



## Il management dell'enterocolite allergica

a cura della Commissione  
Allergia Alimentare  
della SIAIP

Giovanna Monti<sup>1</sup>  
Maria Carmen Verga<sup>2</sup>  
Giovanni Simeone<sup>3</sup>  
Enza D'Auria<sup>4</sup>  
Loredana Chini<sup>5</sup>  
Giovanni Traina<sup>6</sup>  
Pasquale Comberiat<sup>7</sup>  
Piercarlo Poli<sup>4</sup>  
Iride Dello Iacono<sup>8</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup> Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; <sup>3</sup> Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne; <sup>4</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; <sup>5</sup> UOSD Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica, Sez. allergologia-immunologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; <sup>6</sup> UOC di Pediatria e Neonatologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); <sup>7</sup> Clinica Pediatrica, Università di Verona; <sup>8</sup> UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Parole chiave:

**allergia alimentare, food protein-induced enterocolitis syndrome, management, tolleranza**

### Corrispondenza

Iride Dello Iacono  
UOS Pediatria, Ospedale  
Fatebenefratelli, Benevento;  
E-mail: iridedello@hotmail.com

### Abstract

La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri severi, che esordisce per lo più nel primo anno di vita, se pure siano stati segnalati casi ad esordio più tardivo. Questo è nella maggior parte dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento, oppure può essere subdolo e graduale e caratterizzare la forma cronica di malattia. È importante che i pediatri conoscano tale patologia, per includerla nella rosa dei sospetti diagnostici e non tardare nel corretto inquadramento del paziente. La gestione nel breve e nel lungo periodo di questi pazienti pone inoltre tutta una serie di problematiche decisionali, la cui risoluzione si basa su una approfondita conoscenza della patologia.

### Abbreviazioni

FPIES: food protein-induced enterocolitis syndrome; APLV: allergia alle proteine del latte vaccino; TPO: test di provocazione orale; GE: gastroenterite acuta; DS: dose-soglia; PS: pronto soccorso; CS: corticosteroidi; LF: latte formulato; eHFc: idrolisati estensivi di caseina; AAFs: formule di aminoacidi; RHF: idrolisati estensivi di riso

### 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 e la cui diagnosi 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 non, tipiche di questa fascia di età<sup>1,2</sup>.

La reale prevalenza della malattia è sconosciuta. L'unico studio di popolazione riguarda un gruppo di circa 13mila neonati israeliani seguiti dalla nascita ai 2 anni di vita, per i quali viene riportata una prevalenza di FPIES da allergia al latte vaccino (LV) nello 0,34% dei casi<sup>3</sup>. Sono altresì stati pubblicati dati preliminari relativi all'incidenza di FPIES per l'anno 2012 (1/10 mila) in bambini australiani di età inferiore ai 2 anni, ricavati dal registro nazionale per le malattie rare<sup>4</sup>. Gli stessi autori ritengono tuttavia che tale dato non rappresenti la reale incidenza della malattia, i cui nuovi casi/anno sono in costante aumento in tutte le casistiche pubblicate.

L'esordio è nel 75% dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-4 ore dall'assunzione dell'alimento trigger<sup>1,2,5</sup>. Nelle forme più severe i sintomi dominanti sono rappresentati dai vomiti ripetuti e profusi, cui possono associarsi pallore cutaneo intenso e persistente (14-66% dei casi), ipotonia e letargia (40-88%, se pure in uno studio più recente condotto su 462 casi di FPIES da lieve a severa esse siano state osservate soltanto nel 5% dei pazienti)<sup>6</sup>, talora accompagnati da ipotermia (segnalata in un'unica casistica australiana nel 24% dei casi)<sup>7</sup>, ipotensione (15-77%) e shock (5-15%)<sup>1,8-10</sup>.

**Tabella I.** Alimenti più frequentemente causa di FPIES nelle principali casistiche pubblicate in letteratura.

	Ruffner <sup>5</sup> n° casi 462 USA	Caubet JC <sup>9</sup> n° casi 160 USA	Ludman <sup>4</sup> n° casi 54 UK	Mehr <sup>6</sup> n° casi 35 Australia	Sopo <sup>10</sup> n° casi 66 Italia
Latte Vaccino	67%	44%	46%	20%	67%
Soia	41%	41%	11%	34%	4%
Pesce	1%	10%	15%	3%	12%
Riso	19%	22%	4%	40%	4%
Avena	16%	16%	6%	6%	N/A
Mais	8%	0.6%	2%	N/A	1%
Grano	10%	1%	11%	N/S	N/A
Pollame	8.6%	4%	7%	3%	3%
Uova	11%	3%	13%	N/A	6%
Banana	3.5%	N/A	6%	3%	N/A
Patate dolci	4.1%	3%	2%	6%	N/A

N/A: non riportato.

Possono essere presenti inoltre una leucocitosi neutrofila, una piastrinosi e un'acidosi con metaemoglobinemia transitoria. La diarrea è incostante (24-54% delle reazioni) e ad esordio più tardivo (5-8 ore in media) <sup>1 2</sup>.

La forma acuta può comparire alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento trigger <sup>7</sup>, oppure qualora l'alimento venga reintrodotta dopo un periodo di sospensione o ancora qualora l'assunzione dell'alimento non avvenga quotidianamente <sup>1 2</sup>.

Qualora invece l'assunzione sia regolare e quotidiana, 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 <sup>11</sup>. Si assiste in questi casi alla comparsa di vomito intermittente, di eventuale diarrea acquosa e/o mucosa o muco-ematica persistente, di scarso accrescimento ponderale con sindrome da malassorbimento di vario grado e alla progressione nei casi più severi verso uno stato di letargia e di disidratazione. Qualora si sospetti una forma allergica e l'alimento venga eliminato, alla sua reintroduzione comparirà sempre una sintomatologia acuta (acute on-chronic FPIES) <sup>7 8 12</sup>.

Gli alimenti ad 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), i pesci (in Italia e in Spagna), l'uovo, il pollame e i legumi <sup>7 12-15</sup> (Tab. I).

La diagnosi è clinica e si basa su criteri proposti inizialmente da Powell <sup>16</sup> e parzialmente integrati e modificati nel tempo da altri autori <sup>17 18</sup>. 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 <sup>1 2</sup>. Tale positività sembra essere un fattore prognostico negativo in merito all'acquisizione di tolleranza, oltre che un indicatore di rischio potenziale di uno shift della FPIES verso una forma "classica" IgE-mediata <sup>1 2</sup>.

