

Dermatite atópica canina

Canine atopic dermatitis

Vítor Brasil Medeiros

Review performed in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil.

Financial support: none.

Conflict of interest: None.

Correspondence address: Ave. Miguel Alcides Araújo 1889, Natal, RN, Brazil. E-mail: vitor_brasilm@hotmail.com

Submitted: september 03, 2017. Accepted, after review: september 29, 2017.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to focusing on pathogenesis, clinical and histological signs, diagnosis and treatment of canine atopic dermatitis (AD). Findings of the studies used in this review contributed to the current knowledge about the disease and allowed the discussion of diagnostic criteria, and treatment. **Results:** The pathogenesis diagnostic and treatment have been updated. The management of AD should involve the elimination of, the ethiology, bathing with mild shampoos, and controlling pruritus and skin lesions with interventions that include topical and/or oral glucocorticoids or oclacitinib. For chronic canine AD, the management should include the identification and avoidance of flare factors, as well as ensuring that there is adequate skin and coat hygiene and care; this might include more frequent bathing and possibly increasing essential fatty acid intake. The medications currently most effective in reducing chronic pruritus and skin lesions are topical and oral glucocorticoids, oral ciclosporin, oral oclacitinib, and, where available, injectable recombinant interferons. Allergen-specific immunotherapy and proactive intermittent topical glucocorticoid applications are the only interventions likely to prevent or delay the recurrence of flares of AD. **Conclusions:** A better definition of the clinical appearance and histopathology of canine AD are available. New sets of diagnostic criteria have been developed, and additional breed-associated differences in phenotypes have been demonstrated. Importantly advances in treatment are described and vary between dogs and, for the same dog, between times when the disease is at different stages.

Keywords: Atopic dermatitis. Canine. Dogs. Diagnosis. Treatment

RESUMO

Objetivo: o objetivo deste estudo foi elaborar uma revisão, focando em patogênese, sinais clínicos e histológicos, diagnóstico e tratamento de dermatite atópica canina (DA). Os resultados dos estudos utilizados nesta revisão contribuíram para o conhecimento atual sobre a doença e permitiram a discussão de critérios diagnósticos e tratamento. **Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed, utilizando as palavras-chave: dermatite atópica, canino, cães, diagnóstico e tratamento. **Resultados:** O diagnóstico e o tratamento da patogênese foram atualizados. O manejo clínico da DA deve envolver a eliminação das causas da doença, o banho com shampoos suaves e o controle de prurido e lesões cutâneas com intervenções que incluem glicocorticóides tópicos e/ou orais ou oclacitinibe. Para DA canina crônica, as condutas devem incluir a identificação e evitar fatores causais, bem como garantir que haja higiene e cuidados adequados para a pele e pelos; isso pode incluir banhos mais frequentes e, possivelmente, aumentar a ingestão de ácidos graxos essenciais. Os medicamentos atualmente mais eficazes na redução de prurido crônico e lesões cutâneas são glicocorticóides tópicos e orais, ciclosporina oral, oclacitinib oral e, quando disponível, interferons recombinantes injetáveis. A imunoterapia específica para alérgenos e as aplicações de glicocorticóides tópicos intermitentes pró-ativos são intervenções susceptíveis de prevenir ou retardar a recorrência e o alargamento da DA. **Conclusões:** Está disponível uma melhor definição do aspecto clínico e histopatologia da DA canina. Novos conjuntos de critérios diagnósticos foram discutidos e as diferenças adicionais associadas à raça em fenótipos foram demonstradas. Os avanços no tratamento são descritos e variam entre cães e, para o mesmo cão, dependendo do tempo de doença e do estágio em que se encontra.

