



L'enterocolite allergica: quando sospettarla, come diagnosticarla

Iride Dello Iacono¹
Giovanna Monti²

¹ Unità Operativa di Pediatria
e Allergologia, Ospedale
Fatebenefratelli, Benevento;

² Allergologia Ospedale Infantile
Regina Margherita, Città della
Salute e della Scienza, Torino

Parole chiave:
enterocolite allergica,
allergia alimentare non IgE-
mediata, FPIES acuta
e cronica

Abstract

La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) rappresenta una forma di allergia alimentare non IgE-mediata, non ancora perfettamente conosciuta. I pazienti, più frequentemente, esordiscono con la forma acuta che si manifesta con vomito ripetuto, a proiettile, pallore, disidratazione e letargia, in media dopo 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger. La forma cronica, in genere attribuibile al latte vaccino o alla soia, si realizza in lattanti che, nei primi mesi di vita, mostrano vomito intermittente, diarrea, talora muco ematica, distensione addominale, mancato accrescimento e/o calo ponderale. La diagnosi è essenzialmente clinica e poggia sul dato anamnestico di almeno due episodi tipici, successivi all'introduzione dell'alimento sospetto, in un bambino che, una volta escluso quel cibo dalla dieta, ritorna rapidamente alla normalità. Non esistendo dati di laboratorio o strumentali tipici dell'affezione, la diagnosi di FPIES spesso viene omessa il che, se da un lato comporta il rischio di episodi acuti molto severi, dall'altro fa sì che il bambino sia esposto a un iter diagnostico il più delle volte superfluo e invasivo.

Introduzione

La *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri clinici molto severi, che esordisce generalmente nel primo anno di vita, benché siano stati segnalati casi a esordio più tardivo, in età pediatrica e persino in età adulta^{1,2}. L'esordio è nella maggior parte dei casi *acuto*, con una latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger; si verifica alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento³ oppure qualora esso venga reintrodotta dopo un periodo di sospensione, o ancora qualora esso non venga assunto quotidianamente^{1,2,4}.

Qualora invece l'assunzione sia regolare e continuativa, e soprattutto avvenga nelle prime epoche della vita (neonato e piccolo lattante), l'esordio della malattia può essere subdolo e caratterizzare la forma *cronica* di FPIES^{1,2,4}.

La diagnosi di FPIES viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche del neonato e del lattante.

Il ritardo diagnostico tuttavia implica da un lato la ricorrenza e l'ingravescenza degli episodi acuti, l'esecuzione di esami e di manovre inutilmente invasivi, l'utilizzo di terapie inappropriate e l'evoluzione per quanto riguarda le forme croniche in quadri clinici di particolare gravità.

È pertanto di fondamentale importanza che tutte le figure professionali (pediatri di famiglia, operanti nei DEA e nei reparti di degenza) conoscano la malattia

Corrispondenza

Iride Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria
e Allergologia, Ospedale
Fatebenefratelli, Benevento
E-mail: iridedello@hotmail.com

nella sua forma acuta e cronica, al fine di poterla includere nella rosa dei sospetti diagnostici.

Verranno di seguito descritti alcuni casi a diversa presentazione clinica e ne verranno discussi i principali aspetti inerenti l'inquadramento diagnostico.

FPIES acuta: il caso di Akram

Akram ha 7 mesi, è allattato al seno e svezzato dall'età di 5 mesi e mezzo e viene condotto in Pronto Soccorso (PS) per vomito profuso (7 episodi nelle ultime 4 ore), diarrea e iporeattività in apiressia. Posta la diagnosi di "disidratazione in paziente con gastroenterite (GE) acuta", il lattante viene reidratato con soluzione fisiologica (SF) per via parenterale, con rapido e progressivo miglioramento delle condizioni generali. Già dopo 3 ore dall'arrivo in PS, Akram si alimenta al seno senza vomitare e viene dimesso in benessere 48 ore dopo.

