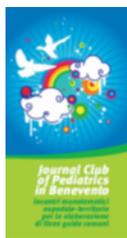




Provincia Religiosa di San Pietro
dell'Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio
OSPEDALE «SACRO CUORE DI GESÙ» Fatebenefratelli
UOC PEDIATRIA-NEONATOLOGIA-UTIN



A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI



Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2014

Responsabile: dr.ssa Iride Dello Iacono

Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Current Opinion Allergy Clinical Immunology (COACI) 2014

Sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari - Proctocolite - Esofagite eosinofila

Autore

Dr. ssa Annamaria Bianchi
UOC Pediatria, Allergologia, Osp. San Camillo Forlanini, Roma

Relatrice del corso: Dr.ssa Iride Dello Iacono, Responsabile UOS Pediatria e Allergologia - Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Principali cambiamenti da indurre

La necessità di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico sulla FPIES scaturisce dal riscontro di alcune criticità, tuttora persistenti, nell'approccio e nella gestione di questa patologia:

- è una manifestazione allergica ancora poco conosciuta dagli allergologi nella sua espressività clinica, ancor meno dai pediatri generalisti
- non c'è un test di laboratorio indicatore ed i test allergologici risultano, tranne in una piccola percentuale di casi, negativi
- i criteri diagnostici attualmente accettati non sono stati validati e probabilmente saranno modificati con il progredire delle conoscenze
- se non è correttamente e tempestivamente diagnosticata, si espone il bambino ad ulteriori reazioni
- deve essere definita la gestione e medio e lungo termine di problemi specifici (per es. l'introduzione di nuovi alimenti in ambiente protetto, il timing dell'acquisizione della tolleranza) con un'attenta valutazione costo/efficacia

Destinatari ed obiettivi del percorso

I destinatari sono pediatri di famiglia, ospedalieri di 2° e 3° livello e personale infermieristico.

Lo scopo di questo Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche, gli interventi efficaci e sicuri per la gestione della FPIES e di individuare eventuali fattori di rischio definendo i criteri di invio ai Centri di 2° e 3° livello, realizzando un approccio condiviso tra pediatri di famiglia, ospedalieri e specialisti allergologi.

Strategie di implementazione

Il documento sarà proposto e discusso negli incontri del corso “Journal Club of Pediatrics in Benevento 2014”.
Ne verrà data ampia diffusione ai corsi di formazione per pediatri di famiglia e pediatri ospedalieri

Indicatori di qualità

Gli indicatori sottoposti a verifica periodica sono i seguenti:

- N° di bambini con FPIES correttamente diagnosticata
- N° di episodi di FPIES non riconosciuti prima della diagnosi
- N° di accessi al PS per FPIES
- Tempo di risoluzione dell'episodio acuto dall'arrivo al PS. Utilizzo dell'ondansetron.

Linee Guida e Documenti

Dopo aver esaminato i documenti pubblicati, il team ha deciso di far riferimento, oltre alle **LG EAACI ed LG AAI sulle Allergie Alimentari, entrambe del 2014**, alla recente pubblicazione su Corrent Opinion “**Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome**”, revisione narrativa che costituisce uno *stato dell'arte* al 2014.

Per rendere questa LG massimamente fruibile, essa parte da alcuni quesiti chiave sulla gestione della FPIES, valutati alla luce dell'EBM, cui seguono idonee Raccomandazioni.

DEFINIZIONE

La **Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)** è una forma di allergia alimentare non IgE mediata ad espressione prevalentemente gastro-intestinale.

Può essere indotta da differenti alimenti e da quantità variabili, con età di esordio legata alla loro introduzione nella dieta. Per tale motivo si tratta di una patologia **tipica dell'età neonatale o pediatrica**. Casi di FPIES con esordio in età adulta sono riportati ma sono molto rari.

Non esiste una definizione universalmente riconosciuta. Gli autori della recentissima e completa review da noi presa in analisi hanno proposto la seguente:

FPIES ACUTA

- **vomito ripetuto, accompagnato usualmente da letargia e pallore, che compare dopo 30-240 minuti (4 ore) dall'assunzione dell'alimento offending**

- **assenza di sintomi tipicamente IgE mediati, quali rush, orticaria o sintomi respiratori**

Nella stessa review non viene, invece, proposta una definizione per la FPIES CRONICA, poichè i dati in letteratura sull'outcome di tale forma sono pressochè inesistenti.

EPIDEMIOLOGIA

Qual è l'incidenza della malattia?

La reale incidenza non è nota.

Se i **vecchi studi** riportavano una media di segnalazioni pari ad **1-15 casi/anno** afferenti presso i centri allergologici, **studi più recenti** riportano cifre più alte **fino a 90 casi/anno**.

L'incidenza annuale, in un recente studio prospettico di popolazione condotto in Australia,(2013), è di **1 su 10.000 bambini di età inferiore a 2 anni**; altrettanto recenti studi retrospettivi americano (*Jarvinen 2013*) ed italiano (*Miceli Sopo 2012*) riportano una prevalenza/anno della FPIES pari all'1%.

Negli ultimi 20 anni c'è stato quindi un aumento dei casi di FPIES afferenti ai centri allergologi, ma non si sa se per reale aumento di incidenza della patologia o se per una maggiore capacità di riconoscimento da parte del clinico.

Trarre conclusioni definitive dai dati epidemiologici è difficile perché non esiste una definizione di FPIES universalmente accettata, con studi che spesso utilizzano diversi criteri, mescolando i casi di FPIES acuta e cronica suddividendo l'acuta in tipica ed atipica. Gli studi pubblicati sono inoltre usualmente case report o una serie retrospettiva di casi afferenti a Centri specializzati, potenzialmente favorevoli la sola segnalazione di quelli più severi, e con dati pubblicati relativi solo a pochi Paesi.

C'è una prevalenza di sesso?

Lievemente prevalente nel sexo maschile (50-60%).

Esiste una familiarità o correlazione con l'atopia?

I fratelli sono raramente affetti, un solo caso descritto.

Eczema e storia familiare di atopia sono spesso presenti alla diagnosi ed 1/10 bambini ha concomitante allergia alimentare IgE mediata.

