SIAIP

anno XXXV Suppl. 1 al numero 02 | 2021

RIVISTA DI

Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

SUPPLEMENTO

CONSENSUS

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) - Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

La diagnosi delle allergie alimentari non IgE-mediate e delle forme miste a espressione gastrointestinale nei primi anni di vita

Supplemento - Periodico trimestrale - giugno - ISSN 0394-7939 (Print) – ISSN 2531-3916 (Online)
POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n. 46 art.1, comma 1, DCB PISA

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

SIAIP

anno XXXV Suppl. 1 al numero 02 | 2021

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Co-Direttori
Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento
Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti
Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Fabio Cardinale (Bari)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiati (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastrorilli (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Gian Luigi Marseglia

Past President
Marzia Duse

Vice Presidente
Michele Miraglia Del Giudice

Segretario
Amelia Licari

Tesoriere
Fabio Cardinale

Consiglieri
Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti
Elena Chiappini, Sara Manti

** Infermiere pediatrico*

Edizione
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Amato
Business Development Manager
Office: 050 31 30 255 • Mail: mamato@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Office: 050 31302224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

anno XXXV Suppl. 1 al numero 02 | 2021

INDICE

CONSENSUS SIAIP - SIGENP
La diagnosi delle allergie alimentari non IgE-mediate e delle forme miste a espressione gastrointestinale nei primi anni di vita

2 INTRODUZIONE

2 STRATEGIE DI RICERCA E METODOLOGIA DI CONSENSO E DELLA FORZA DELLE EVIDENZE

3 I quadri clinici gastrointestinali

3 Proctocolite allergica (*Food protein induced allergic proctocolitis*)

5 Enterocolite allergica (FPIES)

9 Enteropatia allergica (*Food protein induced enteropathy sindrome*)

9 Malattie eosinofile gastrointestinali

9 Esofagite eosinofila

11 Gastroenterite eosinofila

13 Colite eosinofila (EC)

14 Quadri clinici meno specifici e disturbi della motilità intestinale indotti da allergia alimentare

21 CONCLUSIONI

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/. Nota dell'Editore: http://www.riaponline.it/la-riap/
Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86.

CONSENSUS
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) - Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

Presidente SIAIP: G.L. Marseglia - Presidente SIGENP: P. Lionetti

La diagnosi delle allergie alimentari non IgE-mediate e delle forme miste a espressione gastrointestinale nei primi anni di vita

A cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP e dell'Area Malattie Correlate agli Alimenti della SIGENP
Mauro Calvani[1], Patrizia Alvisi[2], Caterina Anania[3], Matteo Bramuzzo[4], Barbara Cuomo[5], Roberto Berni Canani[6], Enza D'Auria[7], Fabio Decimo[8], Giovanni Cosimo Indirli[9], Maria Elena Lionetti[10], Paolo Lionetti[11], Gian Luigi Marseglia [12], Violetta Mastrorilli[13], Maurizio Mennini[14], Salvatore Oliva[15], Marco Ugo Andrea Sartorio[16], Angelica Santoro[17], Elisabetta Veronelli[18]

[1] AO S. Camillo-Forlanini. UOC Pediatria, Ambulatorio Pediatrico Allergologico. Roma; [2] Programma di Gastroenterologia Pediatrica, Ospedale Maggiore AUSL Bologna; [3] Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Immunologia e Allergologia, Sapienza Università di Roma; [4] Gastroenterologia, Endoscopia digestiva e Nutrizione Clinica, Istituto Materno Infantile IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; [5] UOC Pediatria, Ospedale Belcolle Viterbo; [6] Programma di Allergologia Pediatrica - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Laboratorio Europeo per le Malattie Indotte da Alimenti (ELFID), Laboratorio di ImmunoNutrizione – Ceinge Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II; [7] UOS Allergologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano; [8] UOC Pediatra Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; [9] Specialista in Pediatria e in Allergologia e Immunologia Clinica, Coordinatore regionale per la SIAIP per la Puglia e la Basilicata; [10] Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche; [11] Dipartimento Neurofarba, Università di Firenze – Ospedale Meyer, Firenze; [12] Clinica Pediatrica, Università di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; [13] UO Pediatria-Pronto Soccorso AOU Policlinico-Giovanni XXIII Bari; [14] Area di Ricerca Traslazionale nelle Specialità Pediatriche, UOC Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; [15] UOC Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma; [16] Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi-Università degli Studi di Milano; [17] ASL di Reggio Emilia; [18] UO Pediatria e Neonatologia, Presidio di Garbagnate Milanese, ASST Rhodense