Dieci giorni dopo le dimissioni il lattante ritorna in PS per analoga sintomatologia, per cui viene reidratato per via endovenosa (EV), con rapido miglioramento delle condizioni generali, e dimesso con diagnosi di "GE acuta". Vengono prescritti fermenti lattici, latte materno e rimanente dieta povera di grassi, con invio al pediatra curante.

Il mese dopo Akram giunge per la terza volta in PS per vomito, diarrea e lieve iporeattività, con risoluzione della sintomatologia dopo poche ore di reidratazione parenterale.

Altri 3 episodi analoghi (vomiti, diarrea, disidratazione e talora lieve iporeattività) si ripetono con cadenza mensile, sempre con accesso in diversi PS degli ospedali cittadini e sempre con diagnosi di dimissione di GE acuta infettiva. In più occasioni vengono eseguiti esami delle feci (compresi ricerca del sangue occulto, coprocultura, ricerca di Rotavirus e Adenovirus ed esame parassitologico), che risultano sempre negativi. In occasione dell'ultimo accesso tuttavia il pediatra del PS rileva che Akram aveva presentato la sintomatologia dopo aver assunto mezzo vasetto di yogurt e che tutti gli episodi precedenti sembravano correlati all'assunzione di latte o derivati, ivi incluso quello di esordio, comparso dopo la prima introduzione diretta di proteine del latte vaccino (PLV) nella dieta del lattante. Akram viene pertanto inviato ai medici dell'Allergo-

logia nel dubbio di un'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV).

Un'anamnesi personale accurata evidenzia che il primo episodio si era verificato 2 ore dopo la prima introduzione diretta di PLV sotto forma di parmigiano, e che i successivi episodi erano sempre comparsi a distanza di 2-3 ore all'assunzione di LV o derivati, ogniquale volta la mamma provava a reintrodurli nella dieta a distanza dall'episodio di "gastroenterite".

I test allergologici specifici (PBP per il LV e sIgE per latte vaccino e PLV) risultano negativi e in accordo con la mamma, che non è convinta della diagnosi di APLV, si decide di eseguire il test di provocazione orale (TPO) diagnostico, secondo il protocollo per la FPIES (Tab. I).

Tabella I. FPIES: modalità di esecuzione del test di provocazione orale.

Procedura ad alto rischio:

- sede: ospedale (DH, ricovero), sotto controllo medico;
- accesso venoso prima di iniziare la prova;
- pronta disponibilità di tutti i presidi, in primis liquidi (SF, plasma expanders).

Valutazione clinica del paziente

Prelievo per il dosaggio basale dei PMN

Calcolo della dose di alimento iniziale:

- 0,06-0,6 g proteina / kg peso (di solito 0,15-0,3 g);
- dose minore: se sintomi più severi e da basse dosi (o nelle forme atipiche, IgE-positive);
- non superare comunque i 3-6 g di proteina (o 10-20 g di alimento o 100 ml di liquido).

Dividere la dose totale di alimento in 3 parti uguali:

- somministrare ciascuna di esse a intervalli di 15-20';
- se dopo 2 ore dall'ultima dose no sintomi: porzione a dosi normali per l'età [*];
- se no sintomi: osservazione per alcune ore (in genere almeno 4) prima della dimissione;
- se sintomi: osservazione per alcune ore dalla risoluzione (in genere 6) prima della dimissione.

Terapia della reazione

- first-line therapy: rapida idratazione con SF EV (20 ml/kg) a bolo;
- metilprednisolone 1 mg/kg EV u.t., dose massima 60-80 mg;
- adrenalina 0,01 mg/kg in caso di ipotensione ingravescente/shock (ruolo dubbio);
- ondansetron EV (ruolo in fase di definizione).

Esami post-TPO

- conta dei PMN a 6h dalla reazione o alla dimissione in caso di TPO negativo;
- ricerca del sangue occulto/EOS feci (se disponibilità).