Descritores: Dermatite atópica. Canino. Cães. Diagnóstico. Tratamento.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica canina (DA) tem sido objeto de investigação por muitas décadas. As descobertas nos aspectos clínicos, histológicos, imunológicos e epidemiológicos da doença levaram à definição de DA canina como doença inflamatória e pruriginosa da pele, com características clínicas associadas aos anticorpos de imunoglobulina E (IgE), mais comumente direcionados contra alérgenos ambientais¹. Apesar dos muitos anos de pesquisa, as investigações de características clínicas e histológicas de DA em cães ainda são de interesse para muitos clínicos e pesquisadores

porque nos permitem não apenas diagnosticar a doença mais precisamente, mas também obter uma visão dos possíveis mecanismo da doença.

Patogênese da dermatite atópica canina

A dermatite atópica possui uma patogênese multifatorial e incompletamente compreendida em cães e pessoas. Até alguns anos atrás, a visão patogênica tradicional de DA enfocava na interpretação de que ela se devia a alterações genéticas do sistema imunológico que levavam a resposta imunológica anormal (aumento da imunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos) para alérgenos inócuos. Mais recentemente, uma teoria focada no papel fundamental da barreira epidérmica foi proposta². Esta última teoria propôs que uma barreira anormal da pele em pacientes atópicos facilita a penetração de alérgenos (e micróbios), apesar da epiderme, aumentando seu contato e exposição a células imunes epidérmicas. Tais teorias não são mutuamente exclusivas e foram integradas em uma teoria mais abrangente (ou seja, a teoria "fora-dentro-fora") com base na visão de que um defeito primário na barreira epidérmica leva a uma maior penetração de alérgenos e micróbios que superestimam a imunidade local (inata e adaptativa)³. Essa estimulação excessiva desencadeia a liberação de mediadores inflamatórios que agravam ainda mais a disfunção da barreira epidérmica. Nos cães, poucos estudos analisaram os defeitos da barreira da pele e a relação entre a imunidade local e o microbioma cutâneo na DA. Um conhecimento importante na última década tem sido a maior compreensão do papel da função de barreira epidérmica na patogênese da DA canina. Defeitos ou disfunção de componentes individuais da epiderme e do estrato córneo têm sido apreciados como a causa de certas doenças de pele definidas (como por exemplo, a ictiose). Evidências mais recentes sugerem que mudanças muito mais sutis em alguns fatores podem estar associadas à perpetuação e ao desenvolvimento da DA canina. O mais conhecido destes é a "filaggrin", que pode ser anormalmente expresso na pele de cães com DA⁴. Evidências sugerem que a DA canina também pode estar associada a uma interrupção na produção e função de lipídios epidérmicos⁵.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Idade do aparecimento dos sintomas

A maioria dos cães desenvolve sinais de dermatite atópica antes dos 3 anos de idade, com idade média de início de 1,7, 2,2 e 2,7 anos⁶. Os cães com DA induzida por alimentos são mais propensos a ser muito jovens (<1 ano, 46,5 versus 38,6%) ou mais (> 6 anos, 8,7 versus 3,8%) em comparação com cães com DA associados a alérgenos ambientais⁷.

Predisposição de acordo com uma raça

Embora haja algumas pequenas diferenças geográficas na predisposição da raça, a maioria dos estudos concorda que os cães das raças terrier branco West Highland (WHWT), labrador retriever, golden retriever, boxer, bulldog francês, pastor alemão e cocker spaniel representam a raças mais comumente afetadas⁸.

Suspeita-se que a popularidade regional de algumas raças particulares ou os diferentes antecedentes genéticos em diferentes áreas geográficas afetam a predominância de algumas raças. Por exemplo, a Vizsla foi uma das raças mais comumente afetadas em um estudo da Hungria, enquanto o Cavalier King Charles spaniel, great dane e terrier sedoso são mais predispostos à DA⁹.

Influência do sexo

Todos os estudos publicados após 2001 concordaram que a DA canina, em geral, não exibe predileção sexual⁸. As exceções relacionadas à raça, no entanto, foram observadas em um estudo, que relatou que boxer femininas e retrievers dourado masculinos sofrem com DA canino mais frequentemente¹⁰.

