



# Reflusso gastroesofageo o allergia alle proteine del latte vaccino: un enigma allergo-gastroenterologico da decifrare

Silvia Salvatore

S.C. Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

**Parole chiave: RGE, APLV, rigurgito, acido-inibitori, dieta**

## Abstract

Il reflusso gastroesofageo e l'allergia alle proteine del latte vaccino sono condizioni comuni soprattutto nel primo anno di vita e possono coesistere nello stesso paziente. La reale prevalenza e i meccanismi alla base di una loro associazione non sono ancora completamente chiariti. Sintomi di entrambe le condizioni possono anche essere presente in soggetti sani o con disturbi funzionali o con altre patologie. La malattia da reflusso gastroesofageo è molto meno frequente soprattutto nel bambino piccolo e l'utilizzo di farmaci acido-inibitori è spesso ingiustificato e protratto. La sovrapposizione dei sintomi e la mancanza di un test diagnostico affidabile sia per la malattia da reflusso sia per le forme di allergia non-IgE mediate determinano ancor'oggi la difficoltà diagnostica. Va considerato inoltre che la risposta alla dieta priva di proteine del latte vaccino può essere dovuta anche a meccanismi non immunologici. La rivalutazione del paziente a dieta e il challenge orale sono fondamentali per il corretto inquadramento diagnostico e per evitare l'utilizzo eccessivo di diete.

## Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE) e l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) si presentano frequentemente nel primo anno di vita<sup>1,2</sup>. Il ruolo e la prevalenza dell'APLV in bambini con RGE sono ancora poco chiari. La patogenesi delle due condizioni è complessa e coinvolge meccanismi multipli di alimentazione, di motilità e di ipersensibilità immunologica e clinica. Pochi sono gli studi che hanno valutato la presenza contemporanea di APLV e RGE. La diagnosi è spesso difficile per la presenza di sintomi non specifici e, in parte, simili<sup>3</sup>. Sia la dieta di eliminazione sia il trattamento con farmaci acido inibitori sono spesso iniziati senza una chiara diagnosi e talvolta eccessivamente protratti. La mancanza di un test accurato per l'APLV non IgE mediata e per la malattia da RGE (MRGE) determina la difficoltà di un corretto inquadramento diagnostico. Il test di provocazione orale e la reintroduzione, il prima possibile, di una dieta normale rimangono essenziali per comprovare la diagnosi di APLV e l'acquisizione della tolleranza.

## Corrispondenza

Silvia Salvatore

S.C. Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

E-mail: [silvia.salvatore@uninsubria.it](mailto:silvia.salvatore@uninsubria.it)

## L'enigma clinico

L'associazione tra APLV e RGE è stata riportata in 15-50% di lattanti con sintomi gastrointestinali persistenti<sup>3,4</sup>.

Il RGE si può manifestare, più spesso nel lattante, con rigurgiti, vomiti, disturbi di alimentazione, pianto diurno e notturno, mentre nel bambino più grande con

disfagia, pirosi, dolore epigastrico e, in entrambe le età, anche con problemi respiratori<sup>5</sup>. Diversi di questi sintomi possono essere presenti nell'APLV e rendono difficile capire quale delle due condizioni sia responsabile del quadro clinico, soprattutto in assenza di altri segni di allergia (Fig. 1)<sup>2,3,6,7</sup>.

Il RGE e l'APLV possono coesistere nello stesso paziente e si è riportato come l'APLV possa determinare il RGE (secondario quindi all'APLV) ed essere anche un fattore predisponente dei disturbi funzionali gastrointestinali<sup>4</sup>. Il rigurgito del lattante è considerato nei criteri di Roma IV come un disturbo funzionale del lattante. Diversi studi in differenti paesi hanno mostrato che interessa dal 20 al 60% dei lattanti, iniziando dopo le prime due settimane di vita con un picco di prevalenza a 4 mesi risolvendosi spontaneamente nel 95% dei casi entro i 12-18 mesi<sup>2</sup>. Quando il rigurgito insorge nelle prime due settimane di vita o quando il vomito a getto è il sintomo predominante è più probabile un RGE secondario (all'APLV o ad altra condizione). Quando il RGE è associato ad altri sintomi persistenti o severi o a complicanze (per esempio respiratorie) o esofagee (esofagite o stenosi) viene definito malattia da RGE (MRGE). Nel lattante e nel bambino piccolo nessun sintomo è specifico di MRGE, mentre la presenza di epigastralgie e pirosi o bruciore retro sternale riferibile dal bambino più grande