[*] questo passaggio, presente nelle precedenti linee-guida, nelle più recenti è stato omissso.

A distanza di 2 ore e mezza dall'assunzione della quarta e ultima dose di latte (dose totale 100 ml di LV) Akram presenta 5 vomiti nell'arco di 1 ora, indi 2 scariche di diarrea accompagnate da lieve iporeattività. Gli esami ematochimici mostrano un'acidosi metabolica con ipoNaemia (128 mEq/L) e una leucocitosi neutrofila (GB 19,8, PMN 11,89) con piastrinosi (PLTs 557000/mm³).

Akram viene trattato con idratazione EV, con risoluzione della reazione dopo circa 1 ora e 45' dall'inizio. Viene pertanto posta diagnosi di FPIES da APLV.

FPIES acuta severa: il caso di Alessio

Alessio ha 6 mesi, assume latte formulato esclusivo dalla nascita e viene condotto in PS per comparsa di un vomito a getto, abbondante, coliche intense e diarrea (due scariche), seguite da pallore intenso, grave letargia e ipostenia, a distanza di circa 3 ore dall'introduzione del primo pasto di divezzamento, a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di agnello (di cui peraltro il bambino ha assunto pochi cucchiaini).

In PS viene posta diagnosi di shock ipovolemico con rilievo di intenso pallore e letargia, ipotermia (t ext 35°C), tachicardia (220bpm), polipnea (FR 60') e lieve desaturazione (sat O₂ 95%). Agli esami dell'urgenza si rilevano acidosi metabolica (pH 7,1, BE -18) e leucocitosi neutrofila (GB 34,75, PMN 23,52); risultano di norma elettroliti, glicemia, coagulazione, enzimi epatici, funzionalità renale, così come l'ecografia dell'addome. Vengono eseguiti prelievi per esami colturali feci, esame delle urine e urocultura ed emocoltura. Trattato con boli di SF EV e con terapia ATB (ceftriaxone) nel dubbio di GE infettiva con screezio settico, il lattante si riprende dopo alcune ore dall'arrivo in PS e viene quindi trasferito a ricovero in Pediatria d'urgenza.

Gli esami colturali eseguiti in PS risultano tutti negativi e l'emocromo e l'EGA si normalizzano ai successivi controlli. Nel corso del ricovero viene proposto un latte formulato delattosato.

Alessio viene dimesso in 9^a giornata con la diagnosi di "shock settico in GE acuta" e prescrizione di mantenere ancora per qualche giorno la formula delattosata e di riprendere poi gradualmente il divezzamento.

A due giorni dalla dimissione, Alessio assume nuovamente un cucchiaino di pasto di divezzamento (a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di pollo), poi si rifiuta di proseguire e a distanza di circa 2 ore presenta un vomito e 3 scariche di diarrea, per cui viene riportato in PS. All'EO appare un po' abbattuto, ma si riprende velocemente; in PS si rilevano FC 155bpm, satO₂ 97% e all'EGA lieve acidosi metabolica compensata. Il lattante viene dimesso con diagnosi di "lieve ricaduta di GE acuta" e con prescrizione di integratore glucosalino, oltre all'indicazione a proseguire con il solo latte formulato delattosato. Nei nove giorni successivi il ritorno a casa il lattante sta bene, per cui viene reintrodotta il latte formulato e dopo alcuni giorni viene ripreso il divezzamento.

A distanza di circa 1 ora dal pasto (a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di pollo), di cui il bambino assume pochi cucchiaini, compaiono vomiti profusi (circa 5-6 episodi) della durata totale di 1 ora e mezza, pallore intenso e persistente, iporeattività e letargia. Il bambino viene nuovamente condotto in PS, ove la scheda di triage riporta il dato clinico di "aspetto settico".

