



SOCIETA'
ITALIANA DI
DERMATOLOGIA
VETERINARIA

.....

Cremona, 21 ottobre 2006

ATTI

Reazioni avverse al cibo






SOCIETA' ITALIANA DI DERMATOLOGIA VETERINARIA

21 OTTOBRE 2006
PALAZZO TRECCHI, CREMONA

.....

Ditte Espositrici

	DORADO
	NBF
	

La SIDEV e' grata alle ditte espositrici perla loro presenza ed alla SCIVAC per la collaborazione organizzativa e la stampa degli atti

.....

Edizione a cura di: R. Cerundolo

Moderatore: Dr. Fabia Scarampella

08:30-09:25

Registrazione dei partecipanti

09:25-09:30

Saluto ai partecipanti, presentazione dei relatori ed inizio dei lavori

9:30-10:30

A Gramenzi

I principi nutritivi coinvolti nella RAC

10:30-11:00

F Fabbrini

RAC: definizione e meccanismi eziopatogenetici

11:00-11:30

Pausa caffè'

11:30-12:30

A Boari

Le RAC e l'apparato G-I: quadri clinici, diagnosi differenziali, iter diagnostico e gestione terapeutica

12:30-13:30

F Fabbrini

Le RAC e la cute: quadri clinici, diagnosi differenziali, iter diagnostico e gestione terapeutica

13:30-14:30

Pausa pranzo

14:30-15:40

Casi clinici (se pervenuti)

15:40-16:00

Test di apprendimento e valutazione

16:00-17:30

Assemblea annuale soci e fine lavori

INDICE

<i>I principi nutritivi coinvolti nella RAC</i>	Pag.	1
RAC: definizione e meccanismi eziopatogenetici	“	7
Le RAC e l'apparato G-I: Quadri clinici, diagnosi differenziali, iter diagnostico e gestione terapeutica	“	11
Le RAC e la cute: quadri clinici, diagnosi differenziali, iter diagnostico e gestione terapeutica	“	21

I PRINCIPI NUTRITIVI COINVOLTI NELLA R.A.C.

Alessandro Gramenzi
Facoltà di Medicina Veterinaria – Teramo

Una reazione avversa al cibo è una qualsiasi risposta dell'animale che, in seguito all'ingestione di cibo o comunque sostanze alimentari, reagisce in maniera anomala, discostandosi quindi dal normale "processamento" delle componenti alimentari che normalmente avvengono nell'apparato digerente (1).

Essendo le cause di tali reazioni avverse numerose e variabili in quanto al meccanismo scatenante sottostante, è necessaria una classificazione che, seppur didattica, ha la sua ragione d'essere in funzione del diverso approccio diagnostico e terapeutico verso le varie classificazioni.

Le reazioni avverse al cibo in senso generale sono suddivise in reazioni di tipo tossico e reazioni di tipo non tossico.

Le reazioni di tipo **tossico** sono prevedibili e possono interessare ogni soggetto, perché sono dovute alla presenza di sostanze tossiche naturali negli alimenti, o di tossine prodotte da batteri o funghi che hanno contaminato gli alimenti stessi durante la produzione, lavorazione, conservazione e trasporto dell'alimento. Queste reazioni sono intimamente correlate non solo con la dose ma anche con la particolare azione tossica della sostanza stessa. Esempi di queste reazioni sono le intossicazioni da funghi velenosi, le gastroenteriti causate da tossine batteriche contenute in alimenti avariati (botulino) oppure le manifestazioni nervose dovute ad intossicazioni alcoliche o da caffeina che chiaramente sono possibili ma improbabili negli animali da compagnia. Le sostanze incriminate possono essere tossine batteriche preformate presenti nell'alimento (ad esempio la tossina botulinica, vomitossine), altre sostanze tossiche naturali (es. funghi velenosi, metilxantine da ingestione di cioccolato, ecc.). I principi nutritivi in eccesso, anche, possono essere inclusi in questa categoria (ipervitaminosi A o D). Nella maggior parte dei casi l'esito di queste intossicazioni è causa di patologie gastroenteriche. Cause di intossicazioni possono essere attribuite anche alla presenza nell'alimento di micotossine e diversi contaminanti ambientali (erbicidi, fungicidi, insetticidi

benzene, piombo, ecc.) che possono essere presenti nelle materie prime utilizzate per l'alimentazione del pet. Infine, l'aspetto che comunque accomuna queste tipologie di RAC è la prevedibilità della reazione, nel senso che ogni soggetto può essere interessato, in quanto l'entità della reazione dipende solamente dalla tossicità e dalla dose della sostanza ingerita, mancando nella maggior parte dei casi reazioni di tipo diverso su base individuale.

Le reazioni di tipo **non tossico** non sono invece prevedibili, in quanto dipendono da una particolare sensibilità individuale a determinate sostanze. In linea generale le reazioni di tipo non tossico sono suddivise in intolleranze alimentari e in allergie alimentari, in funzione del meccanismo patogenetico scatenante, non immunologico nelle prime e immunologico nelle altre.

Le **intolleranze alimentari** sono reazioni avverse agli alimenti riconducibili ad un meccanismo non immunologico e possono essere di tipo enzimatico (per es. intolleranza al lattosio o al glutine) in cui c'è un difetto metabolico nel singolo individuo, di tipo farmacologico (p.e. reazioni alle ammine vasoattive o ad alcuni additivi) oppure ancora di tipo idiosincrasico (4).

Le reazioni di tipo farmacologico sono dovute all'effetto di una sostanza presente nell'alimento che mima il meccanismo d'azione di una sostanza farmacologica conosciuta. Nell'uomo l'esempio più conosciuto è la reazione alle ammine vasoattive o biogene come l'istamina che si accumula in particolari alimenti (sgombroidi, sarde, ecc.) per decarbossilazione dell'istidina in essi presente. Negli animali da compagnia non ci sono dati che permettano di stimare la frequenza di tali eventi, anche se sono stati riportati casi di reazioni avverse all'ingestione di sgombroidi nel cane. Il dato che sembra certo è che esiste la possibilità che in alimenti preconfezionati, in particolare umidi a base di pesce, si possano accumulare varie ammine biogene (cadaverina, fenetilamina, spermidina, putrescina, ecc.) ma che la quantità non è mai tale da poter provocare una sintomatologia clinica evidente; tuttavia queste sostanze potrebbero esacerbare, in soggetti allergici, le manifestazioni sintomatologiche, abbassando la soglia di risposta ad allergeni specifici (2).

Le intolleranze alimentari dovute a difetti enzimatici o metabolici più conosciute sono quelle legate ai carboidrati. In particolare l'intolleranza al lattosio è quella più conosciuta. Nel cane o nel gatto sono scarsi i report di patologie conclamate legate ad intolleranza al lattosio, ma

sono piuttosto diffusi episodi di diarree e rigonfiamenti dovuti ad ingestione di latte. I cuccioli di cane e gatto hanno livelli di lattasi sufficienti per la digestione completa delle componenti glucidiche del latte materno. Tuttavia l'assunzione di altri tipi di latte che contengono livelli più elevati di lattosio possono provocare una diarrea osmotica in quanto le lattasi endogene non sono sufficienti.

Le enteropatie da glutine (patologia celiaca in ambito umano) pur se spesso sospettato vengono scarsamente riportate in letteratura medico-veterinaria nel cane e nel gatto. Il glutine, di natura proteica, è una miscela di due polipeptidi, la gliadina e la glutenina, presenti in una componente proteica (prolamina) di cereali quali frumento, orzo e segale ma non riso e mais. Normalmente i peptidi del glutine vengono scissi dagli enzimi pancreatici e intestinali (1). Nell'intolleranza al glutine molto probabilmente il meccanismo patogenetico alla base è un'ipersensibilità ritardata con infiammazione intestinale, infiltrazione di cellule infiammatorie, aumentata permeabilità vascolare. Attualmente, l'unica strategia terapeutica è la completa eliminazione dalla dieta dei cereali contenenti glutine.