sono, in prima ipotesi, attribuibili alla MRGE<sup>5</sup>. In caso invece di sintomi da RGE già nelle prime due settimane di vita, episodi di vomito a getto più volte al giorno e/o contemporanea presenza di altri segni di allergia, quali eczema importante nei primi mesi di vita che non si risolve con trattamenti topici, rettorragia di lieve entità in assenza di infezione gastrointestinale, broncospasmo ricorrente, scarsa crescita e familiarità per allergia è più probabile che il RGE sia secondario all'APLV. Ripetuti episodi di vomito incoercibile, entro poche ore dall'introduzione di proteine del latte vaccino, con possibile quadro di shock e diarrea (con anche tracce di sangue) possono essere determinati anche dalla food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES), forma anch'essa non-IgE mediata<sup>6</sup>. La presenza di rigurgiti, vomito, difficoltà di alimentazione e scarsa crescita nel lattante e di disfagia con possibile blocco del bolo in esofago, vomito, epigastralgie e alimentazione selettiva nel bambino più grande possono essere spie di esofagite eosinofila che presenta storia o test positivi di allergia in circa il 50% dei casi e risponde a dieta di eliminazione nel 70-90% dei pazienti<sup>8</sup>.

Il pianto protratto durante o dopo il pasto o serale e notturno è spesso erroneamente attribuito sia all'APLV sia alla MRGE che sembrano responsabili solo nel 5-10% dei casi più severi<sup>4,9,10</sup>.

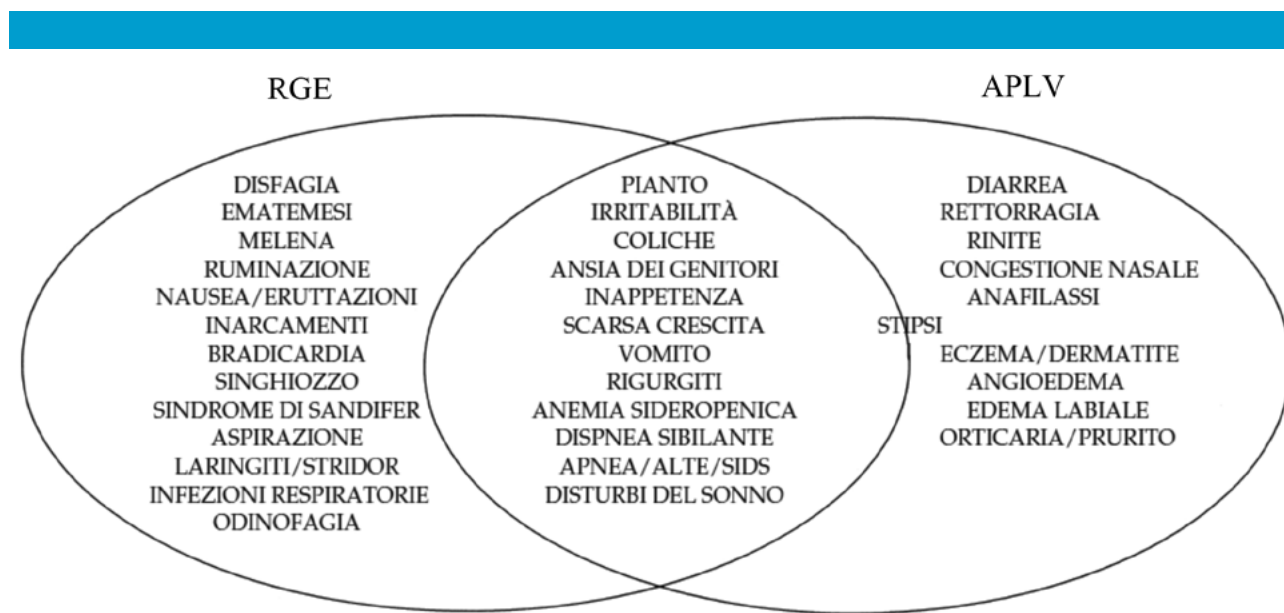


Figura 1. Sintomi attribuibili a RGE e APLV.