All'EO il medico riporta condizioni generali discrete, lieve iporeattività, pallore, non ipotermia (t ext 36°C), FC 158bpm, satO₂ 98%, addome trattabile, appena dolorabile alla palpazione profonda, mucose appena asciutte. Agli esami è presente acidosi compensata (7,4 pH, -8 EB); emocromo, elettroliti, funzionalità epatica e renale, glicemia, lattato e ammoniemia sono di norma.

Viene subito intrapresa idratazione EV e il bambino viene ricoverato in OBI con diagnosi di "GE infettiva con disidratazione", con pronta ripresa dopo 1h 30' dall'inizio dell'idratazione. La mattina successiva viene trasferito presso un reparto di Pediatria generale, con prescrizione di latte formulato delattosato, cui aggiungere la crema di riso.

Al raccordo anamnestico eseguito all'ingresso emerge tuttavia che tutti gli episodi sembrano correlati all'introduzione nella dieta di alimenti diversi dal latte formulato (con o senza lattosio), che è stato sempre assunto e tollerato anche nell'intervallo tra gli episodi acuti, e nel dubbio di allergia ad alimenti viene richiesta una consulenza allergologica e viene somministrato il solo latte delattosato.

Vengono eseguiti i test allergometrici specifici su cute (Prick-by-Prick, PBP) e laddove disponibili anche su sie-

ro per tutti gli alimenti presenti nei tre pasti di divezzamento (riso, mais, farina di tapioca, patata, carota, pollo, agnello), che risultano tutti negativi.

Vengono pertanto eseguiti i TPO separati per ognuno di essi, a partire dalla carota e procedendo poi con l'agnello, la patata, la tapioca, il pollo, il riso e il mais, tutti negativi tranne che per il mais, la cui assunzione causa la comparsa di sintomi acuti compatibili con la diagnosi di FPIES: un vomito a getto, seguito da altri 2 episodi di vomito nell'arco di un'ora, pianto acuto, indi ridotta reattività e tendenza all'addormentamento, accompagnati da intenso pallore e tachicardia (FC 150-182 bpm), con acidosi metabolica (pH 7,25, BE -8), leucocitosi neutrofila (GB 24,5, PMN 19,3) e lieve piastrinosi (PLTs 640000/mm³). Il lattante viene trattato con idratazione EV e corticosteroidi EV, con risoluzione della reazione dopo circa 2 ore dall'inizio.

Viene pertanto posta diagnosi di FPIES da allergia al mais.

Commento: la diagnosi di FPIES acuta

L'esordio della FPIES è nella maggior parte dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-3 ore in media dall'assunzione dell'alimento trigger^{1 2 4}.

Nelle forme più severe i sintomi dominanti sono rappresentati dai vomiti ripetuti e profusi, cui possono associarsi pallore cutaneo, intenso e persistente, ipotonia e letargia, talora accompagnati da ipotermia (25% dei casi), ipotensione (15%) e shock (5-15%). La diarrea, talora mucoematica, è incostante e a esordio più tardivo (5-8 ore in media). Possono essere presenti inoltre una leucocitosi neutrofila, una piastrinosi e un'acidosi con metaemoglobinemia transitoria^{1 2 4}.

La diagnosi può essere particolarmente difficile, non solo per l'ampia varietà di patologie con le quali la FPIES acuta entra in diagnosi differenziale (Tab. II), ma anche perché essa può presentare un ampio range di gravità e di ricorrenza.

Gli errori diagnostici e il ritardo nella diagnosi sono comuni: nella sua casistica, Mehr riporta che il 34% dei lattanti che hanno presentato un episodio acuto di FPIES è stato sottoposto a esami radiologici addominali, il 28% aveva un'aspetto settico e nel 22% dei casi era stato posto il sospetto di una patologia d'interesse chirurgico⁴.

La diagnosi di sepsi in particolar modo è stata quella posta con maggior frequenza in lattanti con FPIES severa giunti in PS⁵, come nel caso di Alessio, men-

Tabella II. FPIES acuta: diagnosi differenziali.