Le **allergie alimentari** si distinguono invece da tutte le altre reazioni perché riconoscono un meccanismo patogenetico che coinvolge necessariamente il sistema immunitario e possono essere IgE mediate oppure non IgE mediate. Le reazioni IgE mediate sono reazioni immunologiche di tipo I in cui gli allergeni si fissano sugli anticorpi di classe IgE le quali a loro volta legandosi ai mastociti e ai basofili ne provocano la degranulazione con il rilascio di sostanze quali istamina, leucotrieni, prostaglandine, trombossani e citochine che conducono alle tipiche manifestazioni allergiche. Oltre a reazioni di tipo IgE mediato, le allergie alimentari possono essere causate anche da reazioni di tipo III (da immunocomplessi) o di tipo IV (ipersensibilità cellulare mediata ritardata). Queste ultime reazioni sono coinvolte soprattutto nelle manifestazioni gastrointestinali delle patologie allergiche e non coinvolgono le immunoglobuline di classe E. L'eziologia delle allergie alimentari non è ancora perfettamente chiarita, ma alla base c'è un'ipersensibilità individuale verso componenti alimentari (proteine, lipoproteine, polipeptidi, glicoproteine) che riescono a superare la complessa barriera intestinale, costituita da diverse componenti, e alla fine interagiscono con il sistema immunitario locale intestinale (GALT) scatenando la reazione allergica. In ambito allergologico umano i maggiori allergeni identificati sono glicoproteine idrosolubili di peso molecolare variabile tra i 10000 ed i 60000 dalton, pesi molecolari che consentono la sovrapposizione di due caratteristiche fondamentali per l'allergenicità della molecola:

l'antigenicità, in pratica la possibilità di essere individuato come antigene dal sistema immunitario, e le ridotte dimensioni, che consentono un più facile superamento della barriera intestinale. Le molecole più frequentemente coinvolte nell'allergia alimentare e con le caratteristiche molecolari menzionate sono le caseine (19-27 Kd), alfa-lattoglobulina, beta-lattoglobulina, sieroalbumina bovina, ovoalbumina, ovotrasferrina ed altre. Anche se non c'è un'abbondanza di dati in letteratura scientifica, dall'esame di quest'ultima nel cane risultano coinvolti per il 65% dei casi riportati la carne di manzo, i prodotti lattiero-caseari ed il frumento; la restante quota viene attribuita a pollo, agnello e soia. Spesso vengono riportate allergie verso coloranti ed altri additivi presenti negli alimenti industriali, anche se rimane il dubbio se sia corretto in questi casi parlare di allergia invece di intolleranza alimentare(8;9). La frequenza degli alimenti elencati in patologie allergiche riportate in letteratura è solo parzialmente attribuibile alla loro composizione chimica e quindi alle caratteristiche fisico-chimiche delle loro componenti molecolari che possono comportarsi da allergeni. In effetti, la loro maggiore frequenza è in gran parte attribuibile al fatto che sono gli alimenti più diffusi negli alimenti per animali da compagnia, sia industriali che casalinghi, e che quindi aumenta la frequenza di esposizione verso gli allergeni specifici. La definizione di allergia alimentare, infatti, contempla una patologia immunomediata e che come tale implica una diversa reattività individuale. Le opinioni oggi maggiormente diffuse in ambito allergologico indicano che il punto centrale per comprendere l'allergia alimentare è da ricercarsi nei meccanismi di difesa dell'intestino che nel complesso sono indicati come "effetto barriera". Le funzioni di difesa dell'intestino implicano la compartecipazione di diverse strutture anatomiche e funzioni fisiologiche dell'organismo. Senza entrare nel dettaglio di meccanismi eziopatogenetici che esulano da questa relazione, l'acido gastrico, gli enzimi pancreatici ed intestinali svolgono una prima difesa degradando gli antigeni ingeriti; mentre l'integrità della barriera intestinale (muco intestinale, glicoproteine, epitelio intestinale, tight-junctions) e la peristalsi intestinale bloccano la penetrazione degli eventuali antigeni residui dai processi digestivi. A livello di spessore di mucosa intestinale le cellule del sistema immunitario locale (GALT) e la secrezione di immunoglobuline di classe A bloccano la penetrazione nella lamina propria degli antigeni che penetrano la barriera. Per questi motivi diverse disfunzioni di questi meccanismi di difesa rappresentano condizioni predisponenti lo sviluppo di allergie alimentari (utilizzo di alimenti con basi proteiche poco digeribili, un aumento della permeabilità dell'intestino, cambiamenti della composizione del muco, difetti nei meccanismi immunoregolatori).

Dal punto di vista prettamente alimentare le conoscenze attuali, in ambito allergologico, si rivolgono a due aspetti: limitare l'antigenicità degli alimenti e migliorare le funzioni di barriera dell'intestino.

È chiaro che il primo aspetto da considerare nell'alimentazione di un soggetto allergico è la scelta della corretta composizione della dieta che eviti l'esposizione agli allergeni accertati. Sarà stato compito del clinico condurre il corretto iter diagnostico, spesso complesso, lungo ed indaginoso e scegliere un'appropriata dieta di mantenimento. Il consiglio nutrizionale di base, soprattutto in un'ottica di prevenzione, è innanzitutto la somministrazione di alimenti di facile digeribilità, soprattutto di natura proteica, al fine di evitare un'eccessiva presenza di componenti indegredate nell'intestino. A riguardo della riduzione dell'antigenicità delle componenti proteiche, soprattutto per le diete di mantenimento, la ricerca nutrizionale e i produttori di petfood hanno negli ultimi anni rivolto l'attenzione verso gli idrolisati proteici (1). Questi sono spesso alimenti tradizionali e non necessariamente nuovi (fegato, carne di pollo, soia, ecc.) presenti negli alimenti industriali come unica fonte proteica dell'alimento o in associazione con altre non idrolizzate. L'obiettivo dell'idrolisi è quello di abbassare il peso molecolare delle componenti proteiche al di sotto dei 10000-12000 dalton, soglia ritenuta sufficiente per ridurre l'antigenicità delle molecole. Tuttavia non esistono dati scientifici attendibili in ambito veterinario che attestino la reale efficacia del loro utilizzo in soggetti con allergia alimentare. Inoltre, esistono opinioni discordanti sull'appetibilità di tali alimenti: in alcuni casi sembra maggiore rispetto agli alimenti tradizionali, in altri nettamente peggiore vanificando così la sua eventuale utilità.

In ambito nutrizionale pediatrico umano negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse nell'utilizzo dell'integrazione alimentare con probiotici nell'ottica di prevenire l'insorgenza di allergie (5). Un recente studio in doppio cieco con controllo placebo ha evidenziato come l'utilizzazione di probiotici nella madre prima del parto e nei bambini fino a 6 mesi di età, in soggetti ad elevato rischio di allergia, ha ridotto significativamente l'insorgenza di malattia atopica (6). Numerose ricerche hanno confermato l'effetto positivo dei batteri probiotici nell'aumentare le funzioni di difesa dell'intestino e nel trattamento di patologie infiammatorie intestinali, avanzando diverse ipotesi sui plausibili meccanismi d'azione: regolazione della permeabilità intestinale, riequilibrio della microflora con funzioni di barriera (10), stimolazione della produzione di transforming growth beta e interleuchine-10 e di citochine che riducono la produzione di immunoglobuline di classe E, regolazione del

rapporto tra linfociti T-helper 1 e T-helper 2. Ancora più recentemente uno studio condotto su cani con enteropatie croniche e trattate con probiotici ha evidenziato nella mucosa duodenale sempre un aumento di interleuchine-10, una riduzione del rapporto TNF-alfa/IL-10, IFN-gamma/IL-10 e Il-12p40/IL-10 suggerendo un effetto regolatorio sulle citochine che modulano l'infiammazione intestinale (7).

In conclusione, la ricerca in ambito nutrizionale sta affrontando il problema delle reazioni avverse al cibo sotto molteplici punti di vista. Innanzitutto il miglioramento della qualità dei prodotti preconfezionati, sia dal punto di vista nutrizionale, migliorando la digeribilità delle materie prime, sia della sicurezza alimentare, evitando l'aggiunta di additivi potenzialmente scatenanti reazioni avverse. In ambito più strettamente allergologico le strade intraprese sono fondamentalmente due: da una parte l'ampliamento della disponibilità di scelta di alimenti poco utilizzati e, probabilmente più importante, dall'altra parte strategie nutrizionali che evitino lo scatenamento di una reazione allergica con l'utilizzo di idrolisati proteici al fine di ridurre l'allergenicità e dei probiotici per aumentare le funzioni di barriera dell'intestino e la corretta immunomodulazione del GALT.

