



caso clinico

Sarà una passeggiata

Leonardo Di Terlizzi¹, Michele Di Noia¹, Nunzia Leonetti¹, Silvia Rana²¹ UO Pediatria e Neonatologia PO Andria (BT); ² UO Pediatria P.O. Molfetta, Corato (BA) - E-mail: ditenardo@gmail.com

Il caso descritto riguarda un bambino di 2 anni, a dieta con idrolisato dall'età di 20 giorni, prick e RAST negativi per latte e frazioni che deve effettuare un Test di Provocazione Orale (TPO) per verificare l'acquisizione della tolleranza alle proteine del latte vaccino. Pensiamo che sarà una passeggiata.

Raccogliamo l'anamnesi sulle motivazioni per le quali il piccolo è a dieta. La madre ci racconta che all'età di 20 giorni circa è stato ricoverato presso la UTIN di un ospedale di riferimento, dove era nato per prematurità, per il manifestarsi di vomito ripetuto, alvo diarroico con feci a volte sanguinolente, arresto dell'accrescimento ponderale e, soprattutto anemia grave che aveva richiesto emotrasfusione. Il piccolo aveva anche manifestato febbricola e incremento della PCR. La madre riferisce che aveva sin dall'ingresso in ospedale messo in relazione, come sensazione personale, la sintomatologia con l'assunzione del latte. Poco propensi all'inizio a considerare questa ipotesi ed escluse le cause infettive della sintomatologia, i colleghi dell'UTIN comunque hanno verificato che la sintomatologia si ripresentava ad ogni reintroduzione del latte vaccino e quindi dopo una degenza piuttosto prolungata lo hanno dimesso con la diagnosi di "Intolleranza alle proteine del latte vaccino".

A questo punto il pensiero va subito alla possibilità che possa essersi trattato di una *Food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) cronica e iniziamo a pensare, anche se non ci crediamo, che il TPO potrebbe effettivamente non essere una passeggiata.

Discutiamo con i genitori della possibile diagnosi e della possibilità che con il TPO si possa avere una reazione acuta come può succedere quando nella FPIES cronica si va ad eseguire il challenge dopo dieta di eliminazione. Spieghiamo le caratteristiche della eventuale reazione, che essa potrebbe manifestarsi fra 1 e 4 ore dall'assunzione del latte e che la riteniamo poco probabile visto il tempo piuttosto lungo intercorso dalla sospensione del latte vaccino.

Facciamo firmare il consenso informato, ripetiamo i prick che vengono confermati negativi, incannuliamo vena periferica ed eseguiamo emocromo basale ed ECG. Prepariamo kit d'emergenza inserendo in questa occasione l'ondansetron tra i farmaci a disposizione.

Somministriamo in una unica dose 0,15 gr/Kg di latte vaccino. Dopo 3 ore e mezza il piccolo presenta un episodio di vomito che valutiamo in un primo momento con scetticismo ritenendolo occasionale, ma dopo pochi minuti gli episodi di vomito si ripetono accompagnati a pallore e lieve ipotonia. Somministriamo sol fisiologica a 20 ml/kg, cortisonici e.v. e infine, per il persistere del vomito, ondansetron alla dose di 0,15 mg/kg i.m. con completa regressione della sintomatologia. Eseguo emocromo a 6 ore dal test che dimostra leucocitosi neutrofila (GB: 27.970; N: 88,2%). Eseguiamo anche un ECG dopo un'ora dalla somministrazione dell'ondansetron che evidenzia un allungamento del QTc a 460 msec, successivamente normalizzati.

Concludiamo quindi per una FPIES acuta su cronica e manteniamo il piccolo a dieta con indicazione a ripetere il TPO fra 1 anno.

