

Será o cão o melhor amigo de um atópico?

– Considerações sobre o potencial dos modelos caninos para o estudo da dermatite atópica no homem

Can dog really be the atopic's best friend?

–Thoughts on the potential of canine models for the study of human atopic dermatitis

Data de receção / Received in: 03/07/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 07/09/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (5): 405-418

Ana Mafalda Lourenço Martins^{1*}, Maria da Conceição Peleteiro², José Henrique Duarte Correia¹, Mário Morais-Almeida³

¹ Departamento de Clínica / Department of Clinics, CIISA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa

² Departamento de Sanidade Animal / Department of Animal Health, CIISA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa

³ Serviço de Imunoalergologia / Department of Immunology, Hospital Cuf-Descobertas, Lisboa

RESUMO

A dermatite atópica canina (cDA) tem uma prevalência estimada em 10 a 15%, sendo muito semelhante à doença no homem quanto ao tipo e à distribuição das lesões, existência de uma hiperreactividade imunológica, alterações da barreira cutânea e facilidade em surgirem complicações infecciosas, nomeadamente por *Staphylococcus*. A sensibilização a aeroalergénios apresenta um papel fundamental na etiopatogenia desta entidade clínica no cão, sendo o tratamento de escolha a imunoterapia específica (ITE), eficaz em 50 a 80% dos doentes. A utilização da ITE na abordagem da dermatite atópica / eczema atópico no homem (hDA) é controversa. Tanto o cão com a forma espontânea de cDA, como os modelos caninos criados em laboratório, podem ser utilizados como ferramentas na investigação da hDA. Tendo em consideração que os protocolos recomendados para a abordagem da hDA e da cDA são extremamente semelhantes, à excepção do recurso no cão à ITE, poderá este servir de modelo no estudo desta forma terapêutica para o homem.

Palavras-chave: Alergénios, cão, dermatite atópica, eczema, imunoterapia específica, modelo animal.

ABSTRACT

The prevalence of canine atopic dermatitis (cAD) is estimated to be 10-15%. The disease is very similar to its human counterpart, particularly regarding type and distribution of skin lesions, existence of immune hyperreactivity, skin barrier defects and frequent complications by secondary infections, especially *Staphylococcus*. Allergen sensitisation plays a key role in the pathogenesis of this clinical entity in the dog. The treatment of choice for cAD is allergen-specific immunotherapy (SIT), found to be effective in 50-80% of patients. The use of SIT in the management of AD in humans is controversial. We believe that both dogs with the spontaneous forms of canine AD and canine models created in laboratories may be useful tools in investigating human AD. Accepted guidelines for the treatment of canine AD and human AD are extremely similar except for the use of SIT in dogs. It is likely that the dog could be used as a model for the study of this form of treatment in man.

Key-words: Allergens, animal disease models, atopic dermatitis, dogs, eczema, specific immunotherapy.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença muito prevalente no homem¹⁻² e no cão³ (Quadro 1). A maioria dos cães apresenta um quadro não sazonal, associado frequentemente à sensibilização a ácaros domésticos, necessitando de terapêutica continuada³.

As opções terapêuticas para a dermatite atópica incluem a evicção dos alérgenos em causa, o tratamento das infecções secundárias, recurso a formas tópicas ou sistémicas de fármacos anti-inflamatórios e antipruriginosos como anti-histamínicos, glucocorticóides, inibidores da calcineurina e a imunoterapia específica (ITE).

Apesar de vários estudos terem demonstrado a eficácia da ITE no controlo das manifestações clínicas associadas à rinite alérgica⁴⁻⁷, à asma alérgica^{4,8} e às reacções de hipersensibilidade a insectos⁹, a sua eficácia é controversa para o tratamento da dermatite atópica no homem (hDA)¹⁰⁻¹². Há no entanto razões para acreditar que pode ser uma forma terapêutica promissora para a hDA¹³⁻¹⁵.

Em medicina veterinária, a ITE é uma forma terapêutica aceite e recomendada para a abordagem da dermatite atópica no cão (cDA) desde que os alérgenos comprovadamente relacionados com a doença tenham sido identificados por provas

INTRODUCTION

A topic dermatitis (AD) is an extremely prevalent disease in man^{1,2} and dog³ (Table I). The majority of dogs present year-round symptoms, frequently associated to sensitisation to house-dust-mites, with the need for continuous treatment³.

Treatment choices for AD management include eviction of trigger allergens, treating secondary infections, the use of topical or systemic anti-inflammatory and antipruritic drugs, such as antihistamines, glucocorticoids, calcineurin inhibitors and allergen-specific immunotherapy (SIT).

While various studies have demonstrated that SIT is effective in the management of the clinical manifestations associated with allergic rhinitis⁴⁻⁷, allergic asthma^{4,8} and hypersensitivity reactions to insects⁹, there is controversy on its effectiveness in the treatment of human AD (hAD)¹⁰⁻¹². There are, however, reasons to believe it is a promising form of treatment for hAD¹³⁻¹⁵.

In veterinary medicine, SIT is an accepted and recommended treatment approach to AD in dogs (cAD), as long as the allergens shown to be related with the disease are identified via *in vitro* allergological studies or in-

Quadro I. Comparação entre a DA canina e a humana
Table I. Comparison between canine and human AD