**Tabella I.** Segni e sintomi di allarme in un lattante o bambino con rigurgiti o vomito.

Sintomi	Segni
Ematemesi / Ematochezia/ Melena	Esame neurologico anormale
Vomito biliare o persistente/ricorrente	Epatosplenomegalia
Esordio nei primi giorni di vita o dopo i 6 mesi o sintomi persistenti dopo l'anno	Aspetto sofferente Scarsa crescita o calo ponderale
Disfagia	Difficoltà di alimentazione persistente
Febbre	Anemia
Convulsioni	Macro/microcefalia o rapido aumento CC
Infezioni respiratore / otiti ricorrenti e/o severe	Distensione o resistenza addominale
Dolore retrosternale/epigastrico/pirosi persistente Pianto inconsolabile persistente?	Documentata/sospetta sindrome genetica/metabolica/Sandifer
Diarrea o stipsi cronica non responsiva a terapia	Desaturazioni/apnee/ALTE/BPN ricorrenti

Prima di definire una diagnosi di rigurgito funzionale o da APLV è essenziale escludere sia all'anamnesi sia all'esame obiettivo i segnali di allarme indicativi di altre patologie infettive, neurologiche, malformative o metaboliche (Tab. I).

ne orizzontale e scorretta posizione post-prandiale. L'inappropriato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, l'efficacia della clearance e la resistenza della mucosa esofagea risultano determinanti nella MRGE <sup>5</sup>.

### APLV e RGE: focus sulla patogenesi

Nell'APLV non IgE mediata c'è evidenza di una risposta infiammatoria T cell mediata che porta ad un'aumentata permeabilità con ulteriore attivazione di cellule T antigene specifiche e susseguente produzione di citochine pro-infiammatorie <sup>11</sup>. Alle biopsie si rivela la presenza di un infiltrato cellulare con incremento di eosinofili nella mucosa e sottomucosa con interessamento, in alcuni casi, degli strati muscolari più profondi. Una complessa interazione neuro-immuno-motoria che coinvolge anche le mast-cells è stata dimostrata in bambini con APLV e dismotilità gastrointestinale <sup>12</sup>. La patofisiologia dei disturbi funzionali gastrointestinali include fattori multipli quali iperalgesia viscerale, dismotilità, stress, microbiota, genetica, eventi precoci, alterata barriera mucosale, immunità, infezioni e sensibilità individuale <sup>2</sup>. Nelle coliche risultano particolarmente importanti anche l'interazione e la percezione del genitore <sup>9</sup>.

Per quanto riguarda i rigurgiti questi sono dovuti, soprattutto nel lattante, a iperalimentazione, brevità dell'esofago, angolo di His ottuso, prolungata posizio-

### L'enigma diagnostico-terapeutico

L'APLV spesso coinvolge più organi e sistemi, in particolare la cute, il tratto gastrointestinale e respiratorio mentre la MRGE è ristretta al tratto gastroesofageo e respiratorio. La diagnosi clinica di entrambe queste condizioni può essere difficile anche perché rigurgiti e coliche si verificano in più del 50% dei lattanti sani e le manifestazioni respiratorie, soprattutto nel lattante, possono essere più spesso dovute a processi infiammatori infettivi, malformativi o ostruttivi o di iper-reattività. Tuttavia un inquadramento diagnostico corretto è fondamentale per evitare la classificazione di "malattia" in una condizione "funzionale" o l'utilizzo di diete o farmaci protratti o non necessari e con possibili effetti avversi. E' noto un aumentato rischio di infezioni sia gastrointestinali sia respiratorie in lattanti e bambini in terapia con farmaci acido-inibitori <sup>5</sup>.

Non ci sono attualmente biomarkers o test che possano accuratamente e specificamente diagnosticare una MRGE da APLV soprattutto in caso di reazioni non-IgE mediate. I test cutanei e il dosaggio delle IgE specifiche risultano positivi in pochi pazienti con sintomi gastrointestinali, così un test allergologico negativo

non esclude un'APLV. Il test di provocazione orale è necessario per confermare una reazione alle proteine del latte vaccino dopo una risposta clinica alla dieta di esclusione. Data la frequente acquisizione della tolleranza nei primi due anni di vita, la rivalutazione della dieta e la reintroduzione delle proteine del latte vaccino dovrebbe essere riconsiderata e riprogrammata dopo 2, 6 o 12 mesi di dieta in base alle manifestazioni di esordio e al risultato degli esami allergologici. Negli allattati al seno la dieta materna priva di proteine del latte vaccino può essere considerata nei casi più severi, monitorando la risposta clinica del lattante e l'adeguatezza della dieta materna. Nei lattanti non allattati al seno con APLV formule con proteine estesamente idrolizzate o formule elementari a base di aminoacidi dovrebbero essere iniziate in base alla severità della reazione clinica.