BIBLIOGRAFIA

1. AAVVV, "Le allergie alimentari del cane e del gatto" Hill's Pet Nutrition, Inc, 2001
2. Case C, Carey D, Hiracawa DA, Daristotle L, Canine and feline nutrition, Mosby, 200.
3. Isolauri E, Kirjaven, Salminen S, "Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammations?", Gut, 2005, 50 (supp. III):54-59.
4. Kelly N, Wills, Manual of Companion Animal Nutrition & Feeding", British Small Animal Veterinary Association, 1996.
5. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK, "Potential use of probiotics in clinical practice", Clin Microbiol Rev, 2003, 16 (4): 658-672.
6. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF, "Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis" J Pediatr, 2004, 145:612-616.
7. Sauter SN, Allenspach K, Gaschen F, Grone A, Ontsouka E, Blum JW, "Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: modulation by probiotic bacteria", Domest Anim Endocrinol, 2005, 29 (4): 605-22.
8. Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP, "Food allergy in dogs and cats: a review", Crit Rev Food Sci Nutr, 2006, 46 (3): 259-73.
9. White SD, "Food hypersensitivity", Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1988, 18:1043-1048.
10. Zoran D, "Nutritional management of gastrointestinal disease" Clin Tech Small Anim Pract, 2003, 18:211-217

LE REAZIONI AVVERSE AL CIBO: DEFINIZIONE E MECCANISMI EZIOPATOGENETICI

Fabrizio Fabbrini
Libero professionista Milano

DEFINIZIONE

L'accademia americana d'allergologia e immunologia definisce con il termine reazioni avverse al cibo (RAC) qualsiasi risposta anomala attribuibile all'ingestione di cibo o additivi alimentari.

In medicina veterinaria, è stata documentata sin dal 1920 la correlazione esistente tra l'ingestione di cibo e la presentazione di problemi cutanei, gastrointestinali, respiratori o neurologici, associati o meno tra loro.

Attualmente è dimostrato che non tutte le "reazioni avverse al cibo" hanno una base immunologica, e si definisce come "intolleranza alimentare", quelle determinate da una reazione infiammatoria non mediata da una risposta immunitaria. Purtroppo, non esiste modo per distinguere clinicamente una "vera allergia o ipersensibilità alimentare" da un'intolleranza alimentare e spesso questi termini sono utilizzati come sinonimi.

EZIOPATOGENESI

Le conoscenze relative all'eziopatogenesi delle RAC in campo veterinario sono limitate, e spesso estrapolate dalla ricerca di base sviluppata in campo umano.

L'intolleranza alimentare comprende le reazioni *idiosincrasiche, metaboliche, farmacologiche e tossicologiche*. La sintomatologia cutanea (prurito), gastro-intestinale (vomito, diarrea), neurologica (depressione o eccitabilità) o talvolta anafilattoide (edema angioneurotico, edema laringeo) che ne consegue deriva da un processo infiammatorio non immunomediato.

1. *Intolleranza idiosincrasica*: reazione individuale, che avviene già alla prima ingestione di sostanze innocue, a seguito della degranolazione non immunomediata dei mastociti. Di solito la gravità della sintomatologia (G-I, cutanea, respiratoria, ematologica, neurologica) è dose dipendente. Le sostanze incriminate nell'uomo sono per lo più gli additivi alimentari, come i solfiti, il glutammato di sodio, l'alginato di sodio, la carragenina, i coloranti, ecc. Negli animali da compagnia sono stati sospettati alcuni casi correlati a coloranti o altri additivi, ma non del tutto chiariti.

2. *Intolleranza metabolica*: quando presente un deficit enzimatico congenito, come ad esempio nell'intolleranza congenita al lattosio per mancanza di lattasi, o nella fenilchetonuria. In cani e gatti dopo lo svezzamento è comune la diarrea e/o altri segni G-I a seguito dell'ingestione di latte in soggetti intolleranti al lattosio.
3. *Intolleranza farmacologica*: per la presenza nel cibo di sostanze ad attività farmacologica, come ad esempio la presenza di ammine vaso attive come l'istamina nelle scatolette di tonno o altri pesci, o della tiramina nei formaggi stagionati. Da rilevare che le ammine presenti nel cibo (istamina rilevata: da 0,6 a 65,5 µg/g di cibo in scatola) possono abbassare la soglia di tolleranza allergenica e aumentare il prurito in soggetti allergici. I segni clinici rilevabili sono: orticaria, edema facciale, eritrodermia, vomito/diarrea, reazioni eccitative del SNC.
4. *Intolleranza tossicologica*: per l'azione tossica diretta di sostanze presenti nel cibo come ad esempio il glicole propilenico (tossico per i gatti), eccesso di vitamine A o D; oppure tossine contaminanti d'origine batterica o fungina, o per la presenza di batteri capaci di produrre tossine, in cibi mal preparati, mal stoccati o avariati. Oppure quando c'è l'incapacità del paziente a metabolizzare un particolare ingrediente, se presente in eccesso nella dieta: ad esempio i bisolfiti presenti nelle cipolle sono in grado d'indurre grave anemia emolitica e formazione di corpi di Heinz in cani e gatti che l'assumono.

L'allergia alimentare negli animali da compagnia, probabilmente come nell'uomo, è causata da reazioni d'ipersensibilità di tipo I, di tipo III e di tipo IV, indotte dal contatto di glicoproteine idrosolubili presenti nel cibo, dal peso molecolare compreso tra 10 e 60 kilodalton, con il GALT (*gastrointestinal associated lymphoid tissue*), composto dalle placche di Peyer (che contengono linfociti B e T) dal tessuto linfoide disseminato nella lamina propria dell'intestino, dagli enterociti e linfociti intraepiteliali, dalle cellule presentatrici d'antigene (cellule M e cellule dendritiche) e dai linfonodi mesenterici.

Le reazioni di tipo I sono considerate le più frequenti e si presentano da pochi minuti a diverse ore dall'ingestione del cibo incriminato. Classicamente promuovono la produzione d'anticorpi reaginici (IgE, IgG) allergene-specifici che si legano alla superficie di mastociti e basofili inducendone la degranolazione alla successiva esposizione allergenica.

Le reazioni ritardate di tipo IV, mediate da macrofagi e linfociti, possono presentarsi anche a diversi giorni dall'ingestione del cibo incriminato.

Le proteine causa d'allergia alimentare segnalate più spesso nel cane sono la carne bovina, il pollo, il latte e derivati, il frumento, la soia ed il mais mentre nel gatto sono segnalate la carne bovina, i prodotti latteo-caseari, ed il pesce.

Inoltre, sono state segnalate reazioni crociate tra allergeni alimentari (frutta e verdura) e pollini e, tra acari delle derrate alimentari e quelli della polvere di casa.

Frazione proteica e peso molecolare in dalton dei principali allergeni alimentari segnalati nel cane e nel gatto: caseine: 19.000-27.000; alfa-lattoglobulina: 14.400; beta-lattoglobulina: 24.000; seroalbumina bovina: 69.000; ovalbumina: 45.000; ovotrasferrina: 77.000; allergene M (pesci): 12.328; cereali (grano, soia): 7.800-66.500

I meccanismi di difesa intestinale che servono a prevenire la comparsa di un'allergia alimentare comprendono il processo digestivo (che trasforma le proteine in peptidi non immunogeni), la barriera fisica (data dalla presenza del muco di superficie e dell'integrità e adesione delle cellule epiteliali della mucosa che nell'insieme non permettono il passaggio d'antigeni) dalla presenza di IgG e di IgA-secretorie (capaci di legarsi agli antigeni alimentari sottraendoli all'esposizione del GALT), e dell'integrità e funzione del GALT.

In condizioni normali il GALT vaglia costantemente un numero molto ampio di antigeni/allergeni presenti nel lume intestinale (derivati da batteri patogeni, da microrganismi simbiotici, e dai componenti alimentari) per distinguere i patogeni dalle sostanze innocue e modulare la risposta immunitaria tramite l'azione di citochine e di linfociti T helper e T suppressor.

La barriera intestinale comunque non è totalmente efficace, si calcola che normalmente circa il 2% degli antigeni ingeriti con il cibo, a causa di un certo grado di permeabilità intestinale, sia assorbito e induca una risposta immunitaria soppressiva (inibente una reazione allergica) di tipo cellulo-mediata detta ***tolleranza orale***.