	DA canina / Canine AD	DA humana / Human AD
Prevalência (%) / Prevalence (%)	10-15	5-20 (crianças/children)
Incidência / Incidence	Provavelmente a aumentar / Probably increasing	A aumentar / Increasing
Hereditariedade genética / Genetic inheritability	+	+
Idade de início habitual (anos) Usual age at onset (years)	1-3	<1-5
Áreas corporais afectadas / Body areas affected	Face, zonas de pregas / Face, folds	Face, zonas de pregas / Face, folds
Espongiose / Spongiosis	+	+
Infiltração eosinofílica da pele Eosinophilic infiltration of the skin	+	+/-
Infiltração da pele por células dendríticas CD1c+/IgE+ Infiltration of the skin by dendritic cells CD1c+/IgE+	+	+
Prurido / Pruritus	Grave / Severe	Grave / Severe
Xerose cutânea / Cutaneous xerosis	+	+
Aumento da perda de água através da epiderme Increased transepidermal water loss	+	+
Diminuição da filagrina cutânea Decreased filaggrin expression	+	+
Predisposição para infecções cutâneas por <i>Staphylococcus</i> Predisposition towards skin infections by <i>Staphylococcus</i>	+	+
Predomínio de uma resposta TH2 Predominant TH2 response	+	+
Evidência de IgE específica (%) Evidence of specific IgE (%)	80	55-90
Alteração da expressão de genes associados à barreira cutânea ou a mecanismos inflamatórios imunológicos Change in expression of genes associated with the cutaneous barrier or inflammatory immunological mechanisms	+	+
Rinite e conjuntivite (%) / Rhinitis and conjunctivitis (%)	<5	35
Asma (%) / Asthma (%)	<5?	30
Marcha atópica / Atopic march	Não / No	Sim / Yes
Principais aeroalergénios / Main aeroallergens	Dermatophagoides	Dermatophagoides

DA, dermatite atópica. Adaptado de Marsella e Girolomoni⁴¹
 AD, atopic dermatitis. Adapted from Marsella and Girolomoni⁴¹

alergológicas *in vitro* ou realização de provas cutâneas intradérmicas¹⁶. Estima-se que seja eficaz no controlo da cDA canina na maioria dos casos¹⁷⁻¹⁸. Recentemente, estimulando esta área do conhecimento, foi publicado um artigo de revisão sobre os aspectos comparados entre a ITE no homem e no cão¹⁶.

Apesar de vivermos literalmente rodeados de cães alérgicos, uma vez que só a prevalência da cDA ronda os 10 a 15%, o modelo animal conceptualizado para o estudo da hDA é habitualmente um rato.

De facto, muito do conhecimento actual sobre a fisiopatologia dos processos alérgicos resultou de estudos realizados nesta espécie. No entanto, não nos devemos esquecer que este modelo animal tem sido escolhido, não por reproduzir mais fielmente a doença natural no homem, mas por ser fácil de manipular, de custo reduzido e pela existência de estirpes modificadas geneticamente. O rato não apresenta a forma espontânea da doença, ao contrário do que sucede no cão, o qual partilha o mesmo ambiente e até estilo de vida do homem. O cão é ainda filogeneticamente mais próximo do homem.

DERMATITE ATÓPICA CANINA ESPONTÂNEA

A história das doenças alérgicas no cão, nomeadamente da dermatite atópica, percorre um caminho que, podendo dizer-se paralelo ao do homem, não é no entanto livre de intersecções. Nos anos 30, os médicos veterinários reconheceram que as doenças alérgicas da pele eram importantes nos cães. Provavelmente influenciados pelo interesse que as alergias despertavam então na comunidade médica, e tentados pelo paralelismo interespecies, o diagnóstico de “eczema” era frequente. Para Schelle estes casos representavam 15% de todas as consultas observadas e 56,7% dos casos de problemas dermatológicos no cão¹⁹.

Apesar de os veterinários à data acharem que os “eczemas” dos cães tinham causa alérgica, a sua origem ainda era desconhecida, atribuindo-se muita ênfase às causas

tradermal skin tests¹⁶. It is believed to be effective in the management of cAD in the majority of cases^{17,18}. A recent review article on SIT in man and dog has analysed this subject¹⁶.

While we are literally surrounded by allergic dogs, since the rate of cAD alone is approximately 10-15%, the animal model conceived to study hAD is usually the rat.

In fact, much of our current knowledge of the pathophysiology of allergy comes as a result of studies made with rat models. We should, however, not forget that this animal model was not chosen because it is a faithful reproduction of the natural disease in man, but because it is easy to work with, presents reduced costs and because there are genetically modified strains. The rat does not present the spontaneous form of disease, unlike the dog, which shares both man's environment and life style. Further, the dog is phylogenetically closer to man.

SPONTANEOUS CANINE ATOPIC DERMATITIS

The history of allergic disease, particularly AD, in the dog follows a somewhat parallel path to that of allergic disease in man. There are several points of intersection. In the 1930s, veterinarians recognised that allergic skin diseases were important in dogs. Eczema was a frequent diagnosis, possibly influenced by the medical communities' then-interest in allergies, and tempted by interspecies parallels. Schelle found eczema represented 15% of all appointments seen and 56.7% of dermatological problems in dogs¹⁹.

While veterinarians at the time thought that eczema in dogs had allergy as a cause, its origin remained unknown and a lot of emphasis was placed on foods, something which still happens, and unjustly so, in human medicine²⁰.

alimentares, o que ainda se continua injustificadamente a verificar na medicina humana²⁰.

Curiosamente, seria Whittich, um médico imunoalergologista, a publicar pela primeira vez, em 1941, o caso de um cão que, apesar de ter sintomatologia perene devida a uma suposta alergia alimentar, apresentava exacerbações sazonais, justificadas, segundo o autor, por uma polinose²¹. Segundo Whittich, o cão “espirrava, apresentava a conjuntiva hiperemiada e lacrimejava, tinha obstrução e corrimento nasal, além de numerosas tumefacções cutâneas, do tamanho de ervilhas, distribuídas pela face e pelo corpo. Estas tumefacções eram extremamente pruriginosas...”. Este caso foi investigado minuciosamente, tendo realizado, com resultados positivos, provas cutâneas para aeroalergénios, provas de provocação nasal e conjuntival. O autor realizou ainda uma prova de transferência passiva, que resultou positiva.

Das descrições iniciais de casos clínicos, ficou ainda claro que a doença atópica no cão pode manifestar-se por dermatite, rinite, conjuntivite e até asma, mas esta última ocorrendo só quando existia exposição a alergénios em concentrações muito elevadas²². A importância da conjuntivite como uma comorbilidade da cDA parece ser maior do que a reportada na literatura²³.

