

L'ALLERGIA ALIMENTARE NEL CANE E NEL GATTO: ASPETTI CLINICI, ENDOSCOPICI ED ISTOPATOLOGICI IN UNA CASISTICA DI 56 ANIMALI

GRAZIANO PENGO*, GIACOMO ROSSI, ROBERTO VAILATI FACCHINI***

*Dr. Med. Vet., Clinica Veterinaria Oriolo, SS 415 Km 41,500 - 26012 Castelleone (CR)

**DVM, PhD, Dipartimento di Scienze Veterinarie, Facoltà di Medicina Veterinaria di Camerino
Via Circonvallazione 93-95 - 62024 Matelica (MC)

Riassunto

L'allergia alimentare rappresenta una condizione patologica difficilmente diagnosticabile con il solo esame clinico; nel cane e nel gatto molteplici ricerche sono volte a sviluppare test sensibili e specifici che risultino d'aiuto nell'algoritmo diagnostico. Il presente contributo, partendo dall'esame endoscopico e dalla diagnosi istologica di enterite eosinofila effettuati in 41 cani e 15 gatti, indica questi due esami come fondamentali per giungere alla diagnosi di allergia alimentare. Nei 56 casi esaminati gli Autori hanno utilizzato l'esame endoscopico e quello istopatologico su biopsia come esami confirmativi in tutti quei casi in cui i dati anamnestici ed i segni clinici indicavano un sospetto di allergia od intolleranza alimentare. In tutti i casi esaminati, l'esito positivo sortito dalla terapia alimentare in un follow-up medio di 7 giorni ha confermato la correttezza della diagnosi. In base alle differenze, anche notevoli, dei tempi di risposta al regime terapeutico osservate in pazienti con patterns patologici analoghi, si evidenzia l'importanza di componenti individuali insite nella complessa tipologia di risposta immunomediata mucosale.

Summary

Food allergy represents a pathological condition difficult to be diagnosed with a simple clinical examination only; in dogs and cats many researches are finalised to find specific and sensitive tests which can be of help in diagnostic algorithm. The present contribution, starting from endoscopic examination and from the histologic diagnosis of eosinophilic enteritis performed on 41 dogs and 15 cats, indicates those 2 examination as basic to obtain a diagnosis of food allergy. In the 56 considered cases, the Authors have performed endoscopic and histopathological (biopsy) examinations as a confirmation in all those cases in those clinical signs indicated a suspect of food allergy or food intolerance. In all cases, the positive result of a food therapy during an average follow up of 7 days, confirmed the correct diagnosis. On the basis of the differences - even large - of the response interval to the food regimen observed on patients with similar pathological patterns, it is clear the importance of individual factors within the complex tipology of immunommediate mucosal response.

INTRODUZIONE

La sensibilità alimentare comprende una serie di manifestazioni patologiche, secondarie all'ingestione di determinate tipologie di alimenti, che vanno da vere e proprie reazioni immunologiche ad un antigene alimentare (allergia alimentare pura) a reazioni non immunologiche (intolleranza alimentare)^{1,2,3} (Tab. 1).

L'allergia alimentare è una reazione avversa ripetibile la cui insorgenza è legata, da un punto di vista immunologico ad un componente della dieta, il quale determina l'attivazione di uno o più meccanismi che portano alla rottura della tolleranza alimentare.^{2,4}

L'apparato gastroenterico entra continuamente in contatto con antigeni di natura diversa, siano essi di natura batterica, virale o parassitaria, nonché derivanti dalle differenti componenti degli alimenti. Per fronteggiare tale continua esposizione mucosale alle differenti componenti antigeniche, questo apparato ha sviluppato una serie di difese sia anatomiche (presenza di film mucoso che ricopre in

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 28/3/2004 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 8/6/2004”.

Tabella 1
Terminologia applicata ai meccanismi potenziali
di reazioni alimentari avverse²

Ipersensibilità alimentare

Reazione immunomediata ai componenti dell'alimento

Intolleranza alimentare

Anormale risposta fisiologica non-immunomediata a componenti dell'alimento

Idiosincrasia alimentare

Anormale risposta a componenti dell'alimento in un individuo sensibilizzato, ma non su base immunomediata

Reazione a composti presenti nell'alimento

Anormale risposta a farmaci presenti nell'alimento, od a componenti che rilasciano sostanze ad attività farmacologica

Avvelenamento da cibo

Reazione avversa verso alcune tossine (es. botulismo)

Metabolismo enterico

Assorbimento di metaboliti prodotti da fermentazioni batteriche intestinali

modo continuo la mucosa) che immunitarie (presenza del tessuto linfoide associato alla mucosa o M.A.L.T.) atte al mantenimento di uno stato di tolleranza alimentare. Il sistema MALT rappresenta infatti uno dei sistemi di difesa più specializzati ed attivi di tutto l'organismo teso a mantenere una tolleranza verso antigeni batterici ed alimentari, determinando uno stato di sensibilità locale ed iposensibilità sistemica.¹

Gli antigeni possono giungere al MALT, ubicato a livello di corion mucosale, tramite due vie principali; la prima vede la partecipazione di particolari tipi cellulari, le cellule M, che associate all'epitelio delle placche del Peyer, presentano recettori per alcuni agenti patogeni (Salmonella, Shigella, Retrovirus, etc) e veicolano, trasferendoli direttamente ai macrofagi subepiteliali, antigeni luminali, alimentari e non, che poi ripresentati da parte dei macrofagi nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II determinano l'attivazione di cloni linfocitari specifici, atti a produrre IgA, IgG o IgM. La seconda modalità di passaggio antigenico attraverso la barriera mucosale, vede l'attiva partecipazione degli enterociti stessi che, in virtù di una limitata capacità di incamerare antigeni luminali tramite meccanismi di trasporto attivo, riescono ad assorbire e degradare in sede lisosomiale le molecole antigeniche, in molecole molto più piccole che, così modificate, vengono trasportate a livello di membrana basale per poi passare nello spazio interstiziale ed infine in circolo.^{1,4}

È pure ipotizzabile una terza via di ingresso antigenico attraverso la mucosa, coinvolgente le giunzioni serrate intercellulari, anche se questa si rende operante solo conseguentemente a danni estesi a carico della mucosa stessa per la liberazione di citochine (l'interferone- γ soprattutto) o conseguentemente al passaggio di granulociti neutrofili.^{1,4}