La tolleranza orale è un processo attivo e influenzato da più fattori come la natura, dimensione e quantità dell'antigene presente nonché la frequenza d'esposizione: così molecole solubili di piccole dimensioni inducono una pronta e duratura tolleranza mentre molecole grosse o complesse (es. batteri) affatto; proteine come le caseine non inducono tolleranza ma reazione allergica e l'esposizione continua dell'antigene induce tolleranza orale mentre l'esposizione intermittente più facilmente induce una risposta allergica.

Le ipotesi attualmente proposte per l'insorgenza dell'allergia alimentare comprendono un'inadeguata funzione barriera, un'anormale presentazione dell'antigene al GALT e una

risposta immunitaria aberrante da parte del GALT. Sono stati ipotizzati alcune fattori predisponenti:

Possibili fattori Predisponenti

1- Aumentata permeabilità intestinale alle macromolecole

- innata (es. nel setter irlandese per il glutine)
- svezzamento precoce (l'intestino permetterebbe ancora il passaggio di macromolecole)
- infezioni intestinali virali o batteriche
- parassitosi, C. E

2- Deficit in IgA: segnalata in cocker, Pastore Tedesco, beagle, e Shar-pei

3- Livelli elevati di IgE, e attivazione di mastociti ed eosinofili: nelle parassitosi, malattie allergiche (DA, DAP) e dopo vaccinazioni con virus vivi attenuati.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson JA. The establishment of common language concerning adverse reactions to food and food additives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986, **78**: 140-4.
2. Fujimora M, et al. Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J. Vet Med Sci*. 2002, **64**: 1069-70.
3. Guaguère E, Prélaud P, Les intolerances alimentaires. *Prat Méd Chir Anim Comp*, 1998, **33** : 389.
4. Guilford WG. Adverse reaction to food. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al., *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, 3th edition. WB Saunders 1996, 436-50.
5. Guilford WG, Roudebush P, et al : The histamine content of commercial pet foods. *N.Z. Vet. J.*, 1994, **42**: 201-204.
6. Halliwell REW, et al. IgE and IgG antibodies to food antigens in sera from normal dogs, dogs with atopic dermatitis and dogs with adverse food reactions. In: Hillier A, Foster AP, Kwochka KW (eds) *Advances in Veterinary Dermatology vol 5*, 2005, Blackell, Oxford pp 28-35.
7. Ishida R, Masuda K, et al. Lymphocyte blastogenic response to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *Journal of International Veterinary Medicine*. 2004, **18**: 25-30
8. Johansson SGO, Bieber T, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004, **113**: 832-6.
9. Robertson JE, et al: Heinz body formation in cats fed baby food containing onion powder. *JAVMA* 1998, **212**: 1260-66.
10. Rosser E, Food allergy in dogs and cats: A review. *Vet Aller Clinic Immunology*, 1998, **6**: 21.
11. Roudebush P. Pet food additives. *JAVMA* 1993, **203**: 1667-70.
12. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 615-627.
13. Tater KC, Jackson HA, et al: Routine prophylactic vaccination enhances an allergen specific serum IgE and IgG response in allergic dogs but this response is not seem with aluminium adjuvant alone. *American Journal of Veterinary Research*, 2005, **66** (9): 1-6.
14. Walker WA, Pathophysiology of intestinal uptake and absorption of antigens in food allergy. 1987, *Ann Allergy* , **59**: 7-16.

REAZIONI AVVERSE AL CIBO (RAC) E L'APPARATO GASTROINTESTINALE: QUADRI CLINICI, DIAGNOSI DIFFERENZIALI, ITER DIAGNOSTICO E GESTIONE TERAPEUTICA

Andrea Boari, Alessia Luciani, Giovanni Aste
Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie – Università degli Studi di Teramo

INTRODUZIONE

Le reazioni avverse al cibo (RAC) sono da tempo considerate tra le potenziali cause di complessi quadri clinici gastroenterici e dermatologici nel cane e nel gatto. Purtroppo la carenza di ampi ed accurati studi clinici dovuti sia alla mancanza di test diagnostici efficaci sia ad un uso improprio della terminologia specifica alla RAC, la reale incidenza nella pratica clinica rimane ancora sconosciuta (Guilford, 1996; Guilford et al., 2001; Roudebush, 2005). Le RAC sono delle risposte cliniche abnormi che conseguono all'ingestione di uno o più agenti presenti nel cibo e/o negli additivi alimentari. Si possono dividere in 1) *allergie alimentari* (ipersensibilità al cibo) su base immunologica che comprendono anche le *anafilassi alimentari*; 2) *intolleranze alimentari* su base non-immunologica (*idiosincrasia alimentare, avvelenamento alimentare, reazioni farmacologiche al cibo, errori alimentari*). L'interazione di questi agenti alimentari con il complesso sistema biologico di amplificazione (sistema immunitario, sistema del complemento, cascata dell'acido arachidonico, la chemotassi dei leucociti e la liberazione di chinine) è alla base della risposta infiammatoria e dei segni clinici caratteristici. Da un lato, le abitudini alimentari piuttosto diversificate, la vasta variabilità del contenuto in principi nutritivi delle diete commerciali più diffuse, l'enorme quantità di antigeni che vengono a contatto ogni giorno con l'apparato gastrointestinale (GI) tenderebbero ad accrescere le possibilità di RAC nei piccoli animali. Dall'altro l'efficacia della barriera della mucosa intestinale e l'integrità della tolleranza orale ne limiterebbero drasticamente lo sviluppo.

Al fine di meglio comprendere i complessi meccanismi e le intricate ramificazioni che coinvolgono le RAC negli animali da compagnia, riteniamo opportuno sottolineare come l'allergia alimentare possa costituire al tempo stesso la causa scatenante di queste forme ma anche essere la risultante di lesioni primarie del piccolo intestino ad eziologia diversa. Si comprende pertanto molto chiaramente come a volte, le complesse interazioni fra dieta e permeabilità e integrità della parete intestinale possano portare a quadri clinici aspecifici che tuttavia risultano molto complessi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

EZIOPATOGENESI

La perdita funzionale dell'efficacia della barriera della mucosa intestinale e dell'integrità del fenomeno della tolleranza orale sono alla base del meccanismo patogenetico che porta alla RAC (Guilford, 1996). La tolleranza orale è la soppressione della risposta immunitaria locale (cellulo-mediata, linfociti T regolatori antigene-specifici e umorale IgA antigene-specifico) e sistemica alla somministrazione orale di un antigene. Ad oggi non appare ancora chiaro il meccanismo immunologico responsabile dell'allergia alimentare, sembra però associato che almeno in parte sia causato da una reazione di ipersensibilità di primo tipo, IgE mediata. L'introduzione dell'antigene porterebbe, nei soggetti ipersensibili, alla degranolazione delle mast-cell che scatenerrebbe il rilascio di citochine pro-infiammatorie portando ad infiammazione (ipersensibilità immediata). E' stato suggerito recentemente (Day, 2005) l'esistenza di un'ipersensibilità alimentare non mediata da IgE e di reazioni di ipersensibilità intermedia, intermedia-ritardata al cibo (Guilford, 1996). Poche informazioni vengono fornite in letteratura riguardo le proteine alimentari potenzialmente allergeniche negli animali, che nell'uomo sono glicoproteine di peso compreso tra i 10Kda ed i 70 Kda. Analizzando differenti studi su 265 cani, circa 2/3 di animali hanno sviluppato RAC alimentandosi con carne di bovino, prodotti caseari, prodotti derivati dal grano, il 25% con pollo, uova di pollo, agnello e soia (Roudebush, 2005). Rare sono, nel cane, le RAC alla carne di maiale, mais, riso e pesce. Tuttavia sono segnalate reazioni di ipersensibilità al glutine soprattutto in razze quali il Setter Irlandese e il Soft Coated Wheaten Terrier (Batt et al., 1984; Vaden et al., 2000). (Nel gatto l'80% dei soggetti esaminati hanno mostrato allergia alimentare se alimentati con carne di bovino, prodotti caseari, pesce (Roudebush, 2005), glutine, visceri ed ad un mix di additivi (Guilford et al, 2001). Appare ancora poco chiaro se l'ipersensibilità sviluppata negli animali sia dovuta ad agenti singoli o molteplici. Alcuni autori (Walton et al., 1967) definiscono poco comune l'ipersensibilità multipla nel cane. Mentre studi più recenti (Harvey, 1993; Patterson, 1995) suggeriscono che dal 35% al 48% dei cani affetti da RAC sono allergici a più componenti alimentari, così Guilford et al (2001) affermano che il 50% dei gatti con segni gastro-enterici cronici presentano un'allergia alimentare da ipersensibilità multipla. Aneddotici appaiono i dati relativi alla possibilità di una cross-attività tra antigeni alimentari diversi.

