

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2008-2009

**DE IMMUNOPATHOGENESE VAN VLOOIENALLERGIE DERMATITIS
BIJ HONDEN EN KATTEN**

door

Eline ABMA

Promotor : Prof. Dr. E. Claerebout

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor geven de toelating deze literatuurstudie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen hiervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze literatuurstudie berust bij de promotor(en). De auteur en de promotor(en) zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

WOORD VOORAF

Eerst en vooral zou ik mijn promotor, Prof. Dr. Edwin Claerebout, willen bedanken voor het verschaffen van de mooie titel van deze masterproef, voor het in de juiste richting sturen van dit werk en voor de inzet om dit werk tot een goed einde te brengen.

Een welgemeende merci aan de medewerkers van de vakgroep parasitologie, voor het beantwoorden van al mijn vragen en het verschaffen van benodigde boeken.

Ook wil ik mijn dierenarts, Dr. Dendoncker, bedanken voor alle informatie en ervaringen die hij met mij gedeeld heeft, dat heeft mij een veel duidelijker beeld gegeven van deze aandoening dan alle boeken tezamen.

Andere mensen die ik wil bedanken voor hun hulp zijn mijn ouders, voor hun enthousiasme over mijn onderwerp; mijn grootvader, die me altijd heeft geïnspireerd en aangemoedigd; en mijn vriendinnen, voor hun steun.

Tot slot, als laatste maar zeker niet als minste, een speciaal dankwoord aan mijn vriend, Pierre-Alexandre, voor zijn vertrouwen, zijn geduld en zijn hulp bij het worstelen met de lay-out.

INHOUDSOPGAVE

	Samenvatting.....	p. 1
1.	Inleiding.....	p. 2
2.	Literatuurstudie.....	p. 3
2.1	Epidemiologie.....	p. 3
2.2.	Immunopathogenese van vlooienallergie dermatitis.....	p. 6
2.2.1.	Wat is een allergie	p. 6
2.2.2.	Vlooienallergie dermatitis.....	p. 7
2.2.2.1.	Algemeen.....	p. 7
2.2.2.2.	Allergenen.....	p. 7
2.2.2.3.	Onmiddellijke allergische reactie.....	p. 8
2.2.2.4.	Uitgestelde allergische reactie.....	p. 10
2.2.2.5.	Pruritus.....	p. 11
2.2.3.	Allergisch of niet.....	p. 12
2.2.4.	Symptomen en letsels.....	p. 13
2.2.4.1.	Algemeen.....	p. 13
2.2.4.2.	Macroscopische letsels.....	p. 13
2.2.4.3.	Histologische letsels.....	p. 14
2.2.4.4.	Complicaties.....	p. 15
2.2.5.	Diagnose.....	p. 15
2.3.	Bespreking.....	p. 16
3.	Literatuurlijst.....	p. 17

SAMENVATTING

Vlooiënallergie dermatitis is de meest voorkomende allergische huidaandoening bij honden en katten en is tevens de belangrijkste pathologie die door vlooiën veroorzaakt wordt. Van alle dermatosen is ten minste 50% een vlooiënallergie dermatitis.

De oorzaak van vlooiënallergie dermatitis is in de eerste plaats een allergische reactie op allergenen die zich bevinden in het speeksel van de kattenvlo, *Ctenocephalides felis*. Deze allergische reactie kan een onmiddellijke of een uitgestelde allergische reactie zijn en bestaat uit complexe mechanismen waar verschillende celtypen en cytokines bij betrokken zijn. De allergie zal zich uiten als structuurveranderingen in de huid. Hierdoor kan er vervolgens door zelftrauma door het dier een chronische dermatitis ontstaan waarbij de letsels uiteen kunnen lopen van een milde, voorbijgaande urticaria tot een chronische lichenificatie. Deze letsels kunnen secundair geïnfecteerd worden door opportunistische micro-organismen. De letsels bevinden zich bij de hond voornamelijk ter hoogte van de staartbasis, de onderrug, de binnenzijde van de dijen en de flanken. Bij de kat kunnen de letsels gegeneraliseerd voorkomen.

Om de diagnose van vlooiënallergie te maken volstaat het niet zich enkel te baseren op de klinische symptomen daar deze meestal niet pathognomonisch zijn, zeker niet bij de kat. Daarom moeten er bijkomstige onderzoeken gebeuren zoals de vlooiën aantonen of een intradermale huidtest. Het maken van de juiste diagnose is van groot belang om op tijd in te grijpen, alvorens er complicaties kunnen optreden die irreversibele huidletsels kunnen veroorzaken.

Sleutelwoorden: allergenen, Ctenocephalides felis, dermatologie, immunopathogenese, vlooiënallergie dermatitis

1. INLEIDING

Wereldwijd wordt de kattenvlo, *Ctenocephalides felis*, erkend als zijnde de belangrijkste oorzaak van allergische dermatitis, ook wel vlooiënallergie dermatitis genoemd, bij honden en katten (Halliwell, 1984; Kwochka, 1987; Dryden en Rust, 1994; Ruedorffer et al., 2003). Omdat vlooiënallergie dermatitis een veel voorkomende huidaandoening is, die bovendien sterk uit de hand kan lopen, zijn er al in de jaren 60 onderzoeken gestart naar het tot stand komen van de vlooiënallergie en het verloop van deze aandoening, evenals naar de mogelijke allergenen (Benjamini et al., 1963). Sindsdien zijn er nog vele onderzoeken gedaan en met de huidige technieken zijn er een aantal allergenen geïdentificeerd (Lee et al., 1997) en is de immunopathogenese van vlooiënallergie grotendeels opgehelderd (Halliwell et al., 1987; Nauta et al., 2008).

Hoe zo'n onschuldige aandoening als een vlooiëninfestatie zulke verregaande gevolgen kan hebben kan verklaard worden aan de hand van de immunopathogenese en de daarop volgende complicaties. De belangrijkste vraag is waarom er zulke sterke individuele verschillen zijn in de ernst van de allergische reacties en waarom sommige dieren wel een allergie ontwikkelen en andere dieren niet (McDermott et al., 2000).

In deze streken komen vlooiën in alle seizoenen veelvuldig voor en vlooiënallergie dermatitis vormt dan ook een reëel probleem. Het is het dan ook van groot belang om op tijd een vlooiënallergie te onderkennen en te diagnosticeren. Om te begrijpen hoe de allergische reactie tot stand komt zal er in dit werk voornamelijk aandacht besteedt worden aan de immunopathogenese van de ontwikkeling van een vlooiënallergie. Daarnaast zullen ook de epidemiologie van de vlo en de letsels en diagnose van vlooiënallergie dermatitis bij honden en katten besproken worden.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1 EPIDEMIOLOGIE

MORFOLOGIE

Wereldwijd zijn er ongeveer 2000 verschillende vlooienspecies beschreven maar op honden en katten is het meest voorkomende vlooienspecies *Ctenocephalides felis* (Kwochka, 1987). Daarnaast wordt *Ctenocephalides canis* vaak genoeg waargenomen om als hinderlijk beschouwd te worden en in kleinere aantallen worden *Pulex irritans* en *Echidnophaga gallinacea* terug gevonden op honden en katten, maar deze species zijn in de Europese landen eerder uitzonderlijk en worden vooral waargenomen in Afrika en Azië (Dryden en Rust, 1994). Er zijn vier subspecies van *C. felis* waarvan enkel *C. felis felis* over de gehele wereld voorkomt. Wanneer er gesproken wordt over de kattenvlo wordt over het algemeen *C. felis* bedoeld. *C. felis* is de vlo die het minste diersoortspecifiek is en wordt aangetroffen op verschillende diersoorten. Dit werk zal voornamelijk betrekking hebben op *C. felis*.

C. felis is een vleugelloos insect met een lateraal afgeplat lichaam en bedekt met een dikke laag donkerbruine chitine. Het lichaam is anatomisch ingedeeld in een kop, een thorax en een abdomen. Op de kop zit een labrum epipharynx waarmee bloed opgezogen kan worden en elke poot heeft aan het uiteinde twee klauwen. Het laatste paar poten is zeer sterk ontwikkeld en wordt gebruikt om mee te springen. Het abdomen bestaat uit negen segmenten (Kwochka, 1987; Vercruyssen, 2002).

LEVENSCYCLUS

C. felis leeft hoofdzakelijk binnenshuis en voedt zich met het bloed van honden en katten. Echter, van de gehele populatie bevindt zich slechts 1-5% op de gastheer. De overige 95-99% bevindt zich in de nabije omgeving van de gastheer (Fig. 1) zoals de slaappleats of de voederplaats (Beck, 2008). Deze 95-99% van de populatie bestaat uit eieren, larven en cocons. De adult bevindt zich op de gastheer en produceert daar feces en eieren.