Forme mediche e chirurgiche	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni gastrointestinali • Sepsi • Nec • Malattia di Hirschsprung • Invaginazione intestinale, volvolo • Stenosi ipertrofica del piloro
Forme di AA gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilassi GI isolata (<i>immediate gastrointestinal hypersensitivity</i>)
Forme sistemiche di AA	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilassi

tre le forme acute lievi possono essere difficilmente differenziabili da un episodio di gastroenterite virale acuta, come è stato il caso di Akram. Gli elementi che possono orientare verso una diagnosi di FPIES possono essere l'apiressia, la negatività o la minima alterazione degli indici di flogosi e degli esami colturali e la rapida restituito del paziente dopo la terapia reidratante e soprattutto dopo l'eliminazione dell'alimento trigger.

La diagnosi è frequentemente misconosciuta in occasione del primo episodio acuto di FPIES, ma il sospetto dovrebbe essere sempre posto in caso di ricorrenza; in tali casi, un'accurata anamnesi alimentare è fondamentale e può consentire di cogliere il nesso temporale tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa dei sintomi. Nel caso di Akram essi si sono manifestati sempre a distanza di 2-3 ore dall'assunzione di latte o derivati; nel caso di Alessio invece la latenza si era fatta progressivamente più breve tra un episodio e quello successivo, come talora si osserva nei casi più severi con episodi acuti ricorrenti e ravvicinati.

La dose-soglia (DS) di alimento-trigger è variabile, da tracce⁴ a una porzione adeguata per l'età. In generale le DS più basse caratterizzano i casi più severi, come avvenuto per Alessio, che ha assunto solo 1-3 cucchiaini di pappa prima di manifestare la sintomatologia acuta.

Gli alimenti a oggi identificati come trigger di FPIES sono rappresentati da latte e soia (in causa soprattutto nella forma del neonato e del piccolo lattante) e da tutta una serie di alimenti solidi, tra i quali i più frequentemente implicati sono i cereali (soprattutto il riso, ma anche il mais, in causa nella FPIES di Alessio), i pesci (in Italia e in Spagna), l'uovo, il pollame e i legumi^{1 2}. La diagnosi è clinica^{1 2} e si basa su criteri propo-

sti inizialmente da Powell ⁶ e parzialmente integrati e modificati nel tempo da altri autori ^{1 2}. I test allergologici specifici sono per lo più negativi, fatte salve le forme c.d. "atipiche" di FPIES, che presentano alla diagnosi o nel corso del follow-up una positività dei test su cute e/o del dosaggio delle sIgE circolanti per l'alimento causale. Tale positività sembra essere un fattore prognostico negativo in merito all'acquisizione di tolleranza, oltre a un indicatore di rischio potenziale di uno shift della FPIES verso una forma "classica" IgE-mediata ^{1 2}.

Il gold-standard diagnostico è rappresentato dal TPO, che tuttavia in alcuni di questi pazienti può causare sintomi importanti. Le linee-guida NIAID e AAAAI ammettono pertanto che la diagnosi di FPIES possa essere posta senza il TPO in caso di manifestazioni cliniche acute severe e/o in caso di due o più reazioni tipiche allo stesso alimento ^{7 8}.

In entrambi i casi presentati tuttavia è stato effettuato il TPO diagnostico.

Nel caso di Akram, nonostante i medici fossero convinti della diagnosi di FPIES da APLV, si è reso necessario sottoporre il lattante al test in quanto la madre non era convinta di tale diagnosi e alla dimissione avrebbe sicuramente reintrodotta a domicilio le PLV nella dieta del bambino, esponendolo a un rischio senza dubbio superiore rispetto a quello in corso di una prova controllata in ambiente protetto.