EZIOLOGIA

Quali sono i più comuni alimenti trigger?

- **latte vaccino**, il più comune alimento responsabile nelle diverse aree geografiche
- **soia**
- **cereali**, tra cui il **riso** (principale alimento responsabile in Australia)
- **pesce**, alimento solido più comunemente causa in Italia e Spagna

- uovo
- pollame e carni
- frutta
- vegetali e legumi

La frequenza con cui un dato alimento è responsabile di FPIES nelle diverse aree geografiche è differente (fig. 1). Questa differenza può essere in parte dovuta a differenze di percentuale di allattamento materno, frequenza d'uso di formule a base di latte vaccino o soya, epoca di introduzione di un alimento nella dieta del bambino e sua tipologia, popolazione inclusa negli studi, composizione del microbiota intestinale.

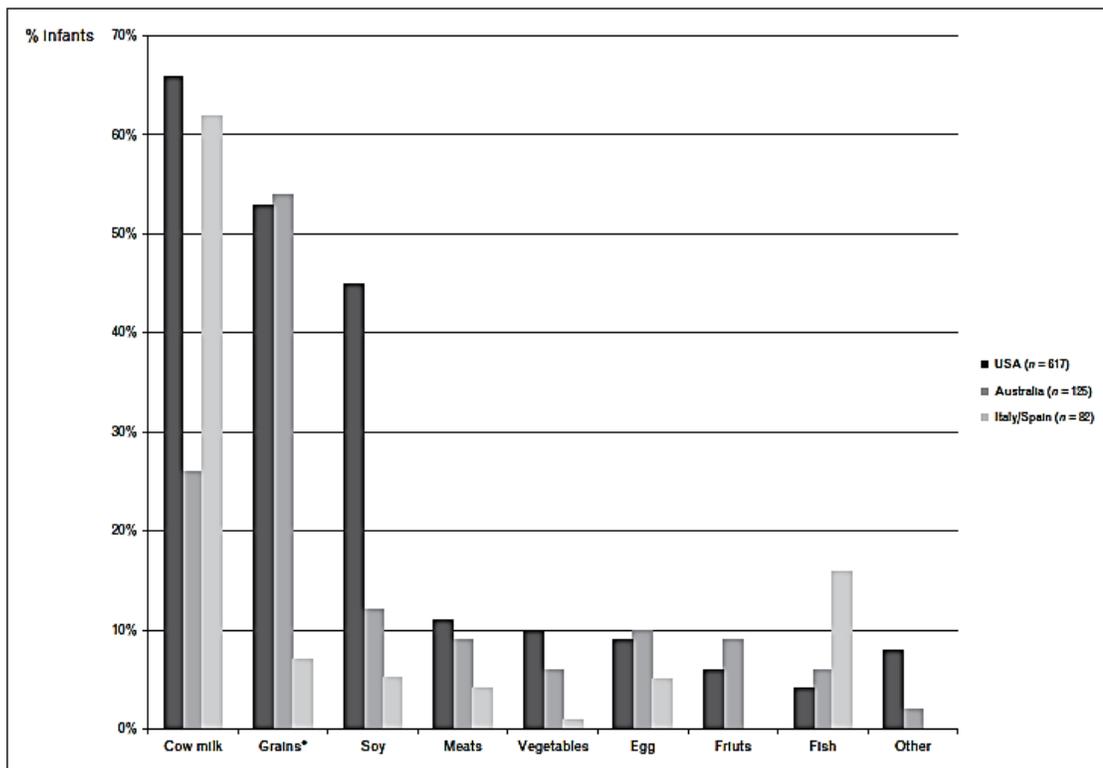


Fig 1 Alimenti causa di FPIES in età pediatrica (%).

Dati ricavati da una serie di casi di FPIES acuta in USA, Australia ed Italia/Spagna (da Mehr, *Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome COACI 2014*)

Descritti in letteratura casi di **FPIES da latte materno** per passaggio di proteine del latte vaccino assunte dalla madre. Si tratta di descrizioni rare in letteratura, dato questo che suggerisce la necessità di assumere un carico proteico orale elevato perché si abbia questo tipo di reazione.

E' possibile che un paziente con FPIES reagisca a più alimenti?

Non sono infrequenti le reazioni a più alimenti.

Va sottolineato come **FPIES combinata da latte vaccino e soya** sia frequente in studi americani a differenza di quanto accade nelle coorti australiane, israeliane ed italiane, in cui non è descritto un solo caso di tale associazione. Nel caso **FPIES da cibi solidi** è più comune avere FPIES da altri cibi solidi, in particolare tra i vari tipi di grano e riso ed avena. Al contrario nei pochi casi di FPIES da uovo ed arachide, non è menzionata reazione ad alcun altro cibo.

La frequenza con cui la FPIES è provocata da un singolo o multipli alimenti varia a seconda delle aree geografiche (Fig. 2)