De eieren zijn ovaal, ongeveer 0,5 mm, hebben een parelwitte kleur en ze zijn niet adhesief. Daardoor blijven de eieren niet op de gastheer plakken maar vallen ze samen met de feces op de plaatsen waar de gastheer zich vaak bevindt (Rust, 1992). De feces bestaan grotendeels uit gedroogd bloed en dienen als voedsel voor de larven die na een tot zes dagen uit de eieren zullen kruipen. Het aantal larven dat uit de eieren zal kruipen is sterk afhankelijk van de relatieve luchtvochtigheid (RL) en de temperatuur. Hoe hoger de RL hoe hoger de uitkomst. De temperatuur schommelt tussen 16 en 30 graden Celsius, met een ideale temperatuur van 27 graden Celsius (Silverman et al., 1981).

De larven die uit de eieren kruipen zijn ongeveer 2 mm lang, ze zijn wormvormig, wit en bedekt met haren. Deze larven zijn negatief fototactisch en positief geotactisch, waardoor ze respectievelijk weg van het licht en richting de aarde zullen bewegen (Silverman en Rust, 1983). Buiten zullen de larven zich in de grond graven, maar ze beperken dit tot een diepte van nog geen centimeter in de grond. Binnenshuis betekent dit dat ze onder meubels of tot diep in de vloerbedekking zullen migreren. Daar zullen de larven twee maal vervellen tot een larve III (Kwochka, 1987). Het voedingspatroon van de larven is beperkt tot het gedroogde bloed afkomstig van de feces van hun ouders of componenten van bloed (uitgezonderd fibrine). Dit verkleint het

aantal plaatsen waar de larven kunnen groeien en ontwikkelen. Indien er te weinig voedsel is, zullen de larven eventueel hun eischaal eten en in extreme gevallen kunnen ze overgaan tot kannibalisme (Kettle, 1982). De larven III gaan binnen 8 tot 34 dagen een cocon spinnen waarin ze een totale metamorfose zullen ondergaan tot een adult. Het aantal dagen dat de larve er over doet om een cocon te spinnen is zeer afhankelijk van de RL en de temperatuur (Silverman et al., 1981). De RL moet minstens 50% zijn voor de larven om te overleven; ideaal is een RL van om en nabij 75%. Vanaf een RL van 90% wordt de groei en ontwikkeling van de larven totaal geïnhibeerd. De temperatuur mag schommelen tussen 13 en 32 graden Celsius indien de RL hoger is dan 50%. Buiten de winter komen deze omstandigheden buitenshuis bijna altijd voor in onze streken. Binnenshuis worden deze waarden het gehele jaar door bereikt.

De larven III gaan binnen 8 tot 34 dagen een cocon spinnen waarin ze verpoppen en een totale metamorfose zullen ondergaan tot een adulte vlo. De larven zullen echter de cocon enkel kunnen spinnen indien ze deze kunnen plakken tegen een verticale oppervlakte. Indien er geen verticale oppervlakten aanwezig zijn zullen minder dan 3% van de larven een cocon spinnen. Echter, onder deze omstandigheden zijn de larven in staat hun metamorfose te ondergaan zonder een cocon (Dryden en Reid, 1997). De cocon is ovaal, ongeveer een halve centimeter lang en bestaat uit een adhesieve zijde-achtige substantie. Zo kunnen aan de cocon haren en stofdeeltjes blijven plakken waardoor de cocon minder snel opgemerkt wordt en waardoor ze bovendien beter beschermd is tegen insecticiden (Dryden en Rust, 1994). Dit stadium is het meest resistente van alle stadia.

Zodra de metamorfose compleet is kan de adult ontluiken. Dit gebeurt onder invloed van mechanische trillingen, temperatuurverandering of veranderingen in het koolstofdioxide gehalte. Deze omstandigheden worden meestal veroorzaakt door het in de nabijheid zijn van een gastheer, waardoor de adult na het ontluiken direct de gastheer kan parasiteren. De tijdsduur die deze hele cyclus in beslag neemt is dus sterk afhankelijk van omgevingsfactoren, met name relatieve luchtvochtigheid en temperatuur. De cyclus kan voltooid worden binnen 2 weken maar kan in ongunstige omstandigheden oplopen tot een jaar (Baker, 1984).

Om een gastheer te vinden is de volwassen vlo afhankelijk van visuele aanwijzingen en warmte. De vlooiën zijn gevoelig voor licht met bepaalde golflengtes, met name groen licht (golflengte tussen 510 en 550 nanometer). De volwassen vlo beweegt naar het licht, in tegenstelling tot de larve, en deze beweging wordt nog versterkt als het licht plotseling even onderbroken wordt zoals zou gebeuren bij het passeren van een gastheer (Dryden en Rust, 1994). De positieve fototaxis gecombineerd met negatieve geotaxis helpen bij het vinden van een gastheer. Volwassen vlooiën kunnen een aantal dagen overleven zonder gastheer, afhankelijk van de RL en de temperatuur. Bij warm weer met een zeer hoge RL kunnen ze tot 62 dagen overleven. Maar als de RL laag is kan dit afnemen tot nog geen 20 dagen (Silverman en Rust, 1983).

Zodra de volwassen vlo een gastheer gevonden heeft zal het voeden al binnen een aantal seconden beginnen. Een vrouwelijke vlo consumeert bijna 14 microliter bloed per dag en kan tot 2,4 keer zwaarder worden. Een mannelijke vlo wordt maar 1,2 keer zo zwaar als zijn originele gewicht. Om het bloed te kunnen opnemen wordt het labrum epipharynx door de huid van de gastheer gestoken en het speeksel van de vlo wordt via een speekselompomp in de huid geïnjecteerd. Dit speeksel bevat verschillende proteïnen, waaronder anticoagulantia. Na 8 tot 24 uur zal de eerste paring plaatsvinden op de gastheer en na 24 tot 48 uur kan de eiproductie al op gang komen (Baker, 1984). Een vrouwelijke vlo kan tussen 20 en 50 eieren per dag produceren, met een gemiddelde van 28 eieren per dag, en ze kan dit volhouden voor een 100-tal dagen.

Onder gunstige omstandigheden kan een enkele vrouwelijke vlo meer dan 2000 eieren produceren tijdens haar leven (Dryden, 1989). Het aantal eieren vermindert aanzienlijk door het likken en wassen van de vacht door de gastheer. Het krabben van de gastheer kan eveneens het aantal vlooiën en eieren verminderen.

Er is discussie over of de volwassen vlooiën op de gastheer blijven of dat ze af en toe de gastheer verlaten. Er bestaat hierover nog geen zekerheid. Voorlopig wordt een volwassen vlo beschouwd als een parasiet die onafgebroken aanwezig blijft op de gastheer, mede omwille van het feit dat de enige functie van de adult reproductie is en om reproductie mogelijk te maken moet de adult zich constant voeden met het bloed van de gastheer (Baker, 1984; Kwochka, 1987).

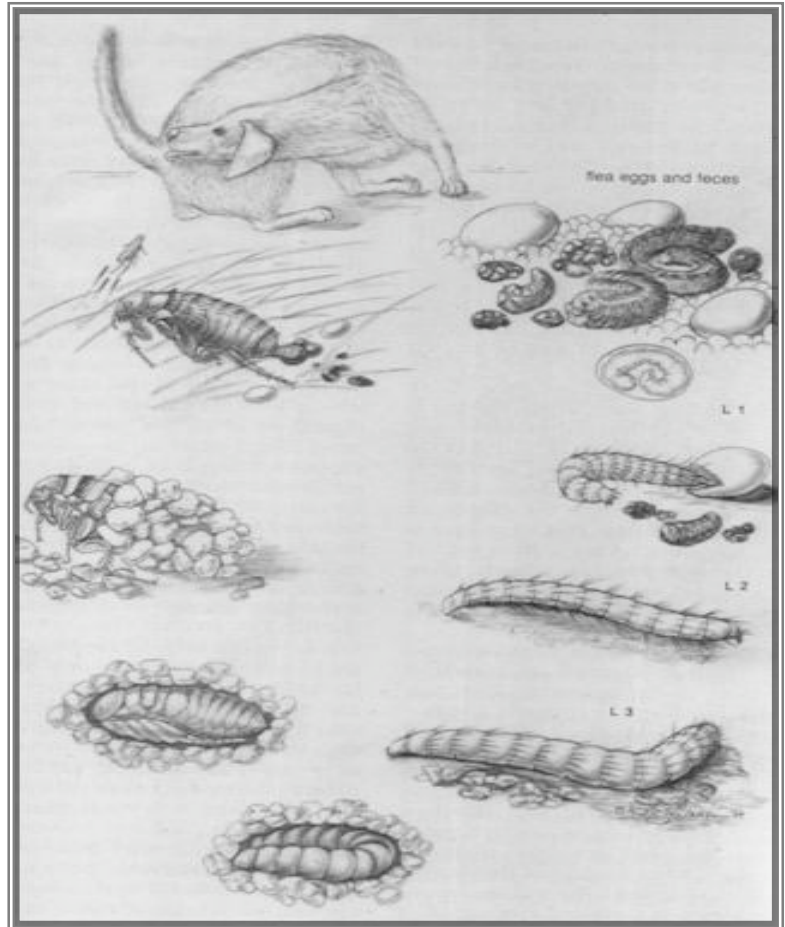


Fig. 1 Levenscyclus van
C. felis
(uit Bowman, 2009)

BELANG

De belangrijkste pathologie die wordt veroorzaakt door *C. felis* is vlooiënallergie dermatitis, waarbij er een allergische reactie optreedt. De vlooiën veroorzaken onrust en irritatie bij de huisdieren en door het krabben kan de huid beschadigd raken en kan er secundair een infectie met een bacterie of fungus optreden (Baker, 1984). Een massale *C. felis* infestatie kan bij jonge dieren bloedarmoede veroorzaken (Olivry en Mueller, 2003). Daarnaast kan *C. felis* drager zijn van meerdere ziektekiemen zoals *Bartonella henselae*, *Yersinia pestis* of *Rickettsia typhi* en is bovendien de tussengastheer van de lintworm *Dipylidium* (Keiffer en Kristinsen, 1979; Dryden en Rust, 1994; Vercruyssen, 2002).

