

# SI PUÒ ESSERE ALLERGICI SOLO AI CANI DI SESSO MASCHILE?

## LETTO E COMMENTATO

Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, Hansen B, Stokholm J, Bønnelykke K, Kristensen B, Bisgaard H. Children Monosensitized to Can f 5 Show Different Reactions to Male and Female Dog Allergen Extract Provocation: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;S2213-2198(19)31036-0

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP). Pasquale Comberiati, Stefania Arasi, Simona Barni, Davide Caimmi, Fernanda Chiera, Carla Mastroianni, Umberto Pelosi e Francesco Paravati

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, la sensibilizzazione allergica al cane è aumentata sensibilmente nei paesi “occidentalizzati”, dove è frequente possedere un animale domestico (1). In questi paesi, la prevalenza della sensibilizzazione per il cane può superare il 20% nella popolazione atopica e tende ad aumentare progressivamente dall’età pediatrica a quella adulta (2). L’esposizione al cane nei soggetti sensibilizzati può provocare sintomi respiratori allergici di rinite e asma, ma può anche influire sulla qualità della vita dell’intera famiglia (1). Evitare l’esposizione al cane, allontanandolo dall’ambiente domestico, potrebbe non essere emotivamente accettabile per le famiglie proprietarie di questi animali. Inoltre è noto che gli allergeni del cane sono molto volatili e vengono trasportati dai vestiti, potendo quindi trovarsi anche in ambienti pubblici dove i cani non sono presenti, come scuole e uffici (1).

L’introduzione della diagnostica molecolare ha permesso di caratterizzare meglio il profilo di sensibilizzazione allergica al cane. Gli allergeni molecolari più noti del cane sono le lipocaline *Can f 1, 2, 4 e 6*, e l’albumina sierica *Can f 3*, che si trovano principalmente nella saliva, ma anche nella forfora e nel pelo dove si deposita per leccamento (2). *Can f 1* è l’allergene maggiore e viene rilevato nella maggior parte dei pazienti sensibilizzati al cane (2). Recentemente è stato individuato un nuovo allergene maggiore, *Can f 5*, a cui risulta mono-sensibilizzato circa il 30-60% dei soggetti con test allergologici positivi per il cane (3). *Can f 5* è una kallikrenina di origine prostatica, e come tale viene prodotta solo dagli esemplari di cane maschio, trovandosi principalmente nelle urine, ma anche negli estratti di peli e di forfora (4). *Can f 5* non sembra

cross-reagire con le altre molecole allergeniche del cane e la sua produzione è ridotta negli esemplari di cane maschio sterilizzato (2-4).

Tutto ciò suggerisce che i soggetti allergici al cane potrebbero reagire in modo diverso al cane maschio rispetto a quello femmina, a seconda del profilo di sensibilizzazione allergica molecolare. Per tal motivo, *Schoos* e colleghi hanno voluto valutare in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco se i pazienti mono-sensibilizzati a *Can f 5* potessero tollerare l'esemplare femmina di cane (5).