Il gold-standard diagnostico è rappresentato dal test di provocazione orale (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 che si verificano in un periodo di sei mesi <sup>19 20</sup>.

Una volta diagnosticata, questa forma presenta poi una serie di problematiche legate alla sua gestione,

nel medio e nel lungo periodo. Non esistono a questo proposito vere e proprie linee-guida, ma soltanto raccomandazioni nate dall'esperienza di alcuni autori<sup>1 2 21</sup> e su alcuni aspetti il pediatra allergologo che si trova a gestire il paziente può essere messo in difficoltà. Verranno di seguito discussi alcuni di questi aspetti, riportando le indicazioni della letteratura e le eventuali prospettive future ancora oggetto di ricerca ed approfondimento.

### **Prevenzione delle assunzioni accidentali e trattamento delle reazioni ad esse conseguenti: il caso di Alice e di Francesco**

Alice è una bambina affetta da FPIES da LV, che non ha ancora superato all'età di cinque anni. La diagnosi è stata posta all'età di 6 mesi, dopo una serie di episodi acuti (6 pre-diagnosi) interpretati sempre come gastroenterite acuta (GE) infettiva. Il latte è stato rivalutato per la prima volta all'età di 2 anni, con comparsa al TPO di vomiti ripetuti, pallore, profonda letargia e ipotensione ingravescente, tanto da necessitare di terapia con adrenalina IM oltre all'infusione di liquidi e alla terapia con steroide EV. La dose-soglia (DS) di latte raggiunta prima della comparsa dei sintomi al TPO è stata di 0.08g/kg di proteina, pari a 30 ml di LV. I test allergologici (SPT e dosaggio delle IgE specifiche per latte, alfa-lattalbumina, beta-lattoglobulina e caseina), negativi alla diagnosi, si sono mantenuti negativi anche al momento del TPO.

Da allora Alice ha presentato tre episodi acuti, rispettivamente all'età di 34 mesi, 4 anni e 5 anni, sempre legati ad assunzione accidentale di PLV (caseinato contenuto nel prosciutto cotto, cucchiaino sporco di gelato, pezzetto di cioccolato al latte). I sintomi sono stati relativamente importanti (vomiti, pallore, ipostenia, letargia) in due occasioni e sono regrediti dopo circa 2 ore dalla terapia steroidea per os e reidratante orale, che i genitori hanno instaurato seguendo l'action plan in loro possesso (Appendice 1). Un episodio è stato più severo, per cui i genitori dopo aver somministrato lo steroide per os hanno condotto Alice in Pronto Soccorso (PS), ove sono state rilevate ipotensione e ipotermia, trattate con la sola infusione di liquidi EV e regredite dopo circa 2 ore dall'arrivo in PS.

Francesco è un bambino affetto da FPIES da riso e mais, SPT e RAST negativo per entrambi, per il quale è stata posta diagnosi di FPIES da riso all'età di 6 mesi, dopo tre accessi in PS nell'arco di 1 mese, sempre con diagnosi di "sepsi in corso di GE". Il riso è stato rivalutato all'età di 2 anni, con TPO ancora positivo e comparsa di ipotensione in aggiunta ai vomiti, al pallore e alla letargia. Il mais è stato per la prima volta introdotto in ospedale all'età di 8 mesi, con comparsa di una reazione severa che ha necessitato anch'essa come nel caso di Alice di terapia con adrenalina IM in aggiunta all'infusione di liquidi e alla terapia con steroide EV. La DS di mais raggiunta prima della comparsa dei sintomi è stata di 0,06g/kg di proteina, pari a 4.5g di mais.

All'età di 23 mesi Francesco ha per sbaglio leccato senza masticarla né ingoiarla una chip di mais, che i genitori gli hanno immediatamente tolta dalla mano. Dopo circa 1 ora il bambino ha presentato un vomito, pallore, ipostenia e sonnolenza, trattate con terapia steroidea per os e regredite nell'arco di 30'.

#### **Commento**

Uno degli aspetti del management di questi bambini è rappresentato dalla prevenzione delle assunzioni accidentali e dal trattamento delle reazioni che ad esse conseguono.

Così come per le forme IgE-mediate, anche nella FPIES sono state segnalate reazioni in merito all'assunzione accidentale dell'alimento trigger<sup>22 23</sup>. Le DS di alimento in grado di scatenare una reazione possono essere estremamente basse, come nel caso di Francesco, molto simile a quello riportato da Mane che descrive un lattante di 5 mesi con FPIES da riso che ha presentato un episodio severo dopo aver soltanto succhiato un pezzo di cellophane sporco di dolce di riso<sup>23</sup>.

L'eventualità di un'assunzione accidentale non deve essere pertanto trascurata e i genitori e più in generale i "caregivers" (ivi incluso il personale delle scuole, essenzialmente di Nidi e Materne) devono essere istruiti ad evitare con attenzione l'alimento trigger anche in tracce e le sue fonti nascoste. Essi devono essere inoltre dotati di un piano d'azione "ad hoc" che riporti anche le indicazioni per i medici di primo soccorso (118, PS), i quali non sempre sono in grado di riconoscere la recidiva di una FPIES già nota e di instaurare prontamente la corretta terapia (Allegato 1).

Questa è costituita essenzialmente dalla *reidratazione*, che solo nelle forme più lievi è possibile attuare per os, ma che nelle forme con vomito profuso e ripetuto, diarrea severa, profonda letargia, ipotonia, ipotensione deve avvenire il più presto possibile per via EV (boli di 10-20 ml/kg di soluzione fisiologica), unitamente alla somministrazione di *corticosteroidi* (metilprednisolone 1 mg/kg, dose massima 60-80 mg) <sup>21</sup>. In caso di grave ipotensione e/o shock può essere utilizzata l'*adrenalina*, che secondo l'esperienza di alcuni autori non è tuttavia efficace nel ridurre sintomi quali vomito e letargia <sup>1 2 9 10</sup>, mentre secondo altri si è dimostrata efficace in alcuni casi con profonda letargia, anche in assenza di ipotensione <sup>18</sup>.