2.2. IMMUNOPATHOGENESE VAN VLOOIENALLERGIE-DERMATITIS

2.2.1. WAT IS EEN ALLERGIE

Een allergie is een overreactie van het lichaam op een lichaamsvreemde stof, een antigeen. Een antigeen dat een allergische reactie uitlokt wordt een allergeen genoemd (Terr, 1994). Bij een normale immunologische reactie op een potentieel pathogeen antigeen zal het antigeen herkend worden door een naïeve T-cel die zich vervolgens zal omvormen tot T-helper1 (Th1) of T-helper2 (Th2) cel. De Th2 cellen zullen de B-cellen activeren, die zich vervolgens zullen omvormen tot plasmacellen, die de juiste antilichamen zullen aanmaken. De belangrijkste antilichamen hierbij zijn IgM en IgG. Het activeren van de T-cel en B-cel duurt 5-9 dagen en wordt de lag-fase genoemd. Omdat deze lag-fase relatief lang is kunnen klinische symptomen optreden voordat er genoeg antilichamen zijn aangemaakt om het antigeen te neutraliseren. Een aantal van de geactiveerde B-cellen en T-cellen zullen zich omvormen tot memorie-cellen, waardoor bij een tweede contact geen nieuwe B-cellen en T-cellen geactiveerd hoeven te worden. Daardoor is de lag-fase bij een tweede contact maximaal 2-3 dagen en kan het antigeen onschadelijk worden gemaakt voordat klinische symptomen kunnen optreden (Tizard, 1982; Despopoulos en Silbernagl, 2005).

Een antigeen dat niet per se pathogeen is, bijvoorbeeld bloempollen, kan een andere reactie uitlokken, omdat er een andere afdeling van het immuunsysteem geactiveerd wordt (Gaga et al., 1991; Terr, 1994). De belangrijkste componenten zijn de mastcellen met IgE en de T-helper cellen. Bij het eerste contact met een allergeen zullen de Th2 cellen interleukine-4 (IL-4) produceren en dit lymfokine zal de plasmacellen aanzetten om in plaats van IgG en IgM een ander antilichaam aan te maken, namelijk IgE. Het IgE bindt op mastcellen en basofielen, die hierdoor zullen degranuleren. De Th1 cellen zullen lymfokines produceren die vooral macrofagen zal activeren. Door deze twee mechanismen ontstaat een ontstekingsreactie, die zich in de eerste instantie beperkt tot de plaats van contact. Vervolgens wordt er extra IgE aangemaakt; dit wordt sensibilisering genoemd. Dit IgE zal zich alvast plaatsen op de mastcellen en basofielen; deze worden dan gewapend genoemd. Indien er nu een tweede contact optreed met het antigeen zal er, zelfs bij een zeer kleine hoeveelheid antigeen, een massale degranulatie van de mastcellen en basofielen optreden, waardoor de pro-inflammatoire stoffen niet meer lokaal maar systemisch worden vrijgesteld. Ook de macrofagen zullen nu niet meer lokaal, maar systemisch geactiveerd worden. Dit betekent dat de letsels tot uiting kunnen komen op een andere plaats op het lichaam dan de vlooienbeet. Dit is een allergische reactie (Nauta et al., 2008).

Er zijn vier types van allergische reacties (Despopoulos en Silbernagl, 2005):

Type I – ook wel een onmiddellijke reactie of IgE gemedieerde reactie genoemd. Bij dit type reactie ondergaan de gewapende mastcellen en basofielen bij het binnendringen van het allergeen een onmiddellijke degranulatie als er een allergeen bindt op IgE.

Type II – bij deze reactie worden antigeen-actieve cellen aangevallen door het immuunsysteem. Bijvoorbeeld de onjuiste erythrocyten bij een bloedtransfusie.

Type III – deze reactie wordt uitgelokt door immuuncomplexen die langdurig aanwezig blijven, waardoor het complement systeem wordt geactiveerd. Hierdoor kan weefselschade ontstaan.

Type IV – ook wel een vertraagde reactie of celgemedieerde reactie genoemd en treedt pas na 2-4 dagen op. Bij deze reactie worden in plaats van antilichamen cytokines geproduceerd. Deze cytokines worden geproduceerd onder invloed van T-helper1 cellen en Natural Killer cellen. De cytokines activeren macrofagen.

Deze macrofagen zullen het allergeen opruimen maar tevens ook weefselschade toebrengen. Deze weefselschade uit zich in erythema en pruritus.

2.2.2. VLOOIENALLERGIE-DERMATITIS

2.2.2.1. Algemeen

Bij honden is vlooiënallergie dermatitis een veel voorkomend probleem. Van alle huidaandoeningen is meer dan 50% veroorzaakt door vlooiënallergie (Halliwell, 1984; Kwochka, 1987; Dryden en Rust, 1994; Ruedorffer et al., 2003) en deze aandoening gaat vaak gepaard met andere allergieën zoals atopische dermatitis, of met secundaire huidproblemen zoals een bacteriële infectie met *Staphylococcus intermedius* of *S. aureus*, of een infectie met een fungus zoals *Malassezia* (Ordeix et al., 2007). Deze secundaire huidaandoeningen komen vaak samen voor met vlooiënallergie dermatitis omwille van de letsels die aangebracht worden op de huid door het vele krabben. De letsels beperken zich meestal tot de achterhand, waaronder het ventrale abdomen, de bovenkant van de staart, de mediale kant van de achterpoten en de flanken (Keiffer en Kristinsen, 1979; Kwochka, 1987).

Bij katten komt vlooiënallergie eveneens geregeld voor en is de belangrijkste oorzaak van miliaire dermatitis (Stuke et al., 2003). Bij de kat is de allergie meer seizoensgebonden dan bij de hond, waarschijnlijk omdat katten meer buiten zijn. Bij binnenkatten kan de allergie evenwel het gehele jaar voorkomen. Bij katten manifesteert de allergische reactie zich bijna altijd als een onmiddellijke allergische reactie. Een uitgestelde allergische reactie wordt bij katten in veel mindere mate gezien dan bij honden (Gross en Halliwell, 1985). Bij de kat kunnen de letsels zich beperken tot de staartbasis, het kruis en de kop maar kunnen eveneens gegeneraliseerd voorkomen.

2.2.2.2. Allergenen

Om zich te kunnen voeden met bloed penetreert *C. felis* de huid met zijn labrum epipharynx en vervolgens wordt speeksel geïnjecteerd door middel van een speekselpomp. De allergische reactie wordt uitgelokt door allergenen die voorkomen in dit speeksel (Ribeiro, 1987). Het speeksel van *C. felis* bevat histamine-achtige substanties, cytolytische en proteolytische enzymen (Cheeseman et al., 2001) en anticoagulantia (Kwochka, 1987). Daarnaast bevat het speeksel aminozuren, aromaten, fosfor, polypeptiden en meer dan 15 verschillende antigenen die zich allemaal als allergeen kunnen gedragen (Wilkerson et al., 2004). De identiteit van de mogelijke allergenen is nog grotendeels ongekend. Lang werd gedacht dat er een enkel allergeen zat in vlooienspeeksel en dat dat allergeen een kleine simpele chemische verbinding was die zijn allergene eigenschappen verkreeg door te binden aan collageenvezels (Benjamini et al., 1963; Young et al., 1963; Michaeli et al., 1966). Echter, volgens Halliwell (1984) is dit niet mogelijk omdat een kleine chemische verbinding niet in staat zou zijn een onmiddellijke allergische reactie uit te lokken. Om een allergische reactie te doen ontstaan moet de mastcel immers eerst histamine vrijstellen. De vrijstelling van histamine gebeurt onder invloed van een cross-linking van twee of meer IgE moleculen op de mastcel. Een kleine chemische verbinding is niet in staat om twee IgE moleculen te verbinden. De allergenen zouden dus grotere verbindingen moeten zijn.