Nel secondo caso la severità e la ricorrenza degli episodi non lasciavano adito a dubbi in merito alla diagnosi di FPIES, ma i sintomi erano stati scatenati dall'assunzione di un mix di alimenti, tutti inseriti per la prima volta nella dieta e alcuni dei quali importanti dal punto di vista nutrizionale e/o comunemente presenti nelle diete dei lattanti, oltre che riportati in percentuale variabile come causa di FPIES (riso, mais, pollo, patata, agnello). È stato pertanto deciso in accordo con i genitori di eseguire i TPO separati per tutti gli alimenti presenti nel pasto, non tanto per confermare la diagnosi di FPIES ma per porre una chiara diagnosi eziologica. È stata una scelta difficile, considerata l'estrema severità dei sintomi all'esordio, su cui si può discutere e sulla quale non sono riportate esperienze in letteratura, ma è stata comunque condivisa e anche richiesta dai genitori di Alessio. Essa ha consentito da un lato di non escludere inutilmente dalla dieta alimenti che si sono dimostrati tollerati (quale il riso, che ci si sarebbe oltre tutto aspettati fosse l'alimento trigger) e dall'altro

di non mantenere inutilmente alta l'attenzione in merito a eventuali assunzioni accidentali.

FPIES cronica: il caso di Francesca

Francesca, di mesi 3 e 1/2, giunge in PS per la comparsa improvvisa di difficoltà respiratoria successiva ad alcuni episodi di vomito alimentare. La piccola, secondogenita, è nata a termine da parto eutocico con PN di 3.500 g ed è stata esclusivamente allattata al seno, presentando un accrescimento regolare. La madre riferisce, fin dai primi giorni di vita, la presenza di frequenti rigurgiti, saltuari episodi di vomito, feci cremose e abbondanti e distensione addominale. L'esame obiettivo all'ingresso mostra una piccola pallida e sofferente, tachicardica, tachipnoica con lievi rientramenti al giugulo e agli spazi intercostali ma con Sat O₂ in aria = 97%. Emocromo, elettroliti sierici, emogasanalisi, esame delle urine, profilo renale ed epatico, PCR e procalcitonina nella norma. Negativa la Rx torace e l'ecografia addome superiore e inferiore. Poiché la bambina rifiuta di succhiare, inizia idratazione per via generale e, dopo 6-8 ore, si assiste al pieno recupero delle condizioni generali. Dopo 24 ore Francesca riprende ad alimentarsi al seno senza più presentare vomito. Persiste diarrea con feci verdastre, liquide e qualche striatura ematica. La ricerca del Rotavirus e Adenovirus nelle feci risulta negativa, come pure la coprocoltura. Si effettua pH-impedenziometria nel sospetto di MRGE che darà esito negativo. Durante la degenza la madre sviluppa un quadro enteritico e, spontaneamente, effettua dieta priva di latte e derivati. Francesca si dimette in quinta giornata in equilibrio clinico con diagnosi di GE virale. Dopo 3 giorni dalla dimissione la bimba ritorna in PS per la ricomparsa di vomito profuso, a getto, incoercibile, diarrea (circa 12-14 evacuazioni al giorno), pallore estremo, ipotonia e ipotensione (PA = 50/30). Si evidenzia iposodiemia e acidosi metabolica. Viene immediatamente reidratata per via parenterale. L'anamnesi mirata pone in evidenza il ritorno della madre a dieta libera da 48 ore, in particolare per l'assunzione di latte e derivati, con ripresa della sintomatologia gastrointestinale della piccola, questa volta con esordio acuto. Si decide di prescrivere alla madre dieta priva di latte e derivati e, nell'arco di 24 ore la piccola riprende le condizioni

generali, scompare il vomito, permane solo diarrea per le successive 48 ore. Si effettuano Skin Prick Test per latte intero, alfa-lattoalbumina, Beta-lattoglobulina e caseina oltre che il Prick by Prick con latte vaccino fresco: negativi. Negative risulteranno anche le IgEs per latte vaccino, alfa-lattoalbumina, beta-lattoglobulina e caseina. L'esame citologico del muco fecale evidenzia un tappeto di eosinofili, oltre che granulociti neutrofili. La determinazione della calprotectina fecale rivela un valore patologico.