Forme di idiosincrasia alimentare sono segnalate nel gatto e nel cane in seguito all'ingestione di cipolla e glicole etilenico, di sostanze istamino-simili presenti nella carne di alcuni pesci (tonno, sgombro). Per quanto riguarda l'intolleranza al lattosio, nella forma congenita è

segnalata solo nell'uomo, mentre nel cane e nel gatto è documentata una diarrea osmotica causata da una deficienza relativa dell'enzima lattasi associata o a processi infiammatori o neoplastici GI, o al consumo di una eccessiva quantità di lattosio rispetto le capacità digestive come spesso accade nei repentini cambi di dieta o nella somministrazione di latte vaccino o di pecora nei cuccioli (latte con un contenuto di lattosio superiore a quello della specie canina e felina).

SEGNI CLINICI

In base a quanto riportato in letteratura, le RAC nel cane e nel gatto si manifestano clinicamente con la prevalenza di segni dermatologici su quelli gastro-enterici. Il dato in apparenza sorprendente, viene da alcuni autori (White, 1998; Guilford et al., 2001) rivalutato in base alla considerazione che nella maggior parte dei casi di RAC la sintomatologia GI ha caratteristiche cliniche tali (bassa frequenza di comparsa, ridotta intensità, episodicità e difficile riconoscimento) da essere scarsamente segnalata dai proprietari degli animali e quindi può sfuggire all'indagini epidemiologiche riportate in letteratura. Il sospetto di allergia alimentare può essere avanzato quando la sintomatologia compare in soggetti di giovane età e non è stagionale. Il motivo per il quale circa 1/3 dei soggetti colpiti sono giovani, di età inferiore ad un anno risiede nel fatto che la maturazione dell'enterocita dipende dall'età dell'animale e dallo sviluppo dell'asse cripta-villo (Heiman et al., 1992; Guilford, 1996). Nell'età giovanile la permeabilità alle macromolecole aumenta fino a raggiungere il grado più elevato nel periodo neonatale, (Heyman et Desjeux, 1992).

Recenti osservazioni (White 1998; Guilford et al., 2001) fanno notare che i sintomi gastro-intestinali dell'allergia alimentare hanno generalmente carattere cronico, intermittente o addirittura sporadico. Nel gatto (Guilford et al., 2001) hanno osservato una sintomatologia gastrointestinale intermittente, in 4 (25%) dei gatti con allergia alimentare, con un intervallo fino a 3 mesi libero da segni clinici. Tale dato anamnestico, se non accuratamente interpretato dal clinico, può indurre a valutare singoli episodi acuti GI, che hanno, in genere, un approccio diagnostico e terapeutico diverso dai problemi cronici. Tale carattere di episodicità e di paucità sintomatologia è stato riportato anche da altri autori in cani con predisposizione familiare all'allergia alimentare (Littman et al., 2000; Vaden et al., 2000a; Vaden et al., 2000b). Le reazioni di ipersensibilità alimentare nel cane sono responsabili dell'1% di tutte le dermatopatie (Muller et al., 1989) e rappresentano la terza malattia di natura allergica dopo quella da morso di pulce e la dermatite atopica. Non sono segnalate predisposizioni di genere

o razza, anche se il Pastore tedesco, lo Shar Pei Cinese, il Soft Coated Wheaten Terrier e il Setter Irlandese sembrano ricorrere con maggior frequenza di altre.

Circa 1/3 dei cani affetti sono soggetti giovani, di età inferiore ad un anno, contraddittoriamente a quanto recentemente alcuni autori (Verlinden et al., 2006) sostengono a proposito di un periodo di contatto con l'agente sensibilizzante di almeno 1 o 2 anni prima della comparsa dei segni clinici. Secondo Paterson (1995) e White (1998) i principali segni clinici di allergia alimentare nel cane sono quelli a carico del grosso intestino (muco, ematochezia, tenesmo, aumento della frequenza delle defecazioni). Vomito, perdita di peso, diarrea, dolorabilità e gonfiore addominale sono tuttavia frequentemente riscontrati (Guilford, 1996; Roudebush, 2002.). L'intensità e la frequenza dei sintomi clinici variano notevolmente a seconda del settore GI interessato e alla eventuale presenza di malattie concomitanti o conseguenti, ma come già accennato, dominano gli aspetti clinici legati ad un decorso sub-acute, cronico, di gravità variabile. Nel gatto l'ipersensibilità alimentare rappresenta circa il 5,8% delle malattie dermatologiche ed è la seconda causa di dermatite allergica (circa l'11% delle dermatiti miliari). In uno studio di 29 gatti affetti da allergia alimentare su 55 soggetti affetti da problemi gastro-intestinali cronici, i segni clinici più rappresentati erano: vomito (56%), diarrea (25%), perdita di peso (69%) e flatulenza (38%). Il vomito mostra spesso (63% dei casi) caratteristiche di bassa frequenza (circa 1 volta al giorno e fino a 3 nei casi più gravi) e manca di una precisa correlazione con il pasto. La diarrea nel 57% dei casi ha aspetti tipici del grosso intestino: muco, ematochezia, tenesmo. Non sono state osservate differenze fra la frequenza del vomito e della diarrea tra il gruppo di gatti allergici e quelli non-allergici, anche se nei gatti con ipersensibilità alimentare la diarrea del grosso intestino ha mostrato essere la manifestazione più frequente. Stupisce pertanto il rilievo del dimagrimento nel 69% dei gatti con allergia alimentare. Dimagrimento per lo più non associato né a sintomi di interessamento del piccolo intestino né a significative modificazioni istologiche di questo tratto GI. Il dimagrimento viene dagli autori giustificato con una significativa proteino-disperzione intestinale. Quest'ultima appare legata ad un aumento della permeabilità intestinale che caratterizza il quadro clinico riportato nel Soft Coated Wheaten Terrier, in cui la componente allergica alimentare pare giocare un ruolo eziopatogenetico fondamentale (Vaden et al., 2000a). Non è tuttavia tuttora chiarito se questa ipersensibilità sia la causa dell'aumentata permeabilità e delle lesioni GI o sia invece la conseguenza. E' noto infatti che numerose situazioni patologiche GI (virus, batteri, parassiti, neoplasie diffuse GI) possono modificare la permeabilità intestinale predisponendo quel dato soggetto ad una ipersensibilità

alimentare (Zoran, 2002). In circa il 25% dei gatti allergici sono stati osservati concorrenti manifestazioni dermatologiche (prurito, dermatite miliare e alopecia) (Guilford et al., 2001).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale della RAC diviene particolarmente difficile e complessa nelle forme a decorso cronico che rappresentano la maggioranza dei casi. La diagnosi differenziale si impone con tutte quelle patologie in grado di causare vomito e/o diarrea e/o dimagrimento a decorso cronico. Il lungo elenco delle patologie possibili, viene tuttavia ridotto a quelle che più comunemente incontrate quali: varie forme di malattia infiammatoria intestinale (IBD) nelle sue diverse localizzazioni GI (stomaco, piccolo intestino e grosso intestino), alle enteropatie antibiotico responsive, alla linfangiectsia, shunt porto-sistemico e linfoma intestinale.