Una volta che l'antigene è giunto in seno alle strutture del MALT ed è stato opportunamente "presentato" dalle cellule dendritiche e dai macrofagi, si attiva, in dipendenza della natura fisico-chimica dell'antigene un riconoscimento diretto da parte dei linfociti B oppure combinato (con

partecipazione iniziale dei linfociti T helper 2, sottopopolazione CD4+, e successivamente dei linfociti B.) esitante nella produzione di immunoglobuline specifiche (IgA, IgG e IgE) per l'antigene che ne ha promosso la sintesi.^{1,4,5}

Nel determinismo delle allergie alimentari i linfociti Th2 svolgono un ruolo cruciale; queste cellule infatti, durante la fase definita "di sensibilizzazione" all'antigene (in questo caso identificabile nell'allergene) regolano dapprima l'espansione di cloni di linfociti B IgE produttori specifici e, successivamente, l'espressione di citochine Th2 che controllano la produzione di IgE antigene-specifiche. A livello locale le IgE prodotte si legano quindi ai recettori ad alta affinità a livello dei mastociti tissutali mentre, a livello sistemico, si legano ai basofili e ai mastociti circolanti o di altri distretti tissutali. Questo meccanismo determina quindi la "sensibilizzazione" dell'individuo.^{1,4}

In occasione di una successiva esposizione ad uno stesso antigene, quest'ultimo legandosi con due molecole di IgE espresse in precedenza indurrà, tramite un meccanismo calcio-dipendente, una rapida degranulazione del mastocita con liberazione dei mediatori dell'infiammazione (istamina, serotonina, callicreina, eparina, prostaglandine, fattore attivante le piastrine, triptasi, chimasi, trombassani, leucotrieni e citochine) e successiva vasodilazione, edema, stravasamento di proteine sieriche e di cellule infiammatorie (soprattutto eosinofili). L'effetto vasoattivo dovuto alla degranulazione mastocitaria è immediato, mentre 6-12 ore dopo si verifica un afflusso di granulociti eosinofili, macrofagi e linfociti T. Questo richiamo di cellule è dovuto alla produzione di particolari molecole di adesione vascolare prodotte dai linfociti Th2 e dalla produzione di eotassina, un fattore chemiotattico per i granulociti eosinofili.^{1,4} Il presente studio nasce dal tentativo di fare chiarezza circa la diagnosi delle allergie alimentari, nonché di valutarne l'effettiva prevalenza nel cane e nel gatto e di ricercarne un valido approccio terapeutico. Lo studio si basa sulla valutazione clinica, endoscopica ed istopatologica di 56 pazienti, cani e gatti, con storia clinica che riferiva una sintomatologia gastroenterica secondaria all'introduzione di particolari categorie di alimenti che induceva ad emettere il sospetto di allergia alimentare e a impostare un regime dietetico controllato, atto a mantenere sotto controllo la patologia.

MATERIALI E METODI

La casistica è stata raccolta considerando tutti i pazienti che presentavano sintomi gastroenterici e che sono stati sottoposti ad esame endoscopico in un periodo che va dal 1999 all'agosto del 2003.

Tutti i pazienti presi in considerazione sono stati sottoposti a visita clinica, che consisteva nella raccolta di: segnalamento, anamnesi remota e recente, tipo di alimentazione, valutazione dei sintomi, caratteristiche dei sintomi (ad esempio del vomito o delle feci). Ogni animale è quindi stato sottoposto ad esami ematochimici ed esame delle feci per flottazione utilizzando solfato di zinco. I proprietari degli animali inclusi nello studio hanno sottoscritto il loro consenso ed hanno compilato una scheda dove erano richieste notizie circa la dieta degli animali e gli eventuali trattamenti farmacologici effettuati nei due mesi precedenti alla visita clinica.

I pazienti candidati all'esame endoscopico, sono stati sottoposti ad un digiuno rispettivamente di 12 ore per la gastroduodenoscopia e di 36 ore per la colonscopia. L'esame endoscopico è stato effettuato con animale in anestesia profonda, indotta mediante propofolo e mantenuta utilizzando isoflurano e posizionando il paziente in decubito laterale sinistro. La valutazione endoscopica macroscopica consisteva nella visualizzazione della mucosa dei vari tratti intestinali e nel prelievo di frammenti biotici per l'esame istologico utilizzando una pinza da biopsia delle dimensioni di 24 S. I campioni biotici prelevati endoscopicamente, in numero di sei o più per area esaminata, venivano rapidamente fissati in formalina tamponata al 10% per un minimo di 24 ore e successivamente inviati per l'esame istopatologico. A tale proposito le biopsie sono state incluse in paraffina e tagliate a 3 µm di spessore, adese su vetrini portaoggetti elettrostatati (Superfrost, Milano, Italia) e colorate con ematossilina-eosina, per le valutazioni istomorfologiche d'insieme, nonché con metodo Alcian-Pas per la valutazione dei mucopolisaccaridi e l'evidenziazione di eventuali condizioni di metaplasia intestinale, e con metodica all'eosina lenta, seguita da rapida e leggera controcolorazione nucleare con ematossilina di Mayer, al fine di individuare molto più agevolmente l'eventuale popolazione granulocitaria eosinofila.

L'esame microscopico delle biopsie è stato quindi effettuato in accordo con i criteri classificativi del *Sydney System*. Per quanto attiene al grado di gravità, le lesioni microscopiche sono state valutate tramite uno *score* compreso tra 0 e 4. Detto *score* è stato ottenuto valutando dieci campi microscopici scelti "random" sulla biopsia a 40 ingrandimenti. Di ciascun campo è stata effettuata la conta delle cellule infiammatorie presenti, facendo una media finale indicante lo *score* definitivo attribuibile alla lesione secondo i seguenti parametri: *score* 0 (cellule infiammatorie sporadiche o assenti), *score* 1 (infiltrato infiammatorio lieve, caratterizzato da una bassa media di cellule infiammatorie contate per campo a 40X - da 5 a 10 cellule), *score* 2 (infiltrato infiammatorio di grado moderato - da 20 a 40 cellule), *score* 3 (infiltrato grave - da 50 a 100 cellule) e *score* 4 (molto grave - da 100 a 200 cellule ed oltre).

Ogni campione istologico è stato quindi descritto sempre dallo stesso istopatologo, indicando la diagnosi morfologica finale come la sintesi delle lesioni principali.

Nel caso in cui se ne ravvedeva la necessità, successivamente all'esame endoscopico il paziente veniva sottoposto ad una prima terapia che poteva essere completata dopo il referto istologico.

Successivamente alla biopsia ed alla terapia il follow-up veniva eseguito tramite visita clinica (da 7 giorni a 1 anno) o nei casi gravi telefonicamente a cadenza giornaliera.