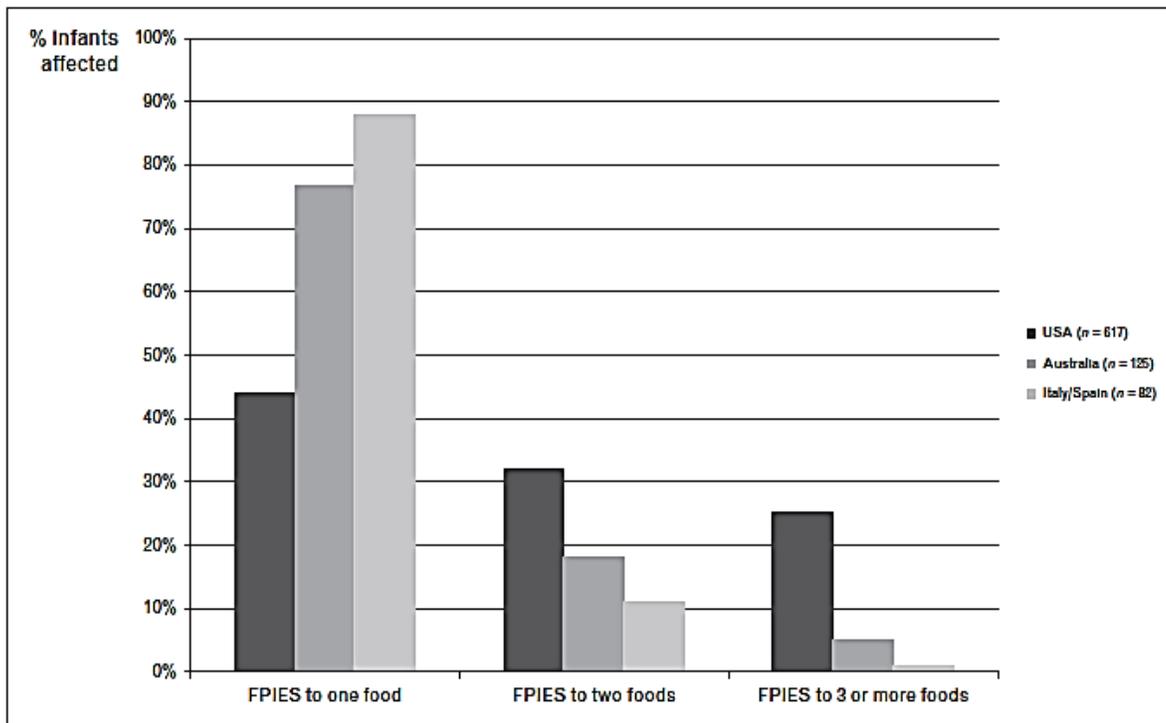


Fig. 2. Bambini con FPIES da singoli o multipli alimenti (%)

Dati ricavati da una serie di casi di FPIES acuta in USA, Australia ed Italia/Spagna (da Mehr, *Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome COACI 2014*)

Qual è la via di sensibilizzazione?

Sebbene abituamente ci si sensibilizzi per ingestione, in alcuni pazienti il contatto con la mucosa orale può essere significativo.

Quale dose induce la reazione?

Sebbene la sensibilizzazione sia un prerequisito, alcuni casi si verificano dopo la prima esposizione all'alimento, il che sta ad indicare che l'iniziale esposizione sensibilizzante può essere insignificante.

La quantità di cibo capace di provocare l'FPIES varia notevolmente, da una abituale porzione servita a minime quantità, ed è espressione dell'ipersensibilità del singolo paziente.

Diversi autori hanno segnalato che la quantità di cibo responsabile delle reazioni successive è diverse volte inferiore a quello che induce la reazione iniziale.

Sono noti i meccanismi fisiopatologici della FPIES?

L'FPIES è caratterizzata da un'anomala risposta ad cibi ingeriti con conseguente infiammazione ed aumento della permeabilità della mucosa gastrointestinale. E' spesso considerata una malattia cellulo-mediata; comunque solo

pochi studi hanno investigato il ruolo delle cellule T nella FPIES con risultati inconclusivi e la risposta umorale non è chiara.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Qual è l'età d'insorgenza?

L'età d'insorgenza dell'FPIES è influenzata dal periodo in cui un dato alimento, responsabile della patologia, è introdotto in dieta.

La FPIES da latte vaccino o soya è più precoce (età mediana 1-4 settimane), secondo i vecchi studi della Powel e Gryboski, dato che le formule sono generalmente introdotte più precocemente rispetto agli alimenti solidi Tab 1).

L'FPIES da alimenti solidi si presenta più spesso nel lattante tra i 4 e i 6 mesi di vita, epoca di introduzione degli alimenti solidi in dieta.

Sono descritti rari casi in letteratura con esordio in età adolescenziale o adulta (da crostacei).

Study	All triggers	Cow milk and soy	Solids	Individual solids
Ruffner <i>et al.</i> [30*] (USA)	–	7 (0.7)	12.1 (1.1)	Rice 7.4 (5.1) Oats 9.3 (6.2) Egg 11.3 (9.6) Wheat 11.9 (9.5) Chicken 17.6 (12.3)
Nowak-Wegrzyn <i>et al.</i> [9] (USA)	–	1 (2 days–12 months) ^a	5.5 (3–7 months)	–
Frith <i>et al.</i> [25] (Australia; unpublished data)	6.2 (3.4)	3.8 (2.6)	7.5 (3.3)	Rice 6.3 (3.3) Chicken 6.7 (1.3) Oats 7.1 (1.4) Wheat 7.5 (0.7) Fruits 7.8 (3.0) Vegetables 9 (2.8) Egg 8.4 (2.1) Fish 10.9 (3.6)
Mehr <i>et al.</i> [29] (Australia)	5.6 (2.7)	4.9 (2.6)	6.1 (1.7)	Rice 5.2 (0.8) ^b Oat 5.7 [1]
Sopo <i>et al.</i> [31*] (Italy)	5.7 (5.1)	3.5 (2.4) ^c	10.6 (6.7)	–

–, not available.
^aData presented from studies in which age of onset recorded and triggers included to cow milk, soy and solid foods. Data presented as either mean onset of age (standard deviation) or median onset of age (age range).
^bData for other solid foods not presented as <3 cases per solid food.
^cFigure relates to cow milk FPIES only. The authors included three children with soy FPIES with other foods.

Tab 1. Età di esordio dell'FPIES in mesi (da Mehr, *Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome*, COACI 2014)

Quando compare una FPIES per la prima volta?

Più spesso (75% dei casi) alla prima o seconda dose dell'alimento trigger in caso di FPIES acuta, dopo ripetute e più o meno prolungate assunzioni nella forma cronica

Quali sono i sintomi che devono far sospettare una FPIES?

- Vomito
- Pallore e letargia
- Diarrea
- Disidratazione
- Ipotensione (nelle forme più gravi)

Si tratta di una sintomatologia “non specifica” che pone il problema della diagnosi differenziale con altre patologie (più spesso sepsi e gastroenteriti ma anche addome acuto, anafilassi, etc)

Però **“molto caratteristicamente” tutto si risolve in qualche ora**, massimo 12 ore, **ed il bambino sta bene come prima dell’esordio dei sintomi**,

Dirimenti per la diagnosi:

- **Ricorrenza dei sintomi per assunzione dell’alimento trigger**
- **Scomparsa degli stessi con la sua esclusione dalla dieta**

Esistono differenti fenotipi di FPIES?