DIAGNOSI

Il più importante strumento diagnostico per le RAC nel cane e nel gatto è il trial dietetico di eliminazione. Il trial dietetico di eliminazione si basa sulla significativa attenuazione dei sintomi clinici a seguito della somministrazione di una dieta “ipoallergenica” detta di eliminazione (DE) e sulla successiva identificazione dell’agente allergizzante mediante test di provocazione (DP) ciascuno per ogni sostanza allergizzante sospettata. Come è noto numerose patologie del tratto GI rispondono molto favorevolmente al test di eliminazione, per cui il test di provocazione risulta indispensabile per evidenziare l’antigene o gli antigeni eventualmente responsabili del quadro sintomatologico. Purtroppo il test di provocazione risulta molto spesso non ben accettato dai proprietari e pertanto a questo punto la diagnosi conclusiva potrebbe venire meno. Per un corretto trial dietetico di eliminazione occorre conoscere il comportamento alimentare del paziente fino ai 3-6 mesi precedenti per poter poi scegliere le fonti nuove (da utilizzare nel test DE) e quelle sospette (da utilizzare singolarmente nel test di provocazione). La DE deve corrispondere ai seguenti requisiti: 1) contenere idrolizzati proteici o nuove fonti proteiche, ridotte in numero (meglio se fonte singola), altamente digeribili 2) non contenere additivi alimentari o ammine vasoattive 3) essere nutrizionalmente adeguata (Roudebush, 2005). Nella scelta della DE occorre tenere presente che non esiste nessuna dieta in grado di poter essere utilizzata su tutti i pazienti, in quanto deve essere scelta sulla base dei dati anamnestici di quel dato paziente. Deve essere dotata di elevata palatabilità e quindi gradita dal paziente e il proprietario deve essere disponibile a partecipare al trial. Per raggiungere un risultato finale ottimale, potrebbero

essere necessari alcuni trials con diverse fonti proteiche. Vi sono una molteplice varietà di diete che possono venire utilizzate a questo scopo, commerciali e casalinghe. La tipica *dieta di eliminazione casalinga* è costituita da una singola fonte proteica e da una singola fonte di carboidrati. Offre i seguenti vantaggi: 1) può essere strutturata con proteine particolari (soia, tofu, carne equina, struzzo, coniglio etc), 2) può essere realmente considerata a basso tenore di grasso, 3) non contiene additivi e conservanti. Fra gli svantaggi ricordiamo che le diete casalinghe di solito non sono bilanciate dal punto di vista nutrizionale e pertanto non sono indicate nei cuccioli durante l'accrescimento e non possono essere utilizzate come dieta di mantenimento (Roudebush et al., 2000). In generale le maggiori carenze sono a carico di calcio, acidi grassi essenziali, alcune vitamine (soprattutto complesso B, vit. E) ed altri microelementi, a fronte di un tenore relativo di proteine eccessivo (Zoran, 2005). Le diete casalinghe sono attualmente preferite a quelle commerciali da numerosi gastroenterologi soprattutto in casi particolarmente difficili e gravi (grave malnutrizione, enteropatia proteino-disperdente). Attualmente vi è un'ampia diffusione di una gran varietà di *diete di eliminazione commerciali*, contenenti fonti proteiche ristrette o diversificate di vario tipo (anatra, visone, agnello, pesce oceanico) e più recentemente gli *idrolizzati proteici*. Le proteine idrolizzate di peso molecolare opportunamente ridotto (< 10 Kda) possono essere considerate ipoallergeniche in senso stretto, in quanto non rappresentano uno stimolo adeguato per il sistema immunitario. Alcune diete commerciali con queste caratteristiche sono state valutate in cani e in gatti affetti da ipersensibilità alimentare e secondo i dati dei trials clinici pubblicati, si è assistito ad un significativo miglioramento dei sintomi clinici nei 2/3 degli animali trattati (Roudebush, 2002). Fra gli indiscutibili vantaggi della dieta commerciale ricordiamo: 1) contenuto in principi nutritivi altamente digeribili e a basso residuo 2) assenza di glutine 3) perfettamente bilanciate dal punto di vista nutritivo 4) contengono spesso antiossidanti, acidi grassi omega 3 e/o probiotici. Tuttavia ancora oggi non è stata ancora chiaramente stabilita la superiorità clinica di una dieta rispetto ad un'altra. La comprensione della durata ideale di un trial dietetico è alla base della corretta interpretazione dei risultati del trial stesso. Dai dati presenti in letteratura si evince che esistono sostanziali differenze tra la durata del trial in soggetti con sintomi dermatologici e quelli con sintomatologia gastroenterica. Infatti in cani e gatti affetti da ipersensibilità al cibo e con segni dermatologici è richiesta una durata di almeno 6-12 settimane, mentre in quelli con sintomi gastro-intestinali sono di solito sufficienti 3-4 settimane. Recentemente un ampio studio condotto su gatti con manifestazioni gastrointestinali (Guilford et al., 2001), ha dimostrato una rapidissima risposta dei segni GI alla DE nei soggetti con allergia alimentare.

Questi soggetti hanno infatti mostrato la scomparsa del sintomo vomito subito dopo l'inizio della DE, mentre la diarrea è migliorata entro 3-4 giorni. Per tale motivo gli autori consigliano di non protrarre la DE per più di 4 giorni.

Pur tuttavia, come già più sopra accennato, la sintomatologia gastroenterica in corso di ipersensibilità alimentare ha spesso caratteri di cronicità, con sintomi spesso intermittenti o sporadici. In base a ciò è evidente che la durata del periodo della DE dovrà essere almeno pari a quello del periodo senza segni clinici. Il test di provocazione viene eseguito al momento della scomparsa dei sintomi clinici, mediante l'introduzione di una dieta che contiene un singolo elemento potenzialmente allergizzante presente nella dieta originale del paziente. Qualora si tratti di più fonti proteiche, è consigliabile l'introduzione di una singola fonte proteica per volta. Una dieta di provocazione efficace porta a recrudescenza dei sintomi gastro-intestinali in 3-7 gg nel cane e massimo 3 giorni nel gatto. Tempi più lunghi (10-14 giorni) sono invece segnalati per la ricomparsa dei sintomi dermatologici. Tuttavia, soprattutto in risposta al glutine, sono stati segnalati, anche per i sintomi gastrointestinali, tempi compresi fra 7 e 10 giorni (Vadeen et al., 2000b). Pertanto un ragionevole test di provocazione non dovrebbe durare più di 10 giorni. Tale prolungamento del periodo, consente di rendere il test più sensibile. Viene definito "wash out" il periodo che si interpone tra una dieta di provocazione ed un'altra. Secondo i dati presenti in letteratura i tempi di wash-out consigliati per i sintomi gastroenterici sono all'incirca 1 settimana nel cane e 3-4 gg nel gatto. L'interpretazione diagnostica del trial dietetico d'eliminazione può risultare spesso complesso per la presenza di patologie concomitanti (es. malattie gastro-intestinali quali IBD, PLE, dermatopatie quali dermatite atopica e allergia da morso di pulce, dermatite da *Malassezia* etc).

Ad oggi i tests in vitro, il RAST, l'ELISA, come pure i tests intradermo-cutanei ed il GFST (test gastroscopico per l'ipersensibilità alimentare) sono ritenuti, per motivi diversi, scarsamente attendibili e quindi non vengono consigliati. Il GFST nel gatto è risultato assolutamente inattendibile. Anche l'esame istologico da biopsie gastro-intestinali appare non specifico e non sensibile, soprattutto se valutato in una sola seduta e non prima, durante e dopo il test di eliminazione (Batt et al., 1984; Rutger et al., 1995). Infatti le alterazioni istologiche, quand'anche presenti, in corso di allergia alimentare sono spesso sovrapponibili a quelle osservate nella malattia infiammatoria cronica (quadri di gastro-enterite linfoplasmocitaria o eosinofila di diversa gravità, spesso accompagnati da edema del epitelio, emorragia, moderata fibroplasia e alterazioni della morfologia dei villi intestinali). Recentemente si sono affacciate nel panorama scientifico il test colonscopico per la

ipersensibilità alimentare (COLAP: colonscopic allergen provocation) (Allenspach et al., 2006) e l'analisi Doppler del flusso sanguigno dell'arteria mesenterica e celiaca (Kircher et al., 2004). Queste metodiche, che comunque necessitano di strumentazioni costose e/o di particolare manualità e bravura degli operatori, appaiono dotate di un importante valore diagnostico, ma meritano ulteriori e più condivise conferme dalla comunità scientifica internazionale.

