La gravità del prurito e delle lesioni cutanee può essere ridotta con un'associazione di farmaci antinfiammatori. Al momento, i farmaci dotati di efficacia provata includono i glucocorticoidi sia topici che orali, e gli inibitori della calcineurina quali la ciclosporina ad uso orale e il tacrolimus ad uso topico. La dose e la frequenza di somministrazione di questi farmaci dovrebbe essere adattata a ciascun paziente considerando l'efficacia di ogni farmaco, gli effetti collaterali ed il costo. L'immunoterapia allergene-specifica, quando vi è indicazione, dovrebbe essere proposta come opzione terapeutica al fine di prevenire le ricadute dei segni clinici a seguito di esposizione agli allergeni ambientali responsabili di allergia.

Accepted 23 December 2009

Prefazione

In questo articolo, le raccomandazioni per ciascuna terapia sono state effettuate utilizzando due parametri descritti nella Tabella 1.¹ Le varie categorie di evidenza (Category of Evidence, COE) sono state esaminate in base alla prova migliore disponibile al momento della scrittura di questo manoscritto, mentre il livello di raccomandazione (Strength of Recommendation, SOR) è stato derivato dalla più elevata categoria di evidenza disponibile per ciascuna terapia. In generale, le COE associate ai numeri romani più bassi e le SOR associate alle prime lettere dell'alfabeto devono essere considerate di valore maggiore rispetto a quelle associate a numeri più alti o alle ultime lettere dell'alfabeto.

In questo articolo, l'evidenza riportata per la maggior parte delle raccomandazioni è stata derivata dai risultati di

Tabella 1. Categorie di evidenza e intensità di raccomandazione

Category of Evidence	
Ia	Evidence from meta-analysis or systematic reviews
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities or both
LB	Evidence from laboratory-based studies
Strength of Recommendations	
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on category II evidence or extrapolated from category I evidence
C	Directly based on category III evidence or extrapolated from category II evidence
D	Directly based on category IV evidence or extrapolated from category III evidence
E	Directly based on category LB evidence
F	Based on consensus from Specialty Task Forces

Modified from: Leung DYM *et al.* Ann Allergy, Asthma, Immunol 2004; 93:S1-S21.

prove cliniche che hanno fornito dati statisticamente significativi in merito a misurazioni e test specifici. I medici veterinari dovranno considerare che queste osservazioni statistiche non necessariamente riflettono risultati clinici sempre accettabili da parte del proprietario o che queste terapie saranno ugualmente efficaci in ogni singolo paziente. Inoltre, leggendo queste linee guida, è consigliato ai medici veterinari di ricordare che è spesso necessario associare diverse terapie per ottenere risultati più soddisfacenti.

Un altro aspetto importante da considerare è che, in diverse sezioni di questo documento, si afferma che non esiste sufficiente evidenza per raccomandare l'uso di uno specifico farmaco o prodotto. Questo non significa necessariamente che quel farmaco o prodotto non sia efficace, ma più verosimilmente che mancano ancora gli studi sufficienti per documentarne l'efficacia.

In questa recensione, la raccomandazione di uno specifico farmaco non implica supporto diretto o sponsorizzazione di un prodotto o di una compagnia farmaceutica in particolare da parte della Task Force, ma significa che esiste uno studio o un accordo scientifico che ne avalla l'uso. È inoltre importante notare che le raccomandazioni per l'uso di una terapia non sono state effettuate in base alla disponibilità del prodotto sul mercato di ciascun Paese, o in base alla sua registrazione per l'uso nel cane e o nel cane affetto da dermatite atopica in quel Paese. I medici veterinari, prima di mettere in pratica le linee guida terapeutiche suggerite da questo manoscritto, dovranno verificare gli aspetti legali che regolano l'uso di ciascuna terapia nel proprio Paese.

Il questo articolo, verranno generalmente utilizzati i nomi dei principi attivi di ogni farmaco, piuttosto che la sua denominazione commerciale, tranne in quei casi in cui l'evidenza su cui si basa la raccomandazione di utilizzo fosse basata su uno studio particolare che fornisce prova di efficacia per un prodotto specifico, caso in cui si farà riferimento al nome commerciale del prodotto e alla compagnia farmaceutica produttrice.

In ultimo, al lettore che desideri un riassunto delle nostre raccomandazioni si consiglia di confrontare la pagina di addendum disponibile alla fine dell'articolo.

Introduzione

La dermatite atopica è una dermatosi comune del cane, definita come una malattia cutanea pruriginosa e infiammatoria con predisposizione genetica, aspetti clinici caratteristici, e associata alla sintesi di anticorpi IgE, più frequentemente diretti nei confronti di allergeni ambientali.² È stata inoltre riconosciuta una forma clinica simile alla dermatite atopica (atopic-like dermatitis, ALD), nella quale i pazienti affetti manifestano gli stessi segni clinici di quelli con AD, ma nei quali è impossibile rilevare la presenza di IgE nei confronti di allergeni ambientali (o di altra natura) utilizzando i metodi diagnostici classici (Box 1).²

Patogenesi. La patogenesi della AD canina non è stata completamente delucidata. I dogmi tradizionali storici sottolineavano l'importanza delle reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata mediate da IgE, mentre recente-

Insero 1. Task force internazionale sulla Dermatite Atopica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis) definizioni di "dermatite atopica" e "dermatite atopica-like"

Dermatite atopica canina: Malattia cutanea allergica pruriginosa a predisposizione genetica con tipiche caratteristiche cliniche, associata ad anticorpi IgE più comunemente diretti nei confronti di allergeni ambientali.

Dermatite atopica-like canina: Malattia cutanea allergica pruriginosa con segni clinici identici a quelli osservati nella dermatite atopica canina ma in cui una risposta IgE nei confronti di allergeni ambientali o altri allergeni non può essere dimostrata.

Halliwel R: Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 114: 207–8.

mente si sono acquisite informazioni che suggeriscono con buona evidenza che anche i difetti della barriera epidermica potrebbero contribuire alla patogenesi della malattia.³

La teoria attuale sulla patogenesi della AD canina può essere riassunta come segue.^{3,4} Nella fase acuta della malattia si sospetta che presunti difetti della barriera epidermica facilitino il contatto di allergeni ambientali (e probabilmente allergeni microbici) con cellule immunitarie presenti nell'epidermide, denominate cellule presentanti l'antigene, che catturano gli antigeni e migrano attraverso il derma ai linfonodi regionali. I prodotti microbici e i mediatori infiammatori rilasciati dalle cellule immunitarie attivano cheratinociti, che, a loro volta, rilasciano ulteriori chemochine e citochine. I mastociti dermici rivestiti da immunoglobuline E a seguito del contatto con gli allergeni rilasciano istamina, proteasi, chemochine e citochine. Si sviluppa così un iniziale afflusso di granulociti neutrofili ed eosinofili, linfociti T allergene-specifici e cellule dendritiche dermiche. Gli eosinofili degranulano e rilasciano proteine che inducono danno dermico ed epidermico. Linfociti T-helper-2 rilasciano citochine che promuovono la sintesi di IgE e la sopravvivenza degli eosinofili. I microrganismi, il trauma autoindotto e alcuni neuromediatori possono contribuire ad alimentare l'infiammazione nelle lesioni cutanee croniche. Si sviluppa un ciclo continuo di rilascio di mediatori che causa il reclutamento e l'attivazione di leucociti e il rilascio di ulteriori mediatori pro-infiammatori. L'incapacità di inibire l'azione dei meccanismi pro-infiammatori sfocia in una infiammazione cutanea che si auto-alimenta. Nonostante questi progressi nella conoscenza della patogenesi della AD canina, i mediatori che stimolano la sensazione di prurito non sono stati ancora identificati. Sorprendentemente, l'istamina, al contrario di ciò che accade nell'uomo e nei topi, non sembra provocare prurito nei cani.⁵

Segni clinici e diagnosi. Non fa parte degli obiettivi di questo documento offrire una dettagliata discussione sui molti aspetti (e controversie) della diagnosi della AD. Tuttavia, gli autori desiderano riassumere alcune nozioni basilari ed enfatizzare diversi elementi critici, che credono causa di frequenti errori.

La diagnosi della AD canina e' basata principalmente sul segnalamento del paziente, sui segni clinici e sull'anamnesi della malattia, e non sulla base di test di laboratorio.^{6,7} La dermatite atopica è una diagnosi basata sul reperto di un insieme di dati anamnestici e segni clinici tipici, e

sull'esclusione della presenza di altre malattie che potrebbero mimarne i segni clinici. La maggior parte dei cani atopici solitamente inizia a manifestare sintomi tra i sei mesi e i tre anni di età. Non è stata riconosciuta predisposizione di sesso. In genere, i cani hanno un'anamnesi di prurito con o senza infezioni cutanee o otiti ricorrenti. Un'anamnesi di lacrimazione, infiammazione oculare, starnuti o rinorrea potrebbe essere indicativa di concomitante congiuntivite e rinite allergiche. I sintomi possono essere stagionali o presenti lungo l'arco di tutto l'anno, con o senza esacerbazioni stagionali, a seconda degli allergeni capaci di indurre infiammazione e dell'ambiente del cane.

Le lesioni cutanee primarie di solito consistono in macule eritematose e piccole papule. La maggior parte dei pazienti tuttavia, si presenta con lesioni che si sviluppano a causa del trauma indotto dal prurito, come per esempio escoriazioni, alopecia autoindotta, lichenificazione e iperpigmentazione. La distribuzione delle lesioni di AD canina è variabile, e probabilmente dipende dalla cronicità della malattia e dagli allergeni coinvolti. Le aree corporee che frequentemente manifestano le lesioni includono la faccia, la parte concava del padiglione auricolare, il collo ventralmente, le ascelle, l'inguine, l'addome, il perineo, la coda ventralmente, le superfici flessorie e la faccia mediale delle estremità. La faccia dorsale e palmare/plantare delle zampe è spesso coinvolta e spesso si osserva otite esterna. Lesioni perioculari e perinasali possono riflettere la presenza contemporanea di congiuntivite e rinite allergiche pruriginose, rispettivamente.