Anticorpos, autoantígenos e alérgenos alimentares na dermatite atópica canina

O papel da IgE na patogênese da AD canina ainda requer esclarecimentos. A presença de IgE específica para alérgenos tem sido considerada a condição *sine qua non* para o diagnóstico de dermatite atópica. De fato, estudos que avaliam a resposta dos cães

ao desafio do alergênio epicutâneo demonstraram inflamação associada ao alérgeno apenas aos itens aos quais os pacientes já tinham IgE específica¹¹. No entanto, nem níveis de IgE totais nem alérgenos são consistentes para prever o desenvolvimento de doença clínica em pacientes sensibilizados^{12,13}. Esses achados demonstram a necessidade absoluta de incluir informações clínicas e história na interpretação de qualquer teste específico para alérgenos. A complicação adicional da interpretação do papel da IgE na patogênese da DA é a existência de um número apreciável de pacientes caninos em que todos os critérios clínicos para DA são atendidos, mas para os quais nenhuma reatividade da pele específica ao alérgeno ou níveis totais aumentados ou alérgeno IgE específica pode ser demonstrado¹⁴. A investigação específica da aparência clínica, progressão e tratamento de pacientes com DA é fundamental para promover nossa compreensão do papel da IgE na patogênese da DA canina. Ensaios clínicos e estudos de pesquisa devem distinguir pacientes com IgE específica para alérgenos demonstrável ou reatividade ao teste cutâneo. A avaliação do papel da IgE específica de alérgenos na patogênese da DA canina também é dificultada pela falta de padrões aceitos para a acreditação de laboratórios de alergia veterinária. Os laboratórios têm utilizado uma variedade de diferentes metodologias de ensaios¹⁵⁻¹⁷. A IgG específica ao alérgeno foi documentada em associação com doença clínica em DA em cães, mas ainda não há provas convincentes de que os anticorpos deste isotipo desempenham um papel significativo no desenvolvimento da doença. Embora a IgG não possa ser excluída como fator patogênico na doença da pele alérgica canina, a evidência continua a apoiar IgE como o anticorpo "definidor" associado à DA.

Dieta e dermatite atópica

Sobre a dermatite atópica induzida por alimentos, sabe-se que em alguns cães com DA os alérgenos alimentares parecem atuar como um dos desencadeantes da doença. Esta condição foi denominada dermatite atópica induzida por alimento¹⁸. Nesse cenário, a exposição a um alimento ao qual o paciente foi sensibilizado desencadeia uma síndrome clínica muito similar ou indistinguível da DA induzida por alergênio ambiental convencional¹⁹. Esses sinais podem incluir prurido (frequentemente com resposta glicocorticóide, pelo menos inicialmente) dos membros distais, face, ventre, "pinnae" e

pele flexural, e prurido das mucosas faciais, como a conjuntiva ou os lábios. No entanto, nem todos os cães com dermatite sensível aos alimentos podem demonstrar esses sinais, ou podem demonstrar sinais adicionais que não são "classicamente" associados à DA, tal como má resposta aos glicocorticóides, prurido perianal, seborreia, idade atípica de início e anormalidades gastrointestinais crônicas²⁰. Em condições como a síndrome de alergia oral, a ingestão de alérgenos "ambientais" típicos ou alérgenos alimentares que reagem a alérgenos ambientais pode desencadear doença clínica em muitos pacientes²¹.

Características clínicas da dermatite atópica

A característica mais comum da DA canina é o prurido, que na maioria dos cães analisados parece preceder outros sinais clínicos e é responsivo aos corticoides^{6,7}. As regiões do corpo mais comumente envolvidas incluem membros distais (62-81% dos cães), face (27-57% dos cães), ventrum (39-66% dos cães) e orelhas (48-60% dos cães)⁷. O envolvimento de áreas de flexão foi relatado em 38% dos cães com DA. É bem aceito que, além do prurido, cães com DA podem apresentar uma variedade de lesões cutâneas primárias ou secundárias. Algumas das lesões mais comuns observadas em DA canina são eritema, erupções maculares ou papulares eritematosas, alopecia auto induzida, excoriações, hiperpigmentação e liquenificação²². Além disso, leveduras e infecções bacterianas foram relatadas como complicações frequentes que afetam cães com DA. Algumas características clínicas menos comuns, como urticária (2-3%), pontos quentes (1-11%), hiperidrose (4-13%), fístulas interdigitais (13-22%) e seborreia oleosa (8-14%), foram relatadas por alguns autores²³.

