

# L'enteropatia da glutine del Setter irlandese e le analogie con la malattia celiaca dell'uomo



L'Enteropatia da glutine (GSE) del Setter irlandese è una intolleranza alimentare immuno-mediata nei confronti del glutine (la proteina che si trova in frumento, orzo, segale e avena), che ricorda la malattia celiaca dell'uomo. Le lesioni istologiche intestinali comprendono parziale atrofia dei villi, infiltrato di linfociti e plasmacellule nella lamina propria ed aumento dei linfociti intraepiteliali. La GSE viene trasmessa secondo un modello di ereditarietà autosomica recessiva e nella sua patogenesi sembra essere coinvolta l'immunità cellulo-mediata ma non quella umorale. Ad oggi, non è ben chiaro quale significato abbia il più basso livello di anticorpi antigliadina riscontrato nei Setter malati rispetto ai soggetti sani. I Setter irlandesi affetti da GSE presentano diarrea cronica intermittente e perdita di peso. L'impiego di diete private non contenenti glutine è indispensabile sia per poter giungere ad una diagnosi certa della patologia sia per instaurare la terapia.



Giacomo Biagi<sup>1\*</sup>  
Med Vet PhD



Anna Baldi<sup>1</sup>  
Med Vet



Federico Biagi<sup>2</sup>  
Med

## INTRODUZIONE

L'Enteropatia da glutine (Gluten Sensitive Enteropathy; GSE) è una ipersensibilità familiare alle proteine di alcuni cereali (frumento, orzo, segale e avena) che colpisce un'unica razza di cani, il Setter irlandese, con una prevalenza di quasi l'1%<sup>1</sup>.

La GSE è caratterizzata dal punto di vista istologico da parziale atrofia dei villi con aumento di infiltrato cellulare nella lamina propria e nell'epitelio e, da un punto di vista funzionale, dalla diminuita attività degli enzimi dell'orletto a spazzola.

I cani affetti da tale patologia presentano segni clinici di malassorbimento quali diarrea cronica, perdita di peso e cachessia, che insorgono all'incirca a partire dai sei mesi d'età<sup>2</sup>.

Il fattore esogeno che scatena questa patologia nei soggetti geneticamente predisposti è il glutine, un complesso di proteine vegetali presenti nella farina di frumento, costituito principalmente da gliadine (prolamine alcol-solubili) e glutenine (gluteline alcol-insolubili), entrambe tossiche. Simili alle gliadine sono le prolamine contenute nell'orzo (ordeina), nella segale (secalina) e nell'avena (aveina), anche se la loro tossicità non è stata dimostrata nel cane. In particolare, la composizione aminoacidica del glutine, ricco in glutamina e prolina, conferisce a questa proteina particolari proprietà antigeniche.

L'eliminazione del glutine dalla dieta comporta un miglioramento dei segni clinici e delle lesioni dell'epitelio intestinale e per questo motivo essa rappresenta il metodo *gold standard* per diagnosticare tale patologia<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie  
Università di Bologna - Via Tolara di Sopra, 50  
40064 - Ozzano Emilia (BO) - Italia

<sup>2</sup> Centro per la malattia celiaca, Fondazione IRCCS Policlinico  
San Matteo - Università di Pavia - Viale Camillo Golgi, 19  
27100 - Pavia - Italia

\* Corresponding author (giacomo.biagi@unibo.it)

Ricevuto: 2/08/2016 - Accettato: 30/08/2016

**L'Enteropatia da glutine del Setter irlandese è una ipersensibilità familiare alle proteine di alcuni cereali (frumento, orzo, segale e avena) che presenta molte somiglianze con la malattia celiaca dell'uomo.**

Questa patologia ricorda la malattia celiaca (MC) dell'uomo, un'enteropatia cronica con una prevalenza nel mondo occidentale di un caso ogni 150 persone<sup>4</sup>, causata, negli individui geneticamente predisposti, dal glutine ingerito con la dieta<sup>3</sup>. Le lesioni istologiche che si riscontrano nell'uomo sono analoghe a quelle osservate nei Setter irlandesi, anche se la sintomatologia nel caso dell'uomo risulta estremamente pleomorfa con diversi gradi di gravità.

Il termine celiaco, che deriva dal greco *koiliakos*, significa "sofferente d'intestino", e fu introdotto da Celso nel I secolo d.C. a indicare una patologia della cavità addominale a carattere diarroico.

Nel 1888, Samuel Gee descrisse la malattia per la prima volta e nel 1953 fu il medico olandese Willem Karen Dicke che riuscì a dimostrare il ruolo eziologico della farina di grano, ed in particolare del glutine, dando così inizio alla storia moderna della MC dell'uomo<sup>3</sup>.

Gli studi che sono stati condotti approfonditamente sul Setter irlandese in Inghilterra a partire dal 1984<sup>5</sup> hanno permesso di evidenziare interessanti analogie e differenze tra GSE e MC e hanno portato alcuni ricercatori a proporre il Setter irlandese come possibile modello in vivo per lo studio della MC<sup>6</sup>.

L'importanza della MC è dovuta non solo alla sua elevata mortalità ma anche al fatto che i cereali tossici per i pazienti celiaci hanno un ruolo primario nelle abitudini alimentari occidentali<sup>3</sup>.