E' particolarmente importante riconoscere che altre dermatosi possono mimare AD, o essere sovrapposte ad essa. Queste malattie sono solitamente parassitarie (specialmente rogna sarcoptica, e occasionalmente demodicosi), infettive (es. le piodermiti superficiali da Stafilocco, la dermatite da Malassezia) o di altra origine allergica. Prima di effettuare diagnosi di AD si deve valutare la presenza di queste malattie, e quando presenti, queste devono essere trattate adeguatamente. Il trattamento della diagnosi e della terapia di queste malattie clinicamente sovrapponibili a AD non fa parte degli obiettivi delle linee guida presentate in questo manoscritto e i medici veterinari sono

Tabella 2. Criteri diagnostici per la dermatite atopica canina di Favrot, 2010

1. Inizio dei segni clinici al di sotto dei 3 anni di età
2. Cane che vive prevalentemente all'interno
3. Il prurito risponde ai glucocorticoidi
4. All'inizio il prurito e' sine materia (prurito in assenza di lesioni)
5. I piedi anteriori sono colpiti
6. I padiglioni auricolari sono colpiti
7. I margini delle orecchie non sono coinvolti
8. L'area dorso-lombare non e' colpita

Una associazione di cinque criteri soddisfatti ha una sensibilità dell'85% ed una specificità del 79% nel differenziare cani con AD da cani con prurito cronico o ricorrente non affetti da AD. Aggiungendo un sesto parametro la specificità aumenta all'89% mentre la sensibilità si riduce al 58%.

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* 2010; 21:23–30.

invitati a consultare pubblicazioni aggiornate disponibili nel proprio Paese al fine di ottenere queste informazioni.

Un insieme di criteri, riassunti sotto forma di "lista di controllo" (checklist), sono stati proposti recentemente come uno strumento ausiliario nella diagnosi di AD nel cane (Tabella 2).⁸ Si dovrebbe tuttavia tenere presente che questi criteri non sono assoluti; se questi parametri fossero applicati rigorosamente, approssimativamente un caso su cinque (20%) potrebbe essere diagnosticato in maniera errata! D'altra parte, escludendo correttamente ectoparassitosi e infezioni cutanee, ci si aspetta che la specificità di questi criteri diagnostici cresca significativamente. Infine, è importante considerare che nelle fasi iniziali di AD, le lesioni difficilmente si osservano in tutte le aree corporee classiche, e che il prurito potrebbe essere presente senza lesioni visibili.

La relazione tra AD canina e reazioni avverse al cibo con sintomatologia cutanea (CAFR o "allergia alimentare") è da tempo oggetto di discussione. Recentemente, la Task Force ha concluso che le CAFR possono manifestarsi come AD in alcuni soggetti, o, in altre parole, che ingredienti contenuti nel cibo possono scatenare AD in cani ipersensibili a tali allergeni (Box 2).⁹ Dovrebbe essere notato che, oltre che ai segni clinici tipici di AD, le CAFR possono anche manifestarsi con altre sintomatologie, come orti-

Inserto 2: Posizione della Task force internazionale sulla Dermatite Atopica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis) in merito alle reazioni cutanee avverse al cibo e della dermatite atopica

L'allergia alimentare (anche conosciuta come "reazione avversa al cibo") è una diagnosi eziologica. Nei cani, le manifestazioni cliniche cutanee di allergie al cibo sono state riportate come prurito focale, multifocale o generalizzato, otiti, seborrea, piodermite superficiale e anche, in alcuni cani, come dermatite atopica. Queste manifestazioni cutanee sono spesso accompagnate da segni clinici gastro-intestinali.

La dermatite atopica, nei cani e nell'uomo, è una diagnosi clinica. Essa può essere esacerbata dall'esposizione ad allergeni, che possono essere ambientali (es. acari o pollini), microbici, o in alcuni cani, di origine alimentare.

Dichiarazione di posizione e opinione a riguardo (position statement). La Task Force internazionale sulla Dermatite Atopica Canina sostiene il concetto che le reazioni cutanee avverse al cibo (allergie alimentari) possono manifestarsi come dermatite atopica in alcuni cani, o, in altre parole, che componenti alimentari possono indurre esacerbazioni di dermatite atopica in cani ipersensibili a questi allergeni.

Implicazioni per la pratica clinica: Le allergie alimentari possono manifestarsi clinicamente, in alcuni cani, come dermatite atopica, ma non ogni cane affetto da un'allergia alimentare la manifesta come dermatite atopica. La dermatite atopica può essere esacerbata da allergeni alimentari, ma non ogni cane con dermatite atopica manifesta esacerbazioni indotte dagli alimenti. Ogni cane con una diagnosi di dermatite atopica non stagionale (es. prurito che dura lungo tutto l'arco dell'anno) dovrebbe essere sottoposto a una o più diete ipoallergeniche con provocazione (es. "diete ad eliminazione") per determinare, e quindi eliminare, ogni allergene alimentare che possa causare una esacerbazione della malattia.

Olivry T, DeBoer DJ, Bensignor E, Prélard P for the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 390-1.

caria, prurito senza lesioni o con lesioni in aree corporee inconsuete (es. i fianchi, il dorso, il perineo, intorno alle labbra).

È di comune accordo che l'uso di test sierologici per IgE allergene-specifiche o test intradermici non può essere utilizzato per la diagnosi iniziale di AD nei cani.^{10,11} Molti cani normali e molti cani atopici presentano reazioni positive ad uno o ad entrambi questi test, quindi riducendone significativamente la specificità. Utilizzare un test sierologico o intradermico come criterio primario di diagnosi di AD porta, di conseguenza, a una diagnosi scorretta. Tuttavia, questi test possono essere utilizzati per le seguenti ragioni: 1) per documentare se la malattia è associata o meno alla presenza di IgE allergene-specifiche (determinando quindi se il cane soffre di AD o di ALD) 2) per instaurare e migliorare le misure destinate ad evitare l'esposizione agli allergeni (es. misure per eliminare gli acari della polvere) e/o 3) per selezionare gli allergeni da includere nelle formulazioni di immunoterapia. Questi interventi verranno discussi in maggior dettaglio in seguito.

Il più importante obiettivo di queste linee guida è quello di migliorare la cura di cani affetti da AD. Le raccomandazioni sono state effettuate da una commissione della Task Force Internazionale sulla AD canina ad uso dei medici veterinari. Questo articolo è diviso in due sezioni distinte: 1) la gestione dell'infiammazione acuta associata a AD, e 2) il trattamento delle lesioni cutanee croniche associate a AD. Alcuni quadri clinici saranno presentati come modello di casi che possono capitare nella pratica quotidiana, e che possono beneficiare degli interventi raccomandati in queste sezioni. Le opzioni terapeutiche sono elencate in un ordine particolare, ma questo non significa che tutte le raccomandazioni siano consigliate o necessarie in quella sequenza specifica. Innanzitutto, i medici veterinari dovrebbero valutare la validità di queste raccomandazioni per i loro pazienti, per i proprietari del cane, e in base alla disponibilità e al costo dei prodotti nel proprio Paese. Inoltre, i medici veterinari devono ricordare che è spesso necessario associare diversi interventi terapeutici al fine di ottenere risultati migliori e soddisfacenti.

Trattamento dell'infiammazione acuta di AD

Caso clinico 1: English bull terrier di tre anni, maschio castrato; ha sofferto di lesioni cutanee pruriginose intermittenti diagnosticate come AD nel corso dei due anni precedenti. La visita avviene al momento di picco della stagione dei pollini delle erbe nei confronti dei quali il paziente ha sviluppato ipersensibilità. I segni clinici hanno ripreso a comparire.

Caso clinico 1a:

Caso clinico 1 (lieve infiammazione acuta): Il cane si presenta con lesioni eritematose (macule) ed edematose delle ascelle (Figura 1); occasionalmente si gratta il muso e lecca i piedi.

B (Infiammazione da moderata a severa): Il cane è affetto da lesioni multifocali con edema, eritema, papule ed escoriazioni delle ascelle, inguine e faccia mediale delle cosce (Figura 2). Apparentemente presenta prurito su tutto il corpo.



Figura 1. Infiammazione acuta localizzata in corso di dermatite atopica. Questo cane manifesta aree di eritema ed edema con escoriazioni localizzate ad entrambe le ascelle (esempio di caso clinico 1a)

Identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori che scatenano l'infiammazione

Identificazione e rimozione delle cause allergiche di infiammazione: Valore di raccomandazione SOR D (casi clinici 1a e 1b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Quando si verifica una esacerbazione dei segni clinici in un cane che precedentemente presentava una malattia in completa o quasi completa remissione, i veterinari devono cercare di identificare ed eliminare, se possibile, la causa di queste recrudescenze. Al momento, le cause di recrudescenza riconosciute includono le pulci, il cibo e gli allergeni ambientali (ad esempio acari della polvere, pollini). In caso di esacerbazione acuta di AD, specialmente in aree dove l'infestazione da pulci è endemica, i veterinari devono prima verificare se le pulci potrebbero avere contribuito all'attuale peggioramento dei segni clinici. In modo simile, i proprietari dovrebbero essere sottoposti a domande riguardanti l'ingestione di componenti alimentari verso cui il cane avesse una riconosciuta ipersensibilità. Infine, la consultazione on-line delle mappe e dei bollettini riguardanti i pollini potrebbe aiutare a documentare se i pollini implicati sono al momento presenti ad alte

concentrazioni nell'aria dell'area geografica locale. Si rimanda il lettore ai paragrafi successivi per ulteriori dettagli sul controllo delle pulci e sulle misure di restrizione alimentari.