A cDA é de longe a manifestação atópica mais comum no cão, sendo muito semelhante à hDA quanto ao tipo e distribuição das lesões (Figura 1). Normalmente a cDA manifesta-se pela primeira vez entre os 6 meses e os 3 anos de idade, ou seja, no cão jovem²². O sintoma mais importante da cDA é o prurido, sendo que a sua ausência, tal como no homem, praticamente exclui esta patologia. Frequentemente, os primeiros sinais da cDA consistem em o animal lambem as patas ou esfregar a face, mesmo na ausência de lesões cutâneas. Estes sinais passam muitas vezes despercebidos aos donos ou são confundidos com actos de higiene. O prurido precede normalmente as lesões agudas, como o eritema ou as pápulas. As lesões crónicas correspondem a lesões de alopecia, liqueficação, hiperpigmentação e, por vezes, escoriações provocadas pelo autotraumatismo. Os cães com DA têm igualmente predisposição para infecções bacterianas e por leveduras

Curiosly, it was Wittich, an immunoallergologist, who was the first to publish (1941) the case of a dog who had year-round symptoms caused by a supposed food allergy and yet presented seasonal exacerbations which the author attributed to pollen allergy²¹. Wittich described the dog as sneezing, presenting conjunctival hyperaemia and tearing, having a blocked and a runny nose and numerous, very pruriginous skin growths the size of peas on its face and body. This case underwent a detailed examination. Skin tests to aeroallergens were performed, along with nasal and conjunctival challenge tests. The results were positive. The author also performed a passive transfer test, which was also positive.

The initial descriptions of case studies made it clear that atopic disease in dog could manifest as dermatitis, rhinitis, conjunctivitis and even asthma. The latter only occurs when there is exposure to very high concentrations of allergens²². The role of conjunctivitis as a comorbidity in cAD seems to be greater than that reported in the literature²³.

cAD is by far the most common atopic manifestation in dog, and is very similar to hAD in terms of lesion type and distribution (Figure 1). Normally, cAD first manifests in the young dog, between the age of six months and three years²². The most important symptom of cAD is itching, and the absence of this symptom practically excludes the pathology, just as it does in man. Often the first signs of cAD are the animal licking its paws or rubbing its face, even when there are no skin lesions. Owners very often do not notice these symptoms, or mistake them for the animal washing itself. Itching is normally followed by acute lesions, such as erythema or wheals. Chronic lesions are alopecia, lichenification, hyperpigmentation and, sometimes, self-inflicted excoriation. Dogs with AD are equally predisposed to bacterial and yeast infections (*Malassezia dermatitis*)^{24,25} and this can significantly increase the intensity of the itching. The typical lesion