Sebbene in campo veterinario la GSE non sia tra le malattie più importanti, sia per la sua relativa rarità (essendo riscontrabile in un'unica razza canina), sia per l'assenza di problematiche culturali e relazionali correlate, una conoscenza più approfondita di questa intolleranza potrebbe aiutare a comprendere meglio gli aspetti non ancora chiariti della MC.

Recentemente, una reazione avversa al glutine alimentare è stata sospettata anche nella patogenesi della enteropatia e nefropatia proteino-disperdenti del Soft coated wheaten terrier<sup>7</sup>.

Di seguito, verrà presentata una rassegna dei principali studi condotti sulla GSE del Setter irlandese, con la finalità di chiarire i fattori eziologici e la patogenesi della malattia, per poi concludere con alcuni cenni pratici di approccio clinico e di gestione alimentare del Setter che ne risulta affetto.

## L'EZIOPATOGENESI DELLA GSE

Ad oggi, l'eziopatogenesi della GSE è stata solo parzialmente chiarita<sup>8</sup>. In particolare, è di grande importanza distinguere le anomalie primarie, potenzialmente alla base della patogenesi della malattia, dagli effetti secondari, indotti dal processo patologico stesso.

Tra le anomalie primarie si riconoscono quelle morfologiche e biochimiche. Nella patogenesi della patologia sono poi implicati fattori genetici e fattori legati alla risposta immunitaria.

Per quanto riguarda le **alterazioni morfologiche** che caratterizzano la GSE, in passato è stato osservato come il livello di atrofia dei villi nei cani affetti da questa patologia sia in genere meno pronunciato di quello che si osserva nel paziente celiaco umano<sup>9,10</sup>.

Studiando la mucosa intestinale di alcuni Setter irlandesi affetti da GSE (di età compresa tra i sette mesi e i due anni), furono osservate alterazioni variabili e irregolari, anche tra i diversi campioni provenienti da un medesimo soggetto, caratterizzate principalmente da parziale atrofia dei villi (nello stesso campione si potevano evidenziare singoli villi estremamente smussati, circondati da altri apparentemente normali)<sup>2</sup>. Solo in un caso gli autori osservarono una atrofia dei villi subtotale, analoga a quella che si evidenzia nei pazienti celiaci umani<sup>11</sup>. La manifestazione più frequente osservata nei Setter irlandesi con GSE, ovvero la parziale atrofia dei villi con andamento irregolare, mostra piuttosto

**L'Enteropatia da glutine del Setter irlandese induce lesioni istologiche caratterizzate in primo luogo da parziale atrofia dei villi intestinali.**

analogie con la situazione talvolta osservata nei bambini celiaci che non seguono rigorosamente la dieta aglutinata<sup>12</sup>.

Nel corso di uno studio successivo<sup>13</sup>, gli autori riuscirono a confermare il ruolo centrale del frumento nella patogenesi della GSE. Gli autori alimentarono un gruppo di cuccioli figli di due Setter irlandesi con GSE conclamata con una dieta contenente glutine fino a otto mesi di vita, per poi proseguire con una dieta priva di glutine per cinque mesi e per tornare infine ad una dieta con glutine (dieta di provocazione) per altre 12 settimane. I risultati evidenziarono la parziale atrofia dei villi nei cani a otto mesi di vita (con aumento dei linfociti intraepiteliali e infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria), la scomparsa di queste alterazioni a seguito dell'introduzione della dieta priva di glutine e, infine, il ritorno della parziale atrofia dei villi con la dieta di provocazione contenente glutine (anche se in

questa seconda fase erano assenti le alterazioni delle componenti cellulari nella lamina propria e nell'epitelio intestinale). Gli autori dimostrarono dunque la possibilità di guarigione dalle lesioni istologiche che caratterizzano la GSE in seguito all'esclusione del glutine dalla dieta ed il successivo parziale peggioramento alla provocazione con glutine.

**L'atrofia dei villi compare solo a partire dai sei mesi di età ed è preceduta da un aumento dei linfociti intraepiteliali.**

Successivamente, fu dimostrato che la parziale atrofia dei villi nei cuccioli di Setter irlandesi con GSE e alimentati con dieta contenente glutine si riscontrava solo a partire dai sei mesi di età<sup>14</sup>. Per quanto riguarda l'incremento dei linfociti intraepiteliali, esso fu osservato in tutti i cani affetti da GSE alimentati con dieta con glutine ancor prima che comparisse l'atrofia dei villi, mentre l'incremento di linfociti non si verificò in nessun cane affetto da GSE alimentato con dieta senza glutine. Questo riscontro permise di comprendere l'importanza che ha lo squilibrio del normale rapporto tra linfociti intraepiteliali ed enterociti nella patogenesi della GSE, in accordo con quanto documentato nella MC dell'uomo<sup>15</sup>. In ogni caso, gli autori preferirono considerare l'aumento dei linfociti intraepiteliali come un marcatore precoce della malattia più che un indicatore del meccanismo del danno intesti-

nale, perché la presenza di un aumentato numero di linfociti non comporta necessariamente un loro ruolo nel danno intestinale e potrebbe, anzi, rappresentare un fenomeno protettivo. Nella MC, ad esempio, è stata dimostrata la presenza di un simile infiltrato anche nelle cripte, dove però non si osservano danni alle cellule ma, al contrario, vi è iperplasia e aumentata proliferazione cellulare<sup>16</sup>. Infine, nel loro studio, Hall e Batt<sup>14</sup> escludono la presenza di anomalie morfologiche primarie nei Setter intolleranti al glutine (Figura 1).