CORRISPONDENZA
Mauro Calvani
maurocalvani58@gmail.com

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

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

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

ABSTRACT

Non IgE mediated and mixed (those that are mediated by both IgE-dependent and IgE-independent pathways) gastrointestinal food allergies (FA) present with specific, well-characterized clinical pictures, such as food protein-induced allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and food protein-induced enteropathy syndrome, eosinophilic gastrointestinal disorders, eosinophilic esophagitis, allergic eosinophilic gastroenteritis and eosinophilic colitis, or with less specific clinical pictures such as food protein induced motility disorders. The diagnosis of non IgE and mixed FA is mainly clinical and is not always easy. The aim of the article is to provide an updated review of their different clinical presentations, to suggest a correct approach to their diagnosis and treatment.

KEY WORDS: *non IgE gastrointestinal food allergy, eosinophilic gastrointestinal disorders, fecal biomarkers, oral food challenge, atopy patch test, clinical score, endoscopy*

Introduzione

Le reazioni avverse all'assunzione di alimenti includono numerosi quadri clinici. Esse possono manifestarsi con sintomi a carico di diversi organi e apparati o con sintomi sistemici e possono essere distinte in allergie e intolleranze alimentari.

Con il termine "allergia alimentare" si definisce una serie di quadri clinici indotti da un meccanismo immuno-mediato, determinato dall'assunzione di uno o più alimenti. Sulla base del meccanismo immunologico, esse sono ulteriormente distinte in: a) **forme IgE-mediate**, le più conosciute e facilmente caratterizzabili per la presenza di una sensibilizzazione allergica dimostrabile mediante la presenza di anticorpi IgE specifici o di positività dello *Skin Prick Test* (SPT) nei confronti di antigeni alimentari; b) **forme non IgE-mediate**, nelle quali si pensa che la risposta immunitaria agisca prevalentemente con dei meccanismi cellulo-mediati; c) **forme miste**, nelle quali entrambi i meccanismi immunologici (IgE-mediati e cellulo-mediati) sono coinvolti nella reazione.

Le forme IgE-mediate sono le più frequenti, oltre che quelle maggiormente conosciute. Si manifestano più spesso nei primi anni di vita, con i noti quadri clinici di orticaria-angioedema, sindrome allergica orale, rinite o asma acuto e anafilassi.

Le forme non IgE-mediate e miste si manifestano invece con dei quadri clinici a espressione prevalentemente cutanea (dermatite atopica, dermatite da contatto e dermatite erpetiforme), respiratoria (sindrome di Heiner) o gastrointestinale, che approfondiremo in questo articolo.

Le allergie alimentari non IgE-mediate sono meno conosciute, ma tutt'altro che infrequenti: in uno studio sulla popolazione eseguito in Svezia, il 36% di 118 bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), diagnosticata mediante il test di provocazione orale, risultava negativo agli SPT e alla ricerca delle IgE specifiche [1]. La loro incidenza, tuttavia, sembra variare in modo consistente nei diversi paesi. Ad esempio, un recente studio europeo, che ha arruolato 12049 bambini, ha mostrato che l'incidenza complessiva della APLV, diagnosticata mediante il test di provocazione orale (TPO), è dello 0,54% nei primi 2 anni di vita e, di questa percentuale, il 23,6% (13/55) non presentava IgE specifiche per il latte vaccino. La gran parte di questi casi si registrava nel Regno Unito, dove addirittura oltre la metà (6/11 bambini) presentava una APLV non IgE-mediata, seguito da Olanda, Polonia e Italia [2]. Questa diversa incidenza potrebbe essere causata anche dalla diversa attenzione alla diagnosi in alcuni paesi, dato che la gravità dei diversi quadri clinici delle allergie non IgE-mediate è variabile, ma nella maggior parte dei casi non è grave, quanto piuttosto lieve o moderata.