Promettente sembra l'utilizzo dell'*ondansetron* <sup>24 25</sup>, che necessita tuttavia di ulteriori studi. Questo farmaco antiemetico, ad azione antiserotoninergica centrale e periferica, è stato utilizzato in 10 casi di FPIES in corso di 11 TPO, con risoluzione dei sintomi entro 10-15 minuti dalla somministrazione EV (0,08-0,15 mg/kg) <sup>24</sup> o IM (0,2 mg/kg) <sup>25</sup> in 10/11 pazienti; in uno si è resa necessaria una seconda somministrazione EV (0,15 mg/kg) a 1 ora dalla prima a causa della ricomparsa del vomito, con scomparsa dei sintomi dopo 1h 40' dall'inizio della reazione <sup>24</sup>.

Nei casi trattati con ondansetron IM non è stata ne-

cessaria alcuna terapia aggiuntiva, né idratante né corticosteroidica, mentre la somministrazione EV del farmaco è avvenuta contestualmente alla sola terapia reidratante EV.

Gli autori sottolineano come in corso di TPO per FPIES, nonostante il trattamento reidratante EV e l'eventuale terapia con corticosteroidi (CS), la reazione si risolve in media entro 2-4 ore e comunque quasi mai entro la prima ora dall'inizio, come osservato nei casi trattati con ondansetron; essi propongono pertanto l'utilizzo del farmaco sia in corso di TPO sia in caso di accesso del paziente in PS, eventualmente previa pubblicazione di ulteriori esperienze <sup>24</sup>.

L'apparente efficacia dell'ondansetron in assenza delle classiche terapie in questi pazienti solleva interessanti interrogativi sulla patogenesi delle manifestazioni acute e suggerisce il ruolo potenziale di un'alterazione a livello della comunicazione immuno-neuro-endocrina periferica e/o centrale (Fig. 1) <sup>26</sup>.

È molto raro infine che l'episodio acuto di FPIES necessiti di terapia con *bicarbonato* (per la grave acidosi) e/o con *blu di metilene* (per la metaemoglobinemia). Tale terapia potrebbe invece rendersi necessaria, unitamente a quella reidratante EV, nelle forme croniche di maggiore gravità, quando il lattante giunge all'osservazione in condizioni critiche.

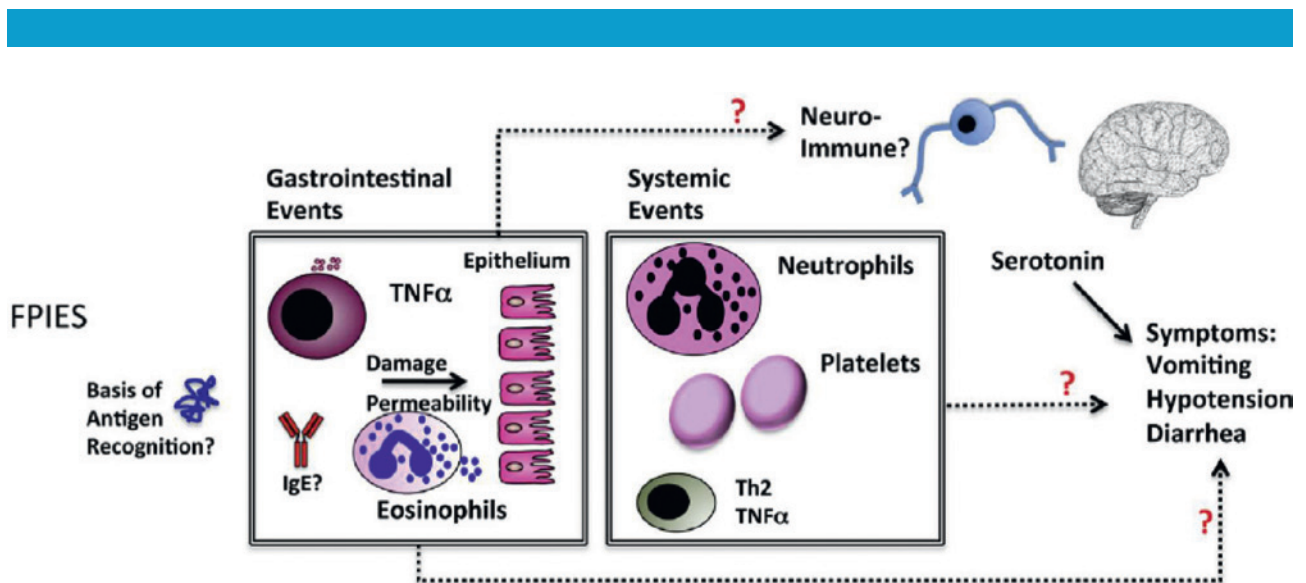


Figura 1. Meccanismi immunologici coinvolti nella FPIES (da Berin 2015 <sup>26</sup>, mod.).

## Scelta della formula sostitutiva nella FPIES da APLV: il caso di Francesca

Francesca è una bambina affetta da FPIES da LV, esordita all'età di 1 mese, in occasione della prima introduzione diretta di latte formulato (LF) ad integrazione del LM. Al primo episodio, caratterizzato da alcuni vomiti (latenza 3 ore) e una scarica di diarrea con tracce ematiche (latenza 4 ore), hanno fatto seguito nell'arco di 7 mesi altri 2 episodi di lieve entità, interpretati come GE infettiva ma a posteriori correlati rispettivamente con l'assunzione di biscotti contenenti PLV (un episodio, dopo il quale è stato utilizzato un biscottino granulato privo di PLV) e con l'aggiunta di parmigiano al pasto di divezzamento (un episodio).

La diagnosi è stata posta all'età di 9 mesi con il TPO, nel corso del quale sono comparsi 7 vomiti nell'arco di 2 ore (con latenza di 45' dall'assunzione di 30 ml di LV, pari a 0.06g/kg di proteina), letargia, tachicardia e ipotensione ingravescente, trattati con idratazione e CS EV e infine con adrenalina IM, con lenta ripresa dei valori pressori e riduzione della frequenza cardiaca dopo circa un'ora dall'iniezione. La totale *restitutio* è stata raggiunta dopo circa quattro ore dall'inizio della reazione.

A causa della scarsità del LM, si è reso necessario reperire un latte ipoallergenico sostitutivo, che è stato introdotto in ospedale a distanza di due settimane dal TPO con il LF. Francesca ha presentato dopo circa 1 ora dall'assunzione di 15 ml di idrolisato estensivo di caseina vomiti ripetuti, a getto, e diarrea mucosa con tracce ematiche (2-3 scariche) nelle 2 ore successive. È stata pertanto proposta una formula di aminoacidi.