Manifestações histopatológicas

Estudos têm focado na reação cutânea em fase tardia (por exemplo, eritema, espessamento da pele), que se assemelham a lesões observadas em cães com DA. Em geral, a reação cutânea em fase tardia é caracterizada por um padrão inflamatório consistindo de dermatite mononuclear perivascular superficial a intersticial, com neutrófilos e eosinófilos. A desgranulação de mastócitos e eosinófilos tem sido relatada após o desafio do alérgeno. Uma hiperplasia epidérmica irregular com excitose

linfocítica e eosinofílica, resultando em uma formação ocasional de micro-abscessos eosinofílicos e infiltração da pele lesada com células dendríticas epidérmicas e dérmicas também tem sido relatados^{24,25}.

Diagnóstico

A Dermatite Atópica Canina é definida como uma doença inflamatória e pruriginosa de pele alérgica e predisposta com características clínicas bem estabelecidas. É associada mais comumente com anticorpos IgE contra alérgenos ambientais¹. Embora esta definição abranja muitos aspectos da patogênese e aspectos clínicos, é importante lembrar que esta doença não possui sinais clínicos patognomônicos que permitem que um diagnóstico definitivo seja feito após a entrevista inicial do dono do animal e exame clínico²⁶. Isto é devido à diversidade da apresentação clínica, que pode depender de fatores genéticos (fenótipos associados à raça)^{27,28}, extensão das lesões (localizadas versus generalizadas), estágio da doença (aguda versus crônica) e presença de infecções microbianas secundárias ou outros fatores. Além disso, alguns aspectos da doença podem se assemelhar a outras condições da pele que não estão relacionadas à DA canina. Pelas razões acima mencionadas, o diagnóstico definitivo de DA canina pode ser difícil. Um subgrupo do Comitê Internacional de Doenças Alérgicas em Animais (ICADA) desenvolveu, com base em pesquisas extensas em bancos de dados de citações on-line e resumos de reuniões internacionais, um conjunto de diretrizes práticas que podem ser usadas para auxiliar profissionais e pesquisadores no diagnóstico da DA canina.

Essas diretrizes fornecem uma visão geral do diagnóstico, que envolve três abordagens distintas, mas complementares.

1. Rejeitar outras condições de pele com sinais clínicos que podem se assemelhar ou se sobreporem à DA canina.
2. Interpretação detalhada das características históricas e clínicas da condição. Uma nova ferramenta para auxiliar na interpretação desses achados é a aplicação dos critérios clínicos conhecidos como "critérios de Favrot"⁷.
3. Avaliação da reatividade da pele por teste intradérmico ou detecção de IgE por testes de sorologia de IgE específicos.

A seleção dos critérios de Favrot⁷ e sua validação basearam-se na análise de dados de um grande número de cães (1096 cães) e incluiu 15 países diferentes em todo o mundo. Este conjunto de critérios mostrou ter 85% de sensibilidade e 79% de especificidade para o diagnóstico de DA em cães que apresentam pelo menos cinco dos critérios clínicos.