Nel 2012, Iacovou et al. hanno valutato attraverso una revisione sistematica l'effetto di una dieta di eliminazione sulle coliche. Sulla base di undici studi randomizzati controllati considerati di buona qualità metodologica e di due precedenti revisioni, i lattanti con coliche persistenti appaiono beneficiare di una dieta priva di proteine e del latte vaccino sia quando allattati con formula sia se allattati al seno<sup>13</sup>. Tuttavia mancando nella maggior parte degli studi dati clinici alla reintroduzione di una dieta con normali proteine, un'altra revisione sistematica non ha riportato evidenze di efficacia della dieta di esclusione nelle coliche infantili<sup>14</sup>.

Inoltre, sintomi quali vomito, rigurgito e pianto possono scomparire a dieta e ricomparire alla reintroduzione di una formula con proteine intere (e normale contenuto di lattosio) per meccanismi diversi da quelli immunologici propri dell'allergia, come l'effetto facilitante lo svuotamento gastrico delle proteine idrolizzate o la minor fermentazione in caso di formula delattosata<sup>2,4</sup>.

In alcuni bambini con RGE da APLV è stato notato un tracciato esofageo pH-metrico particolare con discesa progressiva del pH dopo il pasto<sup>15</sup>. Tuttavia, ciò non è presente in tutti i lattanti che rispondono alla dieta e non è stato confermato da altri autori.

La pH-impedenzometria ha mostrato come i pazienti con MRGE da APLV presentino prevalentemente un RGE non o solo debolmente acido<sup>16</sup> che, quindi, non beneficiano di terapia con acido inibitori che non dovrebbero essere empiricamente iniziati. Bradigastria e tachigastria sono più frequenti in pazienti con APLV ri-

spetto a pazienti con RGE o bambini sani<sup>17</sup>. Nell'APLV la disritmia, determinata prevalentemente da un'interazione tra eosinofili, mastcells e fibre nervose<sup>12</sup>, può alterare lo svuotamento gastrico determinando vomito e dolore e aumentando il reflusso non acido.

L'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia è riservata ai casi con sospetta esofagite o enteropatia. La presenza di eosinofili in esofago (di norma assenti) può però risultare (se a basso numero, < 7 per alto campo di ingrandimento, HPF) anche nella MRGE primitiva mentre un numero superiore a 15/HPF è diagnostico per l'esofagite eosinofila e un numero intermedio può far parte dei quadri di ipereosinofilia responsiva agli inibitori di pompa protonica.

La presenza di test alterati di permeabilità intestinale o il riscontro di alterazione dei villi e di infiltrato infiammatorio nella lamina propria alle biopsie duodenali è caratteristico dei pazienti con APLV ed enteropatia<sup>18</sup>. Tuttavia, i test di permeabilità intestinale non sono eseguiti in molti ospedali, sono aspecifici e sono di limitata sensibilità per i casi senza enteropatia.

Anche i PATCH tests ed il dosaggio degli anticorpi IgG specifici risultano poco standardizzati e non determinanti per distinguere i pazienti con RGE secondario a APLV<sup>4,6,7,19</sup>.

Come conseguenza della mancanza di un test diagnostico affidabile per le forme non-IgE mediate, le linee guida ESPGHAN sull'APLV<sup>7</sup> e congiunte ESPGHAN e NASPGHAN sul RGE<sup>5</sup> suggeriscono, in caso di sintomi persistenti del lattante non responsivi a rassicurazione, riduzione del volume dei pasti e corretto posizionamento, una dieta priva di proteine del latte vaccino per 2-4 settimane. Viene sottolineata l'importanza di una rivalutazione clinica dopo poche settimane sia per valutare il beneficio clinico sia per la programmazione successiva di challenge orale a definizione diagnostica e di acquisizione di tolleranza, in accordo con le linee guida EAACI<sup>6</sup>, DRACMA<sup>19</sup> e una recente revisione allergologica<sup>11</sup>.

La percentuale di lattanti con sintomi persistenti da RGE con miglioramento clinico a dieta e ripeggioramento al challenge è estremamente variabile a seconda degli studi e dei criteri di arruolamento con un range compreso tra il 2 e il 100%<sup>4</sup>.

Le formule estesamente idrolizzate vengono indicate come primo approccio per gli allattati con formula senza reazioni gravi (per i quali sono indicate le formule elementari a base di aminoacidi).