### Commento

Nella FPIES da LV deve essere scelta la formula ipoallergenica più idonea in caso di scarsità o assenza del latte materno (LM). Come prima scelta sono indicati gli *idrolisati estensivi di caseina* (eHFc) e non la *soia* a causa della frequente associazione (> 50%) riportata da alcuni autori statunitensi tra FPIES da LV e FPIES da soia<sup>1,2</sup>. Si tratta tuttavia di casistiche esigue, costituite da 10-15 pazienti ciascuna, mentre dati più recenti su casistiche statunitensi decisamente più "corpose" (160-462 soggetti) hanno ridimensionato tale associazione, riportata nel 16-29% dei casi<sup>6,12</sup>. Altre due casistiche, una italiana<sup>13</sup> e una israeliana<sup>3</sup> non

riportano invece forme di FPIES da soia su un totale di 88 pazienti affetti da FPIES da LV, analogamente a quanto osservato in pazienti australiani<sup>7</sup>, cui tuttavia la soia è stata proposta soltanto in 3/7 bambini con FPIES da LV e il LF è stato somministrato soltanto in 2/12 bambini con FPIES da soia.

Le linee-guida più recenti hanno pertanto ammesso l'utilizzo della soia in questi pazienti, raccomandando tuttavia che la prima introduzione avvenga in ambiente protetto e mai prima dei 6 mesi di età<sup>1,2,21</sup>.

Nei casi in cui l'eHFc non sia tollerato o laddove sia presente una grave sindrome da malassorbimento (forma cronica), è indicato l'utilizzo delle *formule di aminoacidi* (AAFs)<sup>1,2</sup>.

Una intolleranza agli eHFc è stata riportata nel 7-20% dei pazienti con FPIES da LV<sup>12,27,28</sup>, così come sono stati segnalati singoli casi di reazione agli eHFc nella FPIES da latte<sup>29,30</sup>. Nell'esperienza di chi scrive, altri due lattanti con FPIES da LV oltre a Francesca hanno presentato una reazione (vomiti, pallore e lieve ipostenia) alla prima introduzione dell'eHFc, per un totale di 3 pazienti dei 12 (25%) cui avevamo proposto in prima istanza una formula a idrolisi estensiva di caseina; tutti e tre hanno poi assunto una AAFs. Si trattava di tre pazienti ospedalizzati per una forma acuta di particolare severità.

È noto che le eHFc non sono tollerate dalla totalità dei pazienti affetti da APLV IgE-mediata, per cui non stupisce che anche nella FPIES da LV queste possano causare una reazione. A differenza tuttavia di quanto avviene per le forme IgE-mediate, l'esecuzione preventiva di un *prick-by-prick* (PbP) con l'idrolisato non è di alcuna utilità predittiva nella FPIES: la negatività del PbP non escluderebbe infatti la possibilità di comparsa di una reazione. Ci si può pertanto porre il dubbio se sia opportuno effettuare l'introduzione di una eHFc in ambiente protetto, per lo meno nei casi ad esordio severo, punto su cui non vi sono dati o indicazioni in letteratura.

Non sono disponibili ad oggi dati in merito all'utilizzo e alla tollerabilità degli *idrolisati estensivi di riso* (RHF), che potrebbero costituire un'alternativa agli eHFc qualora questi non fossero tollerati, ma che sollevano dubbi in virtù del fatto che il riso è tra i primi alimenti solidi causa di FPIES.

Molto raramente infine sia la forma acuta sia la forma cronica potrebbero necessitare di un temporaneo ricorso alla *nutrizione parenterale totale*.



## FPIES e LM: dieta della nutrice. Il caso di Sofia

Sofia è una bambina affetta da FPIES da LV, superata all'età di 18 mesi. A LM esclusivo dalla nascita, all'età di 1 mese è stata ricoverata per la comparsa di diarrea persistente, calo ponderale e anoressia in apiressia. L'obiettività mostrava esclusivamente un lieve pallore, lieve iporeattività e una dolorabilità alla palpazione dell'addome; tutte le indagini eseguite (funzionalità epatica, renale, cardiaca, esami culturali su feci e urine, valutazione neurologica) risultavano di norma. Gli esami ematochimici mostravano un'acidosi metabolica (pH. 7.31; HCO<sub>3</sub>, 16,0 mmol/L; EB, -10,3), una leucocitosi con lieve neutrofilia (WBC, 13,530/mL; PMN, 6,594/mL) e una piastrinosi (PLTs, 663x10<sup>9</sup>/L), con indici di flogosi di norma. Sofia è stata idratata per via EV e dimessa in quarta giornata di ricovero, a normalizzazione dell'alvo, con la diagnosi di GE acuta. Nelle due settimane successive Sofia ha presentato altri due episodi analoghi, con accesso in PS e necessità di idratazione EV, per cui nel sospetto di APLV è stata posta a dieta priva la madre nutrice, che ha provveduto a tirare il LM somministrando a Sofia esclusivamente un eHFc.

L'alvo si è normalizzato nell'arco di 48 ore e Sofia ha ripreso ad alimentarsi regolarmente, per cui dopo una settimana è stato consigliato di ritornare al LM esclusivo, con dieta della nutrice priva di PLV ed eventuale integrazione del LM con l'eHFc.

Dopo circa un mese di dieta (e di benessere della lattante), i genitori hanno tuttavia deciso di supplementare il LM ormai scarso con un LF. Circa 3 ore dopo l'assunzione di 50 ml, pari a 0,15 g/kg di proteina, Sofia ha presentato vomiti ripetuti, pallore e profonda letargia, per cui è stata portata in PS e idratata per via EV, con *restitutio* dopo 2 ore dall'accesso. Tutte le raccomandazioni precedenti sono state ribadite ed è stata richiesta una consulenza allergologica. I test allergologici specifici sono risultati negativi per il latte e le PLV ed è stata posta diagnosi di FPIES da LV, confermata ulteriormente da una reazione acuta più severa da assunzione accidentale diretta di tracce di latte avvenuta due settimane dopo la visita. Una terza ed ultima reazione si è verificata all'età di 5 mesi, quando per errore la madre nutrice ha assunto un sugo contenente panna e latte e ha allattato 2 ore dopo il pasto. A distanza di 3 ore è comparsa una sintoma-

tologia acuta di particolare severità, con ipotonia e letargia, che ha necessitato di idratazione e terapia corticosteroidica EV.