PROGNOSI E TERAPIA

La prognosi di ipersensibilità alimentare è generalmente buona se correttamente identificata e trattata con un idoneo trial dietetico d'eliminazione. La terapia si basa sul concetto dell'esclusione dell'agente scatenante le manifestazioni gastrointestinali e/o dermatologiche. Se il trial dietetico è completato, l'identificazione dell'agente nocivo o dei probabili agenti porta alla somministrazione di una dieta ristretta e controllata. Molto spesso il test di provocazione non viene adeguatamente effettuato per la mancata compliance dei proprietari, una volta risolta la sintomatologia, a testare i diversi allergeni sospettati. In questi casi la dieta di eliminazione viene adottata, dietro opportune considerazioni nutrizionali, come dieta di mantenimento a tempo indefinito. L'uso di corticosteroidi ed antistaminici viene raramente usato per il controllo dei sintomi sistemici concomitanti a RAC. Tuttavia, stante le complesse interazioni e sovrapposizioni, già descritte brevemente in premessa, fra RAC e condizioni alterate della permeabilità e dell'integrità della parete intestinale, il clinico a volte è costretto a gestire forme nella quale la dieta, pur migliorando sensibilmente il quadro clinico, da sola non è in grado di portare alla guarigione completa. E' il caso della presenza di malattie concomitanti quali IBD ed enterite proteino-disperdente per le quali è necessario intraprendere un'adeguata terapia specifica a base di farmaci immunosoppressivi quali prednisone, azatioprina o ciclosporina (nel cane) o prednisone e/o clorambucile (nel gatto). In ultimo, ma non meno importante, ricordiamo che sia parassiti intestinali che la presenza di batteri patogeni nel piccolo intestino (enteropatie antibiotico-responsive) possono predisporre il paziente ad allergia alimentare. Pertanto può essere di aiuto l'adozione di una terapia antiparassitaria ad ampio spettro (fenbendazolo) ed antibiotica (ossitetraciclina, metronidazolo, tilosina).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Allenspach K, Vaden SL, Harris TS, et al. Evaluation of colonoscopic allergen provocation as diagnostic tool in dogs with proven food hypersensitivity reactions. *Journal of Small Animal Practice* 2006, 47: 21-26
- 2) Batt RM, Carter MW, McLean L. Morphological and biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in the Irish setter dog: a comparison with celiac disease in man. *Res Vet Sci* 1984; 37: 339-346
- 3) Day MJ. The Canine model of dietary hypersensitivity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005; 64:459-464
- 4) Harvey RG. Food allergu and dietary intolerance in dogs: a report of 25 cases. *Journal of Small Animal Practice* 1993; 34: 175-179
- 5) Heyman M, Desjeux IF, Significance of intestinal food protein transport. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutritionn* 1992; 15:48-57
- 6) Guilford WG, Jones BR, Mackwell PJ, et al. Food hypersensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001; 15: 7-13
- 7) Guilford WG. Adverse reactions to food. In: Guilford WG, Center SA, and Strombeck DR, (eds). *Strombeck's Small Animal Gastroenterology* 1996, pp 436-450
- 8) Kircher PR, Spaulding KA, Vaden S. Doppler Emodinamic evaluation of gastrointestinal hemodynamics in food hypersensitivities: a canine model. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004; 18: 605-611
- 9) Littman MP, Dambach DM, Vaden SL, Giger U. Familial protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: Gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000; 14:68-80
- 10) Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Food hypersensitivity. In: Dison J, (ed). *Small Animal Dermatology* 1989; Philadelphia: WB Saunders Co, pp 470-474
- 11) Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice* 1995; 36: 529-534.
- 12) Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ. Adverse reactions to food. In: *Hand MS, Thactcher CD, Remillard RL (eds): Small Animal Clinical Nutrition*, Mark Morris Institute, 2000, pp 431-453
- 13) Roudebush P. Ingredients associated with adverse food reactions in dogs and cats. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery* 2002; 15: 1-4
- 14) Roudebush P. Adverse reactions to food: allergies versus intolerance. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, WB Saunders Co, 2005, pp 566-570
- 15) Rutgers HC, Batt RM, Hall EJ, Sorensen SH, Proud FJ. Intestinal permeability testing in dogs with diets responsive intestinal disease. *J Small Anim Pract* 1995;36:295-301
- 16) Vaden SL, Hammerberg B, Davenport DJ, Orton SM, Trogdon MM, Melgarejo LT, VanCamp SD, Williams DA. Food Hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: Gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000a; 14:60-67
- 17) Vaden SL, Sellon RK, Melgarejo LT, Williams DA, Trogdon MM, VanCamp SD, Argenzio RA. Evaluation of intestinal permeability and gluten sensitivity in Soft Coated Wheaten Terriers with familial protein losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both. *Am J Vet Res* 2000b;61:518-524

- 18) Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP, Food allergy in dogs and cats: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2006; 46: 259-273
- 19) Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. *Veterinary Record*, 1967; 81: 709-713
- 20) White SD. Food Allergy in Dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1998; 20: 261-268
- 21) Zoran DL. Diet and GI: what's new in 2002? In: Proceeding of 20th ACVIM Forum, 2002 Dallas, 538-540
- 22) Zoran DL. Nutritional management of gastrointestinal conditions in: Ettinger SJ and Feldman EC eds Textbook of veterinary internal medicine, VI ed, 2005 Elsevier Saunders 570-573

LE REAZIONI AVVERSE AL CIBO E LA CUTE: QUADRI CLINICI, ITER DIAGNOSTICO E GESTIONE TERAPEUTICA

Dr Fabrizio Fabbrini
Libero professionista Milano

CLINICA

L'incidenza dell'allergia alimentare nel cane varia tra 1- 5% delle malattie ad interessamento cutaneo, e tra il 10-20% delle malattie allergiche non stagionali. È considerata la terza malattia allergica più frequente, dopo l'allergia alle pulci (DAP) e la dermatite atopica (DA). Nel 50-75% dei casi può presentarsi associata alla DA o alla DAP.

Nel gatto l'incidenza è più alta, dal 1 al 6 % delle malattie cutanee, ed è considerata la seconda malattia allergica più frequente dopo la DAP. Inoltre in circa il 25% dei casi è associata ad altre malattie allergiche.

DATI ANAMNESTICI

L'esordio della malattia è plausibile a qualsiasi età (dai quattro mesi ai dodici anni), nei cani spesso (33-52% dei casi) insorge prima dell'anno di età, mentre nei gatti, entro i due anni.

In circa la metà dei casi non si ha risposta ai corticosteroidi (ma una risposta ai cortisonici non permette d'escludere la malattia).

Le razze a rischio segnalate, anche se la malattia può presentarsi in qualsiasi razza, sono: Boxer, Bassotto, Barboncino, Cairn terrier, Cocker, Collie, West highland white terrier, Dalmata, Golden, Labrador, Lhasa apso, Pastore tedesco, Setter inglese, Setter irlandese, Shar pei e, tra i gatti i Siamesi.

Le manifestazioni cliniche sono varie e aspecifiche. Nel cane, spesso si ha prurito generalizzato non stagionale, e non sempre accompagnato da lesioni. Le aree colpite possono essere le stesse viste in corso d'atopia: padiglioni auricolari, cute perioculare/perilabiale, aree ventrali e podali, ma una sede particolarmente suggestiva è data dal perineo. Un'altro segno clinico frequente e suggestivo della malattia è dato dalla presenza di otiti pruriginose croniche o ricorrenti. Si possono osservare spesso dermatiti eritematose pruriginose con *rush* papulari ventrali (ascelle, addome e inguine), episodi di pododermite superficiale (pruriginosi, ricorrenti e sensibili agli antibiotici, come unico segno clinico della malattia allergica), otiti esterne singole o bilaterali, seborrea generalizzata e raramente congiuntiviti, edema delle palpebre e orticaria. Circa il 15 % dei casi presenta segni gastrointestinali concomitanti.

Nel gatto i quadri clinici più spesso segnalati sono dati dal prurito non stagionale a faccia e collo, con presenza di croste, erosioni, escoriazioni/ ulcere e dalla dermatite miliare (stimata

unico segno clinico della malattia in circa il 25% dei casi) seguiti dall'alopecia auto indotta (per l'eccessivo leccamento o mordicchiamento). Sono anche segnalate lesioni del C.G.E. (in particolare placca e ulcera) e otiti esterne, come unici segni clinici presenti e, più raramente, follicoliti eosinofile, follicoliti murali linfocitarie, angioedema /orticaria, congiuntiviti e segni respiratori. In circa un terzo dei casi sono presenti sintomi gastrointestinali concomitanti.

