Review

Proctocolite allergica: revisione della letteratura e proposta di un algoritmo diagnostico-terapeutico

Allergic proctocolitis: literature review and proposal of a diagnostic-therapeutic algorithm

Simona Barni[1], Francesca Mori[1], Mattia Giovannini[1], Lucia Liotti[2], Carla Mastrorilli[3], Luca Pecoraro[4], Francesca Saretta[5], Riccardo Castagnoli[6], Stefania Arasi[7], Lucia Caminiti[8], Elio Novembre[1] (coordinatore)

[1] SOSA Allergologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze; [2] UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; [3] UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; [4] UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Ginecologiche e Pediatriche, Università di Verona; [5] SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [6] Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [7] Ricerca Traslazionale nell'Area delle Specialità Pediatriche, Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; [8] Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico "Gaetano Martino", Messina

RIASSUNTO

La proctocolite allergica (PA) è un'allergia alimentare non-IgE-mediata caratterizzata dalla comparsa di ematochezia in neonati apparentemente sani e prosperi nei primi mesi di vita. La sua frequenza sembra essere in aumento soprattutto nei neonati allattati esclusivamente al seno. La maggior parte dei casi di PA sono causati dalle proteine del latte vaccino.

La diagnosi si basa sulla storia clinica e sulla risoluzione delle manifestazioni cliniche con l'eliminazione dalla dieta degli alimenti trigger e la loro ricomparsa alla reintroduzione dell'alimento. Il trattamento consiste nella dieta di eliminazione dell'alimento scatenante.

La prognosi della PA è buona ed è una condizione autolimitante con un'eccellente prognosi a lungo termine.

Lo scopo di questa *review* è quello di fornire un aggiornamento delle attuali conoscenze e raccomandazioni in termini epidemiologici, diagnostici e terapeutici a pediatri, allergologi e gastroenterologi che gestiscono il paziente con PA.

PAROLE CHIAVE: allergia alimentare non-IgE-mediata, dieta di eliminazione, ematochezia, proctocolite allergica

CORRISPONDENZA

Simona Barni
simonabarni@hotmail.com

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo

Come citare questo articolo: Barni S, Mori F, Giovannini M, et al. Proctocolite allergica: revisione della letteratura e proposta di un algoritmo diagnostico-terapeutico. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(04):2-14. https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-265

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

SUMMARY

Allergic proctocolitis (AP) is a non-IgE-mediated food allergy characterized by the appearance of hematochezia in apparently healthy, thriving infants in the first few months of life. Its frequency appears to be increasing especially in exclusively breastfed infants. Most cases of AP are caused by cow's milk proteins.

Diagnosis is based on the clinical history and on the resolution of clinical manifestations with the elimination of the trigger food from the diet and their reappearance when the food is reintroduced. The treatment is based on the elimination diet of the trigger food from the diet.

The prognosis of AP is good, and it is a self-limiting condition with an excellent long-term prognosis.

The purpose of this review is to provide an update of the current knowledge and recommendations in epidemiological, diagnostic, and therapeutic terms to the pediatricians, allergists and gastroenterologists who managing the patient with PA.

KEY WORDS: *non-IgE-mediated food allergy, elimination diet, hematochezia, allergic proctocolitis*

DEFINIZIONE

La proctocolite allergica (PA), precedentemente nota con il termine di colite allergica o proctite/proctocolite allergica eosinofilica o proctite/proctocolite indotta da proteine alimentari [1,2], è stata descritta per la prima volta da Rubin [3] nel 1940 e successivamente da Gryboski nel 1966 e nel 1967 [4,5].

EPIDEMIOLOGIA

La reale prevalenza e incidenza della PA non è conosciuta [2], sebbene sia tra le cause più frequenti di sanguinamento rettale in età pediatrica e la più frequente tra le allergie non-IgE-mediate [6].

L'epidemiologia della PA nei diversi studi presenti in letteratura varia ampiamente probabilmente a causa delle differenze nella metodologia di identificazione dei casi (ad es. se viene presa in considerazione solo la PA causata dal latte vaccino o da diversi allergeni alimentari) e sulla diagnosi di PA (se basata solo sulla dieta di eliminazione, oppure su un criterio istologico o su dieta di eliminazione e successiva reintroduzione nella dieta).

La prevalenza di PA dovuta alle proteine del latte vaccino è risultata essere dell'1,6 per 1000 bambini in uno studio prospettico di popolazione dove sono stati arruolati 13019 nuovi nati in un arco di tempo di 2 anni [7].

Uno studio prospettico di coorte condotto negli Stati Uniti, ha dimostrato che il 64% dei bambini con sanguinamento rettale presentava PA, diagnosi basata sul referto istologico della biopsia ottenuta tramite sigmoidoscopia flessibile [8], mentre lo studio di Arvola et al. [9] ha mostrato che solo il 18% dei bambini con ematochezia presentava PA, diagnosi basata sulla dieta di eliminazione e successiva reintroduzione nella dieta.

Uno studio retrospettivo turco ha trovato una frequenza di PA dello 0,18% in un arco di tempo di 10 anni [10], diagnosi basata sulla risoluzione della sintomatologia con l'eliminazione dell'alimento trigger dalla dieta del bambino e la successiva ricomparsa al momento della sua reintroduzione.

Uno studio di coorte prospettico osservazionale di bambini sani riporta una incidenza cumulativa del 17% in un arco di tempo di 3 anni. La diagnosi di PA veniva posta dal pediatra di famiglia per il riscontro di sangue occulto nelle feci senza altra causa spiegabile che si risolveva con la dieta di eliminazione con latte vaccino. Tale incidenza cumulativa scendeva al 7% se veniva utilizzato come criterio diagnostico la sola presenza di sangue macroscopicamente visibile nelle feci [11]. Gli autori hanno giustificato l'alta percentuale di incidenza nel non aver effettuato il test di provocazione orale (TPO) diagnostico con conseguente rischio di sovrastima della PA.

PATOGENESI

La PA è solitamente classificata tra le allergie alimentari non-IgE-mediate [12,13] anche se l'esatto meccanismo immunologico non è stato ancora chiarito. È ritenuto che tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo della PA siano coinvolti: una immaturità del sistema immunitario innato e adattativo, un'alterazione della permeabilità intestinale e una predisposizione genetica in combinazione con una sensibilizzazione ad antigeni alimentari [14].

Una mancata tolleranza immunologica ad antigeni alimentari sembra giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo della PA [15]. L'induzione della tolleranza orale ad alimenti dipende da diverse cellule del sistema immunitario [15]. Uno studio su pazienti pediatrici affetti da allergie alimentari multiple, ha dimostrato come la mancata produzione di normali livelli di *transforming growth factor-beta* (TGF-β) da parte delle cellule regolatorie sia la principale anomalia immunologica nell'intestino tenue [16]. È stato quindi ipotizzato che bassi livelli di TGF-β in relazione a una insufficiente risposta immunitaria innata nei confronti della flora microbica commensale intestinale, possa contribuire a un alterato sviluppo della tolleranza orale ad alimenti [17].

Uno studio su pazienti pediatrici affetti da molteplici allergie alimentari ha mostrato attraverso citofluorimetria, immunoistochimica e ibridazione in situ che l'espressione del TGF-β è significativamente ridotta nella mucosa duodenale, sia in reazioni avverse ad alimenti immediate che tardive [18]. Il lavoro di Ozen et al. [19] conferma che la sensibilizzazione a proteine alimentari possa essere dovuta alla ridotta espressione del TGF-β.