De eerste onderzoeken naar de mogelijke allergenen van vlooiën (Benjamini et al., 1960, 1963; Young et al., 1963; Michaeli et al., 1966) leverden geen concrete resultaten op en er werd aangenomen dat het allergeen

een hapteen was dat te klein was om te detecteren. Latere onderzoeken werden uitgevoerd met complete vlo-extracten (Halliwell et al., 1987; Trudeau et al., 1993; Greene et al., 1993a, 1993b; McKeon en Opdebeeck, 1994; Stolper en Opdebeeck, 1994). In deze onderzoeken werden zeer veel proteïnen gevonden die eventuele allergenen konden zijn maar aangezien er extract gebruikt werd van complete vloeiën is de kans groot dat veel van deze proteïnen irrelevant zijn. Daarom hebben Lee et al. (1997, 1999) een nieuw onderzoek gestart, ditmaal met extract van enkel het speeksel van *C. felis*. In dit onderzoek werden alle proteïnen van het speeksel gescheiden met behulp van polyacrylamide gelelectroforese. Vervolgens werd IgE geïsoleerd van honden die positief waren voor vloeiënallergie-dermatitis en door middel van een immunoblot kon bepaald worden welke de belangrijkste allergenen waren. Cte f 1 bleek een zeer belangrijk allergeen; 100% van de honden die positief zijn voor vloeiënallergie dermatitis reageren op intradermaal ingebracht Cte f 1 door de aanmaak van IgE. Overigens is de reactie op de andere allergenen verschillend voor de verschillende honden. Niet iedere hond reageert op dezelfde allergenen. Of de hond een onmiddellijke of vertraagde reactie vertoont op de allergenen verschilt tussen de individuele honden; het aantal uren dat verstrijkt voordat de symptomen van een vertraagde reactie zichtbaar worden verschilt eveneens van hond tot hond (McDermott et al., 2000).

2.2.2.3. Onmiddellijke allergische reactie

De belangrijkste componenten van een onmiddellijke allergische reactie zijn de mastcel en IgE (Fig 2). Mastcellen komen voor bij zeer veel diersoorten en in vrijwel alle weefsels die doorbloed worden (Nauta et al., 2008). In het beenmerg wordt de mastcel gevormd uit een progenitorcel, waarna de jonge mastcel via de bloedbaan in de perifere weefsels terecht komt. Hier zal de mastcel verdere maturatie ondergaan onder invloed van verschillende cytokines (Wasserman, 1976). Mastcellen bezitten voornamelijk receptoren voor IgE, de FcεRI. Deze receptor heeft een zeer hoge affiniteit voor IgE, waardoor de mastcellen al bezet kunnen worden door IgE nog voordat dit antilichaam een antigeen gebonden heeft. Hierdoor circuleert er in het organisme zeer weinig vrij IgE. Bij binding van een immuuncomplex op de mastcel of binding van een antigeen op een gewapende mastcel zullen de mastcellen geactiveerd worden. Hierdoor migreren de granules naar de celmembraan, fusioneren ermee, en zo wordt de inhoud van de granules uitgestoten. Deze degranulatie vindt plaats binnen een paar seconden na antigeen contact (Roitt, 1992a).

Er zijn twee types van granules, namelijk de voorgevormde en de nieuwgevormde granules. De voorgevormde granules bevatten histamine, neutrale proteasen, kallikreïnes en chemotactische stoffen voor eosinofielen en neutrofielen. De nieuwgevormde granules bevatten PAF (Platelet Activating Factor), thromboxanen en leukotriënen (Nauta et al., 2008).

Histamine is veruit de belangrijkste actieve stof bij de onmiddellijke allergische reactie en werkt in op meerdere weefsels dankzij verschillende histamine receptoren die bij bezetting elk hun eigen reactie teweeg brengen (Wasserman, 1976):

- H1 receptor – Bronchoconstrictie en stijging mucussecretie, traanvocht en speeksel
- H2 receptor – Activatie van lymfocyten, inductie idioventriculaire respons
- H1 + H2 receptor –
 - Bloedvaten

- een dilatatie van de capillairen en venules
- constrictie van de grote arteries en venen
- verhoogde permeabiliteit van de huidcapillairen
- Gladde spieren – contractie
- Pruritus

De neutrale proteasen zoals trypsine of chymotrypsine-achtige proteasen maken meer dan 50% uit van de proteïnen in mastcellen en kunnen anafylatoxines activeren. Anafylatoxines, C3a en C5a, ontstaan uit de complementcomponenten C3 en C5 door hun alfa-ketens er af te knippen. Deze anafylatoxines versterken de histamine vrijstelling uit mastcellen, waardoor de proteasen een autoinductief effect hebben. Eveneens kunnen de proteasen andere cellen vernietigen en zo weefselschade veroorzaken.

PAF is een stof die in de eerste plaats zorgt voor aggregatie van thrombocyten die vervolgens vasoactieve stoffen vrijzetten. Daarnaast activeert PAF ontstekingscellen en stimuleert het vrijkomen van radicalen en verteringsenzymes. Bovendien zorgt PAF voor een toename van de permeabiliteit en heeft een chemotactische werking.

Thromboxanen, leukotriënen en prostaglandines worden gevormd uit arachidonzuur en spelen een zeer belangrijke rol bij het tot stand komen van de ontstekingsreactie. Ze veroorzaken vasodilatatie en een verhoogde permeabiliteit, alsook contractie van de gladde spieren, aggregatie van de thrombocyten, pijn en zijn chemotactisch voor neutrofielen, eosinofielen en macrofagen (Wasserman, 1976; Tizard, 1982).

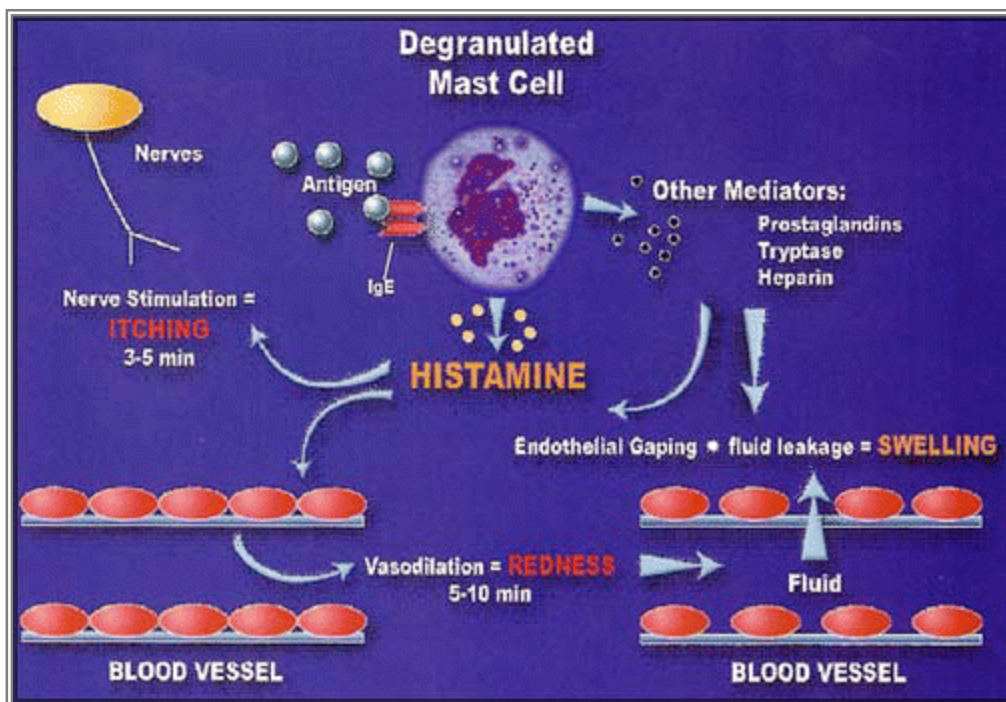


Fig. 2 Immunopathogenese van de allergische reactie type I (uit Scachet, 2007)

2.2.2.4. Uitgestelde allergische reactie

De uitgestelde allergische reactie ontwikkelt zich pas na enkele uren, meestal na 24-72 uur, en heeft, in tegenstelling tot de onmiddellijke allergische reactie, niets te maken met antilichamen. Het allergeen dat wordt ingespoten door de vlo wordt opgenomen op antigeen presenterende cellen zoals dendritische cellen, B-cellen of macrofagen (Fig 3). Deze cellen presenteren vervolgens het allergeen met behulp van hun MHC-II molecule aan T-cellen, in het bijzonder aan de Th1 cel. De Th1 cel wordt gesensibiliseerd voor dit allergeen en zal vervolgens een klonale expansie ondergaan en zich verspreiden over het lichaam. Al deze Th1 cellen hebben een specifieke T-cel receptor voor dat allergeen en als dit allergeen opnieuw ingebracht wordt door een nieuwe vlooienbeet zullen al deze gesensibiliseerde T-cellen macrofagen gaan activeren aan de hand van twee belangrijke mechanismen, namelijk door de secretie van lymfokines en door membraangebonden moleculen (Roitt, 1992b).

Zodra de Th1 cel een allergeen bindt begint de de novo synthese van de lymfokines door een vlugge transcriptie van genen. De gesynthetiseerde lymfokines worden direct losgelaten op de plaats van het contact. De belangrijkste lymfokines zijn interferon-gamma (IFN γ) en macrophage inhibiting factor (MIF). MIF houdt de macrofagen ter plaatse waardoor de macrofagen enkel in de onmiddellijke omgeving hun werking uitoefenen. IFN γ induceert een versterkte fagocytotische activiteit, een verhoogd oxidatief metabolisme en een verhoogde expressie van de MHC-II moleculen. Door deze verhoogde activiteit van de macrofagen worden er grote hoeveelheden lysosomale enzymen gevormd. Als deze vrijkomen uit de macrofagen zullen ze voor weefseldestructie zorgen en er zal lokaal erytheem ontstaan (Tizard, 1982).