Le Diagnosi Differenziali comprendono le ectoparassitosi, le endoparassitosi, le malattie allergiche come la dermatite atopica, la dermatite allergica alle pulci; le infezioni cutanee (batteriche, fungine e da lieviti), le reazioni da farmaco e nel gatto, anche il linfoma, il pemfigo foliaceo e le psicodermatosi.

DIAGNOSI.

Attualmente la diagnosi della RAC (allergia o intolleranza alimentare) si basa sull'uso di una dieta ad eliminazione, scelta in base all'anamnesi alimentare del paziente, per 8-12 settimane; seguita dalla presenza di una risposta, anche parziale, alla dieta e da una recidiva della sintomatologia clinica a seguito dell'introduzione del cibo abituale (di provocazione).

I test *in vitro* o *in vivo*, disponibili in commercio per la diagnosi dell'allergia alimentare, sono considerati non attendibili perché presentano spesso falsi positivi e talvolta anche falsi negativi. L'istopatologia è del tutto aspecifica, e non considerata attendibile per la diagnosi di questa malattia.

ITER DIAGNOSTICO

E' indicato inizialmente eliminare dal diagnostico differenziale le possibili malattie parassitarie, la DAP e le infezioni secondarie (piodermiti ed infezioni cutanee o auricolari da *Malassezia*), spesso presenti in corso di malattie allergiche, tramite esami collaterali idonei e terapia mirata. Le infezioni e la DAP una volta eliminate sono da prevenire/gestire per tutta la durata della prova alimentare.

Se il prurito è particolarmente intenso è possibile utilizzare cortisonici nelle prime due tre settimane di trial alimentare.

Si sceglie una dieta ad eliminazione appropriata in base all'anamnesi (non deve contenere fonti proteiche assunte dal paziente), alle esigenze nutrizionali e in particolare alla disponibilità del proprietario ad eseguirla correttamente. Si deve tenere conto che più del 30% dei pazienti sono persi dal follow-up a causa di problemi correlati alla somministrazione della

dieta: in generale quelle industriali sono considerate meno appetibili e talvolta troppo care, per contro quelle fatte in casa richiedono una disponibilità di tempo non sempre riscontrabile tra i proprietari. Se presenti più animali, è consigliabile alimentarli tutti con la dieta a eliminazione.

La dieta a eliminazione deve essere somministrata per sei-otto o massimo dodici settimane, e in tale lasso di tempo si deve valutare la risposta clinica.

Idealmente solo le diete preparate in casa sono in grado di ottemperare a quanto sopra esposto, avendo il vantaggio di non contenere additivi “a rischio” di un’intolleranza alimentare; per contro, sono diete “frustranti” per alcuni proprietari, carenti da un punto di vista nutrizionale e non indicate per somministrazioni prolungate nel tempo.

In alternativa, da diversi anni le ditte mangimistiche propongono diete bilanciate così dette “ipoallergeniche” dal contenuto monoproteico diversificato (salmone, agnello, cavallo, pesce gatto, cervo, ecc..) rispetto alle diete tradizionali, ma comunque contenenti additivi. L’uso di queste diete nel trial diagnostico è stato oggetto di risultati controversi.

Negli ultimi anni sono state immesse in commercio diete bilanciate specifiche per cani e gatti a base di proteine idrolizzate. Il concetto su cui si basano è che l’idrolisi porti alla formazione di peptidi con peso molecolare insufficiente ad indurre una reazione immunitaria. Questo dato rende le diete con proteine idrolizzate particolarmente interessanti per la diagnosi e la gestione a lungo termine delle reazioni avverse al cibo, ma si deve tener conto che anche queste diete possono dare esiti non veritieri: concettualmente i peptidi possono comportarsi come apteni, legarsi a molecole più grandi ed essere in grado di indurre una risposta immunitaria.

In generale se si utilizzano diete industriali mono proteiche o idrolizzate si tende a valutare una risposta positiva come indicativa della malattia, ma in caso di mancata risposta, non è possibile escludere a priori la presenza della RAC: alcuni studi indicano la necessità di utilizzare diverse diete a eliminazione industriali, prima di escludere/confermare la presenza della malattia. Nel dubbio, è consigliabile eseguire una dieta a eliminazione preparata in casa.

Le risposte possibili con la dieta a eliminazione dopo 6-8 settimane sono:

1. **si ha miglioramento parziale** (prurito calato del 25-50%) in tal caso è possibile che:
 - a. ci voglia più tempo per la risoluzione completa della sintomatologia; è possibile continuare la dieta e rivalutare il paziente dopo altre due quattro settimane (se il proprietario è collaborativo e disponibile!) oppure,
 - b. che sia presente un’altra malattia allergica concomitante; nel qual caso è possibile somministrare la dieta di provocazione. L’aggravarsi della

sintomatologia, testimonia la presenza di una componente allergica alimentare come concausa del quadro clinico del paziente. In questi casi è necessario ricercare un'altra possibile malattia allergica concomitante.

2. ***assenza di risposta:***

- a. diagnosi poco probabile di allergia alimentare, oppure
- b. presenza d'intolleranza a qualche additivo o allergia a componenti della dieta scelta; in questo caso è possibile riprovare *ex novo* con nuova dieta ad eliminazione (casalinga x industriale idrolizzata).

3. ***si ha la completa remissione:*** la diagnosi è plausibile ma è necessario confermarla somministrando la dieta abituale (di provocazione) oppure le singole proteine di cui è composta (una ogni 2-3 settimane). Se i segni clinici si aggravano entro 1-2 giorni o al massimo entro 2 settimane dalla somministrazione della dieta abituale o delle singole proteine, la diagnosi d'allergia alimentare è molto plausibile.

TERAPIA

Scegliere una dieta di mantenimento idrolizzata, monoproteica o fatta in casa (con l'ausilio di un nutrizionista) esente degli allergeni chiamati in causa e consona alle necessità nutrizionali del paziente.

In alternativa, nella impossibilità di gestire completamente il prurito con la dieta, è possibile utilizzare cortisonici, antistaminici, acidi grassi da soli o in associazione e/o terapia topica. La risposta alla terapia sintomatica è variabile e individuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlotti DN, et al, Food allergy in dogs and cats: A review and report of 43 cases. *Vet Dermatology*, 1990, **1**: 55.
2. Foster AP, Knowles TG, et al. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2003, **92**: 113-24.
3. Fujimora M, et al. Oral allergy syndrome induced by tomato in a dog with Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis. *J. Vet Med Sci*. 2002, **64**: 1069-70.
4. Groh M, Moser E, Diagnosis of food allergy in the non-seasonally symptomatic dog using a novel antigen, low molecular weight diet: a prospective study of 29 cases. *Vet Aller Clinic Immunology*, 1998, **6**: 5-6.
5. Guaguère E, Prélaud P, Les intolerances alimentaires. *Prat Méd Chir Anim Comp*, 1998, **33** : 389.
6. Jackson HA, et al. Evaluation of the clinical and allergen specific serum IgE responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Derm*. 2003, **14**: 181-187.
7. Jeffers JJ, Shanley KL, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *JAVMA*. 1991, **198**: 245-250.
8. Leistra MHG, Markwell PJ, Willense T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reaction to foods. *JAVMA*. 2001, **219**: 1411-14.
9. Loeffler A, Lloyd DH, et al. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Vet Rec*. 2004, **154**: 519-22.
10. Loeffler A, et al. A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Vet Derm*. 2006, **17**: 273-9.
11. Mueller R, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Vet Derm*. 1998, **9**: 167-71
12. Patterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J. Small Anim Pract*. 1995, **36**: 529-534.
13. Rosser E, Food allergy in dogs and cats: A review. *Vet Aller Clinic Immunology*, 1998, **6**: 21.
14. Roudebush P, Hypoallergenic diets for Dogs and Cats. In: Bonagura JD, ed: Current Veterinari Therapy XIII. Philadelphia: WB Saunders, 2000, 530-535.
15. Roudebush P, et al: Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Vet Dermatology*, 1992, **3**: 23.
16. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 615-627.
17. Tapp T, Griffin C, et al. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Vet Ther*. 2002, **3**: 244-251
18. Walton GS. Skin responses in the dog and cat to ingested allergens. Observations on 100 confirmed cases. *Vet Rec*. 1967, **81**: 709-13
19. White SD. Food hypersensitivity in 30 dogs. *JAVMA*. 1986, **188**: 695-8
20. White SD, Sequoia D. Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982-1987). *JAVMA*. 1989, **194**: 692-5.