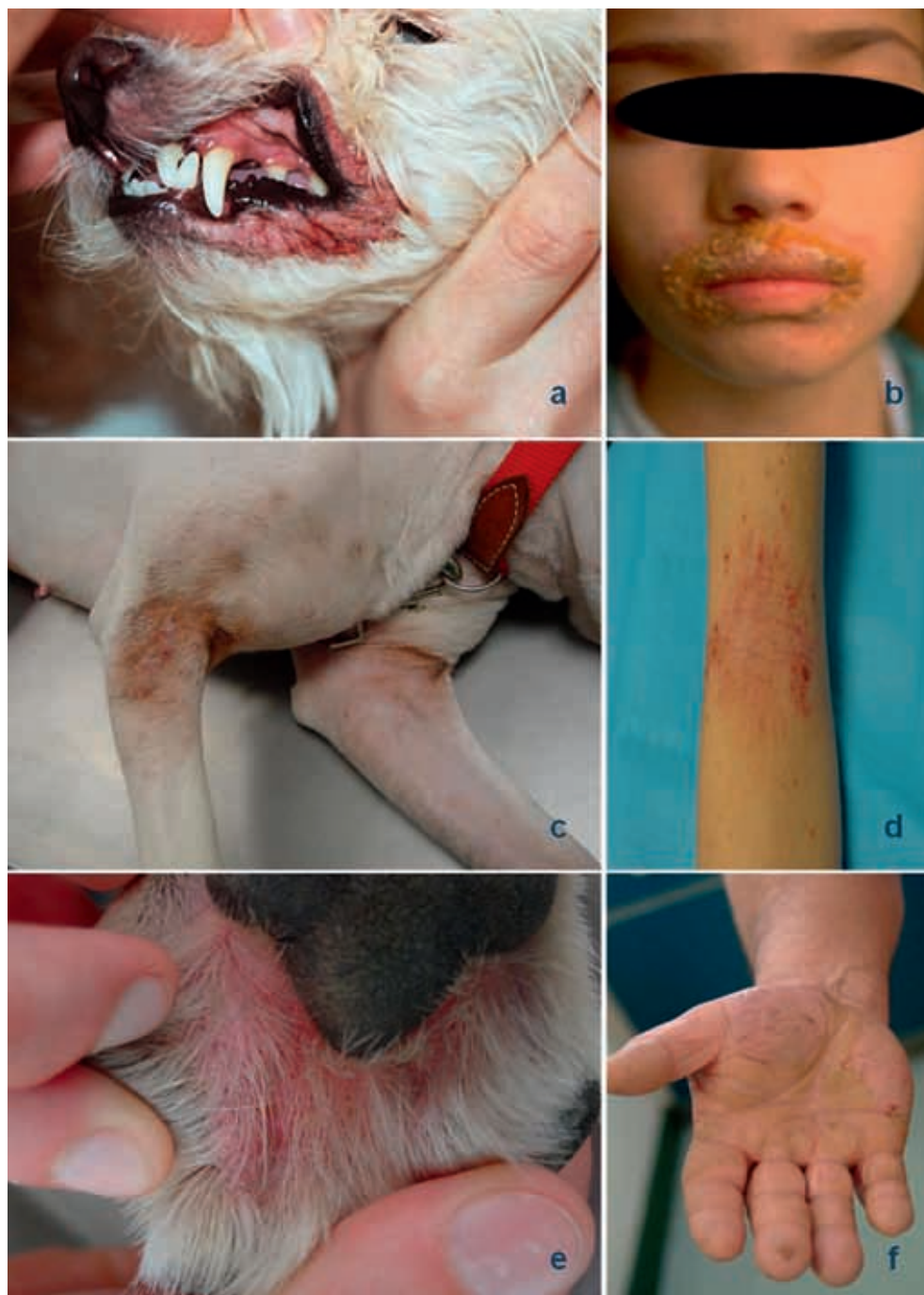


Figura 1. a) Eritema, alopecia e liquenificação perilabial grave num caso de cDA; **b)** Eritema, crostas e liquenificação perilabial numa criança com DA; **c)** Eritema, liquenificação e pápulas na superfície flexora da articulação do cotovelo num caso de cDa; **d)** Eritema e liquenificação na superfície flexora da articulação do cotovelo de uma criança com DA; **e)** Eritema podal grave num cão com DA; **f)** Liquenificação e xerose palmar num doente adulto com DA

Figure 1. a) Erythema, alopecia and severe perilabial lichenification in a cAD case; **b)** Erythema, scabs and perilabial lichenification in a child with AD; **c)** Erythema, lichenification and wheals in the flexor surface of the elbow joint in a cAD case; **d)** Erythema and lichenification in the flexor surface of the elbow joint in a child with AD; **e)** Severe foot erythema in a dog with AD; **f)** Lichenification and xerosis of the palms in an adult with AD

(dermatite a *Malassezia*)²⁴⁻²⁵, o que pode contribuir significativamente para a intensidade do prurido. Existe uma distribuição lesional típica que inclui a face, pavilhões auriculares, superfícies flexoras dos membros, axilas, virilhas, abdómen ventral e zonas interdigitais²². Esta distribuição lesional característica faz parte dos critérios de diagnóstico clínico²⁶ mas, ao contrário do homem, não varia com a idade.

A sensibilização a aeroalergénios apresenta um papel fundamental na etiopatogenia desta entidade clínica, o que é sustentado pelos testes alergológicos positivos, pelo resultado das provas de provocação específicas e pela evidência de uma melhoria clínica significativa após realização de imunoterapia específica²⁷. A maioria dos cães com DA apresenta provas cutâneas ou serológicas positivas quanto à presença de IgE específica para alergénios ambientais, como ácaros domésticos, pólenes, epitélios (incluindo o humano), insectos e fungos²⁸⁻²⁹. Curiosamente, se compararmos a prevalência de sensibilizações dos cães atópicos da região de Lisboa com os seus homólogos humanos, verificamos que as semelhanças são notórias face a alguns alergénios: a sensibilização a ácaros domésticos é predominante quer na cDA quer na hDA; o pólen responsável pelo maior número de sensibilizações (14%) no cão é o da erva timótea (*Phleum pratense*) e 10% dos cães encontram-se sensibilizados à oliveira (*Olea europea*) (Figura 2); a prevalência de sensibilização a *Alternaria* (cerca de 8%) é semelhante à reportada para doentes com rinite alérgica em Portugal³⁰.

Se as semelhanças facilmente se explicam pela convivência no mesmo ambiente, as diferenças talvez se devam ao diferente potencial alergénico de determinadas proteínas, como é o caso do *Dermatophagoides*³¹, e a uma distinta exposição alergénica decorrente, por exemplo, de o cão viver mais perto do solo (potencialmente importante no caso de pólenes mais pesados, como os do pinheiro) e/ou de diferenças no comportamento e estilo de vida.

No cão, apesar das sensibilizações frequentes a alergénios ambientais, não existe “marcha atópica”, e esta espécie não desenvolve asma de forma espontânea. Por outro lado, tal como na hDA, factores como o stress, aumento

pattern is that of the face, ear auricle, flexor surfaces of the limbs, axillae, groin, ventral abdomen and interdigital areas²². This characteristic distribution of lesions is a clinical diagnostic criterion²⁶ but does not vary with age, unlike in man.

Sensitisation to aeroallergens has a fundamental role in the aetiopathogenesis of this clinical condition. It is proven by positive aeroallergological tests, specific challenge test results and by significant clinical improvement following SIT²⁷. The majority of dogs with AD present positive skin or serum tests to specific IgE to environmental allergens, such as house-dust-mites, pollen, dander (including human dander), insects and fungi^{28,29}. Interestingly, if we compare the prevalence of sensitisation in atopic dogs and atopic humans in the Lisbon region, we find striking similarities in terms of some allergens: sensitisation to house-dust-mites is predominant in both cAD and hDA; the pollen responsible for the greatest amount of sensitisations (14%) in dog is timothy-grass (*Phleum pratense*); 10% of dogs are sensitised to olive tree pollen (*Olea europea*) (Figure 2); the rate of sensitisation to *Alternaria* (approximately 8%) is similar to that reported for patients with allergic rhinitis in Portugal³⁰.

If the similarities are easily explained by living in the same environment, it is likely that the differences are due to the allergenic potential of specific proteins, as is the case in *Dermatophagoides*³¹, and to a distinct allergenic exposure, for example, dogs live closer to the ground (potentially important in cases of heavier pollens, such as pine tree pollens) and/or differences in behaviour and lifestyle.

Although frequent sensitisations to environmental allergens are found in dog, there is no atopic march and dogs do not develop spontaneous asthma. Conversely, and just as in hAD, factors such as stress, increased temperature or humidity or food allergens, among others²⁵, may worsen cAD.