Valutazione sull'uso di terapia antimicrobica: SOR D (casi clinici 1a e 1b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Le infezioni cutanee ed auricolari rappresentano frequenti cause di peggioramento acuto in cani affetti da AD. Se le infezioni batteriche o da lieviti vengono identificate tramite un'associazione di segni clinici, citologia e/o culture, le terapie antimicrobiche sono indicate, normalmente utilizzando terapie topiche in combinazione o meno con terapie orali (COE IV). Per il trattamento delle infezioni cutanee, sono di ausilio gli shampì o soluzioni contenenti principi attivi antibatterici (tipo clorexidina, etil lattato, triclosan) e/o antifungini (ad esempio miconazolo e chetoconazolo). A causa dell'effetto disidratante e irritante, le formulazioni contenenti benzoino perossido non sono raccomandate in cani con AD se non seguiti da balsami o lozioni idratanti (COE IV). Se le lesioni cutanee batteriche o fungine sono localizzate, si possono utilizzare unguenti, pomate, creme, gel o salviette contenenti antisettici (ad esempio clorexidina), antibiotici (ad esempio mupirocina, acido fusidico, clindamicina, o altri) o farmaci antifungini (ad esempio miconazolo, clotrimazolo, ketoconazolo, terbinafina) (COE IV). Bisognerebbe consigliare ai proprietari dei pazienti affetti di monitorare i segni clinici al fine di identificare qualsiasi peggioramento del prurito e delle lesioni cutanee a seguito dell'applicazione delle formulazioni antisettiche; se ciò capitasse si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di effettuare una cultura batterica con antibiogramma e/o di scegliere un prodotto alternativo. Se le lesioni da infezioni sono diffuse o gravi, sarà necessario ricorrere all'uso di antibiotici o farmaci antifungini sistemici (COE IV). I veterinari dovrebbero riferirsi alle migliori raccomandazioni di buona pratica veterinaria per l'utilizzo di terapie antimicrobiche orali, nei rispettivi Paesi (vedi 'opzioni terapeutiche per AD cronica del cane' qui di



Figura 2. Infiammazione acuta da multifocale a generalizzata in corso di dermatite atopica. Questo cane presenta una manifestazione acuta dei segni clinici di AD. Si possono osservare eritema, edema, escoriazioni e papule localizzate ad ascelle (b, c), sterno (b), regioni inguinali (a, b, d) e faccia mediale delle cosce (esempio di caso clinico 1b).

seguito, per ulteriori raccomandazioni sull'uso responsabile di antibiotici topici e sistemici).

Miglioramento dell'igiene e della cura della cute e del mantello

Bagni con uno shampoo non irritante: SOR B (casi clinici 1a e 1b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Un piccolo studio controllato randomizzato in doppio cieco (RCT) ha dimostrato che un bagno settimanale con uno shampoo contenente lipidi, zuccheri complessi, antisettici (Allermyl, Virbac, Carros, France) e un tempo di posa di 10 minuti ha comportato una riduzione dei livelli di prurito del 50% entro 24 ore nel 25% dei cani trattati (COE Ib).¹² Quando questo shampoo è stato utilizzato in una vasca da idromassaggio (tipo Whirlpool), l'effetto anti prurito è stato più pronunciato. Di particolare interesse è notare come l'uso della vasca Whirlpool, senza lo shampoo, ha avuto un effetto antiprurito simile in uno dei cinque cani trattati.¹²

Al momento non c'è evidenza che l'utilizzo di altri shampù o balsami contenenti ingredienti tipo avena, pramoxine, antistaminici, lipidi o glucocorticoidi porti ad alcun beneficio (COE IV). Nell'insieme, questi risultati suggeriscono che il beneficio del bagno potrebbe essere legato primariamente all'azione di lavaggio del cane.

Riduzione del prurito e delle lesioni cutanee con interventi farmacologici

Terapia a breve termine con glucocorticoidi ad uso topico: SOR A (casi clinici 1a e 1b)

Ragioni per questa raccomandazione. Tre RCTs¹³⁻¹⁵ e un review¹⁶ sistematico offrono prova di grande efficacia degli spray glucocorticoidi a media potenza (come ad es. una soluzione al 0.015% di triamcinolone [Genesis spray, Virbac, Ft Worth, TX, USA]; idrocortisone aceponato al 0.0584% [Cortavance spray, Virbac, Carros, France]) per la riduzione delle lesioni cutanee e del prurito nella AD canina (COE Ia). Questo intervento è particolarmente adatto per lesioni cutanee localizzate¹⁴ e per cicli di breve durata (COE Ib). I medici veterinari devono modificare la frequenza e la durata delle applicazioni in base alla gravità dei segni clinici (COE Ib).¹⁵ In assenza di disponibilità delle formulazioni descritte precedentemente, altre formulazioni a base di glucocorticoidi topici sono probabilmente di beneficio, ma l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci variano a seconda del tipo di glucocorticoide e di veicolo utilizzati (COE IV). I medici veterinari dovrebbero tenere presente che l'utilizzo di queste terapie è accettabile esclusivamente per un periodo di tempo limitato; nell'utilizzo a lungo termine, infatti, è più probabile che si manifesteranno alcuni effetti collaterali. Questi includono assottigliamento della pelle con o senza lacerazioni, formazione di comedoni e cisti follicolari superficiali (milia).^{17,18}

Ciclo di breve durata di Glucocorticoidi orali : SOR A (caso clinico 1b)

Ragioni per questa raccomandazione. Se i segni clinici sono troppo gravi o estesi per essere controllati con

formulazioni ad uso topico, si rende necessario l'uso di glucocorticoidi orali. Un review sistematico di RCT disponibili in letteratura suggerisce che i glucocorticoidi orali (prednisone, prednisolone o metilprednisolone) sono efficaci se somministrati a 0.5 mg/kg una o due volte al giorno i fino a remissione dei segni clinici (COE Ia).¹⁶ Se i segni clinici sono molto gravi o non migliorano rapidamente, in alcuni cani potrebbe essere necessario utilizzare cicli di durata più prolungata, alle dosi e alla frequenza più basse in grado di mantenere i segni clinici sotto controllo.

L'utilizzo di glucocorticoidi orali è solitamente controindicato nel caso di concomitanti infezioni batteriche cutanee (piodermiti) superficiali o profonde (COE IV). Gli effetti collaterali dei glucocorticoidi sono di solito proporzionali alla potenza dei farmaci, al dosaggio, e alla durata della somministrazione.

Il trattamento di infiammazioni acute di AD canina con glucocorticoidi iniettabili a effetto deposito non è raccomandato (SOR D). Poiché la maggior parte dei cani con AD ha lesioni che rispondono ai glucocorticoidi orali, la mancanza di una rapida risposta clinica a questa categoria di farmaci dovrebbe suggerire al medico veterinario di considerare diagnosi alternative o la presenza di complicazioni secondarie (per esempio, infezioni cutanee, ectoparassitosi, o altre allergie).

Interventi con probabilmente nessuna efficacia o efficacia ridotta per il trattamento di fasi acute di AD canina

Antistaminici. A causa della loro modalità d'azione, risulta improbabile che gli antagonisti o gli agonisti inversi dei recettori H-1 dell'istamina (es. i comuni antistaminici 'antiallergici' come l'idrossizina, la difenidramina e la clorfeniramina) siano efficaci (relazione causa-effetto) nel trattamento delle fasi acute di AD canina.

Infatti, questi farmaci non hanno il tempo di bloccare i recettori H1 prima che questi vengano occupati dall'istamina rilasciata nelle reazioni allergiche immediate. Quando presi in esame come gruppo farmacologico, non si riscontra evidenza sufficiente per confermare l'efficacia degli antistaminici di H1 per il trattamento dei cani affetti da AD acuta (COE Ia).¹⁶ Non è stato determinato se gli antistaminici possano o meno risultare efficaci in cani con lesioni lievi o nella prevenzione di ricadute.

Supplemento con Acidi Grassi Essenziali. Poiché il loro meccanismo d'azione richiede la loro incorporazione nel contesto delle membrane cellulari, fenomeno che necessita di diverse settimane di terapia, risulta improbabile che gli Acidi Grassi Essenziali (EFA) abbiano alcuna efficacia nelle fasi acute di AD nel cane (COE Ia).¹⁶

Tacrolimus e Ciclosporina. Nonostante sia stato dimostrato che l'applicazione due volte al giorno dell'unguento contenente tacrolimus allo 0.1% (Protopic, Astellas Pharma, Tokyo, Japan) sia risultato efficace nella riduzione delle lesioni cutanee e del prurito nei cani affetti da AD localizzata (COE Ib)¹⁹, il lento effetto iniziale e la lieve irritazione osservata dopo l'applicazione rende questo intervento poco adatto a trattare le fasi acute di AD. Come

discusso con maggiori dettagli nella sezione successiva, a causa del suo ritardo nell'effetto terapeutico, è improbabile che la ciclosporina offra alcun beneficio nel trattamento delle fasi acute della AD canina.

Opzioni terapeutiche per la AD Cronica Canina

Caso Clinico 2: Un cane West Highland white terrier di sei anni maschio castrato affetto da lesioni cutanee atopiche e prurito dall'età di 18 mesi. Le lesioni sono persistenti, non stagionali e consistono in eritema, lichenificazione, iperpigmentazione e alopecia auto-indotta.

Caso clinico 2a (AD cronica localizzata): le lesioni sono confinate ai piedi anteriori (Figura 3), ed il paziente morde queste aree spesso.

Caso clinico 2b (AD generalizzata, da moderata a grave): le lesioni sono presenti sul muso (perioculari, periorali, parte concava del padiglione auricolare), sul collo ventralmente, sulle ascelle, i fianchi, l'addome e i piedi (Figura 4). Il paziente si gratta queste regioni quasi costantemente.

Identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori che causano l'infiammazione

Effettuare un prova alimentare con dieta ipoallergenica in cani affetti da AD non stagionale SOR D (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per questa raccomandazione. Gli allergeni alimentari possono causare esacerbazione dei segni clinici di AD in cani ipersensibili a questi allergeni. Questi pazien-

ti e probabile che manifestano segni clinici cronici, ricorrenti e durante tutto l'anno.

Come risultato, una o più diete ipoallergeniche (es. diete ad eliminazione) devono essere effettuate in tutti i cani con AD non stagionale per determinare se gli allergeni alimentari contribuiscono alla comparsa dei segni clinici in questi pazienti (COE IV).⁹ Prima di utilizzare farmaci antinfiammatori o antiprurito a lungo termine, i medici veterinari devono ricordare che è improbabile che questa terapia risulti efficace se un cane ipersensibile a ingredienti della dieta ingerisce regolarmente gli allergeni responsabili. Anche se un tentativo con dieta ipoallergenica era già stato effettuato nel paziente, potrebbe essere necessario ripetere questo test nel caso di riacutizzazioni della malattia, specialmente se la terapia antinfiammatoria non ha o ha perso progressivamente efficacia. I cani atopici, infatti, spesso acquisiscono nuove ipersensibilità, e lo sviluppo di una nuova allergia alimentare potrebbe essere la causa di esacerbazione della AD.