Il *tumor necrosis factor-alfa* (TNF-α), citochina fondamentale nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali, è stato dimostrato alterare le *tight junctions* tra le cellule epiteliali [20]. Per questa sua capacità di alterare la barriera epiteliale intestinale, il TNF-α sembra essere coinvolto nella patogenesi della PA. Uno studio [21]

ha esaminato la concentrazione di TNF-α in 3 gruppi di pazienti: un gruppo di controllo, un gruppo con allergia al latte vaccino IgE mediata e un gruppo con allergia alimentare gastrointestinale (includendo la PA). Lo studio ha misurato la concentrazione di TNF-α nelle cellule mononucleate del sangue periferico e ha trovato che i pazienti con allergia alimentare gastrointestinale hanno una concentrazione significativamente più elevata di TNF-α rispetto ad altri gruppi di pazienti, mentre la concentrazione di citochine quali interferon gamma (IFN-γ) e interleuchina 17 (IL-17) non è stata trovata in concentrazione statisticamente differente nei diversi gruppi di pazienti. Anche l'interleuchina 3 (IL-3), interleuchina 5 (IL-5) e interleuchina 13 (IL-13) sono risultate essere citochine prodotte in maniera statisticamente significativa dalle cellule mononucleate del sangue periferico stimolate in vitro con latte vaccino di pazienti con allergia alimentare gastrointestinale.

Anche il microbiota intestinale è stato studiato come fattore di rischio coinvolto nella patogenesi dello sviluppo della PA. Uno studio [22] ha confrontato il microbiota intestinale e le IgA secretorie presenti nelle feci di 15 lattanti esclusivamente allattati al seno con ematochezia *vs* le feci di 15 lattanti esclusivamente allattati al seno senza ematochezia (pazienti sani). Tutti i pazienti erano nati da parto vaginale. È stato osservato come il *Bacterioides fragilis* era maggiormente rappresentato nelle feci dei pazienti sani rispetto a quelli con ematochezia ($p < 0,05$). Nei pazienti sani l'*Escherichia coli* è la specie predominante, mentre nei pazienti con ematochezia è la Klebsiella ($p < 0,05$). La concentrazione di IgA secretorie era alta in un terzo dei pazienti sani. In conclusione, il meccanismo patogenetico dell'ematochezia in lattanti esclusivamente allattati al seno può essere dovuto alla differente composizione della flora microbica intestinale.

Recentemente è stato studiato il ruolo delle formule ipoallergeniche addizionate con ceppi di probiotici; in particolare, Baldassarre et al. [23] hanno studiato *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) addizionato a una formula di caseina estensivamente idrolizzata (EHCF) in pazienti con ematochezia in confronto a una formula di caseina idrolizzata non addizionata a LGG. L'utilizzo di EHCF + LGG risulta in un significativo miglioramento della ematochezia rispetto al solo utilizzo di EHCF.

Inoltre, uno studio [24] ha preso in esame l'effetto del trapianto del microbiota intestinale (FMT) di pazienti sani in pazienti affetti da PA. Dopo il trattamento con FMT, le manifestazioni cliniche in 17 pazienti con PA sono migliorate entro 2 giorni e non si è presentata alcuna recidiva nei successivi 15 mesi. Nelle feci dei pazienti con PA, dopo il FMT, i *Proteobacteria* si sono ridotti mentre i *Firmicutes* sono aumentati (rappresentando la percentuale maggiore del microbiota intestinale). A livello di genere, *Bacterioides*, *Escherichia* e *Lactobacillus* sono aumentati nelle feci di pazienti con PA dopo FMT mentre *Clostridium*, *Veillonella*, *Streptococcus* e *Klebsiella* si sono ridotti drasticamente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La manifestazione clinica principale della PA è rappresentata dalla presenza di sangue rosso vivo (ematochezia) con o senza muco misto a feci, con o senza diarrea in lattanti apparentemente sani, che crescono regolarmente [12,13,25,26]. Una minoranza di pazienti può inoltre presentare conati di vomito, rifiuto del cibo e irritabilità, dolore addominale, dolore alla defecazione e flatulenza [2,27]. Segni e sintomi di allarme che suggeriscono una diagnosi diversa dalla PA sono: condizioni cliniche generali mediocri, diarrea severa, anemia, vomito ripetuto, distensione addominale, malattia perianale, perdita di peso o scarso accrescimento [2,28].

Le manifestazioni cliniche solitamente insorgono nei prima 6 mesi di vita (la maggior parte dei pazienti presenta sintomi tra la 1ª e la 4ª settimana di vita) [27], sia in bambini esclusivamente allattati al seno sia in bambini allattati con latte artificiale, sebbene sembri colpire leggermente di più i bambini allattati esclusivamente al seno (56,8-60%) [10,27]. Sebbene la PA si manifesti nella maggior parte dei casi in lattanti nei primi mesi di vita, essa può manifestarsi in bambini più grandi come dimostra lo studio di Ravelli et al. [29] in cui la PA è stata diagnosticata nel 18% dei pazienti tra 2 e 14 anni con sanguinamento rettale.

Tra le comorbidità atopiche, l'eczema è presente dal 22 al 52% dei pazienti affetti da PA [10,11,27]. Una familiarità atopica è presente dal 25 al 50% [10,11,27] dei pazienti.

Nei bambini allattati al seno, il latte vaccino è l'antigene alimentare che più comunemente è associato a PA, ma anche altri alimenti come soia, uovo, mais, grano possono essere implicati nello sviluppo delle manifestazioni cliniche [7,30-33]. Inoltre, dal 5 al 42% dei pazienti presenta più di un antigene alimentare scatenante [30-36]. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di PA a più allergeni alimentari sono stati trovati una concomitante presenza di dermatite atopica, alti livelli di eosinofili alla diagnosi e la sensibilizzazione allergica (prick test o IgE specifiche) per l'alimento stesso [30,34].

Nei bambini allattati artificialmente, la PA è causata dalle proteine del latte vaccino e dalla soia; le formule estensivamente idrolizzate causano PA nel 5-10% dei casi [27,37].

Il riassunto delle principali caratteristiche cliniche è riportato in Tabella I (modificata da [38,39]).

DIAGNOSI

La diagnosi di PA è quasi sempre clinica, basata sulla presenza di sintomi tipici che si risolvono con l'eliminazione dalla dieta dell'antigene trigger. Sebbene il TPO in ambiente protetto non sia generalmente effettuato per la diagnosi di PA, una reintroduzione precoce dell'alimento a domicilio, dopo un periodo di 2-4 settimane di dieta di eliminazione, è stata proposta per minimizzare il rischio di sovra diagnosi [9,40,41].

Sebbene in letteratura non esistano dei criteri diagnostici validati, alcuni criteri vengono comunemente utilizzati nella pratica clinica per supportare la diagnosi di PA, in particolare quelli proposti dal *position paper* dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) [13] che sono:

1. sanguinamento rettale lieve in paziente altrimenti sano;
2. risoluzione delle manifestazioni cliniche dopo l'eliminazione dell'alimento/i trigger/s (se allattato al seno, risoluzione dopo dieta di eliminazione materna);

TABELLA I. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche della proctocolite allergica. *Clinical and laboratory characteristics of allergic proctocolitis.*

Età di presentazione	Prime settimane-mesi di vita (< 6 mesi) Occasionalmente può insorgere in bambini di età maggiore
Alimenti	Più comune: latte vaccino, soia Meno comune: uovo, mais, grano
Molteplici trigger alimentari	Occasionalmente
Tipo di allattamento alla diagnosi	Allattamento al seno (> 60%)
Presentazione clinica	Presenza di sangue rosso vivo con o senza muco in feci con o senza diarrea in bambini altrimenti sani Meno comune: flatulenza, rifiuto ad alimentarsi, coliche addominali, conati di vomito
Comorbilità atopiche	22-52% (eczema) Familiarità atopica: 25-50%
Esami di laboratorio	Lieve anemia Eosinofilia Ipoalbuminemia (rara) Aumento delle IgE totali (occasionale)
Esami su feci	Eosinofili Sangue visibile o occulto
Endoscopia/istologia	Colite focale, infiltrato eosinofilico, iperplasia linfonodulare
Test allergologici*	Di solito negativi, positivi in un 10-35% dei casi
Diagnosi	Clinica +/- TPO
Trattamento	Evitamento dell'alimento trigger (se allattato al seno dieta materna)
Risoluzione delle manifestazioni cliniche con dieta di eliminazione	72-96 ore
Storia naturale	Risoluzione nel primo anno di vita

TPO: test di provocazione orale. * Da eseguire:
- prima della reintroduzione dell'alimento nella dieta per decidere il giusto *setting*;
- come fattore prognostico su acquisizione di tolleranza.