The similarity between hAD and cAD goes beyond the clinical features (Table I). The disease pathogenesis

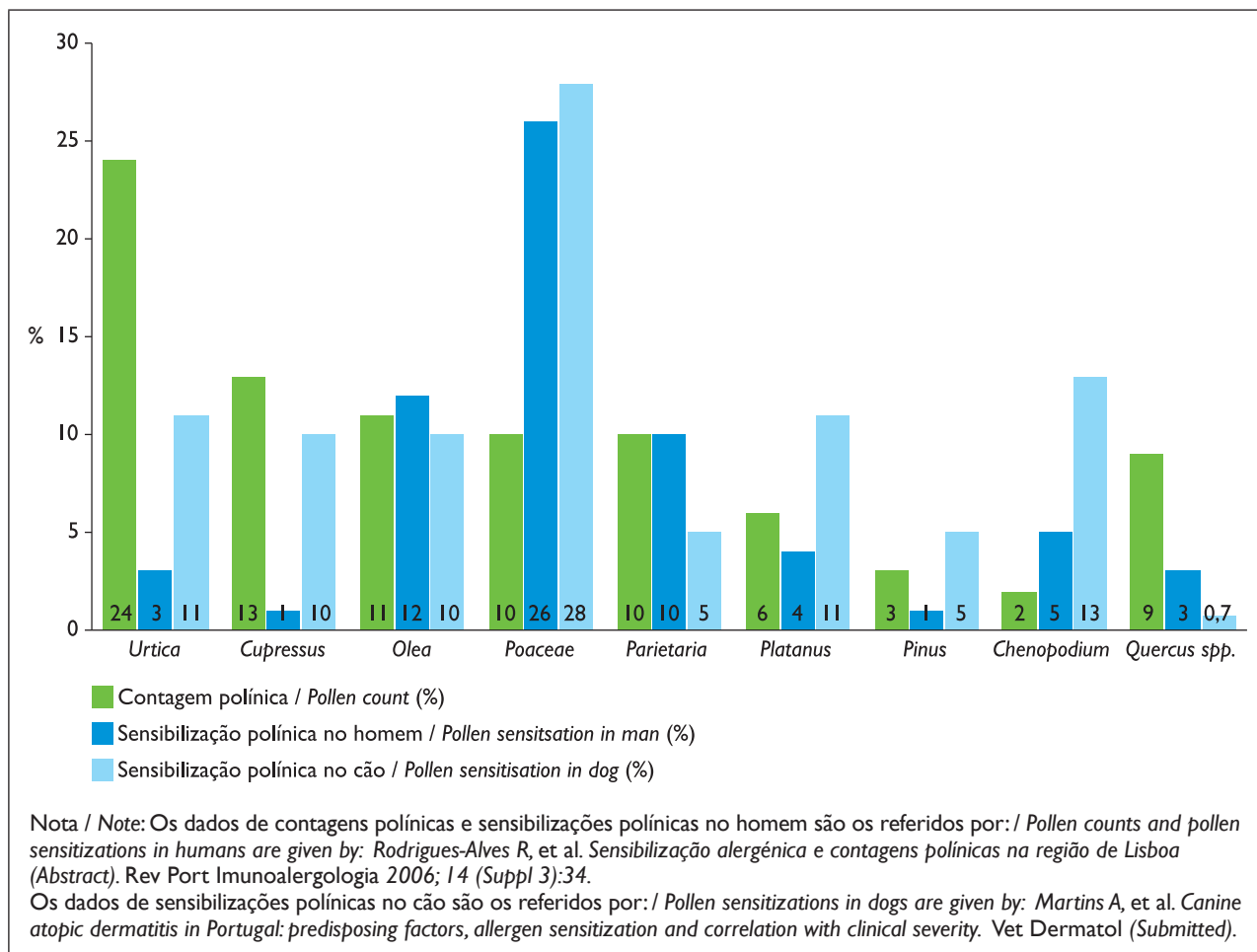


Figura 2. Prevalência de sensibilizações a pólenes de cães atópicos da região de Lisboa versus os seus homólogos humanos
Figure 2. Prevalence of pollen sensitizations in atopic dogs and humans in the Lisbon region

da temperatura ou a humidade ou alérgenos alimentares, entre outros²⁵, podem agravar o quadro de cDA.

A semelhança entre a hDA e a cDA é mais do que apenas clínica (Quadro 1). A patogénese da doença parece estar no cão associada às mesmas alterações de barreira descritas para o homem (teoria *inside-to-outside*)³². Adicionalmente, em ambas as espécies, a doença encontra-se também relacionada com uma disfunção imunológica inflamatória, sendo que as infeções cutâneas também contribuem para o quadro

in the dog seems to be associated to the same barrier changes seen in man (*inside-to-outside theory*)³². In addition, in both species the disease is also found to be related with an inflammatory immunological dysfunction and skin infections are also part of the clinical picture^{33,34}. Further, and unlike in murine models, cAD is not only caused by a unique genetic defect but, as in man, has a complex inheritance, is polygenic and subject to environmental influences³⁵.

final³³⁻³⁴. Além disso, e contrariamente aos modelos murinos, a cDA não é apenas causada por um único defeito genético, mas, tal como no homem, apresenta uma hereditariedade complexa, é poligénica e sofre influências ambientais³⁵.

O tratamento de escolha para a cDA é a imunoterapia específica¹⁷. Estima-se que entre 50% a 80% dos animais que realizam ITE apresentem, após 6 a 12 meses, uma melhoria significativa dos sinais clínicos e/ou diminuição da necessidade de recorrer a formas terapêuticas anti-inflamatórias, nomeadamente a corticoterapia sistémica prolongada ou antipruriginosa^{17-18, 27, 36-37}.

A realização da ITE no cão deve ser ajustada a cada doente de acordo com as suas sensibilizações e história clínica³⁸ e administrada através de injeções subcutâneas. No cão ainda não estão estabelecidos protocolos para a administração sublingual da ITE, embora um estudo recente tenha mostrado que esta é bem tolerada³⁹. A realização de ITE é considerada uma forma terapêutica segura no cão com DA e raramente apresenta efeitos secundários. Entre estes, o mais vulgar é um agravamento do nível de prurido nos dias subsequentes às injeções. A avaliação do benefício da ITE no controlo da cDA deve ser realizada ao fim de um ano¹⁶⁻¹⁷, o que em termos relativos, equivale provavelmente a alguns anos no homem. Nessa altura, caso a ITE se tenha mostrado benéfica, é recomendada a sua continuação por período indeterminado, provavelmente para o resto da vida do animal. A ITE é a única forma terapêutica que apresenta o potencial de alterar, a longo prazo, a história natural da cDA, prevenindo o aparecimento de sinais clínicos¹⁷.