Si è soliti distinguere due forme:

- FPIES ACUTA:** la più frequente, ad esordio improvviso ed in genere rapida risoluzione, si ha abitualmente quando l’alimento viene ingerito in modo intermittente o riassunto dopo un lungo periodo di evitamento; tipico è il benessere del bambino tra un episodio e l’altro quando l’alimento venga assunto in modo intermittente
- FPIES CRONICA:** rara, ad esordio più subdolo e lento ed in genere più lenta risoluzione, è legata ad una ingestione giornaliera o frequente dell’alimento (unici alimenti incriminati sono il latte vaccino e di soya)

E’ interessante notare come mentre i vecchi studi descrivevano esclusivamente forme di FPIES cronica, quelli più recenti descrivono unicamente il fenotipo acuto. Gli autori della review suggeriscono che la forma cronica è probabilmente divenuta più rara per un più precoce riconoscimento da parte del pediatra e per l’ampia disponibilità di formule idrolisate. In tab. 2 le manifestazioni cliniche e di laboratorio che le differenziano

Manifestazioni	FPIES ACUTA	FPIES CRONICA
Vomito	Acuto, ripetuto, a getto	Intermittente
Diarrea	Acuta, +/- sangue	Cronica, +/- sangue
Altre manifestazioni cliniche	Sintomi severi, ipotermia, pallore, letargia e shock	Sintomi lievi, perdita di peso, arresto di crescita
Ematologici	Trombocitosi, neutrofilia	Anemia, eosinofilia
Altri test di laboratorio	Acidosi metabolica, metaemoglobinemia, elevati linfociti nel succo gastrico	Ipoalbuminemia, acidosi metabolica, metaemoglobinemia, sostanze riducenti nelle feci

Tab 2 Manifestazioni cliniche e di laboratorio che differenziano una FPIES acuta e cronica (da Mane, *Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome*, COACI 2014)

Esiste un terzo fenotipo

- ❑ **FPIES atipica** (3-5% dei casi), caratterizzata da **una positività (in genere a basso titolo) degli SPT/IgEs** per l'alimento trigger. Ha una **più lenta acquisizione della tolleranza** rispetto alle forme tipiche e talora mostra **uno shift verso reazioni tipiche IgE-mediate in risposta all'alimento offending**. Per tale motivo **prima di eseguire un OFC devono essere sempre determinati SPT/IgEs per l'alimento sospetto e, se test positivi, il challenge va condotto con la modalità delle forme IgE-mediate**.

Come posso riconoscere una FPIES acuta?

La FPIES ACUTA (tab. 2), si presenta tipicamente con **vomito profuso, pallore, letargia, seguiti talora da diarrea**, che può condurre a disidratazione. L'evitamento del cibo offendente porta a risoluzione dei sintomi in genere entro 24-48 ore. Se l'alimento viene assunto in modo intermittente il paziente appare normale tra le esposizioni.

- Il vomito è il sintomo predominante (95% dei casi), usualmente si verifica a 0,5 – 6 ore (in media 2 ore) dopo l'assunzione dell'alimento ed è caratterizzato da frequenti episodi a getto, ogni 10-15 minuti, fino a raggiungere anche più di 20 episodi in alcuni casi
- Letargia e pallore sono riportati nel 40 – 100% dei casi
- Diarrea lenta o acquosa si ha nel 20-50% dei pazienti, usualmente a 6 ore dall'ingestione del cibo incriminato, ma può essere anche più tardiva fino a 16 ore. Possibile la presenza di sangue nelle feci, nel 4-11% dei casi con segnalazioni fino anche al 45%

In taluni casi (5-24%) la sintomatologia può essere particolarmente severa con vomito protratto intrattabile, letargia, pallore, ipotensione, disidratazione ed ipotermia, con temperature < 36°C, simulando un'anafilassi.

Possono essere di aiuto gli esami di laboratorio che mostrano usualmente:

- **neutrofilia** con picco a 6 ore dall'ingestione del cibo responsabile e con un incremento variabile da 5500 a 16800 cellule/mm³ (incremento medio 9900 cellule/mm³)
- **trombocitosi** (conta piastrinica > 500 x 10³/ml; range 375.637 x 10³ cellule/ml) in più del 60% dei casi di FPIES acuta
- occasionalmente **metaemoglobinemia** (13-18% dei casi) che si ritrova nelle forme in cui l'infiammazione della mucosa intestinale è severa e come tale può causare riduzione dell'attività delle catalasi, aumento dei nitriti e conseguente metaemoglobinemia

Come posso riconoscere una FPIES cronica?

La FORMA CRONICA (tab 2) è caratterizzata da **vomito intermittente, distensione addominale, diarrea cronica, di tipo mucoso o ematica, irritabilità, ritardo di crescita e scarso aumento del peso** (< 10 gr/die nel neonato).

Due alimenti implicati: latte vaccino ed latte di soya. Con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta si ha una risoluzione dei sintomi entro alcuni giorni (risoluzione più lenta rispetto alla forma acuta).

N.B. Se il paziente con FPIES cronica viene riesposto all'alimento dopo una dieta di esclusione si può verificare un episodio acuto, che potrà essere severo se la quantità ingerita è ragguardevole.

La FPIES cronica cronica si può associare a:

- linfocitosi

- eosinifilia
- anemia, spesso presente, probabilmente secondaria a malnutrizione
- ipoalbuminemia, con livelli di albumina serica < 3 /dl
- acidosi metabolica, metaemoglobinemia

A seconda della gravità e/o della durata dei sintomi, le feci possono contenere sangue macroscopico o occulto, cristalli di Charcoat-Leyden, sostanze riducenti, aumentato contenuto in carboidrati, leucociti ed eosinifili

In pratica, ormai, la FPIES cronica si diagnostica solo dopo un eventuale episodio di FPIES acuta conseguente alla sospensione/riesposizione all'alimento trigger.