Nel corso di uno studio successivo<sup>17</sup> coinvolgente cuccioli di Setter irlandesi affetti da GSE ed alimentati con una dieta contenente glutine vennero osservate per la prima volta alcune anomalie ultrastrutturali. In particolare, fu evidenziata la presenza di microvilli corti, radi e irregolari, con aspetto simile a quanto si osserva nella MC<sup>18</sup>; le vescicolazioni dei microvilli riscontrate da Manners *et al.*<sup>17</sup> non sono riportate nell'uomo, dove potrebbero essere non rilevabili in quanto la progressione dei danni mucosali nell'uomo sembra essere molto più

**I Setter affetti da GSE presentano aumentata permeabilità intestinale anche se ricevono una dieta priva di glutine.**

rapida di quella che si osserva nel cane; infine, la discontinuità, la diminuita altezza o l'assenza del glicocalice osservati da Manners *et al.*<sup>17</sup> sono stati riportati anche nella MC<sup>18</sup>.

Poiché le alterazioni della mucosa intestinale possono esitare in un aumento della permeabilità della stessa, al-

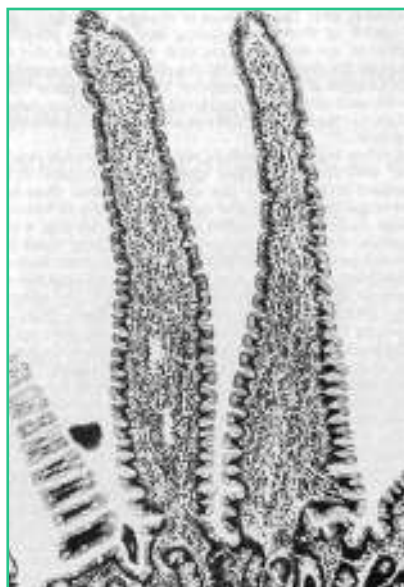


Figura 1A

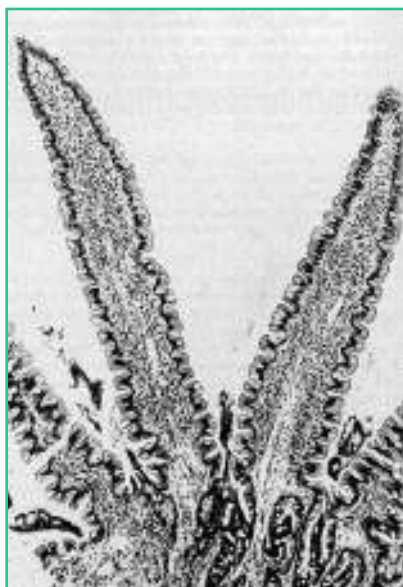


Figura 1B

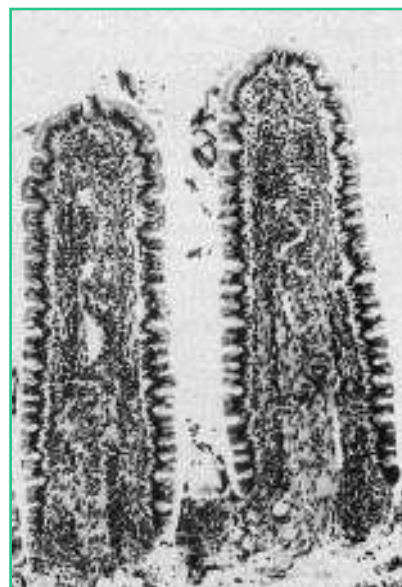


Figura 1C

**Figura 1** - Aspetto istologico di campioni di biopsie digiunali prelevate da Setter irlandesi a dodici mesi di età (A) non affetti da GSE e alimentati con una dieta contenente frumento, (B) affetti da GSE e alimentati con una dieta priva di frumento e (C) affetti da GSE e alimentati con una dieta contenente frumento<sup>14</sup>.

cuni autori studiarono anche questo aspetto in cani affetti da GSE ed osservarono come alti livelli di permeabilità intestinale erano presenti nei cani riceventi una dieta con glutine già a quattro mesi di età, ossia prima che si sviluppasse un evidente danno mucosale (osservabile intorno ai sei mesi di età)<sup>19</sup>. Inoltre, nel gruppo di Setter irlandesi affetti da GSE e alimentati con una dieta priva di glutine il livello di permeabilità intestinale, sebbene inferiore a quello del gruppo dei soggetti riceventi glutine con la dieta, risultò maggiore rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati furono successivamente confermati da Garden *et al.*<sup>20</sup>, i quali supposero che l'alterazione della barriera epiteliale avvenga secondariamente alla produzione di citochine infiammatorie da parte di linfociti T attivati, e tale processo porterebbe allo sviluppo delle lesioni che si osservano, tra le quali l'atrofia dei villi. Per quanto concerne le **alterazioni biochimiche** che caratterizzano la GSE, Hall e Batt<sup>21</sup> riportarono l'alterazione