Ook de membraangebonden moleculen tumor necrosis factor α (TNF α) of CD40-ligand worden de novo gesynthetiseerd en zullen macrofagen activeren. Doordat zowel de lymfokines als de membraangebonden moleculen de novo gesynthetiseerd worden duurt deze vorm van allergische reactie langer dan de onmiddellijke. Het aantrekken van de macrofagen door IFN γ kost eveneens enige tijd.

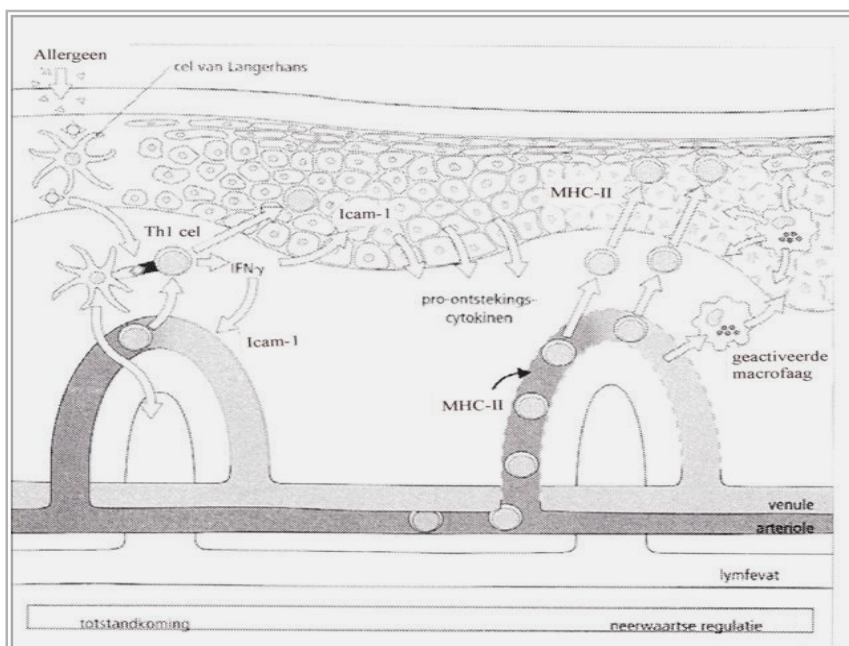


Fig. 3 Immunopathogenese van de allergische reactie type IV (naar Roitt, 1992b)

2.2.2.5. Pruritus

Pruritus kan zowel rechtstreeks of onrechtstreeks via de ontstekingsmediatoren ontstaan (Imai, 1989). Neurofysiologisch gezien verloopt de jeukprikkel via de C-vezel. In de huid bevinden zich op de overgang van de dermis naar de epidermis nociceptoren. Deze nociceptoren kunnen rechtstreeks geprikkeld worden door de mediators. De dilatatie van de capillairen tegelijk met de constrictie van de grote arteries en venen, uitgelokt door histamine op de H1 en H2 receptor, leidt tot een verhoogde capillaire vulling met vochtuitsijpeling en oedeemvorming. De verhoogde druk prikkelt de nociceptoren. Eens de nociceptoren geprikkeld zijn zal de jeukprikkel via de niet-gemyeliniseerde C-vezel naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg geleid worden (Fig 4). Vervolgens komt de jeukprikkel via de tractus spinothalamicus in de thalamus terecht waarna de gewaarwording van de jeuk plaats vindt in de cortex (Branson et al., 1995; Pingen en Mekkes, 2003).

Om de jeuk tegen te gaan wordt gekrabbt. Het krabben veroorzaakt een pijnprikkel. Deze pijnprikkel kan de jeukprikkel gedurende korte of langere tijd onderdrukken. Het onderdrukken van de jeuk gebeurt als volgt: een pijnprikkel heeft hetzelfde verloop als een jeukprikkel. De pijnprikkel zal evenwel de kern die zorgt voor de gewaarwording sterker stimuleren dan een jeukprikkel. Het lichaam zal hierop reageren door endogene opioïden te produceren (Fig 5) die tot gevolg hebben dat de transmissie van de jeuk- en pijnprikkel in de dorsale hoorn van het ruggenmerg geïnhibeerd worden (Ihrke, 1995; Pingen en Mekkes, 2003).

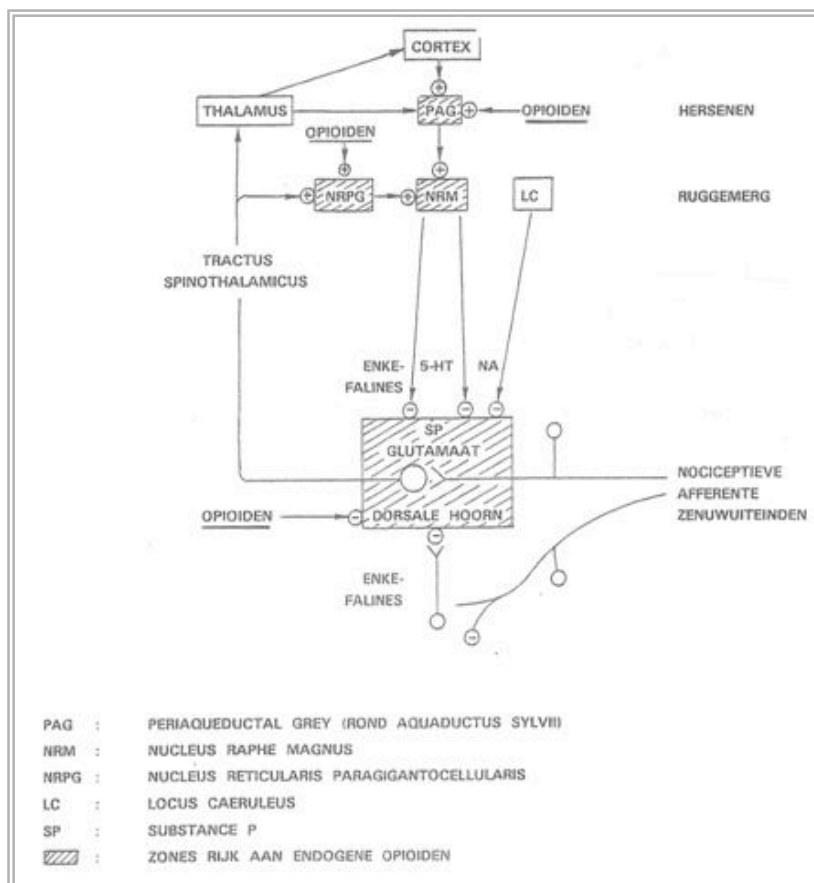


Fig. 4 mechanisme van jeuk- en pijngeleiding en modulatie (naar Branson et al. 1995)

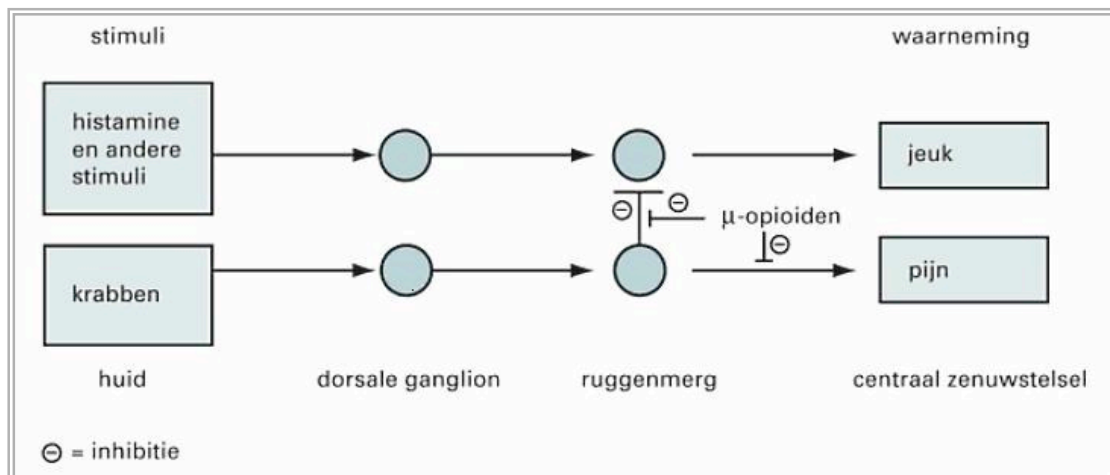


Fig. 5 interactie tussen pijn en jeuk (uit Pingen en Mekkes, 2003)