La FPIES è una forma di allergia alimentare non IgE mediata che, nella forma acuta, si manifesta con vomito ripetuto e profuso, pallore e letargia. Può essere tanto severa da determinare ipotermia, acidosi metabolica, metaemoglobinemia, disidratazione e ipotensione fino allo shock ipovolemico. Può manifestarsi più tardivamente, in genere dopo 5-10 ore, diarrea. I sintomi si manifestano da 1 a 4 ore dall'ingestione dell'alimento causa della reazione. Gli alimenti più frequentemente in causa sono latte, soia, grano, riso e avena, uovo, pollame e legumi. In Italia comune anche il pesce.

Esiste una forma cronica di FPIES, meno frequente, che si manifesta in neonati e lattanti sotto i 4 mesi di età, allattati con latte vaccino o di soia. Una forma severa si manifesta con vomito frequente, diarrea, occasionalmente ematica, a volte con disidratazione, acidosi metabolica, ipoalbuminemia e anemia. La forma lieve si manifesta con vomito intermittente e/o diarrea, arresto di crescita, senza disidratazione o acidosi metabolica.

In maniera caratteristica, nella forma cronica, con l'eliminazione dell'alimento in causa la sintomatologia si risolve, ma, alla reintroduzione spesso accidentale del latte, si ha una conversione della forma cronica in acuta (fenotipo acuto su cronico). Diagnosi: nella maggioranza dei casi una accurata anamnesi permette di fare diagnosi e identificare l'alimento in causa. Il TPO può essere necessario nei casi dubbi (attenzione alla possibile reazione severa). Nella forma cronica spesso la dia-

gnosi basata sulla sola storia clinica può non essere sufficiente. Gli esami di laboratorio possono essere di aiuto (anemia, ipoalbuminemia) associati a scarso incremento ponderale.

Ci sembra interessante segnalare questo caso per diversi motivi:

1. La diagnosi di FPIES cronica è una diagnosi non sempre semplice e in questo caso comunque, anche se non diagnosticata all'esordio, il piccolo era stato messo a dieta idonea con idrolisato di caseina. Il TPO effettuato a distanza di 2 anni, che con tutta sincerità ci aspettavamo negativo, ci ha permesso invece di porre una diagnosi di certezza anche se tardivamente.
2. La conversione acuto su cronico si è manifestata a distanza di 2 anni dall'inizio della dieta di eliminazione. Siamo abituati a considerare questo evento tipico del periodo poco successivo alla diagnosi e conseguente a una esposizione il più delle volte accidentale all'alimento in causa (i.e. latte). Il caso descritto conferma la necessità di affrontare il TPO sempre con molta attenzione e cautela e di raccogliere una anamnesi molto accurata prima di esso, come del resto chi si interessa di allergologia è sempre abituato a fare.
3. La mancata diagnosi ha esposto il piccolo a un potenziale rischio in occasione della introduzione degli alimenti solidi, dal momento che sappiamo che in una certa percentuale di casi si può avere una FPIES anche verso altri alimenti e che quindi l'esposizione dovrebbe seguire una cronologia diversificata per classe di alimenti.
4. Un'altra riflessione può essere fatta relativamente alla modalità di esecuzione del TPO. Vi sono diversi protocolli proposti, dalla somministrazione in un'unica dose della quantità stabilita (0,06-0,6 gr/Kg di proteine in relazione all'entità della reazione clinica alla suddivisione di essa in 3 dosi uguali in un'ora. Ci sembra, quest'ultima modalità poco corrispondente alla realtà clinica, considerato il tempo di latenza per una eventuale reazione superiore all'ora. Preferiamo utilizzare, rifacendoci all'esperienza del gruppo di Firenze, $\frac{1}{4}$ della dose calcolata, al primo accesso, dal momento che la maggior parte delle reazioni si verifica con tale quantità. In caso di assenza di reazioni si procede con un secondo accesso durante il quale si somministra la dose totale.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia di riferimento

- ¹ Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J* 2018;11:4.
- ² Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of protein-induced enterocolitis syndr. International ome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to food committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26 e4.
- ³ Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int* 2016;58:826-30.
- ⁴ Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy* 2017;72:545-51.
- ⁵ Miceli Sopo S, 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.
- ⁶ 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.