### Commento

In caso di allattamento al seno, è raro ma possibile che le proteine allergeniche passate attraverso il LM siano responsabili di FPIES, causando la comparsa di sintomi sia cronici (6 casi descritti in letteratura, tutti da latte)<sup>31-33</sup> sia acuti (2 casi, uno da latte e uno da soia)<sup>31 32 34</sup>.

Nel caso di Sofia, i sintomi presentati inizialmente erano compatibili con una forma cronica di FPIES e il fatto che essi siano del tutto regrediti dopo dieta materna priva di PLV ha avvalorato l'ipotesi di una forma di FPIES cronica da latte, causata da una reazione alle PLV passate nel LM.

La diagnosi di FPIES è stata poi ulteriormente confermata dalla comparsa di reazioni acute dopo l'assunzione diretta (accidentale e no) di PLV verificatesi dopo un breve periodo di eliminazione (acute on-chronic FPIES). Sofia ha poi presentato un'ultima reazione verificatesi tramite il LM, questa volta però con la classica sintomatologia della forma acuta di FPIES.

Come per le rare forme IgE-mediate verificatesi tramite il LM<sup>35</sup>, si può ipotizzare che anche in questi pazienti si verifichino reazioni, acute e croniche, a causa di una DS individuale di alimento trigger particolarmente bassa e tale da causare la comparsa di sintomi.

La DS potrebbe poi essere o meno superata nel singolo paziente a seconda della quantità di allergene assunta dalla nutrice prima dell'allattamento: suggestivo è infatti il caso descritto da Tan et al. di un lattante con FPIES da soia, che presentò una reazione acuta alla prima e alla seconda introduzione diretta di un LF di soia, somministrato ad integrazione del LM. La nutrice continuò allora ad allattare esclusivamente al seno, consumando peraltro alimenti confezionati contenenti soia senza che il bambino presentasse alcun segno e/o sintomo di natura allergica. Poche settimane dopo la madre consumò a cena una grossa porzione di gelato di soia e allattò il bambino il mattino seguente, con comparsa di una reazione acuta severa compatibile con la diagnosi di FPIES a 3 ore dal pasto al seno. Si può ipotizzare che in questo caso la reazione acuta fosse dose-dipendente e che l'assunzione di soia a dosi non elevate da parte della nutrice non fosse tale da determinare la comparsa di sintomi.

Comunque sia, l'eventualità di una FPIES acuta o cronica tramite il LM è molto rara e le più recenti linee-guida raccomandano di porre la madre nutrice a dieta priva dell'alimento *offending* solo qualora il lattante presenti chiari sintomi acuti o cronici di FPIES in relazione all'assunzione materna dell'alimento trigger<sup>1 2 21</sup>. In caso contrario, la madre potrà seguire una dieta libera.

## Alimenti cotti: il caso di Umberto e Cecilia

Umberto ha introdotto per la prima volta l'uovo (sodo, ½ cucchiaino) a 7 mesi, con comparsa di alcuni conati di vomito a due assaggi successivi, per cui i genitori non hanno insistito e hanno riproposto l'uovo a bassa cottura (coque) dopo 2 settimane. A 2 ore dall'assunzione di circa 1/3 di uovo sono comparsi vomiti ripetuti (5-6) alternati a conati, pallore, cute calda e sudata, ipostenia e lieve sopore. La reazione è durata circa 1 h 30', poi Umberto si è addormentato e al risveglio si è ripreso senza reliquati. Il padre ha poi riprovato a somministrare l'uovo a identica dose e uguale forma di cottura, con analoga reazione dopo 1 h 30'.

Alla visita allergologica eseguita a 9 mesi i test allergologici specifici per uovo e proteine dell'uovo (ovalbumina e ovomucoide) sono risultati negativi su siero e su cute ed è stata posta diagnosi di FPIES da allergia all'uovo.

In accordo con i genitori, è stata valutata la possibilità di introdurre nella dieta l'uovo ad elevata cottura (muffin, cotto a 180° in forno per 30'). Umberto ha pertanto eseguito all'età di 10 mesi il TPO con il muffin, assunto e tollerato anche a domicilio. L'uovo sodo è stato reintrodotta con TPO ai 16 mesi, senza comparsa di reazioni, mentre il TPO per l'uovo a bassa cottura (età 20 mesi) è risultato ancora positivo, con comparsa di due vomiti a getto, pallore e dolore addominale a distanza di 2 ore 30' dall'assunzione di 7 ml di uovo, pari a 0,06g/kg di proteina. I test allergologici specifici eseguiti prima del TPO per la tolleranza si sono mantenuti sempre negativi.

Cecilia è una bambina affetta da una forma severa di FPIES da LV, che non ha ancora superato all'età di 3 anni ed esordita a 9 mesi di età. Dopo il fallimento del primo TPO con il LV fresco per la valutazione della tolleranza (età 23 mesi), è stata considerata la possibilità

di introdurre il latte ad elevata cottura (muffin), che non è stato tollerato ma che non ha causato reazioni severe al TPO (3 vomiti a getto, pallore e lieve ipostenia). Il TPO con il muffin è stato pertanto ripetuto dopo 9 mesi, senza comparsa di alcuna reazione, né in ospedale né a domicilio. La reintroduzione del LV fresco invece, avvenuta ai 36 mesi, ha ancora causato la comparsa delle tipiche reazioni acute, se pure di minore gravità e per più elevata DS rispetto a quelle iniziali. I test allergologici specifici per il latte sono sempre stati negativi, sia alla diagnosi sia prima dei TPO.

### Commento

È noto che pazienti affetti da allergia IgE-mediata alle proteine di latte o uovo possano tollerare l'alimento cotto ed è stato ipotizzato che l'assunzione sistematica e continuativa di quest'ultimo possa favorire l'acquisizione di tolleranza nei confronti di quello crudo o nativo<sup>36-38</sup>. Per quanto riguarda i pazienti affetti da FPIES, le linee-guida più recenti raccomandano di evitare invece l'alimento trigger in tutte le forme di cottura<sup>1 2</sup>, in quanto non esistono studi in merito alla tollerabilità degli alimenti cotti (in particolare di latte e uovo) in questi pazienti.