Critérios de Favrot⁷:

Critérios tipo 1:

Idade no início com menos de 3 anos de idade

Cão que vive predominantemente dentro de casa

Prurido responsivo aos glucocorticóides

Infecções por levedura crónica ou recorrente

Pés dianteiros afetados

Orelha afetada

Margens de orelha não prejudicadas

Área dorsolumbar não contaminada

Sensibilidade para cinco critérios: 85,4%; especificidade para cinco critérios, 79,1%

Sensibilidade para seis critérios: 58,2%; especificidade para seis critérios, 88,5%

Critérios tipo 2:

Idade no início com menos de 3 anos de idade

Cão que vive principalmente dentro de casa

Prurido sem lesões no início

Pés dianteiros afetados

Pinça da orelha afetada

Margens de orelha não prejudicadas

Área dorsolumbar não contaminada

Sensibilidade para cinco critérios, 77,2%; especificidade para cinco critérios, 83,0%

Sensibilidade para seis critérios, 42,0%; especificidade para seis critérios, 93,7%

TRATAMENTO

O tratamento desta doença é multifacetado e as intervenções devem ser combinadas. Deve ser adaptado a cada paciente, dependendo do estágio da doença, sua gravidade e distribuição de lesões. Os veterinários também devem se lembrar de avaliar e depois discutir com os donos do animal de estimação o benefício de cada intervenção recomendada, seus efeitos colaterais, sua facilidade de administração e seu custo como

modalidade única ou combinada. Em última análise, a qualidade de vida de ambos, os cães e seus proprietários, bem como as preferências deste último, devem ser consideradas antes do planejamento de um tratamento.

O tratamento das inflamações agudas de DA deve envolver a busca e a eliminação das causas, o banho com shampoos suaves e o controle de prurido e lesões cutâneas com intervenções que incluem glicocorticóides tópicos e/ou orais ou oclacitinibe. Para a DA canina crônica, os primeiros passos no gerenciamento são a identificação e prevenção de fatores causais, bem como a garantia de que haja higiene e cuidados adequados para a pele e os pelos. Isso pode incluir banhos mais frequentes e, possivelmente, aumentar a ingestão de ácidos graxos essenciais. Os medicamentos atualmente mais eficazes na redução de prurido crônico e lesões cutâneas são glicocorticóides tópicos e orais, ciclosporina oral, oclacitinibe oral e, quando disponível, interferon recombinante injetável. A imunoterapia específica para alérgenos e as aplicações de glicocorticóides tópicos intermitentes pró-ativos são as únicas intervenções susceptíveis de prevenir ou retardar a recorrência de alastramento da DA.

Cuidados e medicação²⁹

1. Banhar com um shampoo não irritante. Banhar com um shampoo emoliente contendo lipídios, açúcares complexos e anti-sépticos (Allermyl, Virbac) mostrou ter um bom efeito antipruriginoso, porém de curta duração.
2. Tratamento de curto prazo com glucocorticóides tópicos: os pulverizadores tópicos de glucocorticóides são eficazes para o tratamento de erupções agudas de AD canina. Essa intervenção é especialmente adequada para lesões cutâneas localizadas e por curtas durações. A duração e a frequência do tratamento devem ser adaptadas aos sinais clínicos dos pacientes.
3. A prednisolona oral, prednisona ou metilprednisolona administradas na dose de 0,5 a 1,0 mg / kg por dia, em uma dose ou dividida em duas doses, é susceptível de melhorar os sinais clínicos de cães com DA severa ou extensa. Os efeitos adversos dos glucocorticóides orais são normalmente proporcionais à potência, dosagem e duração da administração da droga. Não é recomendado o tratamento

- de inflamações agudas de DA canina com glucocorticóides injetáveis de ação prolongada.
4. Oclacitinibe pode ser prescrito em 0,4-0,6 mg / kg por via oral duas vezes por dia por até 14 dias para reduzir rapidamente lesões cutâneas e prurido. O tratamento a curto prazo com oclacitinibe parece seguro.
 5. Inibidores da calcineurina. O início lento da ação dos inibidores tópicos (por exemplo, tacrolimus) e oral (por exemplo, ciclosporina) de calcineurina os torna inadequados para gerar bons resultados em casos agudos²⁹.
 6. Para DA canina crônica, o tratamento deve incluir a identificação e eliminação das causas, bem como garantir que haja adequada higiene e cuidado de pele e casacos dos animais. Isso pode incluir banhos mais frequentes e, possivelmente, aumentar a ingestão de ácidos graxos essenciais. Os medicamentos atualmente mais eficazes na redução de prurido crônico e lesões cutâneas são glicocorticóides tópicos e orais, ciclosporina oral, oclacitinibe oral e, quando disponível, interferon recombinante injetável. A imunoterapia específica para alérgenos e as aplicações intermitentes de glicocorticóides tópicos podem prevenir ou retardar o alastramento da doença²⁹.