RISULTATI

Dal 1999 all'agosto del 2003 sono stati sottoposti ad esame endoscopico 2237 animali (1533 cani, 68,6% e 704 gatti 31,4%). Da tale popolazione, sono stati selezionati 41 cani e 15 gatti che mostravano una sintomatologia riconducibile ad allergia alimentare e che all'esame istologico presentavano quadri infiammatori di tipo acuto o cronico-attivo, in cui la mucosa enterica appariva infiltrata da essu-

dato cellulare in cui predominava la componente polimorfonucleata di tipo eosinofilo. I dati relativi al segnalamento, la sintomatologia ed il sito di prelievo biotico sono riassunti nella Tabella 2 (cani) e nella Tabella 3 (gatti).

Come si evince dalla Tabella 2, si può notare come il maggior numero di casi ascrivibili ad allergia alimentare siano stati osservati in cani meticcii (10 - 24,4%), seguiti da Boxer (7 - 17,1%), Pastore Tedesco (3 - 7,3%), Rottweiler e West Highland White Terrier (2 - 4,9%). Per quanto attiene al sesso, nella nostra casistica è stata osservata una maggiore frequenza di casi in animali di sesso maschile (65,8%) con un rapporto tra maschi e femmine di circa 2/1. L'età dei soggetti sottoposti ad endoscopia, mostrandoti corredo sintomatologico e aspetto istologico ascrivibili ad allergia alimentare, variava da 11 mesi a 15 anni, con una media di 6,2 anni. Similmente a quanto osservato nei cani, anche nei gatti (Tab. 3) è stata registrata una netta prevalenza di casi in animali meticcii (14 - 93,3%) con un solo caso osservato in un gatto di razza persiana. Differentemente invece è apparsa la distribuzione dei pazienti per quanto attiene il sesso, osservando un equo rapporto tra maschi e femmine colpiti, mentre l'età dei pazienti sottoposti ad endoscopia è risultata variare dai 3 ai 13 anni, con una media di 6,8 anni.

Mentre nelle Tabelle 2 e 3 si è riportato il segno clinico principale con cui i pazienti affetti da allergia alimentare si sono presentati alla visita clinica, nella Tabella 4 è stata indicata la frequenza con cui tali segni clinici sono stati osservati, nel Grafico 1 sono invece indicate le percentuali di insorgenza di tali sintomi.

Dai dati contenuti nella Tabella 4 e dal Grafico 1, si può osservare come il sintomo gastroenterico che più frequentemente è stato osservato in corso di allergia alimentare sia rappresentato dal vomito, seguito da diarrea e da insorgenza di dolori colici.

L'esame istologico effettuato sui prelievi biotici di intestino e colon ha permesso di giungere ad una diagnosi di processo infiammatorio che viene riportata nel Grafico 2.

Dalla presente casistica si evince che nel cane, le alterazioni istologiche più frequenti in corso di allergia alimentare si siano osservate a livello di piccolo intestino (32 casi) rispetto al grosso intestino (7 casi) e che in soli 2 casi tali modificazioni si siano riscontrate contemporaneamente sia a livello di piccolo che di grosso intestino. Analogamente, anche nel gatto le alterazioni istologiche di maggior rilievo, osservate in corso di fenomeni di allergia alimentare, sono state riscontrate localizzate soprattutto a livello del piccolo intestino (14 casi) rispetto al colon (1 caso).

Nel piccolo intestino le enteriti eosinofile pure comprendevano 26 casi, mentre i casi in cui veniva descritta anche una popolazione linfoplasmacellulare, ma con una prevalenza di granulociti eosinofili, corrispondevano a 19 casi; solo in 2 casi è stata descritta associata ad una enterite eosinofila una popolazione di mastociti.

Nel grosso intestino in 8 casi si è potuto notare una popolazione eosinofila pura, mentre in un solo caso la popolazione eosinofila era associata a quella linfoplasmacellulare.

Infine bisogna considerare che in due casi, ma solo nella specie canina, sia il piccolo che il grosso intestino erano interessati da alterazioni flogistiche, mentre in un caso veniva descritta una enterocolite eosinofila nel secondo veniva evidenziata anche una popolazione linfoplasmacellulare.

Tabella 2
Segnalamento, sintomatologia e sito di prelievo endoscopico nei cani

<i>Caso n°</i>	<i>Razza</i>	<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Sintomi</i>	<i>Biopsie</i>
1	Meticcio	7 anni	M	Colica	Intestino/Colon
2	Meticcio	9 anni	M	Diarrea/appetito capriccioso	Intestino/Colon
3	Meticcio	15 anni	M	Vomito/diarrea	Intestino/Colon
4	Meticcio	3 anni	M	Diarrea	Intestino/Colon
5	Meticcio	14 anni	F	Vomito incoercibile	Intestino/Colon
6	Meticcio	12 anni	F	Diarrea	Intestino/Colon
7	Meticcio	1 anno	F	Vomito	Intestino/Colon
8	Meticcio	2 anni	F	Vomito	Intestino/Colon
9	Meticcio	11 anni	F	Melena/ematochezia	Intestino/Colon
10	Meticcio	4 anni	F	Melena/ematochezia	Intestino/Colon
11	Meticcio	8 anni	F	Vomito	Intestino/Colon
12	Boxer	8 anni	M	Vomito/coliche	Intestino/Colon
13	Boxer	4 anni	M	Vomito/diarrea	Intestino/Colon
14	Boxer	2 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
15	Boxer	7 anni	M	Vomito/feci poltacee	Intestino/Colon
16	Boxer	7 anni	M	Vomito/coliche	Intestino/Colon
17	Boxer	11 mesi	M	Diarrea	Intestino/Colon
18	Boxer	3 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
19	Dobermann	2,5 anni	M	Vomito/coliche	Intestino/Colon
20	Dobermann	1 anno	M	Diarrea	Intestino/Colon
21	Pastore Tedesco	6 anni	F	Diarrea	Intestino/Colon
22	Pastore Tedesco	5 anni	M	Coliche/diarrea	Intestino/Colon
23	Pastore Tedesco	5 anni	M	Diarrea/coliche	Intestino/Colon
24	Rottweiler	6 anni	F	Diarrea	Intestino/Colon
25	Rottweiler	6 anni	F	Vomito	Intestino/Colon
26	W.H.W.T.*	12 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
27	W.H.W.T.*	7 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
28	Barboncino	2 anni	M	Diarrea con sangue	Intestino/Colon
29	Bull-Dog	1,5 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
30	Cane Corso	9 anni	F	Vomito	Intestino/Colon
31	Chow-Chow	8 anni	M	Vomito/melena	Intestino/Colon
32	Corgi	13 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
33	Dogue de Bordeaux	3 anni	M	Coliche	Intestino/Colon
34	Drahthaar	7 anni	M	Ematochezia	Intestino/Colon
35	Fox Terrier	5 anni	M	Vomito/diarrea	Intestino/Colon
36	Kerry Blu	4 anni	F	Diarrea	Intestino/Colon
37	Kurzhaar	2 anni	F	Coliche	Intestino/Colon
38	P. Maremmano	4 anni	M	Vomito	Intestino/Colon
39	Pintcher	7 anni	F	Vomito/diarrea	Intestino/Colon
40	Shit-tzu	4 anni	M	Coliche	Intestino/Colon
41	Yorkshire Terrier	6 anni	M	Coliche	Intestino/Colon

*W.H.W.T.: West Highland White Terrier.