O tratamento sintomático da cDA envolve normalmente a utilização de formas tópicas e/ou sistémicas de glucocorticóides ou inibidores da calcineurina, como a ciclosporina ou o tacrolimus. Os anti-histamínicos não apresentam grande eficácia no controlo da cDA¹⁷. Paradoxalmente, não há evidência científica suficiente para recomendar o uso de emolientes no controlo da cDA, embora muitas das formas tópicas utilizadas no homem estejam actualmente em período de experimentação no cão¹⁷. Algumas parecem promissoras na sua capacidade de restaurar a barreira cutânea do cão com DA⁴⁰.

The treatment of choice for cAD is SIT¹⁷. It is estimated that 50-80% of animals that undergo SIT present a significant improvement in clinical signs and/or decreased need for anti-inflammatory treatments, namely prolonged systemic corticosteroids or antipruritic drugs, after 6 to 12 months of SIT^{17, 18, 27, 36, 37}.

Performing SIT in the dog must be tailored to each patient according to sensitisations and clinical history³⁸ and it is administered via subcutaneous injections. There are no established protocols for sublingual SIT administration in dog, although a recent study has shown that it is well tolerated³⁹. Specific immunotherapy is considered a safe form of treatment to perform in the dog with AD and side effects are rare. The most commonly seen side effect is worsened itching on the days following the injections. Evaluating the benefit of SIT in the management of cAD must be performed after one year^{16, 17}, as in dog terms this is probably equivalent to several human years. At this time, if the SIT has been of benefit, it should be continued indefinitely, possibly for the rest of the animal's life. This is the only form of treatment capable of bringing about a long-term change in the natural course of cAD, preventing the onset of clinical signs¹⁷.

Symptomatic treatment of cAD normally involves using topical and/or systemic glucocorticoid, calcineurin inhibitors, such as cyclosporine or tacrolimus. Anti-histamines are not very effective in managing cAD¹⁷. Paradoxically, there is not enough scientific evidence to recommend the use of emollients in cAD management, although many forms of topical treatment used in man are currently being tested in dogs¹⁷. Some seem promising in their capacity to restore the cutaneous barrier in the dog with AD⁴⁰.

While epidemiological data is scarce, it is believed there has been a recent increase in the rate of allergic phenomena in the dog, as there has in man⁴¹. It is difficult to decide the cause of this rise. It coincided with the development of diagnostic techniques in veterinary

Apesar da escassez de dados epidemiológicos, estima-se que, à semelhança do que se passa com o homem, haja um aumento recente na prevalência dos fenómenos alérgicos no cão⁴¹. É difícil discriminar o que se deve este incremento. De facto, ele coincidiu com o desenvolvimento das técnicas de diagnóstico em dermatologia veterinária e com uma maior consciência por parte da própria classe médico-veterinária para esta afecção. Por outro lado, os cães assumem actualmente um papel importante do ponto de vista afectivo para os donos, o que resulta em melhores cuidados médicos. O favoritismo de certas raças com predisposição para a DA também pode contribuir. No entanto, o paralelismo não é surpreendente se tivermos em conta que ambos coabitam no mesmo ambiente. A relação homem/cão tem sofrido alterações nas últimas décadas, principalmente nos meios urbanos, onde cada vez mais lhes é atribuído um papel de animal de companhia e não de guarda. A partilha do estilo de vida dos donos trouxe-os para dentro de casa, sujeitando-os a um ambiente doméstico que também sofreu modificações com os tempos modernos. As casas tornaram-se mais isoladas e estanques para efeitos de poupança de energia, deteriorando-se a ventilação e aumentando os reservatórios alergénicos, nomeadamente de ácaros. Muitas vezes é em casa que os cães passam grande parte do dia, limitando-se as saídas aos chamados “passeios higiénicos”. De facto, os próprios cães afastaram-se do solo, estando também sujeitos aos efeitos da urbanização. A diminuição das exposições parasitárias e infecciosas também pode contribuir para a maior facilidade com que os cães se sensibilizam e manifestam a doença alérgica. Infelizmente, faltam estudos epidemiológicos comparativos entre a DA no homem e no cão, os quais poderiam ajudar a responder a estas questões.

CRIAÇÃO DE UM MODELO CANINO PARA O ESTUDO DA DA

As razões pelas quais o cão constitui um modelo adequado ao estudo da hDA não se limitam às semelhanças na fisiologia, apresentação clínica ou resposta aos tratamentos. Uma

dermatology and veterinarians' raised awareness of the condition. Also, dogs are currently held in high esteem by their owners, which leads to better medical care. The predilection of certain breeds with a predisposition to AD may also contribute. The parallelism is not surprising if we take into account that man and dogs cohabit within the same environment. The relationship between man and dog has undergone changes over the past few decades, principally in urban settings, where the animal has become more of a companion and less of a guard dog. Sharing owners' lifestyles has brought dogs indoors, bringing them into a domestic environment, which itself has undergone changes with modern times. Houses have become more isolated and sealed to save energy, with decreased ventilation and increases in the reservoirs of allergens, namely house-dust-mites. Dogs often spend the majority of the day inside the house, going outdoors merely for walks to “do their business”. Dogs have been moving further and further away from the earth and are also affected by urbanisation. The decreased exposure to parasites and infections may also have contributed to the ease with which dogs are sensitised to and manifest allergic disease. Unfortunately, there is a lack of comparative epidemiological studies on allergic disease in man and dogs, which could help answer these questions.