In genere, le prove alimentari dovrebbero essere continuate per un periodo che varia da sei a dieci settimane utilizzando diete commerciali o diete casalinghe contenenti un numero ridotto di ingredienti idrolizzati o sconosciuti al paziente (COE III). Tuttavia, in questo momento non è disponibile una chiara evidenza che indichi che si ottiene un beneficio maggiore dall'uso delle diete idrolizzate rispetto all'uso delle diete commerciali non idrolizzate²⁰, o dall'uso delle diete casalinghe rispetto all'uso di quelle commerciali. In teoria, la ragione principale per effettuare prove alimentari utilizzando diete casalinghe è perchè si sospetta una ipersensibilità ad un componente minore contenuto nelle diete commerciali (un additivo, un colorante, un conservante, etc.). Tuttavia, deve essere sottolineato che l'ipersensibilità cutanea ad additivi non è ancora stata descritta nei cani.

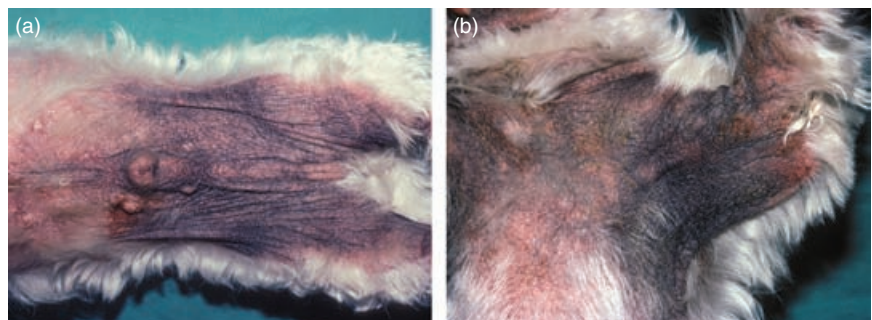
Messa in atto di un regime di controllo delle pulci efficace: SOR D (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per questa raccomandazione. È stato dimostrato che lo stato atopico predispone i cani allo sviluppo di antigeni contenuti nella saliva delle pulci se esposti ripetutamente al morso di pulci (COE IV).²¹ Di conseguenza, in aree in cui l'infestazione da pulci è endemica, i cani affetti da AD dovrebbero essere trattati con adulticidi durante tutto l'anno, così come il loro ambiente di vita con misure ambientali adatte. I medici veterinari dovrebbero fare riferimento ai protocolli standard per il controllo delle pulci nei rispettivi paesi e aree geografiche. I medici veterinari



Figura 3. Dermatite atopica localizzata cronica. Si può osservare alopecia auto-indotta, edema, eritema, escoriazioni ed aumentata essudazione del metacarpo e faccia dorsale delle dita (esempio di caso clinico 2a). Per gentile concessione della Dr. Candace Sousa.

Figura 4. Dermatite atopica generalizzata cronica. Questo cane presenta lesioni croniche gravi che consistono in alopecia auto-indotta, eritema, lichenificazione, iperpigmentazione e formazione di scaglie su addome, faccia mediale delle cosce, inguine (a), collo ventrale, ascelle, sterno (b) (esempio di caso clinico 2b).



dovrebbero anche tenere presente che l'efficacia di prodotti topici per il controllo delle pulci è spesso ridotta dall'uso frequente di shampoo. Si raccomanda una selezione attenta, e se necessario, una più frequente applicazione di un adulticida in caso di ripetuti bagni. L'utilizzo di adulticidi orali è una alternativa risolutiva per questo problema.

Esecuzione del test intradermico allergene specifico e/o dei test sierologici per identificare possibili allergeni ambientali quali fattori infiammatori SOR C (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. È stato dimostrato che l'esposizione agli allergeni ambientali, quali gli acari della polvere, causano esacerbazione dei segni clinici di AD in cani ipersensibili a questi allergeni (COE IIb).²²⁻²⁴ La funzione dei test intradermici allergeni specifici (IDT) e/o dei test sierologici alla ricerca di IgE è quella di identificare gli allergeni ambientali responsabili di AD nei pazienti colpiti (COE III).^{10,11} Inoltre questi test sono utili per differenziare AD rispetto a ADL, una malattia con segni clinici identici ma in cui non è possibile determinare l'ipersensibilità nei confronti degli aeroallergeni.² In ultimo, l'identificazione degli allergeni coinvolti è indispensabile per la formulazione dell'immunoterapia allergene-specifica (ASIT, vedi in seguito). Deve essere tuttavia ricordato che reazioni positive nei confronti di allergeni ambientali sono anche comuni in cani senza segni di AD (COE III). Di conseguenza, questi test non possono essere utilizzati per differenziare cani con AD rispetto a cani normali. È importante sottolineare che non vi è evidenza che i test sierologici e intradermici utilizzati per determinare ipersensibilità verso allergeni ambientali predicano in modo affidabile i risultati di prove alimentari di eliminazione o provocazione in cani affetti da reazioni avverse al cibo (COE III). Di conseguenza, questi test non possono essere raccomandati per valutare o escludere la presenza di ipersensibilità alimentare in cani affetti da AD indotta da cibo (SOR C).

Messa in atto di misure per il controllo degli acari della polvere: SOR C (casi clinici 2a e 2b).

Ragioni per queste raccomandazioni. Le glicoproteine dell'acaro della polvere *Dermatophagoides* rappresentano, a livello mondiale, i più comuni allergeni in cani affetti da AD (COE III).²⁵ Ridurre la carica degli acari e dei loro allergeni nell'ambiente di vita di un paziente affetto da ipersensibilità ad acari sarebbe molto utile, sebbene in pratica sia un'operazione molto difficile.²⁶

Questo problema è confermato anche dal dibattito in merito all'efficacia delle misure di controllo degli acari della polvere nella gestione dei pazienti umani affetti da asma o AD causati dagli acari (COE Ia).²⁷⁻²⁹

È stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di allergeni degli acari raccolti dai tappeti e dai salotti delle case abitate da cani atopici in cui, nel corso dell'anno precedente, era stato effettuato un controllo ambientale delle pulci (COE IIb).³⁰ Uno studio privo di controllo ha riportato efficacia nel controllo degli acari della polvere da parte di spray acaricidi contenenti benzoin-benzoato (Acarosan Spray, Bissell, Grand Rapids, MI)

con conseguente riduzione dei segni clinici di AD in cani atopici ipersensibili agli acari (COE IIb).³¹ Altri prodotti (spray, polveri e shampoo per i tappeti, prodotti da applicare sugli animali, etc.) contenenti ingredienti diversi dal benzoin-benzoato sono al momento presenti sul mercato in alcuni Paesi con l'indicazione di ridurre i livelli di allergeni nella casa, o persino sul cane. Tuttavia, al momento non vi è evidenza sufficiente che suggerisca che questi prodotti inducano alcun beneficio clinico in cani affetti da AD.

Per riassumere: misure di controllo degli acari della polvere teoricamente dovrebbero essere efficaci per pazienti allergici agli acari. Tuttavia, anche quando è stato dimostrato che prodotti specifici riducono l'allergene dell'acaro della polvere, questo potrebbe non necessariamente portare ad un miglioramento dei segni clinici in individui ipersensibili. Nonostante questo, se si volessero instaurare misure per ridurre l'esposizione agli acari, questo intervento dovrebbe essere destinato ai cani sensibili esclusivamente agli acari della polvere (e a nessun altro allergene), e si dovrebbe utilizzare una associazione di misure che includa acaricidi, coprimaterassi impermeabili per animali, frequenti e accurati lavaggi dell'ambiente e utilizzo dell'aspirapolvere. È probabile che un beneficio, se presente, richieda diversi mesi per manifestarsi a causa della lunga persistenza di allergeni degli acari nell'ambiente. Ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia clinica delle strategie di riduzione degli allergeni degli acari in cani atopici.

Valutazione dell'utilizzo di terapie antimicrobiche: SOR D (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. La cute e le orecchie dei cani affetti da AD sono frequentemente infette o colonizzate da *Stafilococchi* e da *Malassezia*. Si sospetta che questi microrganismi possano contribuire alla manifestazione dei segni clinici in alcuni pazienti (COE IV).³² L'esame citologico di cute e orecchie è utile nel determinare la presenza di lieviti e batteri nelle aree lesionali (COE III). La scelta di intraprendere una terapia antimicrobica non è basata solo sul numero dei microrganismi repertati, poiché altri fattori, quali la virulenza microbica e la risposta immunitaria dell'ospite probabilmente svolgono un ruolo importante nella comparsa dei segni clinici. Per esempio, persino un numero basso di organismi può indurre la formazione di lesioni se questi microrganismi sono patogeni, producono superantigeni o tossine, e/o il cane è ipersensibile agli allergeni microbici. In contrasto, un 'elevato' numero di organismi può non causare nessun problema se questi sono di specie o colonie non-patogene o non virulente, e/o se il cane ha sviluppato una risposta immunitaria protettiva nei confronti di questi microrganismi. Di conseguenza, il risultato della citologia dovrebbe limitarsi a riportare esclusivamente 'presenza' o 'assenza' di batteri o lieviti.

Vi è una buona evidenza che suggerisce che alcuni cani sviluppino una ipersensibilità mediata da IgE verso *Malassezia*³³⁻³⁶ o *Stafilococchi*³⁷ (COE LB), ma il significato clinico di questo fenomeno rimane sconosciuto. Diversi dermatologi effettuano test intradermici con estratti di *Malassezia* o indagano la presenza di IgE sieriche per ques-

to lievito nel tentativo di documentare una ipersensibilità a *Malassezia*. Nonostante occasionalmente si osservino reazioni positive, il significato clinico di questo fenomeno non è al momento conosciuto. Al momento non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'inclusione di questo allergene in protocolli di immunoterapia (SOR D).

Poiché il ruolo di batteri *Stafilococchi* e lieviti *Malassezia* nella formazione delle lesioni di AD è verosimilmente non solo legato alla loro capacità di indurre infezioni superficiali classiche (es. follicolite batterica o piodermiti diffuse) si suggerisce ai medici veterinari di valutare la presenza e il significato eziopatogenetico di tali microrganismi di superficie attraverso un approccio diagnostico suddiviso in cinque fasi: 1) identificare lesioni cutanee indicative di colonizzazione microbica (es. eritema, edema, scaglie, seborrea oleosa) in aree cutanee particolari, incluse le orecchie, 2) documentare la presenza di batteri/lieviti in queste aree lesionali 3) instaurare terapie antibatteriche/antifungine specifiche (vedi le sezioni seguenti) 4) al termine della terapia, utilizzando la citologia, osservare la scomparsa degli organismi dalle regioni precedentemente positive e 5) documentare la riduzione/scomparsa delle lesioni cutanee nelle aree precedentemente colpite a seguito degli interventi antimicrobici (COE IV).