Tabella 3
Segnalamento, sintomatologia e sito di prelievo endoscopico nei gatti

<i>Caso n°</i>	<i>Razza</i>	<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Sintomi</i>	<i>Biopsie</i>
1	Meticcio	6 anni	Mc	Vomito	Intestino/Colon
2	Meticcio	4 anni	Fc	Vomito	Intestino/Colon
3	Meticcio	4 anni	Mc	Vomito	Intestino/Colon
4	Meticcio	7 anni	Fc	Vomito	Intestino/Colon
5	Meticcio	10 anni	Fc	Diarrea	Intestino/Colon
6	Meticcio	6 anni	Fc	Diarrea	Intestino/Colon
7	Meticcio	13 anni	Mc	Diarrea	Intestino/Colon
8	Meticcio	9 anni	Fc	Vomito	Intestino/Colon
9	Meticcio	4 anni	Mc	Diarrea/vomito	Intestino/Colon
10	Meticcio	12 anni	Mc	Vomito	Intestino/Colon
11	Meticcio	4 anni	Fc	Vomito	Intestino/Colon
12	Meticcio	12 anni	F	Coliche	Intestino/Colon
13	Meticcio	7 anni	Mc	Ematochezia	Intestino/Colon
14	Meticcio	3 anni	Mc	Diarrea	Intestino/Colon
15	Persiano	4 anni	Fc	Vomito	Intestino/Colon

Di tutti i casi presi in considerazione, è stato possibile raccogliere il follow-up dopo un periodo che poteva andare dai 7 giorni a più giorni, generalmente nei casi meno gravi il primo controllo veniva effettuato dopo 15 giorni, successivamente dopo un mese e poi a scadenza di due mesi. I dati di follow-up e la terapia sono messi in evidenza nel Grafico 3.

Dal Grafico 3 si può vedere come la semplice introduzione di un alimento del commercio anallergico o una dieta casalinga con determinate caratteristiche, abbia sortito degli ottimi risultati, riportando alle condizioni normali il

paziente. Bisogna considerare che in 23 casi (41%) è stato necessario prescrivere anche una terapia antibiotica a scopo precauzionale, onde evitare l'insorgenza di batteriemie secondarie legate al passaggio di batteri attraverso la barriera mucosale alterata a causa del danno generato dalla reazione allergica, estrinsecatesi attraverso reazioni di ipersensibilità di tipo I°.

DISCUSSIONE

Come accennato nella parte introduttiva, il meccanismo per cui si genera un'allergia alimentare è determinato da una reazione di tipo immunologico.^{1,2,4} L'apparato gastroenterico, grazie ad una serie di barriere difensive che permettono l'instaurarsi della cosiddetta "tolleranza alimentare" evita che molecole dal potenziale antigenico entrino in circolo e stimolino una risposta immunitaria abnorme.^{4,6} Esiste tuttavia la possibilità che una barriera intestinale non più integra, ad esempio per l'azione di *noxae* batteriche, virali o parassitarie, permetta il passaggio in circolo di proteine alimentari complesse, dall'elevato p.m. e quindi fortemente antigeniche scatenando così una reazione allergica, anche in organi lontani quali ad esempio la cute.^{7,8,9} Il meccanismo immunologico responsabile dell'allergia alimentare non è stato ancora perfettamente chiarito; infatti, anche se la maggior parte delle modificazioni vasali-mucosali appare determinata da reazioni di tipo I, appaiono implicate anche reazioni di tipo III e IV^{4,6}. Solitamente la fase di sensibilizzazione all'allergene avviene allorché proteine alimentari con un peso molecolare superiore ai 10.000 Dalton (18-36 KD) entrano in circolo diventando antigeni immunogeni, cosa che non succede con proteine di p.m. ridotto^{5,7}. L'allergene determina quindi una risposta immunitaria mediata dai linfociti Th2, i quali controllano indirettamente la produzione di IgE antigene-specifiche da parte dei linfociti B^{5,7}. Tali immunoglobuline dapprima si legano a recettori specifici a livello dei mastociti enterici, in seguito possono riversarsi in circolo e legarsi ai basofili circolanti e ai mastociti tissutali di altre sedi, rendendo possibili manifestazioni "a distanza", come appunto quelle cutanee, dopo l'ingestione di molecole allergene. Il richiamo di eosinofili, macrofagi e linfociti T nell'area di reazione, appare secondario ai fenomeni immediati determinati dall'effetto dei mediatori mastocitari sui capillari intestinali. Contemporaneamente si possono avere in sede intestinale delle reazioni ascrivibili a reazioni immunitarie di tipo III, conseguenti alla formazione di immunocomplessi tra l'allergene e le IgG specifiche per questo: i fenomeni microvasculitici secondari a queste reazioni sarebbero responsabili della sintomatologia intestinale acuta (diarrea, vomito) come rileviamo in alcuni casi^{5,6}.

Da 24 a 72 ore l'introduzione allergenica si attivano anche meccanismi di risposta cellulomediata caratterizzati da attivazione di linfociti Th1 e Th2/CD8⁺ sensibilizzati dall'antigene^{4,6}.

Del tutto diverso è invece il meccanismo con cui si genera una intolleranza alimentare, facilmente confondibile da un punto di vista sintomatologico con un'allergia alimentare, con la differenza che questa condizione non ha basi immunologiche². Le cause dell'intolleranza alimentare devono essere ricercate in alterazioni dell'attività enzimati-

Tabella 4
Incidenza dei sintomi clinici in corso d'allergia alimentare

Sintomi	Totale	%
Vomito	31	44,3
Diarrea	18	25,7
Colica	11	15,7
Ematochezia	5	7,2
Melena	3	4,3
Feci poltacee	1	1,4
Appetito capriccioso	1	1,4

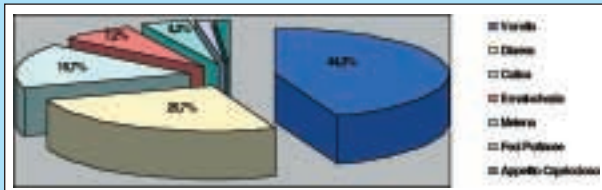


GRAFICO 1 - Percentuale di frequenza dei sintomi.