Se non si ha l'episodio di FPIES acuta, fare diagnosi certa di FPIES cronica é impossibile

DIAGNOSI

Quando è possibile porre diagnosi di FPIES?

La diagnosi è clinica.

Per tale motivo non è raro che essa venga fatta solo dopo ripetuti episodi. Uno studio retrospettivo multicentrico italiano pubblicato nel 2012 rileva una mediana di episodi pre-diagnosi pari a 2 (range 1-10).

Da notare come, in generale, la diagnosi di FPIES da riso venga fatta più tardivamente (dopo un maggior numero di episodi) rispetto a quella da latte vaccino o soya, probabilmente perché il riso è considerato un alimento ipoallergenico.

I criteri per porre diagnosi di FPIES (n. 5) sono stati inizialmente definiti dalla Powell nel 1986 e successivamente rivisti dalla Leonard nel 2012 e da Miceli Sopo nel 2013.

Essi sono messi a confronto nella tab. 3

Powell, 1986	Leonard et al., 2012	Miceli Sopo et al., 2013
Meno di 9 mesi di età alla prima presentazione (reazione)	Meno di 9 mesi di età alla diagnosi iniziale	Meno di due anni di età alla prima presentazione (caratteristica frequente ma non obbligatoria)
L'esposizione all'alimento incriminato provoca vomito ripetuto e/o diarrea entro 4 h, in assenza di altre possibili cause dei sintomi	La ripetuta esposizione all'alimento incriminato provoca sintomi gastrointestinali in assenza di cause alternative	L'esposizione all'alimento incriminato provoca ripetuto ed importante vomito, pallore, iporeattività e letargia entro 2-4 h. La diarrea può essere presente ma è molto meno frequente e più tardiva. I sintomi scompaiono in poche ore, usualmente meno di 6 h.
Sintomi limitati al tratto GI	Assenza di sintomi che possano suggerire una reazione IgE mediata	Assenza di sintomi che possano suggerire una reazione IgE mediata
L'eliminazione delle proteine offending dalla dieta porta a risoluzione dei sintomi	La rimozione dell'alimento causale dalla dieta porta a risoluzione dei sintomi	L'eliminazione delle proteine offending dalla dieta porta a risoluzione dei sintomi
L'OFC o l'isolata riesposizione provocano tipici sintomi	La riesposizione o il challenge orale provocano i tipici sintomi	La riesposizione o il challenge orale provocano i tipici sintomi entro 2-4 h. Due tipici episodi sono necessari per poter porre una diagnosi definitiva

Tab. 3 Criteri diagnostici di FPIES

- Riguardo al **1° criterio**, l'età limite di esordio della malattia viene portata dai 9 mesi (Powel 1986 e Leonard 2012) ai 2 anni (più frequentemente ma non obbligatoriamente) (Miceli Sopo 2013), a ricordare che tale età è legata all'epoca di introduzione del cibo incriminato e che ci sono attualmente in letteratura casi di FPIES ad esordio in età adolescenziale o adulta, in genere correlate ai crostacei.
- Non differenze sostanziali tra i tre autori relativamente al **2° criterio**, descrivente la sintomatologia tipica di una FPIES acuta, sicuramente meglio dettagliata da Miceli Sopo
- Il **3° criterio**, originariamente proposto dalla Powel (1986), secondo il quale i sintomi dovessero essere limitati al tratto gastrontestinale (*è difficile affermare che ipotonia, iporeattività e pallore siano sintomi imputabili all'apparato gastrointestinale*), è stato modificato dalla Leonard (2012) e con lei da Miceli Sopo (2013) che preferiscono sottolineare come non debbano essere presenti sintomi suggestivi di reazione IgE mediata (es. orticaria, rinite o asma).
- Il **4° e 5° criterio** sono riproposti, sostanzialmente immutati, da tutti e tre gli autori; ovvero per far diagnosi di FPIES ci deve essere risoluzione dei sintomi con l'eliminazione dalla dieta dell'alimento offendente e ricomparsa degli stessi per riesposizione o per challenge. Unica differenza è che Miceli Sopo fissa a due il numero di tipici episodi sufficienti a porre diagnosi definitiva di FPIES, senza passare per un TPO

Cosa ci dicono le più recenti linee guida riguardo la possibilità di evitare un OFC in caso di ripetuti episodi di FPIES?

COACI 2014, Feuille E. et al. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome

- **In caso di episodi di ipotensione o ripetute reazioni allo stesso alimento, la diagnosi può essere posta sulla base della sola storia clinica suggestiva e sulla scomparsa dei sintomi con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta**

AAAI Food Allergy Guidelines – A Pratic Parameter Update 2014

- Diagnosi di FPIES viene posta sulla base di una sospetta storia clinica, della risposta alla dieta di eliminazione dell'alimento sospetto e del successivo challenge di conferma diagnostica

In caso di episodi di ipotensione o ripetute reazioni allo stesso alimento, la diagnosi può essere posta sulla base della sola storia clinica suggestiva e sulla scomparsa dei sintomi con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta (Forza della raccomandazione: forte; Evidenza B)

In particolare viene specificato che **l'OFC può non essere necessario per una diagnosi iniziale se il bambino presenta una storia di ricorrenti episodi tipici di FPIES (> 2 reazioni con classici sintomi in un arco temporale di 6 mesi), risolti dopo eliminazione dell'alimento dalla dieta**

EAACI Food Allergy Guidelines 2014

- La diagnosi delle forme di allergia alimentare non IgE mediata (proctocolite allergica, enteropatia proteino-indotta, FPIES) va posta sulla base della storia clinica, dieta di esclusione per 3 settimane e successivo scatenamento (non sono specificate forza della raccomandazione ed evidenza)

Si devono effettuare SPT /IgEs per alimenti in caso di sospetta FPIES?

Si, anche se negativi in più del 90% dei pazienti con FPIES.

La positività di tali test consente di individuare le forme di FPIES atipica, che come ricordato hanno tempi di acquisizione della tolleranza più lunghi rispetto alle forme tipiche e possono virare verso forme IgE mediate.