**Tabella II.** Manifestazioni cliniche e punteggio relativo del CoMiSSTM (cow's milk related symptom score).

Segno / Sintomo	Valutazione	Score
Pianto	Da ≤1 ora al giorno a ≥ 5 ore al giorno	Da 0 a 6
Rigurgiti	Da 0-2 episodi al giorno a rigurgito totale del pasto dopo ogni pasto	Da 0 a 6
Feci	Consistenza/apparenza valutate secondo la scala Bristol: da feci dure a normali a molli, liquide, acquose	4-0-2-4-6
Segni cutanei	Eczema atopico: estensione (Testa-tronco, arti-mani-piedi) e gravità Orticaria: presenza o assenza	Da 0 a 6 Da 0 a 6
Sintomi respiratori	Da assenza a presenza e grado di severità	Da 0 a 3
Punteggio totale	Da assenza di ogni sintomo a coinvolgimento di uno o più sistemi	Da 0 a 33 Pos se ≥12

Attualmente non esiste un criterio o test predittivo di risposta alla dieta nei pazienti con esami allergologici negativi per IgE. La valutazione dell'efficacia della dieta di eliminazione è anche inficiata dal possibile miglioramento fisiologico dei sintomi nel primo anno di vita, dalla frequente mancanza di un challenge a conferma diagnostica e dall'effetto delle formule idrolisate sullo svuotamento gastrico. Le linee guida NICE 2015 sul RGE suggeriscono una maggior probabilità di APLV in presenza di rigurgiti associati a diarrea cronica o sangue nelle feci, altre manifestazioni atopiche (eczema) o familiarità positiva per allergia. Nelle linee guida ESPGHAN<sup>57</sup> viene sottolineato il coinvolgimento di più sintomi di sistemi diversi in associazione al rigurgito associato a APLV.

Per cercare di predire quali lattanti, con test allergologici negativi, rispondano alla dieta priva di proteine del latte vaccino e quindi possano beneficiare di una formula idrolisata è stato recentemente proposto uno score clinico denominato CoMiSSTM (cow's milk related symptom score) che considera e quantifica, tramite

questionario, cinque diversi sintomi o segni comprendenti il rigurgito, la durata del pianto, la consistenza delle feci, le manifestazioni cutanee e respiratorie (Tab. II). Un *cut-off* di 12 è stato inizialmente proposto arbitrariamente dagli autori e si è rivelato successivamente avere una buona predittività clinica, riduzione significativa dello score a dieta priva nei pazienti positivi<sup>20</sup> e netta differenza coi lattanti sani<sup>21</sup>. Il CoMiSSTM non sostituisce tuttavia la necessità di un challenge diagnostico e necessita ancora di ulteriori studi di validazione. Diversi trial clinici, una revisione sistematica con meta-analisi e le linee guida sul RGE<sup>5,22</sup> che hanno valutato la risposta ai farmaci acido-inibitori hanno dimostrato che tale trattamento non risulta significativamente efficace in lattanti con rigurgiti o vomito e/o pianto protratto senza evidenza strumentale di correlazione con RGE a contenuto acido<sup>23,24</sup>.

#### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

#### Bibliografia

- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr* 2016;105:244-52.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
- Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients* 2018;10(11).
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:516-54.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach

- and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN gastrointestinal committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- 8 Arrigo S, De Angelis P, Tambucci R, et al. L'esofagite eosinofila: focus sulla terapia. *Prospettive in Pediatria* 2016;46:290-9.
  - 9 Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S1-45.
  - 10 Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients* 2015;7:2015-25
  - 11 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41-58.
  - 12 Schäppi MG, Borrelli O, Knafelz D, et al. Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:472-80.
  - 13 Iacovou M, Ralston RA et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J* 2012;16:1319-31.
  - 14 Lucassen P. Colic in infants. *BMJ Clin Evid* 2010;Feb 5:0309.
  - 15 Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996;75:51-6.
  - 16 Borrelli O, Mancini V. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012;161:476-81.
  - 17 Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:59-64.
  - 18 Staiano A, Troncone R, Simeone D, et al. Differentiation of cows' milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995;73:439-42.
  - 19 Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J* 2016;9:35.
  - 20 Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, et al. Pooled Analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSSTM) as a predictor for cow's milk related symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:22.
  - 21 Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, et al. The cow milk symptom score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One* 2018;13:1-12.
  - 22 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people. (Clinical Guideline 193) 2015 <http://www.nice.org.uk/guidance/NG1>.
  - 23 Gieruszczak-Biatek D, Konarska Z, Skórka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015;166:767-770.e3.
  - 24 Salvatore S, Barberi S, Borrelli O, et al. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. *Ital J Pediatr* 2016;42:68.

*L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.*