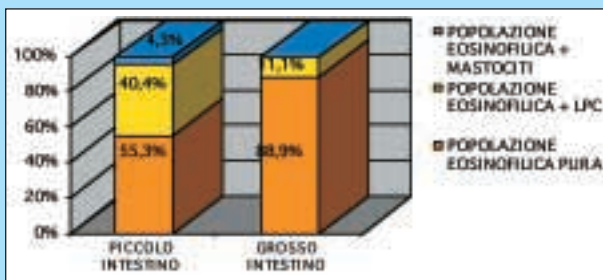


GRAFICO 2 - Diagnosi istologica di lesione infiammatoria intestinale ottenuta da prelievi biotici intestinali di cane e gatto.

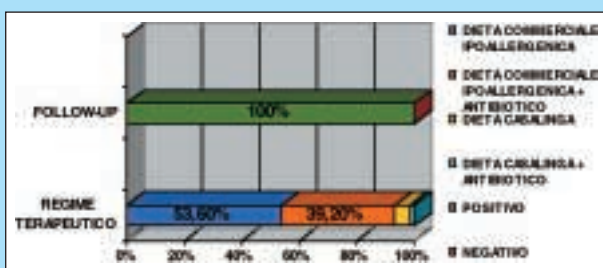


GRAFICO 3 - Regime terapeutico instaurato e follow-up dei casi di enterite allergica.

ca intestinale, in una aumentata permeabilità intestinale, in un alterato metabolismo post assorbimento, nella stabilità dei mastociti oppure in alterazioni della flora intestinale^{1,2}, e quindi l'approccio alimentare anallergico e monoproteico è comunque uno dei fondamenti della terapia.

Gli animali inclusi nel presente studio risultavano portatori di uno stato di allergia alimentare, caratterizzata oltreché da un corredo sintomatologico peculiare, anche da aspetto istopatologico caratteristico dei campioni biotici intestinali, dominati da un infiltrato infiammatorio di tipo acuto o cronico-attivo, sul quale spiccava come tratto comune a tutti i pazienti una forte componente eosinofila e mastocitaria^{10,11,12,14}. La presenza di lesioni istopatologiche caratteristiche in presenza di sintomatologia clinica ha rappresentato quindi l'elemento discriminante che ha permesso di distinguere i casi di vera allergia alimentare da quelli di intolleranza. Nel novero della elevata casistica di pazienti esaminati, si è osservata solo una piccola percentuale (2,5%) di animali allergici^{2,8,14,15}. L'episodio clinico che segna la comparsa della reazione allergica non sembra manifestarsi ad un'età precisa e nella nostra casistica è coinciso con una media di 6,2 anni nella specie canina e 6,8 anni nei gatti. Confrontando questo dato con quelli riscontrati in letteratura, si può notare come non si discosti di molto da quello individuato da altri autori^{3,10,14,15}; esiste invece una certa controversia riguardo all'insorgenza o meno di tale patologia in pazienti con età inferiore ad un anno^{5,6,9,16}. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato un solo caso di patologia manifesta a 11 mesi, bisogna comunque considerare che la patologia può insorgere con una manifestazione saltuaria dei sintomi per cui il proprietario ritarda la visita clinica. In molti casi poi le visite gastroenterologiche sono state eseguite su pazienti riferiti da altri colleghi, per cui sono intercorsi tempi anche piuttosto lunghi tra l'insorgenza dei sintomi e la visita. Sempre nella nostra casistica, le razze canine più predisposte a sviluppare allergia alimentare sono risultate il Boxer, il Pastore Tedesco, il Doberman, il Rottweiler ed il West Highland White Terrier, con in assoluto una predisposizione per i cani che presentavano mantello bianco. Nel novero delle razze riportate in bibliografia^{3,15,16} come "sensibili" all'insorgenza di allergie alimentari, solo due (barbone nano e Labrador Retriever) sono state riscontrate anche nella nostra casistica, ma non con la frequenza riportata nei lavori consultati. Al contrario, per quanto attiene ai gatti, non sembra sussistere una predisposizione di razza. I segni clinici che più frequentemente sono stati osservati nei casi di gastroenterite allergica della nostra casistica sono risultati il vomito, che generalmente si manifestava a varia distanza dal pasto e la diarrea, caratterizzata da cinque o più scariche giornaliere. Nei casi in cui risultava interessato il colon, le feci potevano contenere sia muco che sangue vivo¹⁷, mentre nei casi in cui il tratto interessato era rappresentato dal piccolo intestino, si osservava una perdita di peso anche importante^{8,9,10,14,15}.

In molti casi, in associazione con la sintomatologia gastroenterica, si poteva osservare una sintomatologia sistemica che comprendeva: prurito, forfora, dermatite interdigitale ed otite esterna^{2,14,15}.

Endoscopicamente, i pazienti interessati da allergia alimentare presentavano un quadro mucosale variabile a se-

conda della gravità del processo flogistico e della persistenza dello stesso. Generalmente è stata osservata una forte iperemia mucosale (Fig. 1), talora associata a fenomeni erosivi (Fig. 2) o alla presenza di placche biancastre (Fig. 3, Fig. 4). Al prelievo biotico la mucosa poteva presentarsi da molto friabile a leggermente fibrosa, con presenza di un costante e cospicuo sanguinamento conseguente al prelievo (Fig. 5).

Istologicamente, un aspetto comune a tutti i casi in cui è stata emessa la diagnosi di allergia alimentare è risultato la presenza di granulociti eosinofili e/o mastociti infiltranti il corion mucosale (Figg. 6 e 7). Questo quadro poteva completarsi con la presenza di edema ed emorragie mucosali o, in alcuni casi, ad atrofia della componente ghiandolare e fibroplasia del corion stesso. A carico della componente enterocitaria era poi possibile osservare un costante appiattimento cellulare e nei casi cronicizzati alla popolazione eosinofila si accompagnavano infiltrati di mononucleati, rappresentati da linfociti e plasmacellule. La costante presenza di granulociti eosinofili nei casi da noi selezionati, indica il ruolo centrale rivestito da queste cellule in presenza di allergia alimentare e, più in generale, in corso di patologie legate ad antigeni particolari, altamente sensibilizzanti. Che tali eosinofili fossero rapportabili allo stato di allergia dell'animale è stato dedotto per esclusione, essendo negative tutte le altre cause che potevano dare un'ipereosinofilia enterica quali le parassitosi intestinali (nematodi, platelminti e protozoi) e le parassitosi sistemiche (filariasi cardiopolmonare, Leishmania, Erlichia). Bisogna notare che in tutti i casi presi in considerazione, l'ipereosinofilia enterica non era mai accompagnata da eosinofilia sistemica.