## **LO STUDIO**

Allo studio hanno partecipato 22 adolescenti danesi (età, 15-18 anni) con rinite allergica (in alcuni casi anche con asma o dermatite atopica) e sensibilizzazione allergica per cane, confermata da prove allergiche cutanee (SPT) o IgE specifiche positive per estratto di cane, indipendentemente dalla storia di sintomi a contatto con i cani. I criteri di esclusione erano asma non controllata, necessità quotidiana di antistaminici, o storia di trattamento con immunoterapia per animali domestici. Ai partecipanti sono state eseguite SPT sia con l'estratto commerciale di forfora di cane, che con estratti specifici di forfora di cane *golden retriever* maschio e femmina, questi ultimi prodotti appositamente per lo studio. Sono state inoltre ricercate le IgE specifiche su siero, sia per l'estratto di cane (e5) che per gli allergeni molecolari *Can f 1, 2, 3* e *5*. Quindi, i partecipanti sono stati sottoposti al Test di Provocazione Congiuntivale (CAP), instillando l'estratto di forfora di cane maschio o femmina (in cieco sia per lo sperimentatore che per l'adolescente) nell'occhio destro, e usando quello sinistro come controllo, per poi ripetere il test dopo una settimana a occhi invertiti. Dai risultati è emerso che i partecipanti mono-sensibilizzati a *Can f 5* reagiscono ai cani maschi, mentre sembrerebbero tollerare gli esemplari femmina. Nello specifico, tra i sette partecipanti risultati mono-sensibilizzati a *Can f 5*, tutti avevano SPT positive per l'estratto di cane maschio, mentre solo 1 su 7 anche SPT debolmente positive per estratto di cane femmina ( $p = 0.01$ ); 5 su 7 avevano un CAP positivo per l'estratto di cane maschio, mentre solo 1 su 7 anche per quello di cane femmina ( $p=0.03$ ). Di contro, i partecipanti con poli-sensibilizzazione a più allergeni molecolari del cane avevano reazioni cutanee e oculari simili sia agli estratti di cane maschio che femmina. Inoltre, in un'analisi *post-hoc*, gli autori hanno osservato che l'adolescente mono-sensibile a *Can f 5* con reazioni cutanee e oculari agli estratti di cane femmina era in realtà positivo anche alle molecole *Can f 4* e *6*, non disponibili all'inizio dello studio, individuando così il motivo delle sue cross-reazioni.

## **DISCUSSIONE**

I diversi estratti commerciali di allergene di cane usati per le SPT variano nel contenuto di allergeni molecolari, e in particolare di *Can f 5*, a seconda della fonte allergenica utilizzata, della razza e del sesso del cane. Questa variabilità influisce sulla riproducibilità e affidabilità dei risultati delle SPT, oltre a impedire di distinguere un'allergia ai soli cani maschi (6).

Lo studio di Schoos e colleghi, seppur limitato dal basso numero di partecipanti, apre la strada ad un intervento di medicina di precisione per le persone allergiche ai cani e mono-sensibilizzate a *Can f 5*, che potrebbero tollerare un cane femmina. Non tutti gli studi sono concordi sulla rilevanza clinica della sensibilizzazione a *Can f 5*. In particolare, in un recente lavoro Käck e colleghi hanno riscontrato risultati negativi al test di provocazione nasale in bambini mono-sensibilizzati a *Can f 5* (7). Tuttavia in questo studio, il test di provocazione nasale è stato eseguito mediante l'uso di un estratto commerciale di allergene di cane che potrebbe aver avuto un contenuto molto limitato di *Can f 5* (7).

Le attuali conoscenze degli allergeni maggiori e minori del cane e le recenti evidenze sul ruolo di *Can f 5*, se confermate in studi con casistiche più numerose, potrebbero giovare anche al settore dell'immunoterapia specifica (ITS). Laddove le strategie di gestione convenzionali delle allergie respiratorie (profilassi ambientale e terapia farmacologica) sono irrealizzabili o inefficaci, l'ITS viene raccomandata come opzione di trattamento (8). Tuttavia, ad oggi gli studi di alta qualità non sono riusciti a documentare l'efficacia clinica dell'ITS per l'allergia al cane (8). Questi studi risalgono a più di due decenni fa, e la mancata efficacia dell'ITS potrebbe essere stata dovuta alla scarsa qualità degli estratti allergenici utilizzati e/o allo scarso contenuto di allergeni molecolari clinicamente rilevanti per i pazienti allergici al cane (8).

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Konradsen JR, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):616-25.
2. Borres MP, et al. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22: 454-61.

3. Villalta D, et al. Frequency of allergic sensitization to Can f 5 in North East Italy. An analysis of 1403 ISACs 112 (Component Resolved Diagnosis) collected retrospectively. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(4):186–189.
4. Mattsson L, et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:362-8.
5. Schoos AM, et al. Children Monosensitized to Can f 5 Show Different Reactions to Male and Female Dog Allergen Extract Provocation: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;S2213-2198(19)31036-0
6. Wintersand A, et al. Allergens in dog extracts: Implication for diagnosis and treatment. *Allergy*. 2019;74(8):1472–1479.
7. Käck U, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1113–1120.e9.
8. Comberiati P, et al. Prescribing immunotherapy to furry animals and less common aeroallergen in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 [Epub ahead of print]