**I soggetti che soffrono di GSE alimentati con dieta con glutine presentano una minore attività di alcuni enzimi (fosfatasi alcalina, aminopeptidasi N e  $\alpha$ -glucosidasi zinco-resistente) ma l'attività delle disaccaridasi (maltasi, saccarasi e lattasi) e della  $\gamma$ -glutamyl-transferasi è normale.**

razione selettiva dell'attività di alcuni enzimi dell'orletto a spazzola, tra i quali fosfatasi alcalina, aminopeptidasi N e  $\alpha$ -glucosidasi zinco-resistente, mentre l'attività delle disaccaridasi (maltasi, saccarasi e lattasi) e della  $\gamma$ -glutamyl-transferasi sembravano inalterate (Figura 2). L'assenza di alterazione delle disaccaridasi è in contrasto con quanto si osserva nei pazienti affetti da MC, nei quali l'attività delle disaccaridasi risulta sempre ridotta e richiede diversi mesi per tornare a livelli di normalità dopo l'eliminazione del glutine dalla dieta<sup>22</sup>.

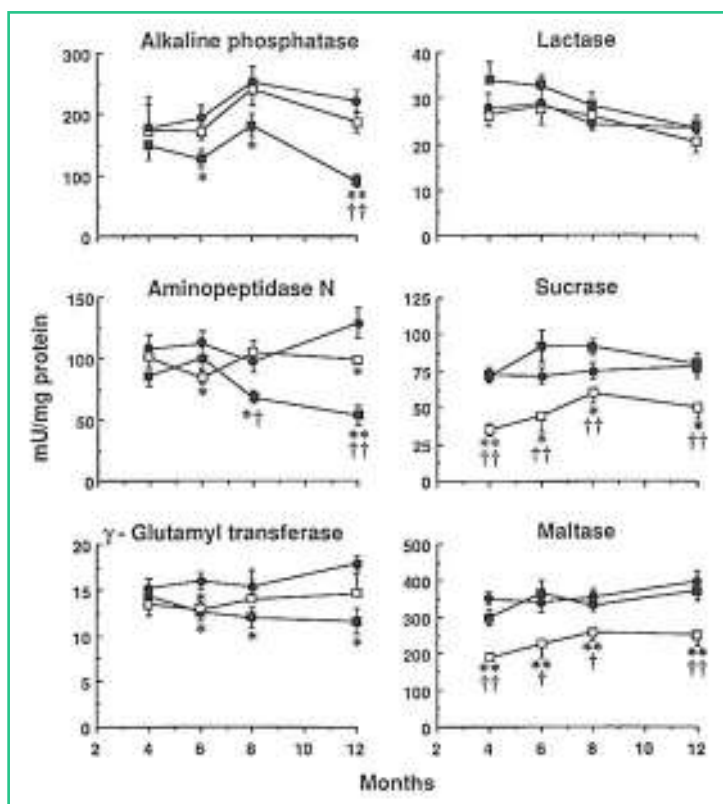
La riduzione selettiva dell'attività della fosfatasi alcalina e della aminopeptidasi N fu considerata dagli autori come un effetto specifico del glutine sulla mucosa intestinale e non semplicemente come un effetto secondario al danno mucosale, in quanto un eventuale effetto secondario avrebbe dovuto comportare la diminuzione dell'attività di tutti gli enzimi dell'orletto a spazzola<sup>21</sup>.

Il fatto che la GSE si manifesti in un'unica razza, il Setter irlandese, e la consanguineità spesso presente tra gli individui che ne sono affetti<sup>5</sup>, lasciano facilmente presumere il coinvolgimento di **fattori genetici** nell'eziopatogenesi della malattia.

Nel caso dell'uomo, analogamente, è stata notata un'elevata prevalenza di MC tra i familiari di primo grado di pazienti affetti (15%), ancora più elevata (35%) se si prendono in considerazione fratelli con HLA (*Human Leukocyte Antigen*) identico. Questa evidenza ha permesso di identificare una chiara associazione tra la MC e gli aplotipi HLA, DQ2 e DQ8. Nel 90% dei pazienti celiaci è presente l'aplotipo DQ2, mentre nel restante 10% è quasi sempre presente il DQ8: questi aplotipi sono comunque abbastanza frequenti anche in individui sani, per cui la loro presenza è condizione necessaria ma non sufficiente per il manifestarsi della patologia; la loro assenza, al contrario, permette di escludere la malattia<sup>3</sup>.