La diagnosi di allergia alimentare, in veterinaria, si basa sul concetto per cui in seguito ad un cambiamento nella dieta si ha una risposta positiva alla patologia, quindi è necessario provare la remissione dei sintomi in seguito all'esclusione di uno specifico componente della dieta e la ricomparsa di questi conseguentemente alla reintroduzione dell'alimento precedentemente eliminato^{2,6,16,18}. Anche nella nostra casistica abbiamo potuto verificare questo assunto, in quanto tutti i soggetti con osservazioni istologiche di eosinofilia enterica sono stati trattati con alimenti definibili come anallergici ottenendo la risoluzione della sintomatologia. Gli alimenti commerciali scelti (FORZA-10®, HILL'S®, EUKANUBA®, ROYAL CANINE®) contenevano una fonte monoproteica (la maggior parte delle volte pesce), carboidrati idrosolubili o proteine vegetali idrolisate con un adeguato apporto vitaminico e minerale; le diete casalinghe erano invece basate su carne di cavallo, struzzo o pecora associata a patate o tapioca^{6,7,10,16}. Il follow up di tutti i soggetti è stato seguito per i primi sei mesi durante i quali le recidive erano dovute a proprietari che tornavano, con decisione autonoma, ad una dieta normale. Si è comunque rilevato come tale terapia dietetica permetta la remissione dei sintomi già nei primi giorni dalla sua istituzione (Graf. 4)^{2,6,8,10,14,15}. In veterinaria si è cercato di introdurre altri test, onde evitare la difficoltà delle prove alimentari. Tali test vengono identificati come test indiretti e comprendono il dosaggio dell'acido folico sierico, valutazione di anticorpi sierici antigene-anticorpo specifici, gli skin test, la determinazione delle

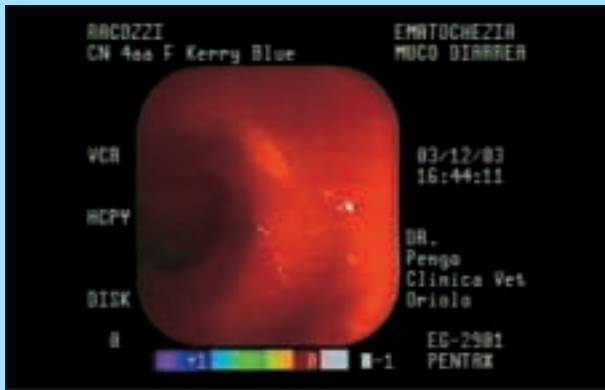


FIGURA 1 - Cane. Visione endoscopica di mucosa duodenale in preda a forti fenomeni d'iperemia in paziente affetto da enterite eosinofila.

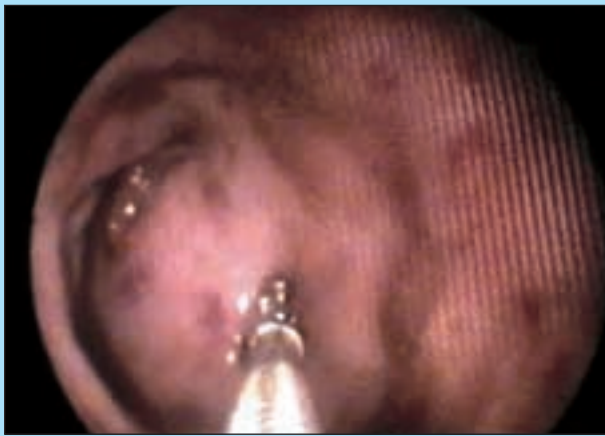


FIGURA 2 - Cane. Visione endoscopica di mucosa colica, caratterizzata da numerosi fenomeni erosivi conseguenti a colite eosinofila.



FIGURA 3 - Cane. Visione endoscopica di mucosa gastrica caratterizzata dalla presenza di numerose placche biancastre di origine eosinofila.

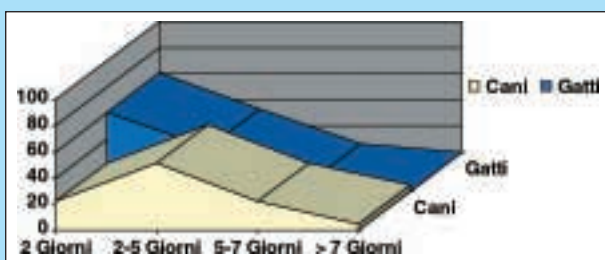


GRAFICO 4 - Confronto tra tempi di risposta alla terapia del cane e del gatto.



FIGURA 4 - Cane. Stesso caso della fig. 3, visione endoscopica di mucosa gastrica in cui si può notare la grave sofferenza della mucosa stesa in corso di gastrite eosinofila.



FIGURA 5 - Cane. Visione endoscopica di mucosa duodenale in cui si può notare un cospicuo sanguinamento della mucosa conseguente al prelievo in un paziente affetto da enterite eosinofila.

IgE alimento-specifiche, ma tutti, ad oggi, non hanno portato a risultati soddisfacenti^{3,16,19,20}. L'unico test che ha dato risultati più specifici è il test gastroscopico di sensibilità alimentare, in cui antigeni alimentari sono iniettati direttamente a livello della mucosa enterica, ma anche per quanto riguarda tale test si è potuto notare una correlazione con le prove cliniche di provocazione in un 50% soltanto di casi⁹. Negli ultimi anni si stanno cercando di determinare tramite la citofluorimetria le differenti sottopopolazioni linfocitarie che interagiscono in corso di una forma infiammatoria intestinale e quindi anche in corso di allergia alimentare. Da questo tipo di valutazione ci si aspetta un grosso passo in avanti nella discriminazione dei vari tipi di flogosi intestinale, nonché criteri classificativi oggettivi per le forme di allergia alimentare e per quelle d'intolleranza alimentare.

Infine, in tutti i casi da noi selezionati, la terapia di base è stata l'introduzione di un nuovo alimento, con caratteristiche di anallergicità per l'animale (Graf. 3), ossia avente tre caratteristiche fondamentali: unica fonte proteica, unica fonte lipidica, unica fonte di carboidrati^{2,6,10,11}.