3. ricomparsa della sintomatologia alla reintroduzione dell'alimento/i offerto/i (preferibile);
4. esclusione di altre cause di sanguinamento rettale.

Una conferma diagnostica può non essere necessaria in alcuni casi più lievi di PA, in cui la reintroduzione, dopo un adeguato periodo di tempo di dieta di eliminazione, ha il solo scopo di verificare una eventuale avvenuta tolleranza.

Accertamenti non invasivi

- **Esami di laboratorio**: gli esami ematici possono essere di supporto alla diagnosi di allergia non-IgE-mediata, sebbene i risultati non siano patognomonici. L'emocromo può rilevare anemia in caso di sanguinamento cronico e ipereosinofilia periferica [36,42,43]. Inoltre, in alcuni casi, è possibile riscontrare ipoalbuminemia con iperproteinemia e un aumento delle IgE totali [12,27,44]. L'emocromo può essere utile eseguirlo in caso di ematochezia persistente da almeno un mese come suggerito da Miceli Sopo et al. [39]; in caso di anemia si procederà alla supplementazione con ferro.
- **Test allergologici**: i test allergologici che includono *skin prick test* (SPT) e ricerca di IgE specifiche sieriche sono solitamente negativi e quindi non sono raccomandati in pazienti con il sospetto di PA al momento della diagnosi [13]. Purtuttavia, la sensibilizzazione allergica nella PA varia da un 10 a un 35% a seconda delle casistiche [10,34,43]. In particolare, due studi [35,36] hanno dimostrato come la sensibilizzazione verso l'alimento trigger possa essere utilizzata come fattore prognostico, infatti i pazienti con SPT positivo hanno una acquisizione di tolleranza più tardiva rispetto ai pazienti non sensibilizzati. Inoltre, un *position paper* dell'EAACI afferma che i test allergologici possono essere presi in considerazione negli allattati al seno con segni e sintomi associati ad allergia IgE-media-

ta, presenza di comorbilità come, ad esempio, la dermatite atopica e dopo un lungo periodo di eliminazione dell'alimento prima della sua reintroduzione, come già suggerito da Miceli Sopo et al. [40] e Nowak [27]. L'utilità del patch test è controversa visto che non ci sono studi che hanno validato tale test; pertanto, non è raccomandato effettuarlo come test di routine per la diagnosi di PA [12].

- **Esami su feci**:
  - l'analisi delle feci può mostrare la presenza di leucociti polimorfonucleati, tipicamente eosinofili, nei pazienti affetti da PA [45];
  - la calprotectina fecale (CF) che rappresenta il 60% delle proteine citosoliche dei neutrofili, è un marker di infiammazione intestinale [46]. Uno studio effettuato su 32 bambini affetti da PA da latte vaccino ha dimostrato come la CF era statisticamente più elevata nel gruppo di pazienti affetti da PA rispetto al gruppo di controllo e che questa si riduceva in maniera statisticamente significativa dopo 4 settimane dall'inizio della dieta di eliminazione [47]. Nonostante la CF sia stata trovata essere elevata in pazienti affetti da PA, la sua utilità clinica non è stata ancora stabilita, in parte perché i livelli di CF sono generalmente più alti in bambini di età inferiore ai 6 mesi rispetto a bambini più grandi sani [48]. Inoltre, la CF, essendo un marker di infiammazione intestinale, è stata trovata elevata in neonati pretermine con sanguinamento intestinale, anche se il sangue era presente in tracce [49-53].
- **Ecografia addominale con ecocolordoppler**: questa viene utilizzata sempre di più per valutare l'infiammazione intestinale che causa un ispessimento della mucosa visibile all'ecografia [54]. Un'analisi retrospettiva su 13 bambini affetti da PA mostra che il 92,3% presentava anomalie all'ecografia quali aumento della vascolarizzazione, ispessimento delle pareti intestinali soprattutto nel colon discendente e nel sigma. In questi 13 bambini è stata effettuata la colonscopia che ha mostrato alterazioni compatibili con la PA [55]. Tutti i 13 bambini sono stati poi messi a dieta di esclusione e 7 su 13 hanno ripetuto l'ecografia addominale con ecocolordoppler che ha mostrato cambiamenti nella vascolarizzazione e nello spessore della mucosa intestinale. Visto che la fisiopatologia della PA è generalmente legata a infiammazione intestinale, l'ecografia può confermare questa infiammazione, che quando associata alla clinica può suggerire la diagnosi di PA [38,54]. Nonostante ciò, le alterazioni visibili all'ecografia addominale con ecocolordoppler sono aspecifiche in quanto posso essere presenti in tutti i casi di infiammazione intestinale come, ad esempio, la colite su base infettiva [38,54]. Quindi maggiori studi sono necessari per supportare l'utilizzo ecografico routinario nella diagnosi di PA. Inoltre, è necessaria un'esperienza strumentale dedicata al paziente pediatrico da parte dell'ecografista in questa tipologia di esame diagnostico.

Accertamenti invasivi

- **Colonscopia o sigmoidoscopia flessibile con biopsia**: non è necessaria nell'iter diagnostico usuale ma può essere utile effettuarla in pazienti con segni e sintomi atipici come la costipazione o diarrea con feci mucose senza sangue o in caso di grave sanguinamento intestinale, anemia nonostante una dieta di eliminazione [8] oppure se dopo 72-96 ore non c'è risposta clinica alla dieta di eliminazione materna in bambini allattati al seno o dall'inserimento della formula amminoacidica in bambini allattati artificialmente [2]. Quando viene eseguita in pazienti affetti da PA mostra un quadro aspecifico di colite con eritema ed edema della mucosa con erosioni, ulcerazioni e perdita della vascolarizzazione [9,31,56]. Queste alterazioni endoscopiche sono solitamente confinate al colon distale sebbene possano estendersi anche prossimalmente. La biopsia tipicamente rivela un infiltrato eosinofilico, compresi ascessi eosinofilici, nella lamina propria e nella *muscolaris mucosae* e iperplasia linfonodulare [7,29,31,32,57]. Dergent et al. [58] hanno descritto un caso di PA che mostrava anche la presenza di infiltrato granulomatoso, istiociti e cellule giganti multinucleate nella sottomucosa. Sebbene le caratteristiche istopatologiche non siano patognomoniche di PA, Odze et al. [42] suggeriscono che trovare più di 60 eosinofili su 10 campi ad alto ingrandimento siano sufficienti per fare la diagnosi di PA nel 97,4% dei casi.

Le principali caratteristiche degli accertamenti invasivi e non invasivi per la diagnosi di PA sono riportate in Tabella I (modificata da [38,39]).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale deve essere posta con le seguenti condizioni [28,59,60]:

- **ragadi anali**: rappresentano la causa più comune di sanguinamento in bambini di età inferiore all'anno di vita. La diagnosi è clinica, andando a esaminare la mucosa perianale. Il trattamento consiste nell'utilizzo di rammollitori fecali perché spesso si associa a costipazione;
- **invaginazione**: i pazienti con invaginazione intestinale presentano tipicamente episodi di improvviso, crampiforme, grave e progressivo dolore addominale accompagnato da pianto inconsolabile con atteggiamento in flessione delle gambe sull'addome. Le feci si presentano tipicamente a gelatina di ribes. Di solito colpisce bambini tra i 6 e i 26 mesi, è infrequente prima dei 3 mesi di vita;
- **enteriti infettive**: diversi patogeni possono causare sanguinamento gastrointestinale comprendendo i tipici batteri patogeni enterici (ad es. *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia entercocolitica*) e occasionalmente il Rotavirus. Le infezioni devono essere sospettate quando il bambino presenta sanguinamento rettale accompagnato a febbre, dolore addominale, tenesmo, specialmente se vi è storia di contatto con persone che hanno la stessa sintomatologia;
- **diverticolo di Meckel**: si presenta come sanguinamento rettale non doloroso in bambini sani. Solitamente è rara la presentazione prima dei 6 mesi di vita. Si può manifestare anche in rari casi con perforazione, invaginazione sul diverticolo stesso o come voluminoso sanguinamento intestinale indolente;
- **sindrome enterocolitica indotta dalle proteine alimentari (FPIES)**: si può presentare in forma acuta e cronica. La forma acuta è caratterizzata da vomito, diarrea (con o senza sangue), ipoter-

mia, letargia fino a disidratazione e shock ipovolemico. La forma cronica è caratterizzata da diarrea (con o senza sangue), vomito occasionale, perdita di peso con scarso accrescimento. I pazienti con FPIES appaiono più sofferenti rispetto ai pazienti con PA;