2.2.3. ALLERGISCH OF NIET

Een verrassend gegeven is dat honden die onophoudelijk in contact zijn met vlooiën meestal geen vlooiënallergie-dermatitis ontwikkelen en bijna 100% van de honden die intermitterend in contact zijn met vlooiën ontwikkelen dit wel. Naar de vraag hoe dit kan zijn een aantal onderzoeken gedaan (Gross en Halliwell, 1985; Ruedorffer et al., 2003; Wilkerson et al., 2004; Ledin et al., 2006; Wuersch et al., 2006). Het serum van allergische honden werd hierbij vergeleken met serum van niet-allergische honden en met serum van naïeve honden. Met behulp van een ELISA werden bij deze honden de serum gehalten aan IgG en IgE vergeleken. In de totale serum IgE en IgG gehalten kon geen onderscheid gemaakt worden tussen allergische honden, niet-allergische honden of naïeve honden (Ledin et al., 2006). Echter, de antigen-specifieke serum IgE en IgG gehalten waren bij de allergische honden opvallend veel hoger dan bij de naïeve en de niet-allergische honden (Halliwell en Longino, 1985). Een onderzoek van Zhao et al. (2006) heeft aangetoond dat de concentratie aan Th2 cellen bij allergische individuen vele malen groter is dan bij niet-allergische individuen. De concentratie aan IL-4 was derhalve eveneens veel groter en de conclusie van dit onderzoek was dat er een positieve correlatie bestaat tussen de IL-4 concentratie en de ernstigheid van de allergie. De verhoogde gehalten van IgE, IgG en Th2 cellen bij allergische individuen kunnen veroorzaakt worden door genetische factoren. Deze dieren worden dan atopische individuen genoemd. Dieren met een verhoogde neiging om een IgE respons te geven zullen vooral onmiddellijke allergische reacties vertonen. Dieren met een Th2 cel defect zullen weinig of geen onmiddellijke allergische reacties vertonen maar zullen des te meer een uitgestelde allergische reactie vertonen, aangezien Th2 cellen de vorming van Th1 cellen inhiberen (Terr, 1994). Bijna alle dieren met een primaire onmiddellijke allergische reactie zullen na verloop van tijd overgaan op enkel nog uitgestelde allergische reacties (Halliwell en Schemmer, 1987).

Het serum van naïeve honden heeft een zeer laag gehalte aan IgG en aan IgE. Het serum van honden die onophoudelijk in contact zijn met vlooiën maar geen allergische reacties vertonen bevat zeer lage IgE gehalten wat wel verwacht is, maar bevat eveneens zeer lage IgG gehalten; gehalten die lager zijn dan die van naïeve honden (Halliwell en Longino, 1985). Kan men hieruit concluderen dat deze honden de vlooiënantigenen niet als lichaamsvreemd beschouwen, of gewoonweg geen reactie hebben op de antigenen?

Een hypothese is dat deze honden partieel of compleet immunotolerant zijn geworden voor deze antigenen. Het onderzoek van Halliwell en Longino (1985) beantwoordt de vraag waarom er allergische en ongevoelige honden zijn; het geeft echter geen antwoord op de vraag waarom sommige allergische honden een onmiddellijke allergische reactie ontwikkelen en andere honden een relatief vlugge of een zeer late vertraagde reactie vertonen. (Ruedorffer et al., 2003).

In tegenstelling tot bij de hond, wordt er gespeculeerd dat het intermitterend in contact komen met vlooiën bij katten geen predisponerende factor is voor het ontstaan van een allergie. Integendeel, intermitterend contact zou een beschermende factor zijn. Dit kon echter nog niet aangetoond worden (Colombini et al., 2001).

2.2.4. SYMPTOMEN EN LETSELS

2.2.4.1. Algemeen

Bij de hond beperken pruritus en letsels van de huid zich tot de achterhand. Vlooiënallergie-dermatitis komt in de meeste gevallen voor bij honden tussen een en drie jaar oud en wordt maar zelden gezien op een leeftijd jonger dan een half jaar of ouder dan zes jaar. Er is geen predispositie voor bepaalde rassen, type van vacht of geslacht (Halliwell et al., 1987; Kwochka, 1987). In tegenstelling tot honden is er bij katten geen leeftijdscategorie waarbij de prevalentie van vlooiënallergie hoger is; bij de kat is elke leeftijd even gevoelig voor het ontwikkelen van een allergie. Er is geen predispositie voor het ras, type van vacht of geslacht. Bij de kat komen de letsels gegeneraliseerd voor, waaronder ter hoogte van de nek en de kop (Bond et al., 2006).

2.2.4.2. Macroscopische letsels

De symptomen van vlooiënallergie-dermatitis bij honden hangen sterk af van de graad van gevoeligheid van iedere individuele hond. Voor alle honden is het eerste symptoom een kleine cirkelvormige ontsteking van de huid met de beet in het centrum. Honden die overgevoelig of allergisch zijn voor het speeksel van de vlo vertonen erytheem, onmiddellijk gevolgd door papulae (Fig 6). De papulae veroorzaken pruritus waardoor er snel secundaire letsels ontstaan zoals korsten, pustulae, alopecie en door te likken kan een vochtige dermatitis ontstaan. Dit uit zich als een zone met alopecie en uitvloeien van sereus vocht, waarop zich later een korst kan vormen. Als het chronisch wordt kan er lichenificatie en hyperpigmentatie optreden (Laffort-Dassot et al., 2004; Jubb et al., 2007a).



*Fig.6 Letsels van vlooiënallergie dermatitis bij de hond
(uit Sousa, 2007)*

In tegenstelling tot de hond ontwikkelt een naïeve kat die voor het eerst gebeten wordt door een vlo geen inflammatie op de plaats van de beet (Keiffer en Kristinsen, 1979; Bond et al., 2006). Bij allergische katten

begint de primaire dermatitis met een kleine papula die eventueel een korstje vormt. Afhankelijk van de sensitiviteit van het individu kan deze primaire dermatitis mild blijven of zich uitbreiden tot een miliaire dermatitis waarbij er niet zelden een symmetrische alopecie waargenomen wordt (Fig 7), als gevolg van likken en krabben door de kat. In erge gevallen kunnen er feliene eosinofiele granulomas ontstaan (Colombini et al., 2001; Bond et al., 2006). De meest voorkomende vorm van het feliene eosinofiel granuloma zijn proliferatieve, ulcererende letsels op de bovenlip (Fig 8), zowel unilateraal als bilateraal naast de hoektanden. De associatie tussen het voorkomen van de ulcus op de bovenlip met vlooiënallergie is aangetoond in een onderzoek van Colombini et al. (2001). Deze associatie kan verklaard worden door het vele bijten en likken van katten met vlooiënallergie.



Fig. 7 Letsels van vlooiënallergie dermatitis bij de kat (uit Gross et al., 2007)



Fig. 8 Ulcererende letsels op de bovenlip bij een kat met vlooiënallergie (uit Gross et al., 2007)

2.2.4.3. Histologische letsels

Er is hyperplasie van het epitheel met orthokeratotische en parakeratotische hyperkeratose. Er kan spongiose en ulceratie van de epidermis optreden waar tevens vaak eosinofiele microabcessen in aanwezig zijn (Jubb et al., 2007b). Op cellulair niveau is er, naast de aanwezigheid van de mastcel, een infiltratie van lymfocyten, eosinofielen, mononucleaire cellen, basofielen (Halliwell en Schemmer, 1987) maar ook van enkele plasmacellen en neutrofielen (Nesbitt en Schmitz, 1977).

2.2.4.4. Complicaties

Secundaire symptomen zijn excoriatio of alopecie (Kwochka, 1987), vaak wordt seborrhea gezien waarbij schilferigheid en een vette huid ontstaat. Als gevolg van pruritus zal het dier zich onophoudelijk krabben en hierbij de huid constant belasten of beschadigen. Hierdoor ontstaat hyperpigmentatie, lichenificatie, proliferatiehyperkeratose en parakeratose die vaak irreversibel zijn (Jubb et al., 2007c). Niet zelden wordt de situatie nog verergerd door een bijkomstige bacteriële pyodermie, waarbij de voornaamste bacterie *Staphylococcus pseudintermedius* is. *Escherichia coli*, *Proteus* spp of *Pseudomonas aeruginosa* kunnen eveneens pyodermieën veroorzaken. In de eerste instantie is dit een oppervlakkige folliculitis, waarbij er een purulente ontsteking is van het oppervlakkige deel van de haarfollikel. Klinisch uit zich dit als rode, pijnlijke papulae aan de basis van het haar. Deze kunnen matige tot heftige pruritus veroorzaken. De papulae kunnen overgaan tot pustulae en vervolgens uitbreken door de huid. Hierna treedt er korstvorming op en eventueel alopecie. De oppervlakkige folliculitis kan overgaan naar een diepe folliculitis, waarbij de bacteriële infectie doordringt tot in het diepe deel van de haarfollikel, of een furunculose, waarbij er destructie optreedt van de follikel en verspreiding in de subcutis. Hierdoor ontstaan gelokaliseerde of gegeneraliseerde pustules, korsten, fistels, haemorrhagische bullae en ulceraties. De drainerende lymfeknopen zijn meestal gezwollen (Pin et al., 2006; Jubb et al., 2007d).