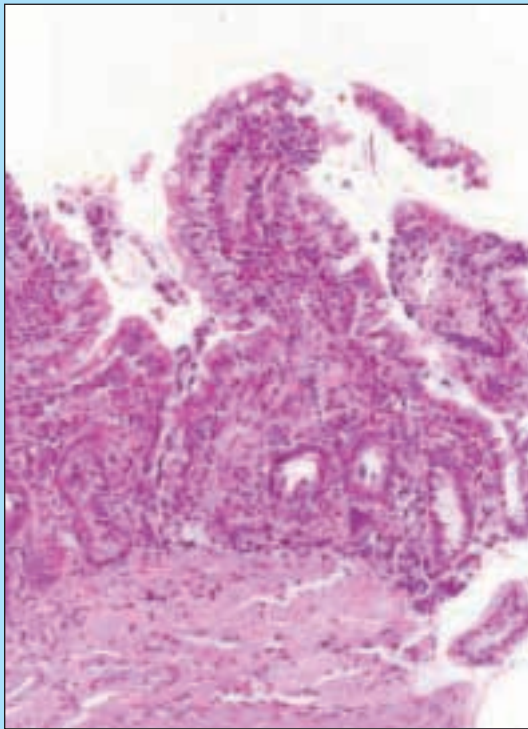


Figura 6A

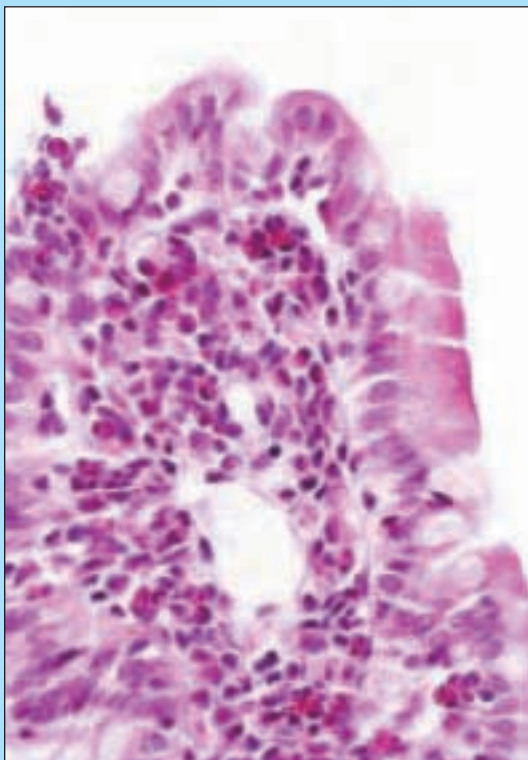


Figura 6B

FIGURA 6 - A) Duodeno; aspetto istologico di duodeno interessato da estesa flogosi di tipo eosinofilo, a localizzazione interstiziale diffusa; si noti come l'infiltrato arriva a spingersi sinanche sotto l'epitelio mucosale e come il villo si presenti raccorciato. Colorazione Ematossilina&Eosina, 200 ingrandimenti. **B)** Duodeno; Forte ingrandimento dell'immagine precedente: si nota la transitosi eosinofilica attraverso l'epitelio mucosale leso, nonché la leggera linfangectasia secondaria del chilifero per liberazione di amine vasoattive e per azione compressiva dell'essudato. Colorazione Ematossilina&Eosina, 400 ingrandimenti.

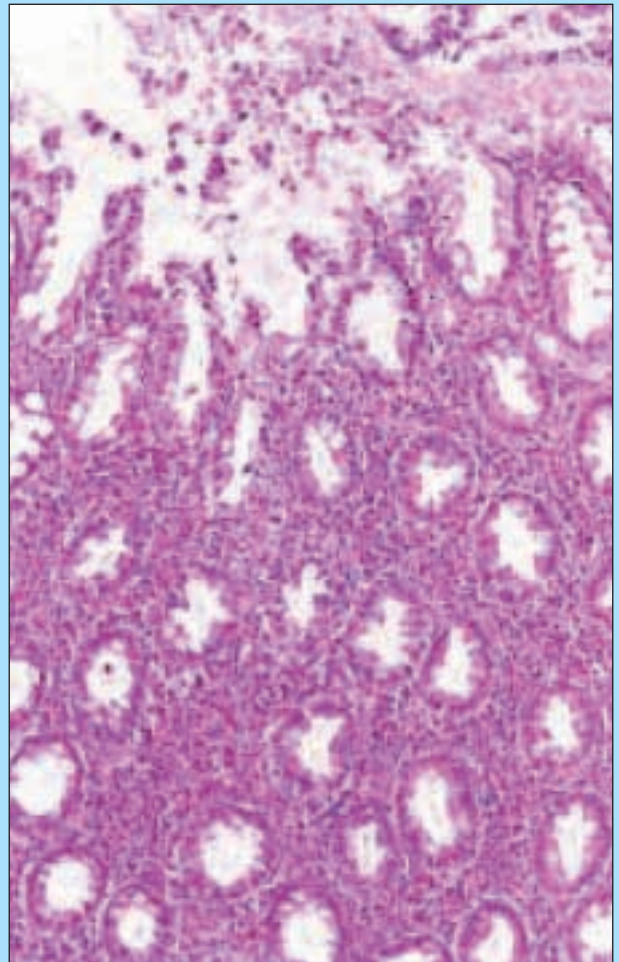


Figura 7A

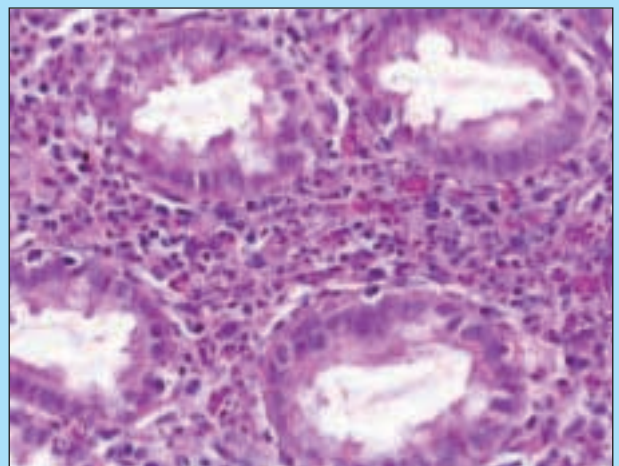


Figura 7B

FIGURA 7 - A) Colon. Aspetto istologico di colite eosinofila; è presente anche in questa immagine una diffusa presenza di cellule infiammatorie tra le ghiandole, ad infiltrare tutto il corion mucosale. Colorazione Ematossilina&Eosina, 200 ingrandimenti. **B)** Colon. Particolare dell'immagine precedente; è evidente l'edema del corion mucosale con aspetto imbibito e lacunoso del connettivo interghiandolare, ampiamente infiltrato da gruppi di granulociti eosinofili. Colorazione Ematossilina&Eosina, 400 ingrandimenti.