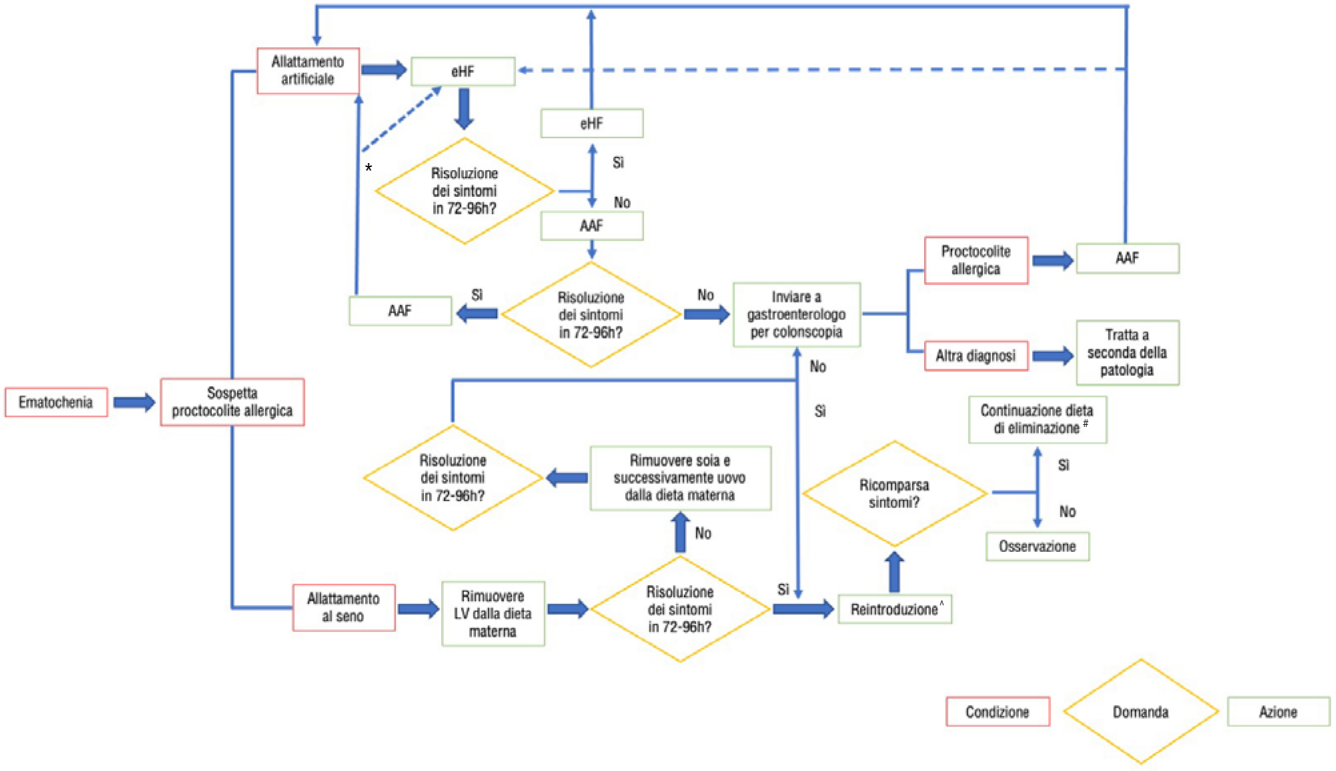
- **enteropatia indotta dalle proteine alimentari (FPE)**: è caratterizzata da malassorbimento, vomito intermittente, scarso accrescimento e, raramente, feci con sangue. La diagnosi è clinica. L'endoscopia con biopsia dell'intestino tenue prossimale conferma l'alterazione dei villi;
- **gastroenterite eosinofilica**: è una condizione cronica immunologica gastrointestinale caratterizzata da infiltrato eosinofilico a livello dello strato mucoso, muscolare o sieroso del tratto gastrointestinale. L'infiammazione può causare vomito, dolore addominale, diarrea, sanguinamento intestinale (ematemesi o ematochezia), anemia, ipoalbuminemia, ascite o scarsa crescita;
- **enterocolite necrotizzante**: colpisce bambini nati prematuri nel 90% dei casi. Si presenta nel 75% dei casi entro il primo mese di vita;
- **malattia infiammatoria cronica intestinale a esordio precoce**: è una rara causa di sanguinamento rettale in età pediatrica caratterizzata da diarrea (con o senza sangue), scarsa crescita e alterazioni perianali (ad es. fistola ano-rettale o ascessi). Può associarsi a malattie autoimmuni (ad es. diabete mellito tipo I, colangite sclerosante, tiroidite, artrite, ecc.). Si manifesta in bambini di età inferiore ai 2 anni di vita;
- **altre cause di sanguinamento rettale:** comprendono es. l'ingestione di sangue materno durante l'allattamento attraverso ragadi del capezzolo, cisti da duplicazione intestinale, malformazioni vascolari e iperplasia linfonodulare.

TRATTAMENTO

Il trattamento consigliato della PA consiste generalmente nella rimozione dalla dieta dell'alimento trigger [13].

L'approccio è diverso a seconda che il bambino sia allattato esclusivamente al seno o sia allattato con latte artificiale [28] (Fig. 1):

- **bambini allattati esclusivamente al seno**: l'allattamento al seno deve essere incoraggiato se la madre ha la volontà di eliminare completamente l'alimento trigger dalla sua dieta. Il latte vaccino



AAF: miscela aminoacidica; eHF: idrolisato estensivo; LV: latte vaccino. # Sotto la supervisione della dietista. ^ A domicilio se *skin prick test* per alimento indice negativo; in ambiente protetto se *skin prick test* positivo. * Da miscela aminoacidica si passa direttamente a latte artificiale, eccetto in casi selezionati dove si può passare a idrolisato estensivo (vedi testo).

FIGURA 1. Proposta di algoritmo di diagnosi e trattamento della proctocolite allergica. *Proposal of an algorithm for the diagnosis and treatment of allergic proctocolitis.*

deve essere eliminato per primo dalla dieta materna così come tutti i latticini e i prodotti da forno contenenti latte. Anche il latte di altri mammiferi deve essere eliminato (ad es. capra, pecora, cammella) a causa della cross-reattività con il latte vaccino. Per bambini con segni e sintomi gravi può essere utile consigliare di utilizzare una miscela aminoacidica piuttosto che il latte materno per 3-5 giorni (tempo necessario affinché l'antigene venga eliminato dal latte materno), mentre la madre può tirarsi il latte per mantenere il riflesso di emissione di latte. Con la completa eliminazione dell'antigene alimentare trigger dalla dieta materna, l'ematochezia si risolve entro 72-96 ore, mentre il sangue occulto fecale impiega molte settimane per scomparire [12,27,39], la sua esecuzione può essere confondente e quindi non indicata [28]. Il segno più tardivo a scomparire è il muco che impiega 30 giorni secondo lo studio di Uncuoglu et al. [30].