In uno studio condotto con alcuni Setter irlandesi sani e altri affetti da GSE<sup>1</sup>, gli autori osservarono che nessun aplotipo o allele era condiviso da tutti i membri della famiglia di Setter affetti da GSE e ciò li portò a

**La trasmissione della GSE avviene secondo un modello di ereditarietà mendeliana autosomica recessiva ma non sono stati identificati gli aplotipi responsabili della patologia.**



**Figura 2** - Attività specifiche degli enzimi marker dell'orletto a spazzola (mU/mg di proteina) in campioni di biopsie digiunali ottenute da cani di controllo (pallino nero), e da Setter irlandesi affetti da GSE e alimentati con dieta contenente glutine (quadrato nero) o con dieta priva di glutine (quadrato bianco) a diverse età<sup>21</sup>. I dati sono espressi come media  $\pm$  SEM. Significatività delle differenze: \* = P<0,05 e \*\* = P<0,01 (rispetto al controllo); † = P<0,05 e †† = P<0,01 (soggetti affetti da GSE riceventi la dieta con glutine contro soggetti affetti da GSE riceventi la dieta senza glutine).



credere che non vi fosse una relazione tra GSE e geni DQ così stretta quanto quella descritta nella MC; gli stessi autori notarono, però, l'assenza di un aplotipo (formato dagli alleli DQA1\*0301 e DQB1\*0501) nei Setter irlandesi sani che si riscontrava invece con una frequenza elevata nei Setter affetti da GSE. Questi risultati condussero ad un secondo studio<sup>23</sup> volto a verificare se vi fosse una effettiva correlazione tra l'aplotipo scoperto e la GSE. Fu effettuata una vasta indagine comprendente 30 Setter irlandesi sani e 44 affetti da GSE ma i risultati dimostrarono che, diversamente dalla MC nell'uomo, non vi è alcuna correlazione tra GSE e aplotipi del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). In assenza di una spiegazione certa di come la patogenesi della GSE non coinvolgesse il MHC, gli autori conclusero che, alla luce delle differenze, la GSE, pur essendo l'unico modello ben documentato di enteropatia spontanea da glutine in una specie diversa da quella umana, potrebbe non rappresentare un valido modello animale per la MC.

**Nei Setter irlandesi affetti da GSE si riscontrano alti livelli sierici di IgA ma le concentrazioni di anticorpi antigliadina circolanti sono più basse di quelle che si trovano negli animali sani.**

Successivamente, i risultati ottenuti nel corso di un altro studio<sup>24</sup> permisero di dimostrare che la trasmissione della GSE avviene secondo un modello di ereditarietà mendeliana autosomica recessiva, con il possibile coinvolgimento di un singolo *locus*; analogamente, nella MC non si esclude che anche un singolo *locus* di suscettibilità a trasmissione autosomica recessiva possa essere implicato<sup>3,25</sup>.

La **risposta immunitaria** gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della MC: i peptidi tossici del glutine, deamidati dalla transglutaminasi tissutale, superano la barriera mucosale e vengono esposti al sistema immunitario da cellule presentanti l'antigene tramite molecole MHC di classe II; questo comporta l'attivazione nella lamina propria di linfociti T *helper* CD4<sup>+</sup> gliadina-specifici e DQ ristretti, ossia cellule effettrici dell'infiammazione intestinale, con il conseguente sviluppo dell'atrofia dei villi<sup>26,27</sup>. Tali linfociti, infatti, producono specifiche citochine infiammatorie (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) che scatenano una serie di eventi (produzione di ossido nitrico e metalloproteasi, attivazione dei linfociti intraepiteliali e aumento dell'apoptosi enterocitaria), determinando lo sviluppo delle lesioni intestinali<sup>28</sup>. Accanto a questa risposta cellulo-mediata si sviluppa una risposta umorale, con produzione di anticorpi antigliadina e antiendomisio/antitransglutaminasi. Infine, esiste evidenza del fatto che nei pazienti celiaci è presente un difetto della capacità immunoregolatrice delle

cellule CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, le quali sono in grado di inibire l'attivazione dei linfociti T<sup>29</sup>.

Anche nella GSE del Setter irlandese si sospetta l'esistenza di meccanismi patogenetici simili ma, ad oggi, nonostante l'importanza che pare rivestire il sistema immunitario nella patogenesi della malattia, non si è ancora giunti alla comprensione di tali meccanismi. Nel corso di una ricerca<sup>30</sup> effettuata su Setter irlandesi affetti da GSE, fu osservato un aumento significativo di concentrazione sierica di IgA nei soggetti malati rispetto a quelli di controllo, a testimoniare un'aumentata risposta immunitaria locale conseguente all'aumento dell'entrata di antigeni attraverso la barriera intestinale difettosa. Ad ogni modo, fu dimostrata la mancanza del ruolo di una risposta umorale sistemica nella patogenesi della malattia: l'aumento di IgA circolanti nei Setter irlandesi malati poteva riflettere l'aumento di permeabilità intestinale ma difficilmente rappresentava la causa scatenante il danno intestinale. Al contrario, gli anticorpi anti-gliadina circolanti risultarono più bassi negli animali malati rispetto ai cani del gruppo di controllo. Sembra comunque essere confermata l'implicazione di una risposta cellulo-mediata nella patogenesi della GSE<sup>31</sup>. Dunque, se la

GSE è una malattia immuno-mediata, come appare probabile, il ripristino della tolleranza nei confronti del glutine ingerito potrebbe rappresentare un'interessante possibilità terapeutica ma, ad oggi, non è ancora chiaro come questa strategia sia percorribile.

## LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLA GSE

### L'approccio diagnostico

Il Setter irlandese affetto da GSE, sottoposto all'attenzione del medico veterinario, presenta segni clinici quali diarrea intermittente cronica, inappetenza e limitato guadagno ponderale o perdita di peso (Figura 3). L'in-



**Figura 3** - Setter irlandese affetto da Enteropatia da glutine: l'animale è sottopeso e presenta coste molto evidenti<sup>32</sup>.

sorgenza dei sintomi si verifica non prima dei sei mesi di età e spesso sono colpiti più individui imparentati fra loro<sup>5</sup>.

In diagnosi differenziale vanno considerate cause infettive e parassitarie (ad esempio batteri come *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Clostridium* spp. oppure parassiti come Giardia, Anchilostomi, Nematodi, ecc.), IBD, anomalie metaboliche (insufficienza epatica o renale, ipoadrenocorticismo, ipotiroidismo) e insufficienza pancreatica esocrina<sup>5</sup>.

**La diagnosi definitiva di GSE viene fatta ricorrendo all'impiego di una dieta priva di glutine (dieta di eliminazione) con successivo test di provocazione mediante la somministrazione di una dieta contenente glutine.**

L'esame ematobiochimico può evidenziare la presenza di eosinofilia, mentre gli altri parametri risultano normali<sup>5</sup>. La concentrazione di vitamina B12 è nella norma ma in alcuni casi si possono riscontrare una riduzione dei folati ed un ridotto assorbimento di xilosio, indicativi di patologia a carico del piccolo intestino e conseguente malassorbimento<sup>2</sup>.

Tra gli esami complementari, il più sensibile è la biopsia endoscopica per via orale, che permette di valutare le lesioni istologiche caratteristiche della GSE a carico dell'intestino tenue. È opportuno eseguire prelievi multipli: le lesioni, infatti, tendono ad avere una distribuzione irregolare. La mucosa intestinale appare disomogenea, con infiltrato linfocitario-plasmocitario nella lamina propria e leggero infiltrato linfocitario intraepiteliale; inoltre, è possibile evidenziare un aumento del numero di cellule calciformi e l'atrofia dei villi, causa del malassorbimento.

Per la diagnosi definitiva di GSE è opportuno verificare la scomparsa dei sintomi (e delle lesioni) successivamente alla somministrazione di una dieta priva di glutine (dieta di eliminazione priva di grano, orzo, segale e avena). La ricomparsa dei segni clinici e delle lesioni istologiche, in seguito al ritorno ad una dieta contenente glutine (dieta di provocazione), confermerà la diagnosi<sup>5</sup>. È opportuno ricordare che i tempi di somministrazione delle diete di eliminazione e provocazione non sono standardizzati e possono variare significativamente da caso a caso.

#### La terapia, ovvero la dieta priva di glutine

Nello "Standard del Codex Alimentarius sugli alimenti a fini dietetici speciali per persone intolleranti al glutine", il glutine viene definito come "la frazione proteica di frumento, segale, orzo e avena, o i loro ceppi ibridati o da essi derivati, insolubile in acqua e 0,5M NaCl e alla quale i celiaci sono intolleranti".

La quantità di glutine presente nelle varietà di frumento oggi coltivate è più alto di quanto fosse in passato (9-11% di proteina, rispetto al 5-6% di una volta) e spesso le farine industriali vengono ulteriormente addizionate di glutine, fino ad un 7-8% in più, per restare in linea con le esigenze di mercato. Va comunque ricordato che la patologia, nell'uomo come nel cane, non sembra essere dose dipendente; infatti, le lesioni compaiono in seguito all'ingestione di quantità minime di glutine<sup>17</sup>.

La somministrazione di una dieta priva di glutine, dunque, è importante sia in corso di diagnosi che come terapia, rappresentando l'unica cura sicuramente efficace e, al tempo stesso, la più semplice ed economica.

L'alimento per il Setter irlandese affetto da GSE deve garantire l'assenza di glutine, senza sottovalutare il rischio di contaminazione accidentale, piuttosto frequente nei processi di lavorazione dell'industria alimentare. Mentre nell'uomo, sulla base di alcuni studi svolti<sup>33</sup>, è stato stabilito un valore soglia di 50 mg di glutine al giorno per almeno 90 giorni, nel Setter irlandese non sono state effettuate indagini per valutare la dose giornaliera tollerabile.

**La terapia della GSE consiste nella somministrazione di una dieta che escluda completamente frumento, orzo, segale ed avena.**

Non esistendo mangimi *ad hoc* per l'animale intollerante al glutine, è necessario usufruire delle diete per cani affetti da allergie alimentari presenti in commercio; tali diete, infatti, specificano sempre le singole fonti di carboidrati utilizzate. Un'alternativa è rappresentata dall'impiego di una dieta casalinga, formulata facendo attenzione ad escludere tutte le fonti di glutine conosciute.

I cereali tossici per il Setter irlandese con GSE, sulla base delle analogie con la MC fin qui riportate, sono il frumento e, molto probabilmente, l'orzo e la segale; più controversa è invece la posizione dell'avena, da taluni autori ritenuta innocua in alcuni pazienti sofferenti di MC<sup>34</sup>. Tra i cereali meno diffusi, kamut e farro hanno un contenuto di glutine solo lievemente più basso e vanno comunque esclusi dalla dieta del Setter irlandese affetto da GSE.