In letteratura sono disponibili segnalazioni aneddotiche di reazioni a latte e/o uovo sia nativi sia sottoposti a vari gradi di cottura, così come di tolleranza a tali alimenti contenuti in prodotti da forno panificati ("baked"), pur in presenza di reazioni agli alimenti nativi o sottoposti a cotture inferiori<sup>39-41</sup>. In particolare, Caubet and Nowak-Wegrzyn hanno descritto il caso di un lattante affetto da FPIES da uovo, esordita a 12 mesi alla prima introduzione di uovo strapazzato, che ha presentato nel tempo reazioni acute anche in seguito all'assunzione di uovo "baked" e sottoposto a diversi gradi di cottura<sup>39</sup>. Un paziente descritto da Hsu e Mehr ha manifestato le tipiche reazioni acute di FPIES sia all'introduzione di uovo "baked" (due episodi, a 8 mesi e 2 anni rispettivamente) sia all'assunzione di uovo crudo (età 9 mesi)<sup>40</sup>; altri due pazienti hanno presentato episodi acuti multipli da assunzione sia di uovo crudo sia di uovo poco cotto (dai 4 anni di età e dai 9 ai 15 mesi rispettivamente), mostrando in seguito di non tollerare neanche quello "baked"<sup>40-41</sup>. Un lattante di 2 mesi descritto da Miceli Sopo e affetto da FPIES da latte presentò reazioni acute sia per il LF sia per il latte contenuto in biscotti<sup>41</sup>.

Sempre Miceli Sopo peraltro descrive il caso di 3 lat-

tanti affetti da FPIES da latte che a distanza di pochi mesi dalla reazione acuta all'alimento fresco hanno tollerato quello sottoposto ad elevata cottura ("ciambellone", cottura a 180° per 30')<sup>41</sup>. Un quarto paziente con multipli episodi acuti da uovo crudo o poco cotto tollerava già prima della diagnosi quello "baked", assunto e tollerato anche negli anni successivi<sup>41</sup>.

Questi dati sono senz'altro promettenti e la tollerabilità degli alimenti cotti in questi pazienti necessita di ulteriori studi. Qualora si intenda tentare l'introduzione di latte e/o uovo ad elevata cottura in pazienti con FPIES da alimento crudo o poco cotto, la prova deve sempre avvenire in ospedale<sup>40</sup>, come dimostra la reazione presentata da Cecilia, e deve essere eseguita da un'équipe medico-infermieristica esperta nella gestione del TPO in questa patologia.

## La prima introduzione degli alimenti "a rischio" di FPIES

Uno degli aspetti forse più difficoltosi nel management della malattia è rappresentato dalle decisioni in merito alla prima introduzione di alimenti "a rischio" di FPIES ancora non inseriti nella dieta del bambino, che riguardano la scelta di tali alimenti, il momento più indicato per l'introduzione (prima o dopo l'anno di età) e la sede di quest'ultima (a casa o in ambiente protetto), oltre all'eventuale disponibilità di un accesso venoso ogni qualvolta l'inserimento avvenga in ospedale. Non esistono a questo proposito studi, ma solo raccomandazioni di alcuni autori<sup>1 2 21</sup>, basate sull'esperienza di ciascuno di essi e non univoche. I test allergologici specifici non hanno com'è noto alcuna utilità nel guidare tutte queste scelte, in quanto la loro negatività non esclude che il paziente possa presentare una reazione alla loro prima introduzione.

Gli alimenti considerati comunemente a maggior rischio in quanto trigger più comuni di FPIES sono latte, soia, riso e altri cereali (avena, orzo, mais), pollame e legumi, cui si sono aggiunti solo recentemente uovo e grano. Tuttavia alimenti considerati ad alto rischio di FPIES in alcuni Paesi possono non essere considerati tali in altri: in Italia e in Spagna infatti il pesce è il primo tra gli alimenti solidi causa di FPIES<sup>13-15 42</sup>, mentre nelle casistiche americane ed australiane la FPIES da pesce è riportata molto raramente<sup>6 7 12</sup>.

È riportata inoltre la possibilità di una *FPIES multipla*, in percentuale estremamente variabile a seconda delle casistiche (15%-78,6%)<sup>4 7 12 13 27 42</sup> e questo pone interrogativi in merito a come condurre il divezzamento e l'introduzione di nuovi alimenti in un paziente in cui è stata posta da poco la diagnosi. In generale il paziente con FPIES ha un rischio maggiore di reagire ad alimenti appartenenti alla stessa categoria: un paziente con FPIES da cereali ha infatti un rischio variabile tra il 7% e il 53,8% di reagire ad un altro cereale, così come quello affetto da FPIES da pesce ha una probabilità compresa tra il 37,5% e il 71% di reagire ad un altro tipo di pesce; in caso di FPIES da pollame, il paziente reagisce in linea di massima sia al pollo sia al tacchino<sup>4 7 12 13 27 42</sup>. Vi sono tuttavia pazienti con allergia ai pesci che hanno tollerato altri tipi di pesce diversi da quello trigger<sup>13-15</sup>.

È anche possibile una associazione di FPIES da latte e da soia, così come nel 2,85%-64,3% dei casi è stata riportata una FPIES da latte/soia e da cereale, soprattutto riso, avena e grano<sup>6 7 12</sup>.

Per quanto infine siano segnalati casi di FPIES ad esordio "tardivo" in bambini, adolescenti e adulti<sup>6 10 27</sup>, nella maggior parte dei pazienti esso avviene entro l'anno di età ed è possibile ipotizzare che quanto più avanti nel tempo avvenga l'introduzione di un alimento, tanto minore sia il rischio di reazione.

In base a tutti questi dati, è stato pertanto suggerito nei lattanti affetti da *FPIES da LV* di introdurre la soia sempre in ambiente protetto e viceversa, sempre dopo i 6 mesi di età; in quelli con *FPIES da LV e/o soia* di introdurre ai 6 mesi di età i frutti e le verdure gialli in luogo dei cereali e di introdurre dopo i 6 mesi con un TPO cereali, pollame e legumi se non ancora presenti nella dieta; in quelli affetti da *FPIES da solidi*, in associazione o meno alla forma da latte/soia, di differire a dopo l'anno di età la prima introduzione di cereali, legumi e pollame; in quelli con *FPIES da solidi* che ancora non hanno introdotto il LV, questo dovrebbe essere inserito dopo l'anno, possibilmente in ambiente protetto. Il fatto che il bambino tolleri uno degli alimenti appartenenti ad una medesima categoria (es pollo per il pollame, avena per i cereali...) secondo alcuni autori aumenterebbe la probabilità di tollerare gli altri alimenti a rischio appartenenti alla stessa categoria<sup>1 2</sup>.