Tuttavia, la prescrizione sistematica di farmaci antibiotici e antifungini ad ogni cane con AD non è raccomandata, poiché l'utilizzo di farmaci antimicrobici non necessari probabilmente aumenterebbe la prevalenza di microrganismi farmaco-resistenti (SOR D).

A causa di questo problema, l'uso di terapie antimicrobiche sistemiche e topiche intermittenti (es. terapia pulsata) dovrebbe essere una eccezione presa in considerazione solo in casi di infezioni ricorrenti che non possono essere controllate in nessun altro modo (SOR D).

Ricerca del significato di altri fattori scatenanti l'infiammazione: SOR D

Ragioni per queste raccomandazioni. In pazienti umani affetti da AD, fattori ambientali (es. bassa umidità, vestiario, detergenti) e fattori psicologici (es. stress) sono stati identificati come capaci di contribuire alla gravità dei segni clinici di AD. Al momento, non c'è una evidenza sufficiente per suggerire di investigare il ruolo di questi fattori come causa di infiammazione nella AD del cane (COE IV). Nonostante questo, si dovrebbe incoraggiare i proprietari più attenti ad identificare qualsiasi potenziale fattore esacerbante la malattia nei loro animali.

Miglioramento dell'igiene e della cura della cute e del mantello

Bagni con shampoo non-irritanti: SOR D (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. È probabile che bagni settimanali con uno shampoo delicato, non-irritante in acqua tiepida siano di beneficio per un effetto diretto di sollievo della cute, per la rimozione fisica di allergeni e microrganismi dalla superficie della cute e per un aumento della idratazione cutanea. Al momento, non c'è eviden-

za che suggerisca la superiorità di uno shampoo o di un protocollo particolari per ottenere gli obiettivi sopra descritti (COE IV). Se la cute è seborroica e sono presenti scaglie, sono indicati gli shampoo antiseborroici (SOR D). Se si pensa che le infezioni contribuiscano ai segni clinici, si dovrebbe optare per shampis antisettici (vedi sopra) (SOR D). Poiché shampis frequenti potrebbero seccare ed irritare la pelle, specialmente con prodotti antiseborroici e antimicrobici, si dovrebbe invitare i proprietari a segnalare qualsiasi riacutizzazione successiva ai bagni al fine di sostituire lo shampis utilizzato con uno diverso. In alcuni casi, prodotti reidratanti possono diminuire l'eventuale secchezza cutanea successiva all'uso dei bagni (COE IV).

Integrazione alimentare con acidi grassi essenziali (EFA): SOR B (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. In cani normali, l'integrazione alimentare con acidi grassi essenziali, o l'uso di diete ricche di EFA (specialmente omega-6 EFA acido linoleico) solitamente esita in un miglioramento della qualità e della lucentezza del mantello, oltre che in una riduzione della perdita di acqua transepidermica (COE IIb).³⁸ Due RCT che hanno testato l'effetto di diete ricche di EFA in cani affetti da AD hanno riportato un miglioramento della qualità del mantello utilizzando Comega D Eicosa (Leo Animal Health, Ballerup, Danimarca; rinominato Specific Skin & Joint Support, Dechra Veterinary Products, Oslo, Norvegia)³⁹, e Hill's Prescription Diet Canine d/d Salmone & Riso (Hill's Pet Nutrition, Hamburg, Germania) (COE Ib).⁴⁰ Tuttavia, non tutte le diete ricche in EFA sembrano indurre un simile effetto di miglioramento del mantello.⁴⁰

Al momento, non vi è evidenza che spinga a raccomandare alcuna particolare associazione, dose, rapporto o formulazione di EFA (incluse diete arricchite) al fine di migliorare la qualità della pelle e del mantello in cani con AD (COE Ia).¹⁶ In generale, diete ricche in EFA offrono una quantità maggiore di EFA rispetto alla somministrazione sotto forma di supplementi orali.^{41,42} Il beneficio di EFA, se presente, non è stato osservato prima di due mesi di utilizzo.^{16,43} Infine, il grado limitato di miglioramento dei segni clinici rende improbabile che l'integrazione alimentare con EFA o l'uso di diete ricche in EFA siano adatti come monoterapia nella AD canina (COE Ia).

Formulazioni lipidiche topiche

Al momento, vi è insufficiente evidenza che incoraggi l'uso di formulazioni topiche contenenti EFA, oli essenziali o miscele di complessi di lipidi per il miglioramento della qualità del mantello, della funzione di barriera o di qualsiasi altro beneficio rilevante a livello clinico in cani affetti da AD (COE IV). Tuttavia, gli autori rendono noto che alcuni prodotti topici a base lipidica contenenti emollienti appaiono efficaci in AD umana, e che diversi di questi prodotti sono in fase di sviluppo e valutazione in campo veterinario. In particolare recentemente è stato dimostrato che una miscela di un complesso di lipidi è in grado di correggere le anomalie ultrastrutturali pre-esistenti dei lipidi in un numero ridotto di cani con AD.⁴⁴ Raccomandazioni per l'uso di queste o altre formulazioni lipidiche topiche in cani con AD saranno disponibili solo

dopo la realizzazione di studi clinici di alta qualità che ne dimostrino il rapporto beneficio/prezzo e l'efficacia a livello clinico (SOR D).

Altri supplementi nutrizionali

È stato dimostrato che diversi integratori nutrizionali (es. pantotenato, colina, nicotinamide, istidina e inositolo) aumentano la produzione in vitro di lipidi cutanei appartenenti alla famiglia delle ceramidi e riducono la perdita trans epidermica di acqua *in vivo* in cani normali (COE LB).⁴⁵ Ulteriori studi sono necessari per confermare il beneficio clinico delle diete contenenti questi supplementi in cani con AD.

Riduzione del prurito e delle lesioni cliniche con agenti farmacologici

Terapia con glucocorticoidi topici o tacrolimus: SOR A (caso clinico 2a)

Ragioni per queste raccomandazioni. Una recente valutazione sistematica dei RCT ha confermato l'efficacia dei glucocorticoidi topici per il trattamento della AD nel cane (vedi sopra) (COE Ia).²⁰ Vi è evidenza di livello-RTC che suggerisce l'elevata efficacia di uno spray contenente triamcinolone alla concentrazione di 0.015% (Genesis, Virbac, Ft Worth, TX, USA) e di uno spray contenente idrocortisone aceponato alla concentrazione di 0.0584% (Cortavance, Virbac, Carros, France) utilizzato inizialmente una volta (Cortavance) o due volte (Genesis) al giorno, e poi a scalare (COE Ib).^{13,15} I medici veterinari sono incoraggiati ad adattare la frequenza e la durata delle applicazioni di glucocorticoidi topici in base alla gravità dei segni clinici (COE Ib).¹⁵ Queste formulazioni sono più adatte a lesioni focali (es. piedi)¹⁴ o multifocali e per una durata relativamente breve (es. al di sotto di due mesi). Nonostante siano ampiamente non testate in cani affetti da AD, altre formulazioni di glucocorticoidi topici probabilmente offrono benefici clinici; la loro efficacia e gli effetti collaterali solitamente dipendono dal tipo di formulazione, dalla potenza e dalla durata dell'applicazione (COE IV).

I più frequenti ed i più importanti effetti collaterali in seguito a prolungate applicazioni di un potente glucocorticoide topico su una stessa area sono assottigliamento della cute (atrofia cutanea), formazioni di comedoni e cisti follicolari superficiali.^{17,18}

Nonostante il rischio di atrofia cutanea appaia ridotto con i nuovi glucocorticoidi diesteri tipo l'idrocortisone aceponato (Cortavance spray, Virbac, Carros, France), come dimostrato in un RCT della durata di 70 giorni¹⁵, studi sperimentali con questa formulazione hanno dimostrato che questo effetto collaterale può manifestarsi⁴⁶ o meno⁴⁷. Tuttavia, a causa di questo effetto atrofizzante, i glucocorticoidi topici possono essere indicati temporaneamente per indurre un assottigliamento di lesioni croniche lichenificate.

Come alternativa ai glucocorticoidi topici, è stato dimostrato che il tacrolimus allo 0.1% in pomata (Protopic, Astellas Pharma, Tokyo, Japan) è efficace, soprattutto in cani con AD localizzata (COE Ib).^{19,48} L'efficacia della pomata a base di tacrolimus appare più elevata quando è utilizzata due volte al giorno per una settimana e poi a scalare in base alla necessità. Come per le persone affette

da AD, l'applicazione di tacrolimus potrebbe essere associata ad una lieve irritazione.¹⁹ Come descritto in una sezione precedente, l'efficacia clinica della pomata di tacrolimus si osserva dopo un tempo relativamente lungo di applicazione, il che suggerisce che questa formulazione non è adatta al trattamento di infiammazioni acute di AD canina.

Terapie con glucocorticoidi orali o ciclosporina: SOR A (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Revisioni sistematiche di studi clinici hanno stabilito l'efficacia dei glucocorticoidi orali¹⁶ e della ciclosporina^{16,49} per il trattamento della AD nei cani (COE Ia). Queste terapie orali sono particolarmente adatte nei cani con AD generalizzata, e quando altri fattori infiammatori siano stati identificati ed eliminati (COE IV). L'inizio dell'efficacia clinica si manifesta più rapidamente con i glucocorticoidi che con la ciclosporina (COE Ia).

Come discusso precedentemente, i glucocorticoidi orali (es. prednisone, prednisolone, metilprednisolone) dovrebbero essere iniziati ad una dose approssimativa di 0.5 mg/kg una o due volte al giorno, e poi ridotti, in base ai segni clinici, fino alla dose e frequenza minima (es. da due volte al giorno ad una volta al giorno, e poi a giorni alterni) necessarie a mantenere una buona qualità della vita e il controllo dei segni clinici con minimi effetti collaterali (COE Ia).¹⁶ Gli effetti collaterali dei glucocorticoidi orali (es. poliuria, polidipsia, polifagia, predisposizione a infezioni del tratto urinario) sono comuni e normalmente proporzionali alla dose e alla durata della somministrazione (COE Ia).¹⁶ I medici veterinari dovrebbero essere coscienti del fatto che l'utilizzo prolungato di glucocorticoidi può anche causare la comparsa di calcinosi cutis e talvolta può predisporre allo sviluppo di demodicosi. L'infiammazione associata a queste condizioni può portare i proprietari a credere erroneamente che i segni di allergia si siano riacutizzati, portandoli di conseguenza ad aumentare inappropriatamente la frequenza dell'utilizzo di glucocorticoidi topici o orali. Al momento, a causa del rischio di effetti collaterali, l'uso di glucocorticoidi iniettabili ad effetto deposito non è raccomandato salvo in caso sia impossibile trattare il paziente per via orale (SOR D).