La maggior parte dei bambini allattati al seno risponde alla dieta di eliminazione del latte vaccino dalla dieta della madre, solo in pochi casi è necessaria l'eliminazione di altri antigeni alimentari [30,31,36]. Uno studio che si discosta da questi dati è quello di Martin et al. [11] in cui solo il 47% dei pazienti risolve le manifestazioni cliniche con la sola dieta di eliminazione per latte vaccino, il 40% risolve con l'eliminazione di latte e soia e il 13% risolve con la dieta di eliminazione per latte, uovo e soia. In altri studi è necessario eliminare altri alimenti come mais, frutta a guscio e pesce [61]. La diversa frequenza dei trigger alimentari può dipendere dalle differenti abitudini che si trovano nelle aree geografiche dove gli studi sono condotti, così come succede per altre allergie alimentari non-IgE-mediate (ad es. FPIES) [62].

Se i segni e sintomi non si risolvono, il primo step è quello di controllare l'aderenza alla dieta di eliminazione della madre. Se la madre è aderente alla dieta e ha eliminato l'allergene da almeno 2 settimane, ma le manifestazioni cliniche persistono, allora la soia, seguita dall'uovo o da altri alimenti devono essere eliminati dalla dieta della nutrice [63,64]. Alcuni bambini possono continuare a presentare segni e sintomi nonostante l'aderenza materna alla dieta di eliminazione. Per questo gruppo di pazienti l'approccio non è stato definito e dovrebbe essere deciso caso per caso, dopo aver discusso le varie opzioni con i genitori. Le diverse possibilità sono:

1. passare dall'allattamento al seno a un latte estensivamente idrolizzato o a una formula aminoacidica. Questa opzione è da considerare se la madre considera la dieta di eliminazione troppo gravosa o se sta valutando di interrompere l'allattamento per altri motivi personali (ad es. tornare al lavoro);
2. continuare ad allattare nonostante la persistenza delle manifestazioni cliniche. Questa opzione è controversa, ma può essere appropriata per bambini con forme lievi in accordo con i genitori, dato che può essere gravosa da un punto di vista psicologico. A supporto di questa raccomandazione troviamo lo studio di Arvola et al. [8] che ha preso in esame 40 bambini con sanguinamento rettale, il 68% dei quali allattati esclusivamente al seno. Al momento dell'arruolamento i bambini erano randomizzati a ricevere una dieta di eliminazione per latte vaccino (19 pazienti) o a continuare la dieta invariata (21 pazienti) per un mese. Il follow-up è stato effettuato dopo un mese e all'anno di vita. La dieta di eliminazione per latte vaccino non ha mostrato alcun effetto sulla durata e severità del sanguinamento al follow-up. La durata della ematochezia nei due gruppi di pazienti era simile (5,6 giorni per i pazienti a dieta di eliminazione verso 5,5 nei pazienti a dieta libera, p = 0,94) così come il numero di scariche di feci con sangue non è risultato statisticamente diverso nei due gruppi. Solo un paziente che ha continuato la dieta libera ha necessitato la supplementazione di ferro per lo sviluppo di anemia; quindi, anche il rischio di andare incontro ad anemia si è rivelato molto basso. Un altro lavoro prospettico di popolazione [7] ha dimostrato come il livello di emoglobina misurato a un anno di vita in bambini che hanno continuato la dieta di eliminazione per latte vaccino rispetto a coloro che hanno introdotto più precocemente il latte nella dieta non differisce nei due gruppi di bambini (12,26 mg/dl nel gruppo che effettua dieta di eliminazione *vs* 12,25 mg/dl nel gruppo non a dieta di eliminazione, p = 0,98).

- **bambini allattati con latte artificiale o allattamento misto**: il latte di formula dovrebbe essere sostituito con una formula estensivamente idrolizzata. Utilizzare formule a base di soia non è generalmente raccomandato perché una percentuale significativa di pazienti (15%) che non tollerano il latte vaccino non tollerano neanche la soia [65]. Studi più datati riportano una percentuale maggiore, fino al 40% [31,37,66]. Circa il 5-10% dei pazienti [27,37] non risponde alla formula estensivamente idrolizzata pertanto deve passare alla formula amminoacidica. Limitate evidenze suggeriscono che la supplementazione con probiotici (ad es. LGG) possa promuovere l'acquisizione di tolleranza [23,67]. In caso di mancato miglioramento dei segni e sintomi o diagnosi non sicura, è consigliabile inviare il paziente allo specialista gastroenterologo. Anche in questo caso, un'altra possibilità può essere quella di continuare con latte artificiale o allattamento misto.

Un riassunto di un possibile approccio dietetico nella terapia della PA è mostrato in Tabella II (modificata da [38]).

Nel 2018 un algoritmo per il trattamento della PA, basato sulla durata della ematochezia, è stato proposto da Miceli Sopo et al. [40]. In caso di durata inferiore o uguale a un mese, gli autori suggeriscono di aspettare la risoluzione spontanea senza apportare modifiche nella dieta; nel caso in cui l'ematochezia superi il mese, gli autori suggeriscono la dieta di eliminazione e, se le manifestazioni cliniche scompaiono il TPO. Se dopo quest'ultimo le manifestazioni cliniche ricompaiono viene suggerito di tornare a dieta di eliminazione per 3 mesi. Questo approccio è suggerito in considerazione del fatto che in uno studio [7] solo il 21,5% dei bambini ha segni e sintomi alla reintroduzione che viene fatta dopo circa 3 mesi. Inoltre, viene anche proposto di effettuare il TPO a domicilio se le IgE specifiche per l'alimento trigger sono negative, in linea con quanto già espresso da Nowak et al. [27].

Nel 2020 Mennini et al. [2] hanno proposto un algoritmo diagnostico secondo il quale se il paziente con PA presenta manifestazioni cliniche di durata maggiore alle 4 settimane, in accordo con Miceli Sopo et al. [40] è consigliabile la dieta di eliminazione materna per latte vaccino nei pazienti allattati al seno oppure formula estensivamente idro-

TABELLA II. Trattamento dietetico nella proctocolite allergica. *Dietary treatment in allergic proctocolitis.*

Latte vaccino	Nel bambino allattato al seno:
	1ª scelta: dieta di eliminazione materna
	2ª scelta: eHF
	3ª scelta: AAF
	Nel bambino allattato con formula:
	1ª scelta: eHF
	2ª scelta: AAF se fallisce la eHF
Soia	Dieta di eliminazione in caso di mancata risposta clinica alla sola dieta di eliminazione con latte vaccino
Uova	Dieta di eliminazione in caso di mancata risposta clinica alla dieta di eliminazione con latte vaccino e soia

AAF: formula aminoacidica; eHF: formula estensivamente idrolizzata.

lizzata per gli allattati con formula. Se l'intervento dietetico è efficace e le manifestazioni cliniche scompaiono in 72-96 ore, gli autori consigliano di effettuare il TPO. Se le stesse ricompaiono viene suggerito di tornare alla dieta di eliminazione per 3 mesi prima di effettuare nuovamente il TPO. Se invece le manifestazioni cliniche persistono e il bambino è allattato al seno, viene suggerito di escludere anche soia e uova; altrimenti se il bambino è allattato con formula idrolizzata estensiva di passare a miscela amminoacidica. Sia nel caso in cui la dieta di eliminazione per latte, soia e uova, sia in quello che la dieta con miscela amminoacidica non siano efficaci, viene consigliato di effettuare una colonscopia per escludere altre diagnosi. Gli autori non specificano la sede dove deve essere effettuato il TPO né se sia necessario dimostrare la negatività dei test allergologici specifici.
Nella Figura 1 è riportato un possibile algoritmo di diagnosi e trattamento della PA.