Nella esperienza di chi scrive, alcuni degli alimenti considerati ad alto rischio di FPIES (latte, riso, pollame, uovo e grano) si sono confermati tali, in quanto hanno



causato reazioni alla loro prima introduzione in pazienti affetti da FPIES da altro alimento. Le reazioni si sono verificate in 4/26 (15,4%) pazienti che ancora non li avevano introdotti nella dieta, per un totale di 7 reazioni/117 introduzioni (6%), verificatesi nell'8% (4/50) dei casi sotto l'anno e nel 4,5% (3/67) dopo l'anno di età ( $p > 0,05$ ). Alimenti non considerati a rischio elevato di reazione, ma introdotti comunque in ambiente protetto su richiesta dei genitori a causa della particolare severità della forma acuta, in alcuni casi multipla, hanno condotto in 4 pazienti alla comparsa del tipico quadro acuto: due bambini hanno reagito ad 1 alimento (carne di cavallo e mais rispettivamente), uno a 2 alimenti (zucchino e pera) e uno a 5 alimenti (carne di coniglio, pera, banana, miglio, carciofo), per lo più dopo l'anno di età (range 15-46 mesi, mediana 22 mesi).

Il pesce, alimento ad alto rischio per lo meno in Italia (oltre che in Spagna), non ha invece mai causato una reazione alla sua prima introduzione (20 pazienti, di cui 10 sotto l'anno di età), analogamente a quanto osservato per i legumi.

Si potrebbe pertanto ipotizzare che la frequenza con cui un alimento causa FPIES nella popolazione generale potrebbe non essere l'unico parametro su cui basare la stima del rischio di reazione alla sua prima introduzione in pazienti con FPIES causata da altri alimenti.

Per quanto riguarda le tempistiche di introduzione, non abbiamo osservato differenze significative tra le introduzioni degli alimenti a rischio effettuate prima o dopo l'anno di età, e nella *FPIES da solidi* la precauzione di differire la prima introduzione di uovo, pollame e legumi dopo i 12 mesi non è stata sufficiente ad evitare la comparsa di reazione, se pure limitatamente a un singolo paziente. I due lattanti con *FPIES da solidi* che hanno introdotto il LV prima dell'anno lo hanno tollerato. Nei pazienti con *FPIES da LV e/o soia* nessuna delle prime introduzioni di cereali a rischio (riso e grano), effettuate tra i 6 e gli 8 mesi, ha causato reazioni; abbiamo osservato oltre tutto una sola reazione (al grano) su un totale di 13 introduzioni di cereali a rischio avvenute sotto l'anno. Per quanto riguarda poi le reazioni ad alimenti non ad alto rischio, queste si sono verificate nella maggior parte dei casi di *FPIES da LV e/o soia più solidi* dopo l'anno di età e dopo l'anno nel paziente con *FPIES da latte/soia*. Le indicazioni sulle tempistiche del divezzamento di questi pazienti potrebbero pertanto essere riviste, in modo da non privarli inutilmente di alimenti che potrebbero tollerare

anche se venissero introdotti prima dei 12 mesi di età. I pazienti affetti da *FPIES da cereali* potrebbero rappresentare un'eccezione e potrebbero beneficiare invece dell'introduzione ritardata degli altri cereali a dopo l'anno di età: il 75% delle reazioni ai cereali si è verificato infatti in nostri pazienti già affetti da FPIES da un altro cereale, in accordo con quanto riportato in altre casistiche, nel 75% dei casi sotto l'anno di età.

Le percentuali di reazione agli alimenti a rischio da noi osservate non sono state elevate, ma in circa la metà dei casi i sintomi sono stati comunque importanti, nonostante la pronta disponibilità di liquidi e di terapia EV; sintomi analoghi sono stati osservati in circa un terzo delle prime introduzioni di alimenti non ad alto rischio e in 5 casi totali è stata utilizzata l'adrenalina a causa di una ipotensione severa persistente. Ci siamo pertanto chiesti se la prima introduzione di alimenti a rischio debba sempre avvenire in ambiente protetto, che per lo meno in Italia è rappresentato dalla struttura ospedaliera, non essendo lo studio del pediatra di famiglia attrezzato per l'emergenza. Una procedura di questo genere è lunga e costosa, oltre che gravosa per il paziente e per la sua famiglia, per cui abbiamo cercato di identificare quali potessero essere le categorie di pazienti a maggior rischio di reazione. Considerando quali bambini abbiano reagito all'introduzione di nuovi alimenti, a rischio e no, si trattava in tutti i casi, eccetto uno, di pazienti con forme severe di FPIES all'esordio, con ipotensione o shock. Sarebbe pertanto che nella nostra casistica il rischio di reazione ad altri alimenti sia stato correlato non tanto all'età della prima introduzione, quanto piuttosto alla severità della forma di FPIES e per quanto riguarda i cereali anche alla coesistenza di FPIES causata da un altro cereale.

---

## Valutazione dell'acquisizione di tolleranza

La valutazione dell'acquisizione di tolleranza dovrebbe avvenire ogni 18-24 mesi secondo quanto suggerito dalle più recenti linee-guida<sup>1,2</sup>, ma alcune esperienze di autori coreani<sup>42</sup> riportano un timing di rivalutazione per latte e soia più breve, con acquisizione di tolleranza per il latte a 10 mesi di età nel 64% dei casi e ai 2 anni del 100%, e per la soia del 91% agli 8 mesi e del 100% ai 14 mesi. Anche nell'esperienza di chi scri-

ve per alcuni pazienti la tolleranza è stata raggiunta dopo 12 mesi dall'ultima reazione o dall'ultimo TPO. Le percentuali di tolleranza variano però molto a seconda dei dati della letteratura, a seconda del Paese di origine dei pazienti studiati e sono decisamente diverse da alimento ad alimento <sup>43</sup>, per cui non è sempre agevole decidere il momento "giusto" per sottoporre il paziente al TPO.