Nel tentativo di ridurre la dose dei glucocorticoidi orali necessari al controllo dei segni clinici di AD, i medici veterinari sono incoraggiati a testare la somministrazione simultanea di farmaci aggiuntivi o di supplementi che possano permettere di utilizzare dosi minori di glucocorticoidi.

Ad esempio, uno studio con crossover precoce ha riportato che la combinazione dell'antistaminico trimeprazine e di prednisolone (Vanectyl-P (Temaril-P), Pfizer Animal Health, Kirkland, Canada) ha una maggior efficacia antiprurito rispetto al trimeprazine o al prednisolone somministrati singolarmente (COE IIa).⁵⁰ Si deve stabilire se un simile effetto di riduzione della dose di glucocorticoidi potrebbe osservarsi con altri antistaminici.

In modo simile, un RCT ha dimostrato che la somministrazione giornaliera di uno specifico acido grasso essenziale (Viacutan Plus, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) permette di ridurre la dose di prednisolone

necessaria per il controllo del prurito in cani con AD (COE Ib).⁵¹ La riduzione statisticamente significativa della dose di prednisolone è stata raggiunta dopo approssimativamente due mesi. Non è stato dimostrato se sia possibile osservare un simile effetto di riduzione della dose dei glucocorticoidi con altri supplementi di acidi grassi essenziali o con diete arricchite.

Infine, un RCT ha dimostrato che supplementi di erbe cinesi (Phytopyca, Intervet-Schering Plough Animal Health, Milton Keynes, UK) permettono una riduzione statisticamente significativa della dose di metilprednisolone necessaria al trattamento di cani con AD da moderata a grave (COE 1b).⁵²

La ciclosporina modificata (Atopica, Novartis Animal Health, Basel, Switzerland) dovrebbe essere iniziata ad una dose di 5 mg/kg una volta al giorno e continuata a questo dosaggio sino a che si sia ottenuta una riduzione del 50% o altrettanto soddisfacente della gravità dei segni clinici (COE Ia). Raggiunto questo miglioramento, la dose dovrebbe essere ridotta o allungando gli intervalli di somministrazione (es. passando da una volta al giorno ad una volta ogni due giorni) o riducendo la dose giornaliera del 50%. A seguito di una ulteriore riduzione dei segni clinici, approssimativamente al di sopra del 75%, la somministrazione potrebbe essere ridotta a due volte alla settimana, o ad una riduzione del 75% della dose quotidiana giornaliera iniziale (COE Ia).^{16,49} Anche altri protocolli di riduzione della dose potrebbero essere efficaci, ma non sono stati testati adeguatamente.

Normalmente ci si aspetta di osservare un iniziale beneficio clinico non prima di quattro o sei settimane dall'inizio della somministrazione di ciclosporina. Di conseguenza, per almeno un mese dopo aver iniziato la terapia la risposta a questo farmaco non dovrebbe essere valutata e non dovrebbero essere effettuati cambiamenti del dosaggio. Per aumentare la velocità del miglioramento dei segni clinici, potrebbe essere utile la somministrazione di un ciclo breve di glucocorticoidi orali – come descritto sopra – durante le prime due settimane di somministrazione di ciclosporina (SOR D). Effetti collaterali minori (es. vomito e diarrea) sono comuni dopo aver iniziato la terapia con ciclosporina; nella maggior parte dei casi questi effetti migliorano spontaneamente dopo qualche tempo (COE Ia).^{16,49} La somministrazione concomitante a lungo termine di ciclosporina orale e di glucocorticoidi – particolarmente a dosi elevate di uno o di entrambi i farmaci – dovrebbe essere monitorata attentamente, poiché una immunosoppressione potente combinata può risultare in un alto rischio di sviluppo di infezioni opportunistiche della cute o di altri organi, potenzialmente gravi.

Terapia con interferone sottocutaneo: SOR A (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Due RCTs forniscono evidenza sulla efficacia di gamma-interferone ricombinante canino (Interdog, Toray Industries, Tokyo, Japan) per trattare cani con AD in Giappone (COE Ib).^{53,54}

Dosaggi efficaci suggeriti sono da 5,000 a 10,000 unità/kg, per via sottocutanea, tre volte alla settimana per quattro settimane, e poi una volta alla settimana. Gli effetti collaterali sembrano essere minimi.^{53,54} Due studi,

incluso un RCT, suggeriscono che iniezioni sottocutanee di interferone omega felino (Virbagen Omega, Virbac, Carros, France) possono avere una certa efficacia clinica nel trattare cani con AD (COE Ib).^{55,56} Le dosi suggerite, da uno a cinque milioni di unità tre volte alla settimana per quattro settimane e poi una volta al mese sembrano essere tollerate senza effetti collaterali. Non si conosce se ripetute iniezioni di interferone omega felino ricombinante nel cane inducano una risposta immunitaria contro questa proteina eterologa, con conseguente riduzione di efficacia di questo farmaco biologico. Ulteriori raccomandazioni per questo intervento farmacologico devono attendere l'esecuzione di studi clinici più ampi e più lunghi.

Interventi terapeutici per il trattamento della AD cronica canina con efficacia minima o nulla

Quando analizzati come gruppo di farmaci, e non singolarmente, è improbabile che la prima (es. quelli con effetti sedativi) e la seconda (es. quelli con effetti sedativi ridotti) generazione di agonisti inversi dei recettori dell'istamina H1 ad uso orale siano clinicamente efficaci in cani con lesioni cutanee croniche (COE Ia).¹⁶

Questa efficacia ridotta degli antistaminici H1 potrebbe essere dovuta alla scarsa importanza che l'istamina e/o i recettori H1 giocano nell'alimentare le lesioni cutanee croniche della AD canina.

In alternativa, una mancanza di efficacia clinica può essere dovuta a dosaggi inappropriati, frequenza di somministrazione o tipo di antistaminico utilizzato. Per esempio, la clemastina è un antistaminico H1 che è stato utilizzato per quasi due decenni, tuttavia è stato dimostrato recentemente che non è biodisponibile e perde di effetto dopo l'utilizzo per via orale nel cane (COE Ib).⁵⁷ In assenza di studi clinici convincenti, se i veterinari desiderano usare antistaminici H1, dovrebbero limitare la loro prescrizione a quei farmaci capaci di inibire la formazione di reazioni alle iniezioni intradermiche di istamina nei cani. Al momento, antistaminici con un effetto dimostrato di questo genere sono l'idrossizina (2 mg/kg due volte al giorno, COE Ib)⁵⁸ e la cetirizina 0.5-1.0 mg/kg una volta al giorno (COE Ib).⁵⁹ Gli antistaminici dovrebbero essere somministrati come farmaci a scopo preventivo, e questo significa ogni singolo giorno alla dose raccomandata, per mantenere i recettori H1 in uno stato inattivo prima che l'istamina sia rilasciata durante reazioni allergiche immediate (SOR D). Gli antistaminici di tipo H1 potrebbero essere più adatti in cani con lesioni cutanee lievi, o lievi manifestazioni di prurito (SOR D).

Nonostante gli antistaminici, quando somministrati come unico farmaco, non appaiono efficaci come gruppo, è stato riportato che una combinazione degli antistaminici di tipo H1 idrossizina e clorfeniramina maleata (Histacalmine, Virbac, Carros, France) risulti di beneficio clinico in cani con AD (COE Ib).⁶⁰ Non si sa se altre combinazioni di antistaminici dimostrerebbero una efficacia simile.

Come discusso sopra, vi è buona evidenza che suggerisce che il farmaco antistaminico di tipo H1 trimeprazina (COE Ia) sia potenzialmente utile a ridurre le dosi di glucocorticoidi necessarie per controllare i segni clinici di AD.⁵⁰ Non è stato dimostrato se questo fenomeno si possa osservare con altri tipi di antistaminici di tipo H1. Risultati di studi clinici suggeriscono che alcuni antistaminici di tipo

H1 possono, come effetto collaterale, indurre sedazione nei cani con AD (COE Ia).¹⁶ Questo evento collaterale potrebbe essere responsabile del modesto beneficio osservato per questa classe di farmaci in alcuni cani con AD, e potrebbe essere particolarmente utile in cani con prurito associato a disturbi del sonno.^{61,62} In uno studio, tuttavia, è stato riportato che la difenidramina ha un potenziale di sedazione limitato nei cani (COE IIb).⁶³

Il limitato miglioramento dei segni clinici a seguito del trattamento, come dimostrato in revisioni sistematiche di RCT, suggerisce che è improbabile che integrazioni alimentari con acidi grassi essenziali, diete e integrazioni nutrizionali a base di erbe ricche di acidi grassi essenziali portino ad un significativo miglioramento se somministrati da soli per il sollievo dell'infiammazione e/o prurito (COE Ia).¹⁶ Come discusso precedentemente, gli acidi grassi essenziali potrebbero essere utili nel migliorare la qualità del mantello e migliorare l'idratazione cutanea, ma al momento non è stata dimostrata la valenza di nessuna particolare combinazione di acidi grassi essenziali (EFA), dosaggio, rapporto o formulazione (incluse diete arricchite) per ottenere un miglioramento della barriera cutanea, della qualità del mantello o un effetto anti-allergico (COE Ia). Come riportato in una sezione precedente, è stato dimostrato in studi RCTs ben strutturati che una combinazione di acidi grassi essenziali (Viacutan Plus, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) ed un supplemento a base di erbe Cinesi (Phytocica, Intervet-Schering Plough Animal Health, Milton Keynes, UK) possono essere utili nel ridurre le dosi di steroidi necessarie per controllare i sintomi di AD (COE Ib). Non è stato stabilito se simili effetti si possono ottenere con altri supplementi nutrizionali, e bisogna fare attenzione a non estrapolare questi risultati ad altri prodotti non testati.