Reintroduzione

La reintroduzione dell'alimento trigger deve essere effettuata in tempistiche, *setting* e modalità che tratteremo di seguito, considerando anche quale approccio utilizzare in caso di recidiva [28] (Fig. 1):

- **tempistica**: per i bambini che rispondono clinicamente alla dieta di eliminazione con latte vaccino o altri antigeni alimentari, le linee guida suggeriscono la reintroduzione dell'alimento sospetto a scopo di conferma diagnostica. Vari studi però indicano che l'approccio tradizionale empirico dei pediatri è quello di inserire l'alimento trigger direttamente intorno all'anno di vita [28,32]. In alcune situazioni, qualche paziente inizia a reintrodurre limitate quantità di alimento trigger prima dell'anno di vita e occasionalmente prima del 6° mese di vita [31], in particolare se l'alimento è inavvertitamente introdotto nella dieta senza ricomparsa della sintomatologia;
- **durata della dieta di eliminazione**: è pratica comune continuare con la dieta di eliminazione, anche nei bambini allattati al seno, fino all'anno di vita [8,31,68]. Nello studio di Kaya et al. [32], su 60 pazienti con PA diagnosticati con TPO con latte vaccino, solo il 53% raggiunge la tolleranza a 1,25 anni, il 25% la raggiunge a 2 anni, il 5% a 3 anni e l'1,7% a 4 anni. Nowak [27] sottolinea che la PA è una patologia benigna con una eccellente prognosi. Inoltre, suggerisce di non introdurre l'alimento trigger entro i 6 mesi di vita per la possibile recidiva di sanguinamento. Inoltre, afferma che generalmente i bambini con PA acquisiscono la tolleranza tra 1 e 3 anni di vita e che la maggior parte tollera l'alimento entro l'anno di vita; dall'altro lato, Arvola et al. [9], usando le manifestazioni cliniche per guidare l'approccio terapeutico, hanno dimostrato che la dieta di eliminazione è efficace solo per un sotto gruppo di pazienti i cui segni e sintomi ricorrono al momento della reintroduzione del latte vaccino. Elizur et al. [7] hanno dimostrato una bassa percentuale di recidiva delle manifestazioni cliniche con la reintroduzione precoce (a 5-6 mesi) del latte vaccino e suggeriscono che il TPO deve essere effettuato poco dopo la risoluzione delle stesse per evitare la possibilità di avere falsi positivi e quindi il rischio di una sovra diagnosi di PA e di diete di eliminazione prolungate e non necessarie. In base a questi dati, Miceli Sopo et al. [40] propongono solo 3 mesi di dieta di eliminazione per latte e successiva reintroduzione nella dieta così come confermato successivamente da Mennini et al. [2]. In conclusione, i tempi per la reintroduzione dell'alimento *offending* non sono codificati unanimemente e variano notevolmente nei vari studi. Di solito viene utilizzato come riferimento l'anno di età, ma alcuni autori [2,40] in base al solo studio di Elizur et al. [6] consigliano di riprovare dopo 3 mesi di dieta. Anche nello studio di Martin et al. [10] la tolleranza si instaura dopo 50 giorni mediamente; a ogni modo, nello studio precedente la diagnosi di PA è sovrastimata perché considera anche il solo sangue occulto come sintomatologia sufficiente per la diagnosi di PA. In generale tempi più lunghi nella reintroduzione potrebbero essere riservati ai casi più gravi o associati ad allergia alimentare IgE mediata, in cui è stato dimostrato che la tolleranza si instaura più tardivamente [35,36];
- ***setting***: per i bambini che hanno presentato segni e sintomi tipici come ematochezia e che sono stati trattati con successo con la for-

mula estensivamente idrolizzata o aminoacidica, la reintroduzione del latte vaccino può avvenire in ambiente protetto o a domicilio;

- **modalità di introduzione in ambiente protetto**: sono stati utilizzati diversi schemi [7,32]. Nel lavoro di Elizur et al. [7] la dose viene incrementata partendo da 1 ml di latte diluito 1:10 (2,7 mg di proteine di latte vaccino) fino a 120 ml di latte puro (3,24 g di proteine di latte vaccino). Il TPO viene interrotto in caso di comparsa di segni sintomi cutanei, gastrointestinali o sistemici. In caso di TPO negativo il paziente è osservato per 3 ore e dimesso. Lo stesso viene contattato 2 settimane dopo per indagare sulle sue abitudini alimentari. Nel lavoro di Kaya et al. [32] viene incrementata la dose ogni 15 minuti partendo da 0,1, 1,0, 3,0, 10, 30, 50 e 100 ml di latte vaccino. Se il TPO è negativo il paziente continua ad assumere l'alimento a domicilio e l'allergologo contatta il paziente per verificare l'eventuale comparsa di segni e sintomi tardivi e per indagare sulle sue abitudini alimentari;
- **modalità di introduzione a domicilio**: questa varia a seconda che il bambino sia allattato al seno o allattato con formula. Sia nel lavoro di Nowak-Węgrzyn et al. [26] che in quello di Miceli Sopo et al. [40] viene suggerito, prima di procedere al TPO a domicilio, di confermare la negatività di IgE specifiche per il latte vaccino:
  - **per i bambini allattati al seno**: la madre inserisce 30 ml di latte vaccino (o una dose equivalente per i latticini) nella dieta e aumenta di 30 ml ogni giorno fino a liberalizzare completamente la dieta per latte vaccino [2,27,40];
  - **per i bambini allattati con formula o che non sono più allattati al seno**: vengono aggiunti 30 ml di latte vaccino al quantitativo di latte in formula che attualmente il bambino sta assumendo e si procede ad aumentare di 30 ml ogni 2-3 giorni fino alla dose desiderata [28]. Questa modalità di introduzione graduale viene portata avanti fino a quando non è raggiunta una dose di latte vaccino appropriata per età. Il bambino viene osservato clinicamente per monitorare l'eventuale ricomparsa di ematochezia, diarrea, irritabilità o altre manifestazioni cliniche. L'eventuale recidiva delle manifestazioni cliniche avviene generalmente entro 1-2 settimane dall'inserimento dell'allergene. La reintroduzione del latte vaccino è di solito tollerata. Se dovesse fallire, un'opzione potrebbe essere quella di introdurre i prodotti da forno contenenti latte nella dieta del bambino prima di procedere all'inserimento del latte vaccino puro [28];
- **recidiva**: se l'ematochezia si ripresenta durante l'introduzione dell'alimento trigger, la dieta di eliminazione deve essere ripresa per ulteriori 3 mesi dopo i quali un nuovo tentativo di introduzione dell'alimento trigger può essere effettuato [2,7].

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DELLA PA

Per l'ottimale gestione del paziente affetto da PA è indispensabile un approccio multidisciplinare che vede il coinvolgimento di più specialisti quali il pediatra di famiglia, l'allergologo, il gastroenterologo e il dietista [38]. Secondo la nostra opinione la gestione del paziente con sospetta PA può essere inizialmente ad appannaggio del pediatra di famiglia che, nel caso di allattamento al seno, può consigliare alla madre di escludere dalla sua dieta il latte vaccino e, nel caso di allattamento artificialmente, può consigliare di passare all'idrolisato estensivo o alla miscela aminoacidica e inviare il paziente all'allergologo. In alcuni casi (lievi) l'opzione di non fare alcuna dieta può essere presa in considerazione in accordo con i genitori.

L'allergologo effettua test allergologici per l'alimento escluso dalla dieta prima della sua reintroduzione per decidere il *setting* giusto di reintroduzione (a domicilio se test allergologici negativi o in ambiente protetto se test allergologici positivi) e per decidere il *timing* visto che la positività dei prick test pone il paziente a rischio di una più tardiva acquisizione di tolleranza. L'allergologo, inoltre, conferma la diagnosi con TPO, valuta l'esclusione di altri allergeni oltre al latte vaccino e l'indicazione all'idrolisato estensivo o alla miscela aminoacidica.

L'allergologo invia al gastroenterologo i casi clinici complessi, cioè quei bambini che non rispondono alla dieta di eliminazione per più allergeni o a miscela aminoacidica, per valutare la necessità di effettuare ulteriori approfondimenti, come un esame endoscopico.

Il dietista avrà un ruolo importante per guidare la dieta materna in caso di dieta di eliminazione per uno o più alimenti indicati, per assicurare il corretto apporto di calorie, calcio e di nutrienti nella dieta [28] (Tab. III).

Uno psicologo può essere coinvolto come supporto alle madri in caso di ansia soprattutto se sono necessarie diete per alimenti multipli.