2.2.5. DIAGNOSE

De klinische symptomen zijn niet pathognomonisch en er dient dan ook rekening gehouden te worden met de differentiaal diagnoses. Atopische dermatitis, schurft, voedselallergie en allergische inhalatie dermatitis kunnen bij de hond allemaal dezelfde klinische symptomen veroorzaken (Laffort-Dassot et al., 2004). Voedselallergie, schurft of feliene atopie zijn mogelijke differentiaal diagnoses bij de kat (Gross, 2005). Andere mogelijke differentiaal diagnoses kunnen zijn: primaire bacteriële folliculitis of overgevoeligheid; zowel voor bepaalde medicijnen als voor intestinale parasieten (Kwochka, 1987).

De klinische symptomen en vooral de lokalisatie van de letsels kunnen een aanwijzing zijn voor vlooiënallergie-dermatitis. Het seizoen kan eveneens de diagnose van vlooiënallergie-dermatitis ondersteunen; vlooiën komen het meeste voor in de zomer en de herfst. Een positieve reactie op een vlooiënbehandeling kan eveneens wijzen in de richting van een vlooiënallergie-dermatitis (Beck, 2008). Om vlooiënallergie als oorzaak van de dermatitis te kunnen aanwijzen kan de aanwezigheid van vlooiën aangetoond worden. Echter, bij honden met vlooiënallergie-dermatitis zijn er meestal zeer weinig vlooiën aanwezig. Een mogelijke oorzaak hiervan is dat deze honden meestal zeer veel tijd besteden aan likken en krabben en hiermee een groot deel van de vlooiënpopulatie verwijderen (Baker, 1984). Vlooiënfeces kunnen als kleine zwarte puntjes in de vacht aanwezig zijn. Als deze puntjes op een stuk nat papier gewreven worden zal de donkerrode kleur van het opgedroogde bloed vrijkomen. Om de vlooiën zelf aan te tonen wordt de vacht gekamd met een vlooiënkam; een kam met ongeveer 13 tandjes per centimeter (Kwochka, 1987).

Een goed alternatief om vlooiën te kunnen aanwijzen als boosdoener van de dermatitis is de intradermale huidtest (Laffort-Dassot et al., 2004). Voor deze test moet er wel rekening gehouden worden met het feit dat behandelingen met glucocorticoïde, antihistamine of kalmeringsmiddelen de testresultaten kunnen beïnvloeden. Om de intradermale huidtest uit te voeren wordt een oplossing gebruikt die antigenen van vlooiënspeeksel bevat. De hond wordt tot op de huid geschoren, meestal op de laterale thorax, en vervolgens

wordt de oplossing intradermaal geïnjecteerd. Daarnaast worden een oplossing met histamine en een fysiologische zoutoplossing geïnjecteerd. De oplossing met histamine dient als positieve controle en de fysiologische zoutoplossing als negatieve controle. Om de hond als positief voor allergie of overgevoeligheid te beschouwen moet de diameter van de erythemateuze cirkelvormige ontsteking minstens twee millimeter groter zijn dan die van de negatieve controle en moet deze ontsteking macroscopisch boven het huidoppervlak uitsteken (Halliwell et al., 1987). De reactie van de intradermale test wordt geëvalueerd na een kwartier voor de onmiddellijke allergische reactie en nogmaals na 24 uur voor de vertraagde allergische reactie. Bij de interpretatie van de reactie moet er rekening mee gehouden worden dat er meerdere types van extracten bestaan, zowel van vlooienspeeksel als van complete vlooiën, die verschillende graden van reacties teweeg kunnen brengen (Laffort-Dassot et al., 2004). Intradermale huidtesten worden bij katten niet of zelden als diagnostische techniek gebruikt, daar deze weinig betrouwbaar zijn. Niet alle katten ontwikkelen zichtbaar oedeem, waardoor de test gemakkelijk een vals negatief kan geven (Bond et al., 2006).

2.3 BESPREKING

Bij honden is de ontwikkeling van een allergie tegen vlooiën afhankelijk van meerdere factoren waaronder de individuele immuunrespons van het dier, genetische tekortkomingen in de immuniteit en de wijze waarop contact wordt gehandhaafd tussen dier en vlo (Halliwell et al., 1987; Kwochka, 1987; Ruedorffer et al., 2003). Vooral dit laatste blijkt doorslaggevend te zijn. Bij katten is de situatie minder duidelijk en lijkt voornamelijk de immuunstatus van het dier de belangrijkste factor (Bond et al., 2006).

Of het dier een onmiddellijke dan wel uitgestelde allergische reactie ontwikkelt hangt af van de cellulaire respons. Indien voornamelijk de Th2 cellen reageren zal de allergische reactie onmiddellijk tot uiting komen. Zijn het de Th1 cellen die geactiveerd worden wordt er een uitgestelde allergische reactie waargenomen (Terr, 1994; Nauta et al., 2008). Bij de hond zal bij het onbehandeld blijven de onmiddellijke allergische reactie uiteindelijk overgaan in een uitgestelde allergische reactie (Halliwell en Schemmer, 1987).

De letsels die zo karakteristiek zijn voor vlooiënallergie dermatitis worden niet rechtstreeks veroorzaakt door de vlo, dan wel door de lichamelijke reactie en automutilatie door het dier. De ernst van de letsels is afhankelijk van de graad van pruritus, die op zijn beurt afhankelijk is van de intensiteit van de allergische reactie (Pingen en Mekkes, 2003; Nauta et al., 2008). De kans op het irreversibel worden van de letsels of op secundaire infecties van de huid wordt groter naarmate de huid meer beschadigd wordt (Jubb et al., 2007). Het is daarom ook van het grootste belang dat vlooiënallergie dermatitis tijdig en correct gediagnosticeerd wordt zodat de allergische reacties onder controle gehouden kunnen worden (Laffort-Dassot et al., 2004).

3. LITERATUURLIJST

- Baker N. (1984). Managing flea-allergy dermatitis – 1 : Musing the relationship between a dog and its fleas. *Veterinary medicine* 79, 1037-1039.
- Beck W. (2008). Developmental stages (eggs and larvae) of cat fleas (*Ctenocephalides felis*) and their importance for flea control. *Kleintierpraxis* 53, 166-170.
- Benjamini E., Feingold B. F., Kartman L. (1960). Antigenic property of the oral secretion of fleas. *Nature* 188, 959-960.
- Benjamini E., Feingold B. F., Young J. D., Kartman L., Shimizu M. (1963). Allergy to Flea Bites. In vitro collection and antigenic properties of the oral secretion of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Experimental Parasitology* 13, 143-154.
- Bond R., Hutchinson J., Loeffler A. (2006). Serological, intradermal and live flea challenge tests in the assesment of hypersensitivity to flea antigens in cats (*Felis domesticus*). *Parasitology Res.* 99, 392-397.
- Bowman D. D. (2009). *Georgi's Parasitology for Veterinarians*, 9th edition, Elsevier Health Sciences, p. 41.
- Branson K.R., Gross M. E., Boot N. H. (1995). Opioid agonists and antagonists. In : Adams H. R. (editor) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 7th edition. Iowa State University Press / Ames. p. 274-306.
- Cheeseman M. T., Bates P. A., Crampton J. M. (2001). Preliminary characterisation of esterase and platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase activities from cat flea (*Ctenocephalides felis*) salivary glands. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 31, 157-164.
- Colombini S., Hodgkin E. C., Foil C. S., Hosgood G., Foil L. D. (2001). Induction of feline flea allergy dermatitis and the incidence and histopathological characteristics of concurrent indolent lip ulcers. *Veterinary Dermatology* 12, 155-161.
- Despopoulos A., Silbernagl S. (2005). Overgevoeligheidsreacties (allergieën). In : *Atlas van de Fysiologie*, 13th edition, Sesam, Baarn, p. 100-101
- Dryden M. W. (1989). Host association, on host longevity and egg production of *Ctenocephalides felis felis*. *Veterinary Parasitology* 34, 117-122.
- Dryden M. W., Reid B. (1997). The biology, ecology and management of the cat flea. *Annual Review of Entomology* 42, 451-473.
- Dryden M. W., Rust M. K. (1994). The cat flea: biology, ecology and control. *Veterinary Parasitology* 52, 1-19.
- Gaga M., Frew A. J., Varney V. A., Kay A. B. (1991). Eosinophil activation and T-lymphocyte infiltration in allergen-induced late phase skin reactions and classical delayed-type hypersensitivity. *Journal of Immunology* 147, 816-822.
- Greene W. K., Carnegie R. L., Shaw S. E. (1993a). Characterization of allergens of the cat flea, *Ctenocephalides felis*: detection and frequency of IgE antibodies in canine sera. *Parasite Immunology* 15, 69-74.
- Greene W. K., Penhale W. J., Thompson R. C. (1993b). Isolation and in vitro translation of mRNA encoding allergens off the cat flea, *Ctenocephalides felis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 37, 15-23.
- Gross T. L., Halliwell R. E. (1985). Lesions of experimental flea bite hypersensitivity in the dog. *Veterinary Pathology* 22, 78-81.
- Gross T. L. (2005). Feline atopy in three littermates. *Veterinary Dermatology* 12, 353-354.
- Gross T. L., Ihrke P. J., Walder E. J., Affolter V. K (2007). Feline allergic millitary dermatitis. In : *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edition. Blackwell Publishing, p. 211-212.
- Halliwell R. E. (1984). Managing flea-allergy dermatitis – 3 : Factors in the development of flea-bite allergy. *Veterinary Medicine* 79, 1273-1278.