Sebbene la maggioranza dei pazienti ha IgEs indosabili per l'alimento incriminato al momento della diagnosi, il 18-30 % di questi può sviluppare una sensibilizzazione IgE mediata al quel cibo durante il decorso della malattia e conseguenti sintomi immediati in caso di assunzione.

Si deve effettuare l'Athopy Patch Test (APT) in caso di sospetta FPIES?

COACI 2014, Feuille E. et al. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome

- Non è raccomandato

AAAI Food Allergy Guidelines – A Pratic Parameter Update 2014

- Non raccomandato in tutte le forme di allergia alimentare ad eccezione dell'esofagite eosinofila in età pediatrica dove si è dimostrato capace di individuare il potenziale alimento scatenante (forza della raccomandazione: moderata; evidenza C)

EAACI Food Allergy Guidelines 2014

- Non è raccomandato nella routine diagnostica di qualunque tipo di allergia alimentari

Si devono effettuare indagini strumentali per fare diagnosi di FPIES?

COACI 2014, Feuille E. et al Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome

- Indagini radiologiche, analisi del succo gastrico (> 10 leucociti per campo a 3 ore dopo OFC) ed endoscopia non rientrano nella routine diagnostica della FPIES

AAAI Food Allergy Guidelines – A Pratic Parameter Update 2014

- Endoscopia e biopsia usualmente non sono necessarie per far diagnosi di FPIES (forza della raccomandazione: debole; Evidenza: C)

EAACI Food Allergy Guidelines 2014

- Endoscopia e biopsia possono aiutare nel confermare la diagnosi intestinale

Quali patologie vanno poste in diagnosi differenziale con la FPIES?

Tra le affezioni entrano in diagnosi differenziale con la FPIES acuta vanno considerate:

- sepsi
- gastroenteriti acute con disidratazione
- affezioni chirurgiche (invaginazione intestinale)
- enterocolite necrotizzante, soprattutto nei neonati e nei pretermine
- stenosi ipertrofica del piloro
- anafilassi
- proctocolite allergica (FPIAP)

Tra le affezioni entrano in diagnosi differenziale (DD) con la FPIES cronica vanno considerate:

- esofagite eosinofila (EoE)
- enteropatia indotta da proteine alimentari (FPIE)
- malattie metaboliche
- immunodeficienza primitiva (PID)

Come si effettua un Test di Provocazione Orale (TPO) nella FPIES?

Il TPO, oltre ad essere il “gold standard” per la diagnosi della malattia, serve per monitorare la sua risoluzione. Viene eseguito usualmente **in aperto, sotto controllo medico** e in una **struttura attrezzata** per la gestione della disidratazione e delle reazioni allergiche. Si consiglia di eseguire il test **previo posizionamento di un accesso venoso** per una rapida infusione di liquidi laddove necessario.

La modalità di esecuzione del challenge e i criteri per definirne la positività sono descritti rispettivamente alle tab 4 e tab.5

Condizioni di base	Supervisione clinica
	Sicuro accesso venoso (e.v.)
	Immediata disponibilità di fluidi
Test di laboratorio basali	Conta periferica dei neutrofili (GB con formula)
Somministrazione dell'alimento al challenge	Quantità pari a 0,06-0.6 g/kg di peso corporeo di proteine dell'alimento in 3 dosi uguali, generalmente non superare una dose totale di 3 g di proteine o 10 gr di alimento totale (100 ml di liquidi) per il pasto iniziale
	Il pasto è diviso in 3 porzioni uguali da somministrare nell'arco di 30 minuti se le IgEs per alimento sono negative
	Una modifica del challenge ed un maggior numero di dosi sono richieste se il paziente ha IgEs per l'alimento positive
Trattamento della reazione	Infusione di fluidi : bolo 20 ml/kg ev di soluzione salina 0.9% di sodio cloruro (NaCl)
	Steroidi: Metilprednisolone 1mg/kg ev, max 60-80 mg
	La maggior parte (50%) dei challenge positivi richiede trattamento con ev con liquidi e steroidi
	Il ruolo dell'ondansetron ev nel trattamento delle reazioni da FPIES acuta è in corso di valutazione
	L'epinefrina e gli antistaminici non sono efficaci nella FPIES
Test di laboratorio postchallenge	Conta periferica dei neutrofili (GB con formula): a 6 ore se il paziente presenta reazione o alla dimissione se challenge negativo
	Se disponibile campione di feci: test per la ricerca del sangue occulto e leucociti fecali
Osservazione postchallenge	Circa 6 h dopo la risoluzione dei sintomi o 4 h dopo l'assunzione del pasto se nessun sintomi

Tab 4. OFC nell'FPIES (da Feuille, *Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome*, COACI 2014)

Scegliere un appropriato protocollo è complesso, primo fra tutti perché nell'FPIES è difficile stabilire quale è la dose scatenante il sintomo, trattandosi di reazioni ritardate (il paziente può assumere l'intero pasto prima di avere i sintomi e non è ancora chiaro se la stessa reazione si sarebbe verificata per dosi minori)

Proposta di modalità di esecuzione dell'OFC per FPIES (Miceli Sopo 2012):

- **In caso di reazioni lievi-moderate in bambini di età > 4 anni** (più probabilmente tolleranti) potrebbe essere proposta **una singola dose pari ad una porzione adeguata per età**, seguita da 4 ore di osservazione, in considerazione del fatto che spesso la reazione si ha dopo l'assunzione del pasto intero
- **In caso di progressa reazione severa** il protocollo dovrebbe essere più prudente, con **dosi somministrate nell'arco di 2 gg** ed obbligatorio accesso venoso

Sintomi	1. Vomito (inizio 1-3 h)
	2. Diarrea (inizio 2-10 h, media 5 h)
	3. Elevata conta dei neutrofili (> 3500 cel/ml, picco a 6 h)
	4. Leucociti fecali
	5. Eosinofili fecali
Challenge positivo	Tre dei cinque criteri soddisfatti
Challenge dubbio	Due dei cinque criteri soddisfatti

Tab. 5 Criteri per definire la positività di un challenge nella FPIES, proposti dalla Powell (1978) e modificati da Sicherer (1998) (da Feuille, Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome, COACI 2014)

I criteri, tutt'oggi accettati, proposti inizialmente dalla Powell (1978) e rivisti da Sicherer (1998) andrebbero rivisti alla luce del non frequente riscontro di diarrea nel corso del challenge e del rilievo di un aumento della conta neutrofila spesso inferiore a quella prevista dai criteri stessi (> 3500 /mm³), come dimostrato da studi più recenti.