COINVOLGIMENTO DEI GENITORI

È necessario coinvolgere i genitori nella gestione del bambino con PA, illustrando loro i vantaggi e gli svantaggi di ogni singola scelta (Tab. IV).

È importante considerare che lo stato di ansia delle madri di bambini con PA è molto alto come dimostrato dallo studio di Sancakli et al. [69] in cui lo score delle mamme di pazienti con PA è più alto (in particolare se devono seguire diete di eliminazione per molteplici alimenti) rispetto a quello di mamme di pazienti sani.

PROGNOSI

La prognosi della PA è buona visto che la maggior parte dei bambini è capace di tollerare il latte vaccino entro l'anno di vita [10,31,63,70]. Secondo lo studio prospettico osservazionale di Martin et al. [11], l'esordio e la diagnosi della PA è intorno al mese di età e la tolleranza si instaura mediamente dopo 50 giorni di dieta di eliminazione. La prognosi è buona anche nei casi in cui non viene seguita alcuna dieta (15%).

Nonostante questo, è stato dimostrato che circa un 30-40% dei pazienti acquisisce la tolleranza verso l'alimento trigger di PA dopo l'anno di vita [27,32-34] e che un altro 5% sviluppa la tolleranza dopo i 3 anni di vita [33]. Senocak et al. [10] hanno dimostrato che i pazienti che acquisivano più tardivamente la tolleranza (> 1 anno di vita) erano quei pazien-

TABELLA III. Figure sanitarie interessate alla gestione del bambino con PA. *Healthcare professionals interested in the management of children with AP.*

Pediatra di famiglia	Gestisce la dieta di eliminazione nei casi lievi
	Invia allo specialista allergologo
Allergologo	Esegue test allergologici per decidere *setting* di reintroduzione e per valutare la prognosi
	Verifica la diagnosi con TPO
	Valuta la prescrizione di eHF o AAF
Gastroenterologo	Gestisce casi clinici complessi
	Esegue esame endoscopico se necessario
Dietista	Supporta pazienti con diete prolungate e/o per molteplici alimenti
Psicologo	Eventuale supporto alle madri in caso di ansia soprattutto se sono necessarie diete di esclusione per alimenti multipli

AAF: formula aminoacidica; eHF: formula estensivamente idrolizzata; TPO: test di provocazione orale.

TABELLA IV. Vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni terapeutiche nella gestione dei pazienti affetti da PA. *Advantages and disadvantages of different therapeutic options in the management of patients with AP.*

Opzione terapeutica	Vantaggi	Svantaggi
Dieta empirica	Semplice ed efficace	Rischio di sovra diagnosi
	Può essere gestita dal pediatra di famiglia	Mancata diagnosi di certezza
		Spesso più lunga del necessario
Dieta di eliminazione dopo TPO diagnostico	Esclude i falsi positivi	Recidiva di sanguinamento dopo periodo di benessere
	Diagnosi di certezza	
"Vigile attesa" (non dieta)	Evita la dieta di eliminazione	Ansia genitoriale
	Economica (evita eventuali eHF o AAF)	Solo il 20% dei pazienti supera l'ematochezia senza dieta di eliminazione
		Possibile insorgenza di anemia a lungo termine

AAF: formula aminoacidica; eHF: formula estensivamente idrolizzata; TPO: test di provocazione orale.

ti che presentavano diarrea, in associazione a ematochezia, come manifestazione clinica e che erano stati messi a dieta con miscela aminoacidica.

Buyuktiryaki et al. [35] hanno dimostrato che l'utilizzo di antibiotici nei primi sei mesi di vita, la presenza di coliche, di PA per molteplici alimenti e la sensibilizzazione allergica ad alimenti sono fattori di rischio per sviluppare una tolleranza più tardiva.

È stato dimostrato, in diversi studi, che solo il 20% dei bambini allattati al seno con PA ha una risoluzione spontanea delle manifestazioni cliniche senza modifiche nella dieta materna [27,33,43], quindi questo dato non è in linea con la proposta di aspettare un mese prima dell'avvio della dieta di esclusione, nella prospettiva di una risoluzione spontanea della sintomatologia.

Uno studio prospettico osservazionale su una corte di bambini sani ha dimostrato che i bambini con PA presentano un rischio doppio di sviluppare un'allergia alimentare IgE mediata rispetto ai bambini senza PA e che il latte è l'alimento che si associa maggiormente allo sviluppo di allergia IgE mediata [71]. Quale sia l'esatto tasso di conversione da PA ad allergia IgE mediata verso lo stesso alimento trigger non è ben conosciuto. Uno studio [36] ha mostrato che 3,6% dei pazienti con PA sviluppavano un'allergia IgE mediata verso lo stesso alimento trigger in corso di follow-up e che questi pazienti raggiungevano in maniera statisticamente significativa una acquisizione di tolleranza verso il latte più tardivamente rispetto ai pazienti che non avevano presentato una conversione IgE mediata (19 mesi verso 11 mesi, $p < 0,001$). Lo stesso studio non ha trovato fattori di rischio predittivi di conversione ad allergia IgE-mediata.

Altri autori hanno mostrato come il rischio di sviluppare disordini funzionali gastrointestinali all'età di 4 anni era del 4,39% (intervallo di confidenza 95% 1,03-18,68) ed era più frequente in pazienti che

avevano manifestazioni cliniche più gravi di PA con ematochezia di maggior durata e più giovane età alla comparsa dei segni e sintomi [72]. Esiste solo uno lavoro [73] che ha valutato l'evoluzione in malattia infiammatoria cronica intestinale dei pazienti con PA e che ha dimostrato come a distanza di 5-10 anni nessuno dei 13 pazienti arruolati aveva sviluppato malattie infiammatorie croniche intestinali. Mancano a oggi studi più numerosi e con follow-up più lungo che valutino questo specifico aspetto.

CONCLUSIONI

La PA è una condizione benigna che generalmente colpisce i bambini nei primi mesi di vita soprattutto se allattati esclusivamente al seno. Il latte vaccino è l'alimento trigger maggiormente implicato nella patogenesi di questa condizione. La diagnosi è clinica e il trattamento consiste nella dieta di eliminazione dell'alimento trigger per un periodo opportuno. La gestione deve coinvolgere il pediatra di famiglia, lo specialista allergologo, gastroenterologo, il dietista e talvolta lo psicologo. Infine, i genitori devono essere attivamente coinvolti nella valutazione delle singole opzioni. La maggioranza dei bambini tollera l'alimento trigger nel primo anno di vita. Esiste un crescente bisogno di caratterizzare meglio questa condizione dal punto di vista fisiopatologico per identificare potenziali biomarcatori in grado di aiutare il clinico a porre la diagnosi e capaci di predire l'età di acquisizione della tolleranza per evitare diete di eliminazione inutili e prolungate.

Bibliografia

1 Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14:1-9. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0285-2

2 Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. World Allergy Organ J 2020;13:100471. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100471

3 Rubin M. Allergic intestinal bleeding in the newborn. Am J Med Sci 1940;200:385. https://doi.org/10.1097/00000441-194009000-00014

4 Gryboski JD, Burkle F, Hillman R. Milk induced colitis in an infant. Pediatrics 1966;38:299-302.

5 Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. Pediatrics 1967;40:354-362.

6 Commissione Allergie Alimentari della SIAIP e dell'Area Malattie Correlate agli Alimenti della SIGENP, a cura di. Consensus Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) - Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP). La diagnosi delle allergie alimentari non-IgE-mediate e delle forme miste a espressione gastrointestinale nei primi anni di vita. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(2 Suppl 1):1-28.

7 Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:765-769. https://doi.org/10.1111/pai.12009

8 Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:16-22. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000161039.96200.f1

9 Arvola T, Ruuska T, Keränen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. Pediatrics 2006;117:e760-e768. https://doi.org/10.1542/peds.2005-1069

10 Senocak N, Ertugrul A, Ozmen S, et al. Clinical features and clinical course of food protein-induced allergic proctocolitis: 10-year experience of a Tertiary Medical Center. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:1608-1613.