In alcuni casi poi si è reso necessario somministrare un antibiotico per prevenire complicazioni batteriche secondarie ai danni a livello della mucosa intestinale o a livello cutaneo. Con questo regime terapeutico di base, abbiamo potuto osservare una totale risoluzione della sintomatologia clinica in tutti pazienti trattati, con controlli biotici istologicamente negativi per assenza o forte riduzione di infiltrato infiammatorio e in particolare della componente eosinofila. Bisogna comunque tenere in considerazione che forme di enterite eosinofila ormai cronicizzate da tempo necessitano la somministrazione di cortisonici (prednisolone, budensonide) per ottenere la remissione della sintomatologia^{1,10}.

In conclusione si può dire che dalla nostra casistica emerge una bassa prevalenza di forme di allergia alimentare tanto nella specie canina quanto felina, e come queste siano di difficile differenziazione dalle forme d'intolleranza alimentare. L'unico sistema per identificare una forma allergica resta quello della dieta ad eliminazione e successivamente prova di stimolazione.

Possiamo inoltre sottolineare come in questo tipo di patologia, il semplice cambio alimentare utilizzando un alimento adeguato, determini ottimi risultati fino alla remissione completa dei sintomi ed il ritorno del paziente alla vita normale. Inoltre appare importante giungere ad una diagnosi quanto mai precoce d'allergia, in modo da evitare il cronicizzarsi della flogosi, fatto questo che a volte complica il quadro clinico, in modo grave e di difficile risoluzione^{21,22}. L'esame endoscopico, coadiuvato dall'esame istologico di un numero congruo di campioni biotici prelevati in diverse aree mucosali, alterate e sane, di differenti tratti intestinali, appare molto utile, sensibile e specifico per giungere ad una diagnosi precoce. Bisogna infine tenere in considerazione il fatto che, una volta giunti alla diagnosi ed improntato un regime dietetico appropriato, atto a controllare i sintomi clinici, occorre mantenere tale regime dietetico per un certo periodo conseguente al quale si può tentare la reintroduzione di un alimento normale. Bisogna comunque prendere in considerazione la somministrazione di un alimento anallergico per tutta la vita del paziente se lo stesso va incontro a successive recidive.

Parole chiave

Allergia alimentare, intolleranza alimentare, enterite eosinofila, terapia alimentare.

Key words

Food allergy, food intolerance, eosinophilic enteritis, food therapy.

Bibliografia

1. Ettinger S. J., Feldman E. C.: Malattie dell'intestino tenue. In: Trattato di Clinica Medica Veterinaria - Malattie del cane e del gatto, Vol. 2. Antonio Delfino Editore. 2000. pp 1194-1233.
2. Wills J, Harvey R.: Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. Aust Vet J. 71(10): 322-326, 1994 Oct.
3. Chesney CJ.: Food sensitivity in the dog: a quantitative study. J Small Anim Pract. 43(5):203-207, 2002 May.
4. Day M. J., Hall E. J.: Malattie immunomediata degli apparati digerente e respiratorio. In: Allergologia ed Immunologia Clinica. UTET Editore. Torino, 2002. pp 146-156.
5. Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B.: Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. Vet Dermatol. 14(4):181-187, 2003 Aug.
6. Leistra MH, Markwell PJ, Willemse T.: Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods J Am Vet Med Assoc. 15;219(10):1411-4, 2001 Nov.
7. Watson TD.: Diet and skin disease in dogs and cats. J Nutr. 128(12 Suppl):2783S-2789S, 1998 Dec.
8. Guilford WG, Markwell PJ, Jones BR, et al.: Prevalence and causes of food sensitivity in cats with chronic pruritus, vomiting or diarrhea. J Nutr. 128(12 Suppl):2790S-2791S, 1998 Dec.
9. Kennis, R. A.: Use of atopic dogs to investigate adverse reactions to food. J Am Vet Med Assoc. 1;221(5):638-640, 2002 Sep.
10. McTavish S.: Eosinophilic gastroenteritis in a dog. Can Vet J. 43(6):463-465, 2002 Jun.
11. Narama I, Kuroda J, Nagatani M. et al.: Superficial eosinophilic gastritis in laboratory beagle dogs attributable probably to diet. Nippon Juigaku Zasshi. 52(3):581-589, 1990 Jun.
12. Rolfe VE, Adams CA, Butterwick RF, Batt RM.: Relationship between faecal character and intestinal transit time in normal dogs and diet-sensitive dogs. J Small Anim Pract. 43(7):290-294, 2002 Jul.
13. Beishuizen A, van Bodegraven AA, Bronsveld W, Sindram JW.: Eosinophilic gastroenteritis, a disease with a wide clinical spectrum. Neth J Med. 42(5-6):212-217, 1993 Jun.
14. White SD, Sequoia D.: Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982-1987). J Am Vet Med Assoc. 1;194(5):692-695, 1989 Mar.
15. White SD.: Food hypersensitivity in 30 dogs. J Am Vet Med Assoc. 1;188(7):695-698, 1986 Apr.
16. Rosser EJ Jr.: Diagnosis of food allergy in dogs. J Am Vet Med Assoc. 15;203(2):259-262, 1993 Jul.
17. Simpson J. W.: Diet and large intestinal disease in dogs and cats. J Nutr. 128(12 Suppl):2717S-2722S, 1998 Dec.
18. Jeffers JG, Meyer EK, Sosis EJ.: Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation. J Am Vet Med Assoc. 1;209(3):608-611, 1996 Aug.
19. Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK.: Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. J Am Vet Med Assoc. 15;198(2):245-250, 1991 Jan.
20. Kunkle G, Horner S.: Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1;200(5):677-680, 1992 Mar.
21. Dennis JS, Kruger JM, Mullaney TP.: Lymphocytic/plasmacytic gastroenteritis in cats: 14 cases (1985-1990). J Am Vet Med Assoc. 1;200(11):1712-1718, 1992 Jun.
22. Rutgers HC, Batt RM, Elwood CM, Lamport A.: Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease. J Am Vet Med Assoc. 15;206(2):187-193, 1995 Jan.