Sospettando la relazione causale tra le proteine del latte vaccino, assunte dalla madre e trasmesse attraverso il latte materno e la sintomatologia gastrointestinale presentata dalla piccola, si prosegue con esclusivo allattamento al seno con madre a dieta priva di latte e derivati senza ulteriore sintomatologia degna di nota. A 5 mesi Francesca viene gradualmente svezzata continuando allattamento al seno con madre nutrice a dieta con adeguato supporto calcio-vitaminico.

Commento: la diagnosi di FPIES cronica

La storia di Francesca esemplifica il fenotipo della FPIES cronica che è piuttosto raro. La condizione di enterocolite allergica cronica da latte vaccino è, comunque, conosciuta da molto tempo. Ippocrate, nel IV secolo a.C. aveva già notato che alcuni lattanti, alimentati con latte di mucca, sviluppavano diarrea prolungata, vomito frequente e calo ponderale; tali sintomi si risolvevano prontamente con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta. I casi descritti da Gryboski e Powell, in seguito, si riferivano a lattanti che nei primi sei mesi di vita mostravano vomito ricorrente, diarrea ematica e distensione addominale durante l'allattamento con formule a base di latte vaccino. Essi apparivano disidratati e compromessi nello stato generale. Le indagini volte a valutare se fossero affetti da processi infettivi risultavano negative. I bambini miglioravano rapidamente con infusione parenterale di fluidi e formula idrolisata di caseina, ma non con formula a base di soia. La reintroduzione delle proteine del latte vaccino comportava un quadro acuto, costituito da ripetuti episodi di vomito e/o diarrea ed elevazione della conta dei neutrofili circolanti^{9 10}. La FPIES cronica presenta alcune differenze nei dati clinici e di laboratorio rispetto alla forma acuta (Tab. III). Dal punto di vista laboratoristico la FPIES cronica è associata a linfocitosi, eosinofilia e spesso anemia probabilmente secondaria alla malnutrizione^{11 12}. In una serie di 16 lattanti con

Tabella III. Sintomi clinici e di laboratorio nella FPIES acuta e cronica (da Leonard et al., 2012 13, mod.).

Sintomi clinici	
FPIES cronica	FPIES acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Vomito intermittente • Diarrea • Letargia • Perdita di peso • Mancato accrescimento • Compromissione stato generale • Diarrea ematica • Distensione addominale • Disidratazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Vomito ripetuto (inizio dopo 1-3 ore) • Letargia • Pallore • Disidratazione • Diarrea (inizio dopo 3-5 ore) • Compromissione stato generale • Diarrea ematica • Distensione addominale • Ipotensione • Temperatura < 36°
Sintomi laboratoristici	
FPIES cronica	FPIES acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Ipoalbuminemia • Linfocitosi • Eosinofilia • Metaemoglobinemia • Sostanze riducenti nelle feci 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia > 3.500 cell/ml con picco a 6 ore • Trombocitosi • Elevati leucociti nel succo gastrico • Acidosi metabolica • Leucociti ed eosinofili fecali

FPIES cronica da LV si riportavano valori di albumina sierica < 3 g/dl nel 100% dei pazienti¹¹.

La forma cronica di FPIES è certamente più rara della forma acuta e si osserva in genere in lattanti alimentati o con formule a base di latte vaccino o di soia. La sintomatologia è del tutto corrispondente ai casi descritti da Gryboski e Powell e le manifestazioni cliniche appaiono meno gravi di quelle descritte nella forma acuta e, spesso, intermittenti¹³⁻¹⁵. La FPIES cronica tipicamente è causata dall'ingestione diretta dell'alimento offending, ma sono stati descritti 4 casi in lattanti esclusivamente allattati al seno in cui i sintomi erano legati al passaggio delle proteine del latte vaccino e in un caso della soia attraverso il latte materno. Il caso da noi presentato è il quinto.