11 Martin VM, Virkud Y V, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1692-1699.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.029

12 Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:6-17. https://doi.org/10.1111/pai.12659

13 Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2020;75:14-32. https://doi.org/10.1111/all.13947

14 Tsabouri S, Nicolaou N, Douros K, et al. Food protein induced proctocolitis: a benign condition with an obscure immunologic mechanism. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2017;17:32-37. https://doi.org/10.2174/1871530316666170331165356

15 Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol 2005;115:3-12. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.008

16 Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, et al. Reduced transforming growth factor-β1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. Eur J Immunol 2003;33:2307-2315. https://doi.org/10.1002/eji.200323308

17 van Wijk F, Nierkens S, de Jong W, et al. The CD28/CTLA-4-B7 signaling pathway is involved in both allergic sensitization and tolerance induction to orally administered peanut proteins. J Immunol 2007;178:6894-6900. https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.6894

18 Beyer K, Castro R, Birnbaum A, et al. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. J Allergy Clin Immunol 2002;109:707-713. https://doi.org/10.1067/mai.2002.122503

19 Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, et al. Food Protein-Induced Non-Immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? Int Arch Allergy Immunol 2015;168:61-68. https://doi.org/10.1159/000441471

20 Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, et al. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;286:G367-G776. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00173.2003

21 Morita H, Nomura I, Orihara K, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to TH2. J Allergy Clin Immunol 2013;131:590-592.e6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.005

22 Kumagai H, Maisawa S, Tanaka M, et al. Intestinal microbiota and secretory immunoglobulin A in feces of exclusively breast-fed infants with blood-streaked stools. Microbiol Immunol 2012;56:657-663. https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2012.00487.x

23 Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M et al. Lactobacillus GG improves

recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. J Pediatr 2010;156:397-401. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.012

24 Liu S-X, Li Y-H, Dai W-K, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. World J Gastroenterol 2017;23:8570-8581. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8570

25 Boné J, Claver Á, Guallar I et al. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. Allergol Immunopathol (Madr) 2009;37:36-42. https://doi.org/10.1016/s0301-0546(09)70250-2

26 Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Blanco-Pérez F, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food protein-induced allergic disorders. clinical perspectives and analytical approaches. Foods 2021;10:2662. https://doi.org/10.3390/foods10112662

27 Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015;36:172-184. https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3811

28 Liacouras CA. Food protein-induced allergic proctocolitis of intancy-uptodate. https://www.uptodate.com/contents/food-protein-induced-allergic-proctocolitis-of-infancy (Accessed on: 27 Feb 2023).

29 Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, et al. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. Am J Gastroenterol 2008;103:2605-2612. https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3811

30 Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, et al. A prospective assessment of clinical characteristics and responses to dietary elimination in food protein-induced allergic proctocolitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:206-214.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.048

31 Lake AM. Food-Induced Eosinophilic Proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:S58-S60. https://doi.org/10.1097/00005176-200001001-00009

32 Kaya A, Toyran M, Civelek E, et al. Characteristics and prognosis of allergic proctocolitis in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:69-73. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000767

33 Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, et al. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. Allergol Immunopathol (Madr) 2017;45:212-219. https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.10.005

34 Koksal BT, Barıs Z, Ozcay F, et al. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. Allergol Immunopathol (Madr) 2018;46:3-8. https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.02.006

35 Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Erdem SB, et al. Risk factors influencing tolerance and clinical features of food protein-induced allergic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:574-579. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002629

36 Cetinkaya PG, Kahveci M, Karaatmaca B, et al. Predictors for late tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2020;41:E11-E18. https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190017

37 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000;106:346-349.

38 Labrosse R, Graham F, Caubet J-C. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. Nutrients 2020;12:2086. https://doi.org/10.3390/nu12072086

39 Connors L, Keefe AO, Rosenfield L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14(Suppl 2):56. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0285-2

40 Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, et al. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:215-218. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0285-2

41 Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy 2013;3:23. https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-23

42 Odze RD, Bines J, Leichtner AM, et al. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. Hum Pathol 1993;24:668-674. https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90248-f

43 Lozinsky AC, de Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. J Pediatr (Rio J) 2014;90:16-21. https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.024

44 Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1114-1124. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.025

45 Chang J, Wu T, Wang K, et al. Colon mucosal pathology in infants under three months of age with diarrhea disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:387-390. https://doi.org/10.1097/00005176-200209000-00031

46 Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, et al. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. J Leukoc Biol 2001;70:130-134.

47 Beşer OF, Sancak S, Erkan T, et al. Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy? Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:33-38. https://doi.org/10.4168/aair.2014.6.1.33

48 Lee YM, Min C-Y, Choi YJ, et al. Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants < 7months old. Early Hum Dev 2017;108:45-48. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.014

49 Savino F, Castagno E, Viola S. Fecal calprotectin in infants with presumptive allergic colitis. J. Pediatr 2010;157:174; author reply 174-5. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.010

50 Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, et al. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. Ann Clin Biochem 2010;47:259-263. https://doi.org/10.1258/acb.2009.009061

51 Björkström MV, Hall L, Söderlund S, et al. Intestinal flora in very low-birth weight infants. Acta Paediatr 2009;98:1762-1767. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01471.x

52 Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, et al. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:468-472. https://doi.org/10.1097/00005176-200310000-00013

53 Campeotto F, Kalach N, Lapillonne A, et al. Time course of faecal calprotectin in preterm newborns during the first month of life. Acta Paediatr 2007;96:1531-1533. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00457.x

54 Mennini M, Fierro V, Di Nardo G, et al. Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2020;20:323-328. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000644

55 Epifanio M, Spolidoro JV, Missima NG, et al. Cow's milk allergy: color doppler ultrasound findings in infants with hematochezia. J Pediatr (Rio J) 2013;89:554-558. https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.03.021

56 Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, et al. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc 1990;3:5-10.

57 Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, et al. [Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants]. Arch Pediatr 2003;10:772-775. https://doi.org/10.1016/s0929-693x(03)00299-9

58 Dargent J-L, Souayah H, Hainaut M. Granulomatous variant of allergic proctocolitis. Histopathology 2009;55:758-760. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03453.x

59 Quitadamo P, Isoldi S, Mallardo S, et al. Rectal bleeding in infants: diagnostic work-up and management. Curr Pediatr Rev 2023;19. https://doi.org/10.2174/1573396319666230210111048

60 Patel N. Lower gastrointestinal bleeding in children. https://www.uptodate.com/contents/lower-gastrointestinal-bleeding-in-children-causes-and-diagnostic-approach (Accessed o: 28 april 2023).

61 Ahmadipour S, Najafi M, Motamed F, et al. Feeding-based treatment of allergic proctocolitis and associated clinical outcomes. Clin Nutr ESPEN 2020;40:237-241. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.013

62 Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111-1126.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966

63 Lake AM, Whitington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. J Pediatr 1982;101:906-910. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80008-5

64 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters; Bernstein D, Blessing-Moore J, Khan D, et al.; Practice Parameter Workgroup; Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-25.e43. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013

65 Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. Nutrients 2017;9. https://doi.org/10.3390/nu9070731

66 Lucarelli S, Di Nardo G, Lastrucci G, et al. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation. BMC Gastroenterol 2011;11:82. https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-82

67 Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pediatr 2019;178:1139-1149. https://doi.org/10.1007/s00431-019-03397-6

68 Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, et al. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. Eur J Pediatr 1996;155:464-467. https://doi.org/10.1007/BF01955182

69 Sancakli O, Akın Aslan A. Effects of elimination diets and clinical findings on mothers' anxiety in infants with food allergy with non-life-threatening reactions. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2022;54:108-116. https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.237

70 Lazare FB, Brand DA, Marciano TA, et al. Rapid resolution of milk protein intolerance in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:215-217. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000372

71 Martin VM, Virkud YV, Phadke NA, et al. Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. Pediatrics 2020;146:8-10. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0202

72 Di Nardo G, Cremon C, Frediani S, et al. Allergic proctocolitis is a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr 2018;195:128-133.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.073

73 Hill SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. Arch Dis Child 1990;65:132-133. https://doi.org/10.1136/adc.65.1.132