È stata in parte dimostrata una efficacia anti-allergica della pentoxifillina orale e del misoprostol (COE Ia).¹⁶ A causa del loro modesto beneficio, costi elevati e potenziali effetti collaterali, probabilmente questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati come prima linea di terapia nel trattare cani con AD (SOR A). Un recente studio clinico ha testato l'efficacia del duplice inibitore della ciclossigenasi e della 5-lipossigenasi tepoxalin (Zubrin, Intervet-Schering-Plough Animal Health, Boxmeer, The Netherlands) in cani con AD (COE Ib).⁶⁴ I miglioramenti molto limitati del prurito e di lesioni cutanee osservate nella maggior parte dei cani durante questo studio suggerisce che questo farmaco probabilmente non offre un grande beneficio nel trattamento dei cani affetti da AD. Inoltre la combinazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo con i glucocorticoidi deve essere evitata a causa del rischio aumentato di indurre ulcere gastriche o duodenali (SOR D).

Un recente review sistematico ha confermato che vi è una qualche evidenza di efficacia molto ridotta o di una completa assenza di efficacia del dextrometorfan o della capsaicina, inibitori del leucotriene, nel trattare cani colpiti da AD (COE Ia).¹⁶ Di conseguenza questi farmaci non dovrebbero essere usati per trattare cani con questa malattia (SOR A). Altri farmaci non sono stati testati sufficientemente per assicurare una raccomandazione appropriata a favore o contro il loro utilizzo per la terapia della AD canina.

Strategie per prevenire la ricorrenza dei segni clinici

Evitare fattori di riacutizzazione: SOR D (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Evitare i fattori di riacutizzazione conosciuti è la strategia migliore per prevenire una ricaduta dei segni clinici in pazienti affetti da AD. Come discusso nelle sezioni precedenti, sarebbe ideale nutrire il cane con una dieta non contenente ingredienti verso i quali è ipersensibile, effettuare un controllo delle pulci efficace, e ridurre l'esposizione agli allergeni ambientali e microbici coinvolti nella malattia, quando e dove sia possibile.

Utilizzo di farmacoterapia preventiva: SOR F (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. Nelle persone affette da AD, le applicazioni intermittenti preventive dei glucocorticoidi e del tacrolimus ad uso topico su aree cutanee affette ripetutamente da lesioni di AD si sono dimostrate di efficacia elevata, buon rapporto efficacia/prezzo e ridotto rischio di effetti collaterali (COE Ib).⁶⁵⁻⁶⁸ Queste applicazioni intermittenti di potenti farmaci antinfiammatori su cute guarita sembra posticipare o prevenire le riacutizzazioni delle lesioni cutanee di AD. Non è stato stabilito se una strategia simile possa essere ugualmente efficace in cani affetti da AD, ma a causa del potenziale beneficio, e rischio e costo ridotti, è importante considerare questi interventi in cani con AD ricorrente di entità moderata o grave.

La somministrazione preventiva di altri farmaci (es. anti-staminici di tipo H1, altri immunomodulatori) o integratori alimentari (es. misture di erbe cinesi, acidi grassi essenziali, etc...) teoricamente potrebbe aiutare a prevenire la ricaduta delle esacerbazioni di AD in un cane i cui segni clinici abbiano precedentemente raggiunto una remissione. L'efficacia e il rapporto beneficio/costo di un concetto di questo genere non sono stati ancora testati nella pratica clinica.

Utilizzo di immunoterapia allergene specifica: SOR A (casi clinici 2a e 2b)

Ragioni per queste raccomandazioni. L'immunoterapia allergene specifica (ASIT) consiste nella somministrazione di quantità gradualmente crescenti di un estratto allergenico in un soggetto allergico per migliorare i sintomi associati alla successiva esposizione verso l'allergene coinvolto.^{69,70} Un review sistematico ha stabilito che ASIT sottocutanea appare efficace e sicura nel ridurre i segni clinici di AD nei cani (COE Ia).¹⁶ Come suggerito in un review precedente⁷¹ (SOR D), ASIT dovrebbe essere presa in considerazione in ogni cane in cui sia stata effettuata la diagnosi di AD – ma non di ALD – in cui IDT o test sierologici abbiano permesso di identificare gli allergeni che probabilmente contribuiscono alla malattia e per i quali è impossibile evitare l'esposizione ambientale. Tuttavia, i proprietari del paziente dovrebbero dimostrare disponibilità di tempo, economica e nei confronti degli aspetti tecnici richiesti da questa terapia. ASIT è indicata anche in cani con malattia stagionale di breve durata

quando la terapia antinfiammatoria sintomatica è inefficace, o associata a effetti collaterali inaccettabili o potenzialmente inaccettabili (es. i glucocorticoidi), o non ideale per essere protratta per un periodo di tempo esteso. Infine, grazie al suo meccanismo d'azione unico, ASIT è l'unico intervento che ha il potenziale di prevenire lo sviluppo dei segni clinici e di alterare il corso della malattia a lungo termine.

Come descritto precedentemente, per identificare l'ipersensibilità ad allergeni ambientali comuni i medici veterinari possono utilizzare il test intradermico o i test sierologici per la ricerca di IgE allergene-specifiche, poiché non è stato dimostrato chiaramente se la risposta ad ASIT sia maggiore usando allergeni selezionati sulla base del IDT o sulla base della sierologia (COE III).^{72,73} Per poter essere inclusi nelle preparazioni di ASIT, gli allergeni identificati devono essere compatibili con i segni clinici e l'anamnesi, la locazione geografica e la stagionalità dell'esposizione (SOR D).

Le aspettative di questa terapia sono che approssimativamente tra il 50 e 80% di cani trattati per un periodo da sei a dodici mesi manifesti un miglioramento dei segni clinici e/o una riduzione nell'uso di farmaci antinfiammatori e antiprurito.⁷⁴ Al momento, non sembra che ci sia nessun chiaro vantaggio nell'uso di un particolare protocollo rispetto ad un altro (tradizionale, rapido o a basso dosaggio) (COE Ia).¹⁶ Di maggiore importanza, la frequenza delle iniezioni e la quantità iniettata deve essere adatta ad ogni paziente in funzione del miglioramento clinico osservato e della presenza di effetti collaterali (es. aumento di prurito dopo ciascuna iniezione). Durante il tempo necessario affinché ASIT manifesti la sua efficacia, farmaci antinfiammatori possono essere somministrati temporaneamente per mantenere una buona qualità della vita, a seconda della necessità e sino al momento in cui ASIT risulti efficace (vedi sezioni precedenti). Al momento, non vi è nessuna evidenza che suggerisca che l'amministrazione concomitante di farmaci antinfiammatori topici o sistemici alteri il beneficio clinico di ASIT nei cani (COE IV). Poiché l'inizio del beneficio clinico può non manifestarsi per mesi, ASIT deve essere continuata per almeno un anno per valutarne adeguatamente l'efficacia (COE III). Non è stato determinato se in cani affetti da AD ASIT debba essere continuata per il resto della vita dei pazienti.

Poiché ulteriori dettagli riguardo ad ASIT vanno oltre lo scopo di questo review, i lettori sono invitati a consultare un recente review⁷⁴ per informazioni addizionali su i vari protocolli di ASIT e sui vari fattori che influenzano il risultato del trattamento.

Conclusioni

In sintesi, il trattamento della AD canina deve essere adattato individualmente ad ogni paziente. I protocolli di terapia dovrebbero dipendere principalmente dal tipo di lesioni che devono essere trattate, siano queste lesioni cutanee acute o croniche di AD canina, e dai segni clinici, localizzati o generalizzati. Il trattamento della AD canina cronica è una sfida terapeutica maggiore e dovrebbe contemplare una associazione di ricerca dei fattori che scatenano l'infiammazione, di eliminazione di questi fattori (se possibile), di incremento della cura della cute, di riduzione

delle lesioni cutanee e del prurito e di prevenzione delle ricadute dei segni clinici in seguito a remissione clinica.

Non tutti gli interventi terapeutici sono adatti ad ogni paziente; i farmaci non sono di uguale efficacia o tollerati in uguale modo da ogni cane. I medici veterinari sono incoraggiati a rispettare i principi di medicina basata sull'evidenza sottolineati in questo review, a rispettare al tempo stesso le scelte dei proprietari – basate sui costi e la fattibilità – delle varie terapie – e, infine, a considerare la qualità della vita di ciascun paziente nel contesto delle raccomandazioni qui descritte.

Concetti e strategie future

Gli autori rendono noto che, al momento della stesura di questo documento, diversi interventi terapeutici per la AD canina sono in fase di attivo studio e potrebbero rappresentare candidati promettenti per future raccomandazioni. Per esempio, sono in fase di studio i farmaci che inibiscono la famiglia degli enzimi tirosin-chinasi per essere utilizzati sia in malattie neoplastiche che infiammatorie, tra cui la AD canina. Inoltre, si discute attivamente sul possibile beneficio del migliorare la funzione della barriera cutanea (attraverso integrazioni nutrizionali o per via topica) in cani affetti da AD. Metodi di studio della funzione di barriera e l'influenza che queste terapie hanno sulla cute del cane, sono in attivo sviluppo. Per questi diversi interventi, i risultati di studi clinici in cani con AD devono ancora essere pubblicati, ma i concetti teorici offrono buone speranze che nel futuro, possano essere disponibili strumenti aggiuntivi nel nostro arsenale contro la AD canina.

References

1. Leung DY, Nicklas RA, Li JT *et al.* Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004; 93: S1–21.
2. Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006; 114: 2007–8.
3. Marsella R, Samuelson D. Unraveling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 533–40.
4. Olivry T, Marsella R, Pucheu-Haston CM *et al.* Mechanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: 2004 hypothesis. In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, 5. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2005: 10–6.
5. Carr MN, Torres SM, Koch SN *et al.* Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 105–10.
6. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): Clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 255–69.
7. DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 271–6.
8. 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* 2010; 21: 23–30.
9. 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* 2007; 18: 390.
10. Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): Intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 289–304.

11. DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): Laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 277–87.
12. Loflath A, von Voigts-Rhettz A, Jaeger K *et al.* The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 427–31.
13. DeBoer DJ, Schafer JH, Salsbury CS *et al.* Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63: 408–13.
14. Bryden SL, Burrows AK, Rème C *et al.* Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray (Cortavance) for the management of pedal pruritus in atopic dogs: A pilot study (abstract). *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 40.
15. Nuttall T, Mueller R, Bensignor E *et al.* Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 191–8.
16. Olivry T, Foster AP, Mueller RS *et al.* Interventions for atopic dermatitis in dogs: A systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 4–22.
17. Gross TL, Walder EJ, Ihrke PJ. Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. *Veterinary Dermatology* 1997; 8: 127–31.
18. Kimura T, Doi K. Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicologic Pathology* 1999; 27: 528–35.
19. Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: A blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 52–60.
20. 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* 2010; 21: 31–40.
21. Sousa CA, Halliwell REW. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XI): The relationship between arthropod hypersensitivity and atopic dermatitis in the dog. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 233–8.
22. Marsella R, Olivry T, Nicklin C *et al.* Pilot investigation of a model for canine atopic dermatitis: Environmental house dust mite challenge of high-IgE-producing beagles, mite hypersensitive dogs with atopic dermatitis and normal dogs. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 24–35.
23. Pucheu-Haston CM, Jackson HA, Olivry T *et al.* Epicutaneous sensitization with dermatophagoides farinae induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38: 667–79.
24. Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 306–12.
25. Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): Environmental allergens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 159–68.
26. Arlian LG, Platts-Mills TAE. The biology of house dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 107: S406–413.
27. Tan BB, Weald D, Strickland I *et al.* Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15–8.
28. Gutgesell C, Heise S, Seubert S *et al.* Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 145: 70–4.
29. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: Systematic review. *Allergy* 2008; 63: 646–59.
30. Raffan E, Lawrence H, Henderson T *et al.* Prevalence of the group 1 *Dermatophagoides* allergens Der p 1 and Der f 1 in homes with no dogs, healthy dogs and *Dermatophagoides*-sensitized atopic dogs in Liverpool. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 253–60.
31. Swinnen C, Vroom M. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 31–6.
32. DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): The relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 239–50.
33. Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1998; 59: 836–41.
34. Nuttall TJ, Halliwell REW. Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2001; 12: 327–32.
35. Morris DO, DeBoer DJ. Evaluation of serum obtained from atopic dogs with dermatitis attributable to *Malassezia pachydermatis* for passive transfer of immediate hypersensitivity to that organism. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64: 262–6.
36. Farver K, Morris DO, Shofer F *et al.* Humoral measurement of type-1 hypersensitivity reactions to a commercial *Malassezia* allergen. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 261–8.
37. Morales CA, Schultz KT, DeBoer DJ. Antistaphylococcal antibodies in dogs with recurrent staphylococcal pyoderma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1994; 42: 137–47.
38. Marsh KA, Ruedisueli FL, Coe SL *et al.* Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Veterinary Dermatology* 2000; 11: 277–84.
39. Baddaky-Taugbøl B, Vroom MW, Nordberg L *et al.* A randomized, controlled, double-blinded, multicentre study on the efficacy of a diet rich in fish oil and borage oil in the control of canine atopic dermatitis. In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW, eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, 5; 5. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing, 2005: 173–87.
40. Glos K, Linek M, Loewenstein C *et al.* The efficacy of commercially available veterinary diets recommended for dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 280–7.
41. Roudebush P, Bloom PB, Jewell DJ. Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation. In: AAVD/ACVD Meeting, Nashville, TN: AAVD & ACVD 1997; 10–11.
42. Roudebush P. Consumption of essential fatty acids in selected commercial dog foods compared to dietary supplementation: An update. In: Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology & American College of Veterinary Dermatology. Norfolk, VA: American Academy of Veterinary Dermatology & American College of Veterinary Dermatology 2001.
43. Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): Are essential fatty acids effective? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 347–62.
44. Piekutowska A, Pin D, Rème CA *et al.* Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology* 2008; 138: 197–203.
45. Watson AL, Fray TR, Bailey J *et al.* Dietary constituents are able to play a beneficial role in canine epidermal barrier function. *Experimental Dermatology* 2006; 15: 74–81.
46. Bizikova P, Linder KE, Paps JS *et al.* Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate and late phase cutaneous allergic reactions in maltese-beagle atopic dogs: A placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 70–9.
47. Rème CA, Dufour P. Repeated daily application of 0.0584% hydrocortisone aceponate spray for 8 consecutive weeks in dogs: Impact on skin thickness (abstract). *Veterinary Dermatology* 2008; 19(Suppl. 1): 47.
48. Marsella R, Nicklin CF, Saglio S *et al.* Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (protopic) in canine atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-

- controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 294–303.
49. Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 3–16.
 50. Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1991; 27: 44–8.
 51. Sævik BK, Bergvall K, Holm BR *et al.* A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 137–45.
 52. Schmidt V, McEwan N, Volk A *et al.* The glucocorticoid sparing efficacy of Phytopica™ in the management of canine atopic dermatitis: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 91–104.
 53. Iwasaki T, Hasegawa A. A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 195–200.
 54. Yasukawa K, Saito S, Kubo T *et al.* Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: An open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology* 2010; 21: 41–8.
 55. Carlotti DN, Madiot G, Ducret J *et al.* Use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis (abstract). *Veterinary Dermatology* 2004; 15(Suppl. 1): 32.
 56. Carlotti DN, Boulet M, Ducret J *et al.* The use of recombinant omega interferon therapy in canine atopic dermatitis: A double-blind controlled study. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 405–11.
 57. Hansson H, Bergvall K, Bondesson U *et al.* Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2004; 15: 152–8.
 58. Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary Dermatology* 2008; 19: 348–57.
 59. De Vos C, Maleux MR, Baltés E *et al.* Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Annals of Allergy* 1987; 59: 278–82.
 60. Ewert G, Daems T. Traitement de la dermatite atopique canine par un copolymère d'acides gras: Une étude clinique comparative en double aveugle [treatment of canine atopic dermatitis by a fatty acid copolymer: Comparative double blind study]. *Pratique Médicale Et Chirurgicale De l'Animal De Compagnie* 2001; 36: 401–8.
 61. Nuttall T, McEwan N. Objective measurement of pruritus in dogs: A preliminary study using activity monitors. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 348–51.
 62. Plant JD. Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. *Veterinary Record* 2008; 162: 624–5.
 63. Hofmeister EH, Egger CM. Evaluation of diphenhydramine as a sedative for dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 226: 1092–4.
 64. Horvath-Ungerboeck C, Thoday KL, Shaw DJ *et al.* Tepoxalin reduces pruritus and modified CADESI-01 scores in dogs with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 233–42.
 65. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 528–37.
 66. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S *et al.* Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group study. *British Medical Journal* 2003; 326: 1367–70.
 67. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA *et al.* Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 1348–56.
 68. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS *et al.* Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: A new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–8.
 69. Bousquet J, Lockey R, Malling H-. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102: 558–62.
 70. Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE *et al.* The ACVD task force on canine atopic dermatitis: Forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 143–6.
 71. Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): Allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 363–84.
 72. Zur G, White SD, Ihrke PJ *et al.* Canine atopic dermatitis: A retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. part II. response to hyposensitization. *Veterinary Dermatology* 2002; 13: 103–11.
 73. Schnabl B, Bettenay SV, Dow K *et al.* Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Record* 2006; 158: 81–5.
 74. Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 84–98.

Addendum

Terapia della Dermatite Atopica Canina: Linee Guida del 2010 per la Pratica Clinica dalla Task Force Internazionale della Dermatite Atopica Canina (International Task Force on Canine Atopic Dermatitis)

-Dichiarazione riassuntiva-

Nota: è improbabile che un singolo intervento sia efficace per trattare la AD in ogni cane. I medici veterinari dovrebbero considerare un'associazione di diversi interventi terapeutici per ottenere massimi benefici e, nello stesso momento, minimizzare i costi e gli effetti collaterali di ogni singolo farmaco.

1. Trattamento delle fasi acute di dermatite atopica canina:

a. Identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori che scatenano infiammazione:

- i. Identificazione ed eliminazione, quando possibile, dei fattori infiammatori allergenici (pulci, alimenti e allergeni ambientali)
- ii. Valutazione dell'utilizzo di terapie antimicrobiche se i segni clinici di infezione o colonizzazione con batteri o lieviti sono presenti sulla cute e nelle orecchie

b. Miglioramento della cura e della igiene della cute e del mantello:

- i. Tramite bagni con uno shampoo non-irritante

c. Riduzione del prurito e delle lesioni cutanee con agenti farmacologici:

- i. Trattamenti con glucocorticoidi topici, specialmente per lesioni localizzate, quanto necessario, per controllare i segni clinici
- ii. Trattamento con glucocorticoidi orali, specialmente per lesioni diffuse o gravi, quanto necessario, per controllare i segni clinici

2. Trattamento della dermatite atopica cronica:

a. Identificazione e riduzione dell'esposizione ai fattori che scatenano l'infiammazione:

- i. Diete ipoallergeniche (o a eliminazione) con provocazione nei cani con segni clinici non stagionali
- ii. Utilizzo di un regime di controllo delle pulci efficace in aree dove le pulci sono presenti
- iii. Effettuare test intradermici e/o sierologici per IgE allergene-specifiche per identificare i possibili fattori ambientali responsabili di allergia
- iv. Possibile utilizzo di misure di controllo degli acari della polvere, se rilevanti e fattibili
- v. Valutazione dell'uso di terapie antimicrobiche se i segni di infezione e di colonizzazione con batteri o lieviti sono presenti a livello cutaneo o nelle orecchie

b. Miglioramento della cura e della igiene della cute e del mantello:

- vi. Tramite bagni con uno shampoo non-irritante o uno shampoo antiseborroico/antimicrobico, a seconda delle lesioni osservate
- Supplemento nutrizionale con acidi grassi essenziali

c. Riduzione del prurito e delle lesioni cutanee con agenti farmacologici

- vii. Trattamento con glucocorticoidi topici o con tacrolimus, per lesioni localizzate, quanto necessario, per controllare i segni clinici
- viii. Trattamento con glucocorticoidi orali, ciclosporina o interferone sottocutaneo, specialmente per lesioni diffuse e gravi, quanto necessario, per controllare i segni clinici. Questi farmaci non vengono normalmente associati.
- ix. Uso di agenti mirati alla riduzione delle dosi di steroidi necessarie per controllare i segni clinici, come gli acidi grassi essenziali, le erbe Cinesi e gli antistaminici, se i glucocorticoidi sono usati come opzione a lungo termine.

d. Utilizzo di strategie di prevenzione di ricadute dei segni clinici

- x. Evitare i fattori infiammatori conosciuti, come descritto precedentemente
- xi. Considerare farmacoterapia preventiva, se adatta e rilevante
- xii. Utilizzo di immunoterapia allergene-specifica, se fattibile. Questa può essere somministrata in concomitanza alle altre opzioni terapeutiche al fine di ottenere un miglioramento a lungo termine della risposta immunitaria aberrante.