- Halliwell R. E., Longino S. J. (1985). IgE and IgG antibodies to flea antigen in differing dog populations. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 8, 215-223.
- Halliwell R. E., Preson J. F., Nesbitt J. G. (1987). Aspects of the immunopathogenesis of flea allergy dermatitis in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 17, 483-494.
- Halliwell R. E., Schemmer K. R. (1987). The role of basophils in the immunopathogenesis of hypersensitivity to fleas (*Ctenocephalides felis*) in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 15, 203-213.
- Imai S. (1989). Cutaneous reactions to kallikreine and histamine in patients with urticaria. *Archives of Dermatological Research* 281, 437-439.
- Ihrke P. J. (1995). Pruritus. In : Ettinger S. J., Feldman E. C. (editors) *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and cat. Vol 1. 4th edition.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 214-219.
- Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N. (2007a) Immune mediated dermatoses : insect hypersensitivity. In : Maxie M. G. (editor) *Pathology of domestic animals. Volume 1. 5th edition.* Saunders Elsevier. p. 637-646.
- Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N. (2007b) Perivascular dermatitis. In : Maxie M. G. (editor) *Pathology of domestic animals. Volume 1. 5th edition.* Saunders Elsevier. p. 569-570.
- Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N. (2007c) Physical injury to skin. In : Maxie M. G. (editor) *Pathology of domestic animals. Volume 1. 5th edition.* Saunders Elsevier. p. 604-611.
- Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N. (2007d) Bacterial disease of skin. In : Maxie M. G. (editor) *Pathology of domestic animals. Volume 1. 5th edition.* Saunders Elsevier. p. 677-693.
- Keiffer M., Kristinsen S. (1979). Flea hypersensitivity in dogs and cats. *International Journal of Dermatology* 18, 707-712.
- Kettle D. S. (1982). Siphonaptera (fleas). In: Kettle D. S. (editor) *Medical and Veterinary Entomology, 2nd edition,* C.A.B. International, New York, p. 293-312.
- Kwochka K. W. (1987). Fleas and related disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 17, 1235-1262.
- Laffort-Dassot C., Carlotti D-N., Pin D., Jasmin P. (2004). Diagnosis of flea allergy dermatitis : comparison of intradermal testing with flea allergens and a FcεRI α-based IgE assay in response to flea control. *Veterinary Dermatology* 15, 321-330.
- Ledin A., Bergvall K., Hillbertz N. S., Hansson H., Andersson G., Hedhammer A., Hellman L. (2006). Generation of therapeutic antibody responses against IgE in dogs, an animal species with exceptionally high plasma IgE levels. *Vaccine* 24, 66-74.
- Lee S. E., Jackson L. A., Opdebeeck J. P. (1997). Salivary antigens of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Parasite Immunology* 19, 13-19.
- Lee S. E., Johnstone I. P., Lee R. P., Opdebeeck J. P. (1999). Putative salivary allergens of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 69, 229-237.
- McDermott, M. J., Weber E., Hunter S., Stedman K. E., Best E., Frank G. R., Wang R., Escuredo J., Kuner J., McCall C. (2000). Identification, cloning, and characterization of a major cat flea salivary allergen (Cte f 1). *Molecular Immunology* 37, 361-375.
- McKeon S. E., Opdebeeck J. P. (1994). IgG and IgE antibodies against antigens of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*, in sera of allergic and non-allergic dogs. *International Journal for Parasitology* 24, 259-263.
- Michaeli D., Benjamini E., Miner R. C. (1966). In vitro studies on the role of collagen in the induction of hypersensitivity to flea bites. *The Journal of Immunology* 97, 402-406.
- Nauta A. J., Engels F., Knippels L. M., Garssen J., Nijkamp F. P., Redegeld F. A. (2008). Mechanisms of allergy and asthma. *European Journal of Pharmacology* 585, 354-360.
- Nesbitt G. H., Schmitz J. A. (1977). Contact dermatitis in the dog : a review of 35 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 13, 155-163.

- Olivry T., Mueller R. S. (2003). Evidence-based veterinary dermatology : a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 14, 121-146.
- Ordeix L., Galeotti F., Scarpella F., Dedola C., Bardagi M., Romano E., Fondati A. (2007). *Malassezia spp.* overgrowth in allergic cats. *Veterinary Dermatology* 18, 316-323.
- Pin D., Carlotti D. N., Jasmin P., De Boer D. J., Préloud P. (2006). Prospective study of bacterial overgrowth syndrome in eight dogs. *The Veterinary Record* 158, 437-441.
- Pingen F. G., Mekkes J. R. (2003). Jeuk. In: de Jong T. O. H., de Vries H. (editors) *Diagnostiek van alledaagse klachten*, 2nd edition, Bohn Stafleu van Loghum, p. 163-171.
- Ribeiro J. M. C. (1987). Role of saliva in blood-feeding by arthropods. *Annual Review of Entomology* 32, 463-478.
- Roitt I.M. (1992a). Anaphylactic hypersensitivity. In : *Essential Immunology*. 7th edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford. p. 253-260.
- Roitt I.M. (1992b). Cell mediated (delayed type) hypersensitivity. In : *Essential Immunology*. 7th edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford. p. 270-272.
- Ruedorffer U., Fisch R., Peel J., Roosje P., Griot-Wenk M., Welle M. (2003). Flea bite hypersensitivity: new aspects on the involvement of mast cells. *The Veterinary Journal* 165, 149-156.
- Rust M. K. (1992). The influence of photoperiod on egg production of cat fleas (Siphonaptera: pulicidae) infesting cats. *Journal of Medical Entomology* 29, 242-245.
- Scachet J. L. (2007). Treating allergy in contact lens patients. In: *Contact Lens Spectrum*, Lippencott and Williams & Wilkins VisionCare Group.
- Silverman J., Rust M. K., Reiersen D. A. (1981). Influence of temperature and humidity on survival and development of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: pulicidae). *Journal of Medical Entomology* 18, 78-83.
- Silverman J., Rust M. K. (1983). Some abiotic factors affecting the survival of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: pulicidae). *Environmental Entomology* 12, 490-495.
- Sousa C. A. (2007). Fleas, flea allergy, and flea control, a review. *Dermatology Online Journal* 3 (2): 7
- Stolper R., Opdebeeck J. P. (1994). Flea allergy dermatitis in dogs diagnosed by intradermal skin tests. *Research in Veterinary Science* 57, 21-28.
- Stuke K., Samson-Himmelstjerna G., Mencke N., Hansen O., Schnieder T., Leibold W. (2003). Flea allergy dermatitis in cats. *Parasitology Research* 90, 129-131.
- Terr A. I. (1994). Mechanisms of hypersensitivity. In : Stites D. P., Terr A.I., Parslow T. G. (editors) *Basic & Clinical Immunology*. 8th edition. Appleton & Lange Norwalk, Connecticut. p. 314-326.
- Tizard I. (1982). General features of the immune responses, allergies and anaphylaxis. In : *Veterinary Immunology*. 2nd edition. W. B. Saunders Company. p. 263-307.
- Trudeau W. L., Fernández-Caldas E, Fox R. W., Brenner R, Bucholtz G. A., Lockey R. F. (1993). Allergenicity of the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Clinical Experimental Allergy* 23, 377-383.
- Vercruysse J. (2002). Arthropoden: orde siphonaptera. *Algemene Parasitologie. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent*, p. 65-68.
- Wasserman S. I. (1976). Biochemical mediators of immediate type hypersensitivity. *Journal of Investigative Dermatology* 67, 620-621.
- Wasserman S. I. (2001). The endocrine mastcel. In: Becker K. L., Bilezikian J. P., Bremner W. J., Hung W., Kahn C. R. (editors) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3th edition. Lippincott Williams and Wilkins, p. 1644-1653.
- Wilkerson, M. J., Bagladi-Swanson M., Wheeler D. W., Floyd-Hawkins K., Craig C., Lee K. W., Dryden M. (2004). The Immunopathogenesis of flea allergy dermatitis in dogs, an experimental study. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 99, 179-192.

- Wuersch K., Brachelente C., Doherr M., Reist M., Sattler U., Forster U., Bertoni G., Peel J. E., Welle M. (2006). Immune dysregulation in flea allergy dermatitis – A model for the immunopathogenesis of allergic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 110, 311-323.
- Young J. D., Benjamini E., Feingold B. F. (1963). Allergy to flea bites : Preliminary results of fractionation, characterisation, and assay for allergenic activity of material derived from the oral secretion of the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Experimental Parasitology* 13, 155-166.
- Zhao L., Jin H., She R., Hu Y., Xiao C., Yu Y., Wang J., Sun F., Ng T., Chu S., Wang B. (2006). A Rodent model for allergic dermatitis induced by flea antigens. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 114, 285-296.