CREATING A CANINE MODEL TO STUDY AD

The reasons why the dog is a suitable model for studying hAD go beyond the physiological similarities, clinical presentation and response to treatment. Since AD is a multifactorial disease, the fact that the dog shares man's environment becomes a valuable element in the equation. This advantage has already been recognised in the past; resemblances between canine lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma in man led to

vez que a DA é uma doença multifactorial, torna-se valioso o facto de o cão partilhar o mesmo ambiente do homem. Esta vantagem já foi reconhecida no passado; foi devido às semelhanças entre o linfoma canino e o linfoma não Hodgkin do homem que factores ambientais comuns foram postulados⁴²⁻⁴³. Curiosamente, uma forte associação entre a ocorrência de doenças alérgicas nas pessoas e nos seus cães de estimação foi encontrada num estudo recente⁴⁴.

A constatação de que as várias raças caninas formam populações geneticamente isoladas, com fortes padrões de desequilíbrio de ligação, torna o cão um modelo potencialmente muito atraente para o estudo das bases genéticas da DA⁴⁵. Comparativamente aos estudos genéticos realizados no homem, no caso do cão são necessários menos marcadores genéticos e as amostras populacionais podem ser mais reduzidas⁴⁶.

Desde cedo que numerosas semelhanças entre a DA no cão e no homem foram apontadas, sugerindo-se que o cão possa ser um modelo para o estudo desta doença nos humanos⁴⁷⁻⁴⁸. No entanto, para o cão poder funcionar como modelo para certos estudos, seria fundamental conseguir discriminar entre alterações primárias e secundárias, o que em cães com DA espontânea é muito problemático. Além disso, nos casos de doença natural há sempre uma grande dificuldade em controlar certos factores, como a genética, a idade, a dieta ou o ambiente. Tornou-se então evidente que seria útil desenvolver um modelo canino para a DA, em tudo semelhante à forma natural da doença, mas em que as lesões pudessem ser induzidas através de provocação alérgica e, assim, avaliadas ao longo do tempo.

Em 1983, o Basenji, que apresenta uma dermatite pruriginosa não sazonal, recorrente, e alterações pulmonares semelhantes às observadas em casos de asma no homem, era considerado um potencial modelo para a DA humana⁴⁹. Ainda nesse mesmo ano, surge a primeira tentativa de criar uma linhagem que pudesse ser utilizada como ferramenta de investigação; esta não foi no entanto bem sucedida⁵⁰. Só em 2006, e após inúmeras tentativas falhadas para a obtenção de um modelo canino para a DA⁵⁰, foi finalmente obtida uma colónia de Beagles, produtores de níveis de

environmental factors being postulated^{42,43}. Interestingly, a recent study found a strong association between the occurrence of allergic disease in people and their pet dogs⁴⁴.

The fact that the various breeds of dogs make genetically isolated populations with strong patterns of binding imbalances makes the dog a potentially very attractive model for studying the genetic bases of AD⁴⁵. Genetic studies in dogs require less genetic markers and smaller study populations than those performed in man⁴⁶.

Numerous similarities between AD in dogs and man have long been pointed out, meaning the dog could be used as a model to study AD in humans^{47,48}. For the dog to work as a model for certain studies, however, it is vital to be able to discriminate between primary and secondary changes, something that is difficult in dogs with spontaneous AD. Further, in cases of natural disease, there is always great difficulty in controlling factors such as genetics, age, diet or the environment. The usefulness of developing a canine model for DA similar overall to the natural form of the disease, but in which the lesions could be induced through allergenic challenge and so studied over time, became evident.

In 1983 a Basenji, who presented non-seasonal, recurrent, itchy dermatitis and pulmonary changes similar to those seen in asthma cases in man, was considered a potential model for human AD⁴⁹. That same year the first attempt to establish a colony that could be used as a research tool was made but this was unsuccessful⁵⁰. Only in 2006, and following many unsuccessful attempts to obtain a canine model for AD⁵⁰, was a colony of beagles, producers of high levels of IgE and which develop a dermatitis that is clinically, histopathologically and immunologically similar to the natural disease, finally obtained⁵¹. Recently, a model which does not depend on producing high levels of IgE and in which a simple repeated cutaneous exposure to the chosen al-

elevados de IgE, que desenvolvem uma dermatite do ponto de vista clínico, histopatológico e imunológico semelhante à doença natural⁵¹. Recentemente, foi encontrado um modelo que não depende da produção de níveis elevados de IgE e em que a simples exposição epicutânea repetida ao alergénio escolhido desencadeia uma dermatite prurítica semelhante à cDA espontânea⁵².

Os cães, sendo modelos relevantes do ponto de vista clínico e epidemiológico, talvez ajudem a elucidar algumas questões, nomeadamente a importância das influências ambientais, a existência de efeitos protectores da marcha alérgica, a fisiopatologia subjacente à distribuição lesional típica na hDA, o porquê da chamada marcha atópica, os defeitos primários da hDA e como podemos desenvolver ferramentas terapêuticas mais adequadas⁵³.

Sabemos que a complexidade e a variabilidade da hDA, sob influência de factores genéticos e ambientais, fazem com que a criação de um só modelo “perfeito” seja uma meta irrealista. No entanto, pensamos que modelos animais diferentes podem complementar-se e convergir para uma melhor compreensão desta doença.

Estão assim abertas as portas para que tanto o cão com a forma espontânea de cDA, como os modelos caninos criados em laboratório, possam ser utilizados como ferramentas na investigação da cDA e da hDA. Em particular, tendo em consideração que os protocolos recomendados para a abordagem da hDA¹⁰ e da cDA¹⁷ são extremamente semelhantes, à excepção do recurso no cão à ITE, talvez este possa servir de modelo no estudo desta forma terapêutica para o hDA.

Financiamento: CIISA e Fundação para a Ciência e Tecnologia

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

lergen triggered an itchy dermatitis similar to that seen in spontaneous cAD was found⁵².

Dogs are clinically and epidemiologically relevant models and may help answer some questions. These include the role played by environmental factors, any protective effects from the atopic march, the pathophysiology underlying the typical lesion distribution seen in hAD, the reasons for the typical atopic march, the primary defects of hAD and how we can develop better treatment tools⁵³.

We know that the complexity and variability of hAD, influenced by genetic and environmental factors, make the creation of one “perfect” model an unrealistic aim. We feel, however, that different animal models can complement each other and converge to provide a fuller understanding of this disease.