Se già la forma cronica di FPIES è considerata piuttosto rara, il quadro clinico da noi descritto, lo risulta ancora di più poiché la sintomatologia si è realizzata mediante il passaggio delle proteine del latte vaccino attraverso il latte materno, evenienza, come abbiamo visto, poche volte segnalata in letteratura. Miceli Sopo ipotizza che, per questa forma di FPIES cronica, sia

necessario il contatto quotidiano e precoce con l'alimento responsabile della sintomatologia, il che spiegherebbe anche la segnalazione prevalente di casi dovuti al latte vaccino, alimento quotidianamente assunto dalla madre nutrice¹⁶.

La diagnosi di FPIES cronica attraverso LM non è affatto facile poiché, almeno nelle forme più lievi, i sintomi appaiono vaghi, non particolarmente preoccupanti. Nel nostro caso, ad esempio, Francesca, pur presentando disturbi gastrointestinali fin dai primi giorni di vita, mostrava un buon accrescimento pondero-staturale e, finché il quadro clinico non è diventato maggiormente impegnativo, non ha allertato in nessun modo né i genitori, né il pediatra curante. Inoltre, durante il primo ricovero, la coincidenza dell'esclusione del latte vaccino dalla dieta materna, aveva portato alla scomparsa dei sintomi dopo pochi giorni e l'ipotesi diagnostica più probabile era stata quella di una GE virale (sintomatologia presentata anche dalla madre) dopo aver escluso processi infettivi batterici, la stenosi ipertrofica del piloro e la MRGE. Ciò rende ragione di quanto sia insidiosa questa diagnosi che, nel nostro caso, è stata possibile solo allorché la sintomatologia è diventata acuta e grave, una volta che la piccola è stata riesposta all'alimento dopo un periodo di sospensione. Una volta sospettata la FPIES cronica, le Linee Guida (LG)⁷ suggeriscono di eliminare l'alimento colpevole dalla dieta del bambino o da quella della madre,

qualora l'alimento sia veicolato dal latte materno per due settimane per poi sottoporre il paziente a TPO in ambiente protetto, tenendo conto della possibilità di scatenare un quadro acuto di FPIES nella quasi totalità dei casi in cui la diagnosi è stata correttamente formulata. Tuttavia, qualora il quadro clinico sia stato particolarmente severo, come nel nostro caso, alcuni Autori sconsigliano di eseguire il TPO diagnostico.

Conclusioni

La presentazione della FPIES varia a seconda se i sintomi si manifestano in forma acuta o cronica. La FPIES acuta si differenzia dalla forma cronica, poiché si presenta con vomito severo, diarrea, letargia, trombocitosi e occasionalmente metaemoglobinemia. Una volta che l'alimento offending viene eliminato dalla dieta, la sintomatologia si risolve in 2-3 giorni. Nella forma cronica i sintomi sono più lievi, costituiti da vomito intermittente e diarrea, perdita di peso, anemia, ipoalbuminemia ed eosinofilia e la risoluzione clinica può impiegare un tempo più lungo. Il precoce riconoscimento della FPIES e l'eliminazione dell'alimento responsabile sono elementi cruciali, per prevenire la ricorrenza e facilitare la risoluzione completa.

Bibliografia

- Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:317-22.
- Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:222-8.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-e64.
- Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:217-21.
- Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:246-54.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the NIAID sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
- Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
- Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- Hwang JB, Lee SH, Kang YN, et al. Indexes of suspicion of typical cow milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:993-7.
- Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Manifestations, diagno-

- sis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann* 2013;42:135-40.
- ¹³ Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:739-45.
- ¹⁴ Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679-80.
- ¹⁵ Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant-an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:873, author reply 873-4.
- ¹⁶ Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:207-9.