Proposta di "CRITERI MODIFICATI" per definire la positività del challenge nella FPIES (Jarvinen 2013):

- Vomito ripetuto entro 30 - 240 minuti dall'ingestione dell'alimento in assenza di sintomi cutanei o respiratori di tipo allergico**
- Criteri di supporto minori:
 - diarrea
 - dolore addominale
 - ipotensione
 - letargia
 - suggestivi dati di laboratorio (incremento della conta dei GB, sangue fecale, leucociti fecali, eosinofili fecali)

Prima di eseguire un challenge, è sempre prudente cercare una sensibilizzazione verso l'alimento colpevole con SPT e/o IgEs. Se la sensibilizzazione viene rilevata, il paziente eseguirà il TPO secondo lo schema delle forme IgE mediate e verrà osservato per un periodo più lungo di 3-4 ore dopo l'ultima dose, come accade nell'FPIES.

CRITERI DI INVIO AL 2° E 3° LIVELLO

La gestione degli episodi acuti, per la gravità della sintomatologia, comporta nella maggior parte dei casi l'accesso al **Pronto Soccorso**.

L'inquadramento diagnostico, l'identificazione dell'alimento offending e l'eventuale TPO di conferma sono di competenza dei **Centri di Allergologia Pediatrica**.

TRATTAMENTO DIETETICO

- ❑ Cardine unico della terapia rimane la **dieta di esclusione dell'alimento offending**
- ❑ **La possibile tolleranza verso latte e uovo estensivamente cotti (baked) necessita di ulteriori e più ampie dimostrazioni** (uno solo lo studio che abbia dimostrato questo)
- ❑ In caso di **FPIES da latte vaccino**, ed in mancanza di latte materno, è indicato l'uso di **idrolisati spinti di caseina**. Sconsigliato l'uso di latte di soia; qualora sia preso in considerazione dopo il 6° mese di vita, quale sostituto del LV, deve essere eseguito un OFC per valutarne la tolleranza. In rari casi è necessario l'uso di formule a base di aminoacidi
- ❑ In caso di **FPIES da latte materno**, l'alimento offending va rimosso dalla dieta della nutrice se il piccolo ha reazioni con latte materno o in caso di scarsa crescita
- ❑ In considerazione di **un'ipotetica FPIES da alimenti multipli**, dopo una diagnosi di FPIES verso un alimento, due i possibili atteggiamenti proposti di fronte all'introduzione di alimenti a rischio:
 - ❖ **secondo Sicherer (atteggiamento restrittivo)**:
 - in caso di FPIES da latte vaccino vanno evitati soya e cereali e ritardata l'introduzione di alimenti solidi fino all'anno;
 - in caso di FPIES da alimenti solidi va evitata l'assunzione di latte, cereali, legumi e pollame fino alla stessa epoca
 - ❖ **secondo Miceli Sopo**:
 - in caso di FPIES da un alimento tutti gli altri più comunemente causa di tale malattia (latte vaccino, legumi, cereali e pollame) possono essere essere somministrati in forma di miscela in ambiente protetto per valutarne la tolleranza

Un **tentativo di reintroduzione dell'alimento** colpevole può essere effettuato dopo 18-24 mesi dall'ultima reazione sotto supervisione medica

TERAPIA

La terapia degli **episodi acuti** di FPIES, da accidentale ingestione dell'alimento colpevole, prevede:

- ❑ se "**severi**", *ovvero caratterizzati da vomito profuso e ripetuto, diarrea ematica importante, pallore, letargia, ipotonia ed ipotensione*
 - **liquidi e steroidi per via endovenosa**
 - l'uso dell'epinefrina, in caso di ipotensione non controllata con liquidi, è dibattuto
 - **Ondansetron**, antagonista dei recettori serotoninergici e principalmente utilizzato come antiemetico, alla dose di 0,2 mg/kg/dose ev o im è una terapia promettente ma necessita di maggiori studi. Nell'unico studio effettuato risolve i sintomi, non solo il vomito ma anche gli altri tra cui la letargia, nel giro di 10-15 minuti
 - **bicarbonato** in caso di acidosi metabolica e **blu di metilene** per la metaemoglobinemia, eventi rari nella forma acuta, sono di più frequente utilizzo nelle forme croniche con disidratazione

- ❑ se di **“grado moderato”**, ovvero caratterizzati da vomito lieve, senza letargia ed ipotensione
 - reidratazione per os con soluzioni glucosaline

La terapia della FPIES cronica prevede:

- reidratazione per os o per via ev
- bicarbonato e blu di metilene se necessario
- temporanea sospensione dell'alimentazione con nutrizione parenterale nei casi più severi

Raccomandata la consegna del piano d'azione al paziente per il trattamento della FPIES acuta.

PROGNOSI

Quando viene acquisita la tolleranza?

La malattia ha generalmente un decorso favorevole con una durata relativamente breve in quanto nella maggioranza dei casi (90%) si risolve entro i 3-5 anni.

Più precoce la risoluzione latte e soya, più spesso entro I 18-24 mesi; più tardiva per uovo e pesce, la cui età mediana di risoluzione è eccezionalmente alta (60 mesi).

Non tutti gli studi però sono concordi nell'affermare che l'FPIES da cibi solidi risolve più tardivamente rispetto a quella da cibi liquidi.

Allo scopo di valutare l'acquisizione della tolleranza si suggerisce di **eseguire il challenge a circa 12-18 mesi dall'ultimo episodio acuto** e ripeterlo annualmente, se il paziente risulta non tollerante

Qual è la gravità della malattia?