Therefore, the doors are open for both the dog with the spontaneous form of cAD and laboratory-created canine models as useful research tools in cAD and hAD. Especially when one considers that the recommended treatment protocols for hAD¹⁰ and cAD¹⁷ are extremely similar with the exception of recourse to SIT in dog, it is possible that the canine model may be used to study this type of treatment in hAD.

Funding: CIISA e Fundação para a Ciência e Tecnologia

Conflict of interest disclosure: None

Contacto / Contact:

Ana Mafalda Lourenço Martins

e-mail: dermavet@gmail.com

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Sturgill S, Bernard LA. Atopic dermatitis update. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 396-401.
2. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1-13.
3. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. *Small Animal Dermatology*. 6th Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001.
4. Branco Ferreira M, Rodrigues Alves R, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009; 17: 13-35.
5. Nunes C, Ladeira S. Ensaio com imunoterapia de curta duração na rinoconjuntivite sazonal. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14: 331-41.
6. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 79-85.
7. Branco Ferreira M, Pereira Santos M, Palma Carlos M, Pereira Barbosa M, Palma Carlos A. Testes cutâneos versus imunoglobulinas específicas séricas para *Dermatophagoides pteronyssinus*: Avaliação comparativa da eficácia da imunoterapia específica. *Rev Port Imunoalergologia* 2004; 12: 239-50.
8. Nagata M, Nakagome K. Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergol Int* 2010; 59: 15-9.
9. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-5.
10. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-28.
11. Terracciano L, Calcinai E, Avitabile S, Galli E. Age and indications to SLIT. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 5-8.
12. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-8.
13. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202-5.
14. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 542-46.
15. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol* 2010; 19: 246-51.
16. Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.
17. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 233-48.
18. Schnabl B, Bettenay SV, Dow K, Mueller RS. Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec* 2006; 158: 81-5.
19. Schelle GB. Eczema in dogs-an allergy. *North American Veterinary* 1933; 14: 37-40.
20. Halliwell R. Allergic skin diseases in dogs and cats: and introduction Europ. *J Comp Anim Pract* 2009; 19: 209-12.
21. Wittich FW. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. *J Allergy* 1941; 12: 247-51.
22. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 255-69.
23. Martins AM, Peleteiro MC, Duarte Correia JH, Delgado E. Ocular findings in 54 atopic dogs. European Society of Veterinary Ophthalmology Conference, Dublin, 2010.
24. 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. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 239-49.
25. Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 251-4.
26. DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 271-6.
27. Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 363-83.
28. Sture GH, Halliwell RE, Thoday KL, van den Broek AH, Henfrey JI, Lloyd DH, et al. Canine atopic disease: the prevalence of positive intradermal skin tests at two sites in the north and south of Great Britain. *Vet Immunol Immunopathol* 1995; 44: 293-308.
29. Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 169-86.
30. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64: 1498-506.
31. McCall C, Hunter S, Stedman K, Weber E, Hillier A, Bozic C, et al. Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f 15) for dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 78: 231-47.

32. Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol* 2009; 20: 533-40.
33. Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 89-93.
34. Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 215-8.
35. Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttall T, McEwan NA, Carter SD. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 27-33.
36. Colombo S, Hill PB, Shaw DJ, Thoday KL. Requirement for additional treatment for dogs with atopic dermatitis undergoing allergen-specific immunotherapy. *Vet Rec* 2007; 160: 861-4.
37. Saevik BK, Thoresen SI, Kristensen F. A retrospective study of hyposensitization in canine atopy based on a polyclonal ELISA test. *Vet Res Commun* 2002; 26: 613-24.
38. Willemse T, Bardagi M, Carlotti DN, Ferrer L, Fondati A, Fontaine J, et al. *Dermatophagoides farinae*-specific immunotherapy in atopic dogs with hypersensitivity to multiple allergens: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Vet J* 2009; 180: 337-42.
39. Marsella R. Tolerability and clinical efficacy of oral immunotherapy with house dust mites in a model of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 2010; no. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00890.x
40. Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008; 138: 197-203.
41. Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2351-7.
42. Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP. On the association between canine malignant lymphoma and opportunity for exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Environ Res* 1995; 70: 119-25.
43. Hardell L, Lindstrom G, van Bavel B, Fredrikson M, Liljegren G. Some aspects of the etiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (Suppl 2): 679-81.
44. Schafer T, Merkl J, Klemm E, Wichmann HE, Ring J. We and our pets: allergic together? *Acta Vet Hung* 2008; 56: 153-61.
45. Sutter NB, Eberle MA, Parker HG, Pullar BJ, Kirkness EF, Kruglyak L, et al. Extensive and breed-specific linkage disequilibrium in *Canis familiaris*. *Genome Res* 2004; 14: 2388-96.
46. Starkey MP, Scase TJ, Mellersh CS, Murphy S. Dogs really are man's best friend—canine genomics has applications in veterinary and human medicine! *Brief Funct Genomic Proteomic* 2005; 4: 112-28.
47. Willemse T. Comparative aspects of canine and human atopic dermatitis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1988; 3: 255.
48. Rhodes KH, Kerdel F, Soter NA. Comparative aspects of canine and human atopic dermatitis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1987; 2: 166-72.
49. Butler JM, Peters JE, Hirshman CA, White CR, Jr., Margolin LB, Hanifin JM. Pruritic dermatitis in asthmatic basenji-greyhound dogs: a model for human atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 33-8.
50. Schwartzman RM, Massicot JG, Sogn DD, Cohen SG. The atopic dog model: report of an attempt to establish a colony. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 72: 97-101.
51. Marsella R, Olivry T, Nicklin C, Lopez J. 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. *Vet Dermatol* 2006; 17: 24-35.
52. Pucheu-Haston CM, Jackson HA, Olivry T, Dunston SM, Hammerberg B. Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinae* induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 667-79.
53. Schar Schmidt TC, Segre JA. Modeling atopic dermatitis with increasingly complex mouse models. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1061-4.