Nell'alimentazione del Setter affetto da GSE bisogna quindi impiegare fonti di amido alternative, cioè naturalmente prive di glutine: le più comuni sono il riso, il mais, la patata e alcuni legumi, come, ad esempio, i piselli. Altre fonti di amido impiegabili comprendono il grano saraceno, il miglio e il sorgo, quest'ultimo già uti-

lizzato nell'alimentazione dei pazienti celiaci negli Stati Uniti e in ambito zootecnico in Italia. Ci sono poi alcuni vegetali, cosiddetti "antichi", che sono naturalmente privi di glutine, tra cui l'amaranto (*Amarantus caudatus*) e la quinoa (*Chenopodium quinoa*). Un'altra interessante fonte di carboidrati priva di glutine, diffusa soprattutto nei Paesi tropicali, è la manioca (*Manihot esculenta*), dalla quale si ricava una fecola nota come tapioca.

## CONCLUSIONI

La GSE del Setter irlandese è una intolleranza alimentare immuno-mediata dovuta alla concomitanza di fattori dietetici, genetici, fisiologici ed immunologici. A

differenza della MC dell'uomo, la GSE si trasmette secondo un modello di ereditarietà autosomica recessiva. La malattia si presenta con manifestazioni clinico-patologiche simili a quelle della MC umana, anche se gli studi menzionati in questo lavoro suggeriscono la possibilità di meccanismi patogenetici differenti. Le lesioni istologiche intestinali nei cani affetti da GSE sono peculiari e del tutto analoghe a quelle descritte in medicina umana: l'atrofia dei villi è accompagnata da aumento di linfociti e plasmacellule nella lamina propria. In conclusione, la GSE è una malattia che, nonostante la sua relativa rarità, ha offerto agli studiosi molte occasioni di riflessione sulle analogie e differenze esistenti con la MC umana.

### PUNTI CHIAVE

- In ragione del fatto che la malattia colpisce solo alcune linee di Setter irlandesi, la GSE è interessante soprattutto come modello per lo studio della malattia celiaca umana.
- I cani affetti da GSE presentano diarrea cronica e perdita di peso a partire dai sei mesi di età.
- Una diagnosi certa di GSE può essere raggiunta soltanto attraverso la biopsia endoscopica dell'intestino tenue e l'impiego di diete privative non contenenti glutine.

## The Irish setter gluten-sensitive enteropathy and its similarities with the human celiac disease

*The gluten-sensitive enteropathy (GSE) of Irish Setters is an immune-mediated food adverse reaction caused by gluten (the protein found in wheat, barley, rye and oat) which has several similarities with human celiac disease. Intestinal histological lesions include partial villous atrophy, infiltration of lymphocytes and plasma cells in the lamina propria, and increased intraepithelial lymphocytes. The GSE is transmitted according to an autosomal recessive inheritance pattern and its pathogenesis seems to involve cell-mediated but not humoral immunity. To date, it is unclear why Irish Setters suffering from GSE have lower levels of gliadin antibodies than healthy subjects. The Irish Setters affected by GSE show intermittent chronic diarrhea and weight loss. The utilization of elimination diets not containing gluten is essential for both a reliable diagnosis and therapy of this disease.*

## BIBLIOGRAFIA

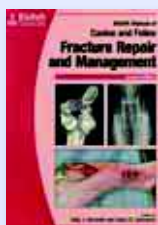
1. Polvi A, Garden OA, Elwood CM, *et al.* Canine major histocompatibility complex genes DQA and DQB in Irish setter dogs. *Tissue Antigens* 49:236-243, 1997.
2. Batt RM, Carter MW, McLean L. Morphological and biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in the Irish setter dog: a comparison with coeliac disease in man. *Research in Veterinary Science* 37:339-346, 1984.
3. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, *et al.* Diagnosis and management of adult coeliac disease - guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 63:1210-1228, 2014.
4. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, *et al.* Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Annals of Medicine* 42:557-561, 2010.
5. Daminet SC. Gluten-sensitive enteropathy in a family of Irish setters. *The Canadian Veterinary Journal* 37:745-746, 1996.
6. Stazi AV. Malattia celiaca e riproduzione: possibili modelli in vivo. *Annale dell'Istituto Superiore di Sanità* 41:523-531, 2005.
7. Vaden SL, Littman MP, Cianciolo RE. Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:174-183, 2013.
8. Ettinger SJ, Feldman EC. *Clinica Medica Veterinaria. Malattie del cane e del gatto.* Milano: Elsevier Masson, 2008.
9. Hill FWG, Kelly DF. Naturally occurring intestinal malabsorption in the dog. *American Journal of Digestive Disease* 19:649-665, 1974.
10. Hart IR, Kidder DE. The quantitative assessment of mucosa in canine small intestinal malabsorption. *Research in Veterinary Science* 25:163-167, 1978.
11. Rosekrans PCM, Meijer CJLM, Polanco I, *et al.* Long-term morphological and immunohistochemical observations on biopsy specimens of small intestine from children with gluten-sensitive enteropathy. *Journal of Clinical Pathology* 34:138-144, 1981.
12. Congdon P, Mason MK, Smith S, *et al.* Small bowel mucosa in asymptomatic children with celiac disease. Mucosal changes with gluten-free diets. *American Journal of Diseases of Children* 135:118-121, 1981.
13. Batt RM, Carter MW, McLean L. Sequential morphologic and biochemical studies of naturally occurring wheat-sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Digestive Diseases and Sciences* 32:184-194, 1987.
14. Hall EJ, Batt RM. Development of wheat-sensitive enteropathy in Irish setters: morphologic changes. *American Journal of Veterinary Research* 51:978-982, 1990. (Richiesta di autorizzazione alla riproduzione: in corso)