In molti report la descrizione di una reazione da FPIES in corso di esposizione naturale ad alimento colpevole o ad un challenge può essere drammatica. Questo spiega perché in molti centri il test di provocazione viene effettuato previo posizionamento di un accesso venoso. Va ricordato però, che a differenza di quanto accade per le forme IgE mediate, non sono descritti casi mortali in letteratura. La presenza di metaemoglobinemia, probabilmente secondaria a disidratazione, è considerata espressione di reazione grave.

Ad oggi nessun fattore di rischio è stato identificato; analizzati allattamento al seno e non, presenza o assenza di storia familiare, presenza di famiglia di un bambino con FPIES.

ALTRE ALLERGIE ALIMENTARI NON IGE-MEDIATE

(modificato da Dello Iacono I, Martelli A, Miniello VL. LE ALLERGIE ALIMENTARI. Guida Pratica sulle Allergie. Ed. Editeam)

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate sono caratterizzate da:

- **negatività degli SPT e delle IgEs**
- **espressività clinica variabile**
- **ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica**

Presentano un maggior rischio di mancata diagnosi.

NON IGE-MEDIATE

Sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari

Esordisce durante i primi mesi di vita con un **quadro clinico di sindrome da malassorbimento simil-celiachia**: diarrea cronica (steatorrea fino all'80% dei casi), scarso accrescimento o perdita di peso, iperemia perianale (carezza secondaria di lattasi). Non è raro riscontrare anemia moderata, ipoprotidemia e deficit dei fattori della vitamina K. E' causata principalmente da proteine del latte vaccino, ma sono imputati anche altri alimenti quali soia, riso, pollo e pesce.

Questa rara forma di AA non IgE-mediata è di competenza di un centro allergologico di II-III livello.

Proctocolite indotta da proteine alimentari

Si manifesta solitamente durante i primi mesi di vita con **striature muco-ematiche nelle feci**, in lattanti alimentati al seno materno (con madre nutrice a dieta libera) o con latte formulato, in buona salute e normali parametri auxologici. La malattia è caratterizzata da alterazioni infiammatorie del colon e del retto, secondarie ad una reazione immune evocata dalla ingestione di proteine alimentari. La prevalenza e la storia naturale della proctocolite allergica non sono chiare, benché la sua frequenza appaia in incremento nelle nostre realtà.

Essendo causata principalmente da proteine del latte vaccino si impone la somministrazione di una formula a idrolisi estensiva. Nel caso in cui la manifestazione clinica si sviluppi in un bambino allattato al seno materno, può essere presa in considerazione una dieta priva di latte e derivati alla nutrice.

Solitamente la sintomatologia regredisce in 48-72 ore dalla sospensione dell'alimento responsabile.

Intorno all'anno di vita il bambino, in genere, può riassumere, senza sintomi, l'alimento responsabile.

La proctocolite è di gestione del pdf.

FORME MISTE IGE E NON IGE-MEDIATE

Esofagite eosinofila (EoE)

E' una **malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago**, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, che mostra un'alternanza di periodi di remissione clinica e di episodi di attività. Essa è un'entità caratterizzata, dal

punto di vista **istologico**, da una severa eosinofilia esofagea (>15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie e distali) e da **sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago**.

L'incidenza annuale della malattia varia in relazione alla provenienza geografica della popolazione inclusa, da 1,6 nuovi casi /100.000 bambini /anno in Danimarca a 8 nel Regno Unito e da 0,7 a 10 negli Stati Uniti. L'EoE è considerata una manifestazione di AA a patogenesi mista, IgE e cellulo-mediata.

La storia personale di atopia è riscontrabile in una percentuale variabile dal 14 al 100% degli studi e la storia familiare di atopia si riscontra dal 7 al 38% degli studi. La maggior parte dei pazienti risulta sensibilizzata a trofo- e/o pneumo-allergeni, con positività degli SPT e/o delle sIgE e i bambini presentano un tasso di sensibilizzazione per alimenti più elevato rispetto agli adulti.

Porre una diagnosi di certezza non è tuttavia agevole, anche se va sospettata in caso di disfagia, sintomo caratteristico di questa patologia

Nel sospetto di esofagite eosinofila il bambino va indirizzato a **Centri gastroenterologici ed allergologici di III livello** poiché la diagnosi ed il management terapeutico di questa affezione risultano particolarmente complessi.

Malattia	Sintomi fondamentali	Segni differenziali da FPIES
Proctite da proteine dietetiche	Feci striate di sangue	Non vomito, usualmente allattati al seno, assenza di sintomi costituzionali
Enteropatia da proteine dietetiche	Diarrea, vomito, edema, perdita di peso	Nessuna reazione acuta con la riesposizione, vomito meno evidente, diarrea non ematica
Reflusso latte-indotto	Vomito	Non sintomi del basso intestino
Gastroenteropatia eosinofila	Dipende dai siti di infiammazione; può includere vomito, ostruzione, sanguinamento gastrico o colico	Più comunemente riguarda alimenti plurimi. Test + per IgE. Nessun inizio acuto dei sintomi gastrointestinali e sistemici

da Sampson et al., 2000, mod

BIBLIOGRAFIA

1. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):222-8
2. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):208-16
3. Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):217-21
4. Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):229-39

5. Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, Brindisi G, Dionisi-Vici C, Martelli A. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;14(3):246-54
6. Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, Monti G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;14(3):240-5
7. Venter C, Groetch M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;14(3):255-62
8. Schultz F, Westcott-Chavez A. Food protein-induced enterocolitis syndrome from the parent perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;14(3):263-7
9. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016-1025.
10. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25
11. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA 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 Dec;126(6 Suppl):S1-58
12. Dello Iacono I, Martelli A, Miniello VL. LE ALLERGIE ALIMENTARI. Guida Pratica sulle Allergie. Editeam 2015
13. S. Miceli Sopo, V. Giorgio, I. Dello Iacono, E. Novembre, F. Mori and R. Onesimo. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with foodprotein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clinical & Experimental Allergy* 2012, 42, 1257–1265
14. Järvinen KM, Anna Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): current Management Strategies and Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013, Jul-Aug;1(4):317-22.



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

Egregi Genitori, Egregio Dottore,

il/la bambino/a....., 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

.....

.....