REFERÊNCIAS

1. Halliwell REW. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006; 114: 207–8.
2. Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2012; 30: 329–34.
3. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1337–43.
4. Chervet L, Galichet A, McLean WH, et al. Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2010; 19: e343–e6.
5. Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, et al. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2009; 20: 541–6.

6. Bruet V, Bourdeau PJ, Roussel A et al. Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. *Vet Dermatol.* 2012; 23: 487–e93.
7. Favrot C, Steffan J, Seewald W et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol.* 2010; 21: 23–31.
8. Jaeger K, Linek M, Power HT et al. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol.* 2010; 21:118–22.
9. Picco F, Zini E, Nett C et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol.* 2008; 19: 150–5.
10. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2011; 22: 143–9.
11. Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM et al. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol.* 2006; 17: 95–102.
12. Lauber B, Molitor V, Meury S et al. Total IgE and allergen-specific IgE and IgG antibody levels in sera of atopic dermatitis affected and non-affected Labrador- and Golden retrievers. *Vet Immunol Immunopathol.* 2012; 149: 112–118.
13. Koebrich S, Nett-Mettler C, Wilhelm S et al. Intradermal and serological testing for mites in healthy beagle dogs. *Vet Dermatol.* 2012; 23: 192–8.
14. Foster AP, Littlewood JD, Webb P et al. Comparison of intradermal and serum testing for allergen-specific IgE using a FcεR1a-based assay in atopic dogs in the UK. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003; 93: 51–60.
15. Plant JD, Neradelik MB, Polissar NL et al. Agreement between allergen-specific IgE assays and ensuing immunotherapy recommendations from four commercial laboratories in the USA. *Vet Dermatol.* 2014; 25: 15–e6.
16. Patterson AP, Schaeffer DJ, Campbell KL. Reproducibility of a commercial in vitro allergen-specific assay for immunoglobulin E in dogs. *Vet Rec.* 2005; 157: 81–5.
17. Thom N, Favrot C, Failing K et al. Intra- and interlaboratory variability of allergen-specific IgE levels in atopic dogs in three different laboratories using the Fc-ε receptor testing. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010; 133: 183–9.
18. Picco F, Zini E, Nett C et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol.* 2008; 19: 150–5.
19. Prelaud P, Guaguere E, Alhaidari Z et al. Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev Med Vet.* 1998; 149: 1057–1064.
20. Verlinden A, Hesta M, Millet S et al. Food allergy in dogs and cats: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46: 259–273.
21. 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. *Vet Dermatol.* 2006; 17: 306–312.

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. Tarpataki N, Papa K, Reiczigel J et al. Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Vet Hung.* 2006; 54:353–66.
24. 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. *Vet Dermatol.* 2006; 17:24–35.
25. Olivry T, Dunston SM, Murphy KM et al. Characterization of the inflammatory infiltrate during IgE-mediated late phase reactions in the skin of normal and atopic dogs. *Vet Dermatol.* 2001; 12:49–58.
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. Wilhem S, Kovalik M, Favrot C. Breed-associated phenotypes in canine atopicdermatitis. *Vet Dermatol.* 2011;22:143–9.
28. Nuttall T. The genomics revolution: will canine atopic dermatitis be predictable and preventable? *Vet Dermatol.* 2013;24:10–8.
29. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P. International Committee on Allergic Diseases of Animals. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res.* 2015;11:210-25.