15. Corazza GR, Frazzoni M, Gasbarrini G. Jejunal intraepithelial lymphocytes in coeliac disease: are they increased or decreased? *Gut* 25:158-162, 1984.
16. Marsh MN. Studies of intestinal lymphoid tissues. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 79:481-492, 1980.
17. Manners HK, Hart CA, Getty B, *et al.* Characterization of intestinal morphologic, biochemical, and ultrastructural features in gluten-sensitive Irish setters during controlled oral gluten challenge exposure after weaning. *American Journal of Veterinary Research* 59:1435-1440, 1998.
18. Iancu TC, Marsh MN. Gluten-sensitive enteropathy: frontiers of gastrointestinal research. *Mucosal pathology of celiac disease: Electron microscopy*. Basel: Karger, 1992, pp. 64-84.
19. Hall EJ, Batt RM. Abnormal permeability precedes the development of a gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs. *Gut* 32:749-753, 1991.
20. Garden OA, Manners HK, Sorensen SH, *et al.* Intestinal permeability of Irish setter puppies challenged with a controlled oral dose of gluten. *Research in Veterinary Science* 65:23-28, 1998.
21. Hall EJ, Batt RM. Development of wheat-sensitive enteropathy in Irish setters: biochemical changes. *American Journal of Veterinary Research* 51:983-989, 1990. (Richiesta di autorizzazione alla riproduzione: in corso)
22. Peters TJ, Jones PE, Wells G. Analytical subcellular fractionation of jejunal biopsy specimens: enzyme activities, organelle pathology and response to gluten withdrawal in patients with coeliac disease. *Clinical Science* 55:285-292, 1978.
23. Polvi A, Garden OA, Houlston RS, *et al.* Genetic susceptibility to gluten sensitive enteropathy in Irish setter dogs is not linked to the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 6:543-549, 1998.
24. Garden OA, Pidduck H, Lakhani KH, *et al.* Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *American Journal of Veterinary Research* 61:462-468, 2000.
25. Houlston RS, Ford D. Genetics of coeliac disease. *The Quarterly Journal of Medicine* 89:737-743, 1996.
26. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 119:234-242, 2000.
27. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology* 2:647-655, 2002.
28. Lundin KE, Scott H, Hansen T, *et al.* Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1\*0501, beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *Journal of Experimental Medicine* 178:187-196, 1993.
29. Bhagat G, Naijer AJ, Shah JG, *et al.* Small intestinal CD8+TCRgamma-delta+NKG2A+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *The Journal of Clinical Investigation* 118:281-293, 2008.
30. Hall EJ, Carter SD, Barnes A, *et al.* Immune responses to dietary antigens in gluten-sensitive enteropathy of irish setters. *Research in Veterinary Science* 53:293-299, 1992.
31. Elwood CM, Garden OA, Hamblin AS, *et al.* Mucosal and systemic cell mediated immune responses to gluten in irish setters with gluten sensitive enteropathy. *Gastroenterology* 114: A972, 1998.
32. Day MJ. *Clinical Immunology of the Dog and Cat*. London: Manson Publishing Ltd., 2008. (Richiesta di autorizzazione alla riproduzione: in corso).
33. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, *et al.* A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 85:160-166, 2007.
34. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, *et al.* Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74:137-140, 2001.



**CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE**

*Editrice Scientifica*



**GEMMILL-CLEMENTS**

**BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE FRACTURE REPAIR AND MANAGEMENT**

2ª ed., 408 pagg., 500 ill., BSAVA Publications, Maggio 2016

**Codice Articolo: CHORT65 - ISBN: 9781905319688**

Listino euro 125,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 106,00



**GRAHAM**

**BLACKWELL'S FIVE-MINUTE VETERINARY CONSULT: AVIAN**

1ª ed., 384 pagg., 0 ill., John Wiley & Sons, Maggio 2016

**Codice Articolo: ANESO235 - ISBN: 9781118934593**

Listino euro 97,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 82,00



**BOYLE**

**CROW & WALSHAW'S MANUAL OF CLINICAL PROCEDURES IN DOGS, CATS, RABBITS & RODENTS**

4ª ed., 408 pagg., 420 ill., John Wiley & Sons, Maggio 2016

**Codice Articolo: MEDIN206 - ISBN: 9781118985700**

Listino euro 63,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 54,00

Per ordinare: [www.ev srl.it/distribuzione](http://www.ev srl.it/distribuzione) - Fax 0372-457091 - E-mail: [editoria@ev srl.it](mailto:editoria@ev srl.it)