In uno studio prospettico di coorte israeliano <sup>3</sup> condotto su bambini affetti da *FPIES da LV* diagnosticata entro i 6 mesi di vita, l'acquisizione di tolleranza è stata riportata nel 50% dei casi entro l'anno di età, nell'89% entro i 2 anni e nel 90% entro i 3 anni. In una casistica italiana, il superamento della *FPIES da latte* è stato riportato nella totalità dei pazienti ai 18 mesi <sup>13</sup>. Uno studio più recente invece, condotto negli USA su 462 pazienti affetti da *FPIES*, riporta un superamento della forma *da LV o soia* soltanto nel 35% dei casi ai 2 anni e nel 70% ai 3 anni; il 15% dei bambini mantiene l'allergia ai 5 anni di età <sup>6</sup>.

Per quel che riguarda la *FPIES da alimenti solidi*, una casistica italiana <sup>13</sup> mostra che l'età di risoluzione della patologia risulta maggiore rispetto a quella riportata per la

*FPIES da LV o soia*, in accordo con alcuni dati della letteratura inerenti l'acquisizione di tolleranza per i *cereali* (età media 35 mesi) e *altri solidi* (età media 42 mesi) <sup>43</sup>. In particolare nell'esperienza italiana l'età mediana di risoluzione della *FPIES da pesce* risulta estremamente alta, approssimativamente di 60 mesi <sup>13</sup>. Al contrario, Ruffner et al. non rilevano sostanziali differenze per quel che riguarda l'età di acquisizione di tolleranza per alimenti solidi o per la forma da latte/soia (rispettivamente  $42,1 \pm 3,8$  e  $32,9 \pm 0,95$ ) <sup>6</sup>.

La valutazione dell'acquisizione di tolleranza dovrebbe avvenire sempre in ambiente protetto, soprattutto nei casi ad esordio severo e/o per basse DS, previo reperimento di accesso venoso (che sarebbe arduo reperire in corso di reazione, soprattutto nel lattante).

Poiché è stata segnalata la possibilità che nel tempo il paziente presenti una positività delle sIgE e/o degli SPT per l'alimento *offending* (c.d. *FPIES atipica*), prima di sottoporlo al TPO è opportuno comunque ripetere i test allergologici specifici, la cui positività sarebbe predittiva di persistenza della reattività allergica e/o di reazioni severe e talora di switch in reazioni tipiche IgE-mediate <sup>1 2 12</sup>.

## Bibliografia

- 1 Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:172-84.
- 2 Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:317-22.
- 3 Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
- 4 Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:208-16.
- 5 Ludman S, Harmon M, Whiting D, et al. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:290-4.
- 6 Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-9.
- 7 Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16 year experience. *Pediatrics* 2009; 123:e459-e464.
- 8 Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:217-21.
- 9 Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med* 2011;12:512-4.
- 10 Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1199-200.
- 11 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.
- 12 Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-9.
- 13 Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
- 14 Vila L, García V, Rial MJ, et al. Fish is a major trigger of

- solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621-3.
- 15 Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015. [Epub ahead of print]
- 16 Powell G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- 17 Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101
- 18 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:707-15.
- 19 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
- 20 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.e43.
- 21 Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, et al. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:240-5.
- 22 Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-5.
- 23 Mane SK, Hollister ME, Bahna SL. Food protein-induced enterocolitis syndrome to trivial oral mucosal contact. *Eur J Pediatr* 2014;173:1545-7.
- 24 Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1219-20.
- 25 Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, et al. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:137-9.
- 26 Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1108-13.
- 27 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-19.
- 28 Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under-recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741-4.
- 29 Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-10.
- 30 Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (MAMI) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. *Allergol Int* 2007;56:473-6.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:685-8.
- 34 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;129:873-4.
- 35 Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* 2001;31:978-87.
- 36 Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7,347.e1-2.
- 37 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.e1.
- 38 Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131.e2.
- 39 Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1386-8.
- 40 Hsu P, Mehr S. Egg: a frequent trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:241-2.
- 41 Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: a working hypothesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:346-8.
- 42 Ruiz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, et al. Diagnosis and Natural History of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Children From a Tertiary Hospital in Central Spain. *Ruiz J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:352-70.
- 43 Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
- 44 Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:229-39.

## PIANO D'AZIONE PER REAZIONI ACUTE DA "FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES)"



Egredi Genitori, Egredi Dottore,

il/la bambino ....., nato/a a....., il ...../...../....., è affetto/a da una forma di allergia alimentare **non-IgE-mediata** chiamata "**food protein-induced enterocolitis syndrome o FPIES**".

Si tratta di un tipo di allergia che si manifesta, solitamente, con sintomi che includono: **vomito ripetitivo, anche profuso, che compare dopo 1 – 4 ore dall'ingestione del cibo** a cui il bambino è allergico; c'è spesso **diarrea** che inizia però più tardivamente dopo 4-6 ore dall'ingestione dell'alimento. In alcuni casi, si possono associare **letargia, pallore, ipotermia** e più raramente **grave disidratazione, ipotensione e shock ipovolemico**.

- Il/la bambino/a ha presentato tali sintomi in seguito all'assunzione dei seguenti alimenti: .....
- Il **trattamento** dell'FPIES è sintomatico e comprende: sospensione dell'assunzione dell'alimento in causa, rapida reidratazione endovenosa mediante boli di soluzione fisiologica (10-20 ml/kg se possibile o per bocca (nelle forme più lievi)) ed eventuale somministrazione di corticosteroidi IM o EV (es. metilprednisolone 1-2 mg/kg). In caso di grave ipotensione e/o shock, somministrare anche adrenalina IM alla dose di 0,01 mg/kg.

**Per i genitori:** in caso di assunzione accidentale di tale/i alimento/i o di comparsa di reazioni compatibili con tale diagnosi dopo assunzione di altri alimenti, è necessario portare subito il/la bambino/a presso il Pronto Soccorso più vicino, recando con sé tale foglio, o chiamare immediatamente il 118. Provare anche a somministrare acqua (se possibile fredda) col cucchiaino o a piccoli sorsi

**Per il medico di Pronto Soccorso:** naturalmente, questa malattia non preclude la possibilità che il/la bambino/a presenti altre malattie (ad esempio, infezioni) o anche altri tipi di reazioni allergiche che portano ai sintomi descritti sopra, per cui spetta al medico prendere in considerazione tutte le possibilità. Allo stesso modo, il medico dovrà perseguire tutti gli altri trattamenti ritenuti necessari.

Cordialmente, .....

Data