Lo scopo della presente revisione è quello di proporre una sintesi delle più recenti e consolidate evidenze sulle allergie alimentari non IgE-mediate che si manifestano nei primi anni di vita con dei sintomi gastrointestinali e di suggerire un approccio diagnostico il più possibile corretto. La malattia celiaca, sebbene inclusa nella classificazione delle allergie alimentari non IgE-mediate, non sarà inclusa in questa revisione. La diagnosi delle allergie alimentari non IgE-mediate non è facile da formalizzare, soprattutto quando esse si manifestano con dei sintomi gastrointestinali. I sintomi con cui si presentano sono simili a quelli di molte altre condizioni o patologie gastrointestinali e la latenza temporale tra l'assunzione dell'alimento responsabile e l'insorgenza dei sintomi non è breve, rendendo meno evidente la loro associazione. Inoltre, pur essendo quadri clinici immunologicamente mediati, sembrano mancare ad oggi degli esami di laboratorio sufficientemente sensibili e specifici, in grado di suggerire o di avvalorare la diagnosi [3].

Per questo motivo esse vanno differenziate dalle intolleranze alimentari. Per "intolleranze alimentari" si intendono le reazioni secondarie all'assunzione di alimenti che non riconoscono un meccanismo immuno-mediato, il quale è invece alla base delle forme allergiche.

Le intolleranze alimentari, molte delle quali si manifestano con dei sintomi gastrointestinali, possono a loro volta essere ulteriormente suddivise, sulla base del loro meccanismo patogenetico, in forme metaboliche o enzimatiche, forme tossiche e forme farmacologiche. Nelle forme metaboliche o enzimatiche, in cui c'è un difetto di enzimi deputati alla digestione di macronutrienti, si determina un accumulo nel tratto gastroenterico di metaboliti responsabili di sintomi gastrointestinali (come nell'intolleranza al lattosio, dovuta a un deficit di lattasi, o nell'intolleranza al fruttosio, dovuta a un deficit dei carriers di membrana gastrointestinale GLUT-2 e GLUT-5) [4]. Tra le forme tossiche troviamo la sindrome sgombroide, per cui il pesce inadeguatamente conservato, poiché contiene delle grandi quantità di istamina, derivata dal metabolismo batterico dell'aminoacido L-istidina presente nella parte muscolare del pesce, può causare un'eruzione cutanea orticarioide, dei sintomi sistemici (cefalea, tachicardia, ipotensione), ma anche dei sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito, diarrea e dolore addominale [5]. Infine, tra le forme farmacologiche, che si verificano perché l'alimento ingerito contiene delle sostanze ad attività simil-farmacologica, alcune possono manifestarsi con dei sintomi gastrointestinali. Ne è un esempio l'intossicazione da glicoalcaloidi (tra cui la α-solanina), contenuti nelle patate: in particolari condizioni ambientali o a causa di un'eccessiva maturazione, l'accumulo di queste sostanze, inibendo la acetilcolinesterasi, può causare un quadro clinico con vomito, diarrea, dolore addominale importante e altri sintomi sistemici [6,7] (Fig. 1).

Negli ultimi anni la letteratura si è molto dedicata all'argomento. Digitando "non IgE-mediated food allergy" su Pubmed si passa dai 9 e 11 articoli rispettivamente del 2000 e del 2001, ai 69 e 74 articoli del 2019 e del 2020. Ciò ha prodotto un importante incremento delle conoscenze su numerosi aspetti, clinici e non, delle allergie non IgE-mediate.

Strategie di ricerca e metodologia di consenso e della forza delle evidenze

La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando i database PubMed (www.pubmed.gov) ed *Embase* (www.embase.com), limitandola agli ultimi 10 anni. Tuttavia, sono stati presi in considerazione anche gli studi precedenti se particolarmente rilevanti e/o presenti nella bibliografia delle *review* o delle linee guida individuate.

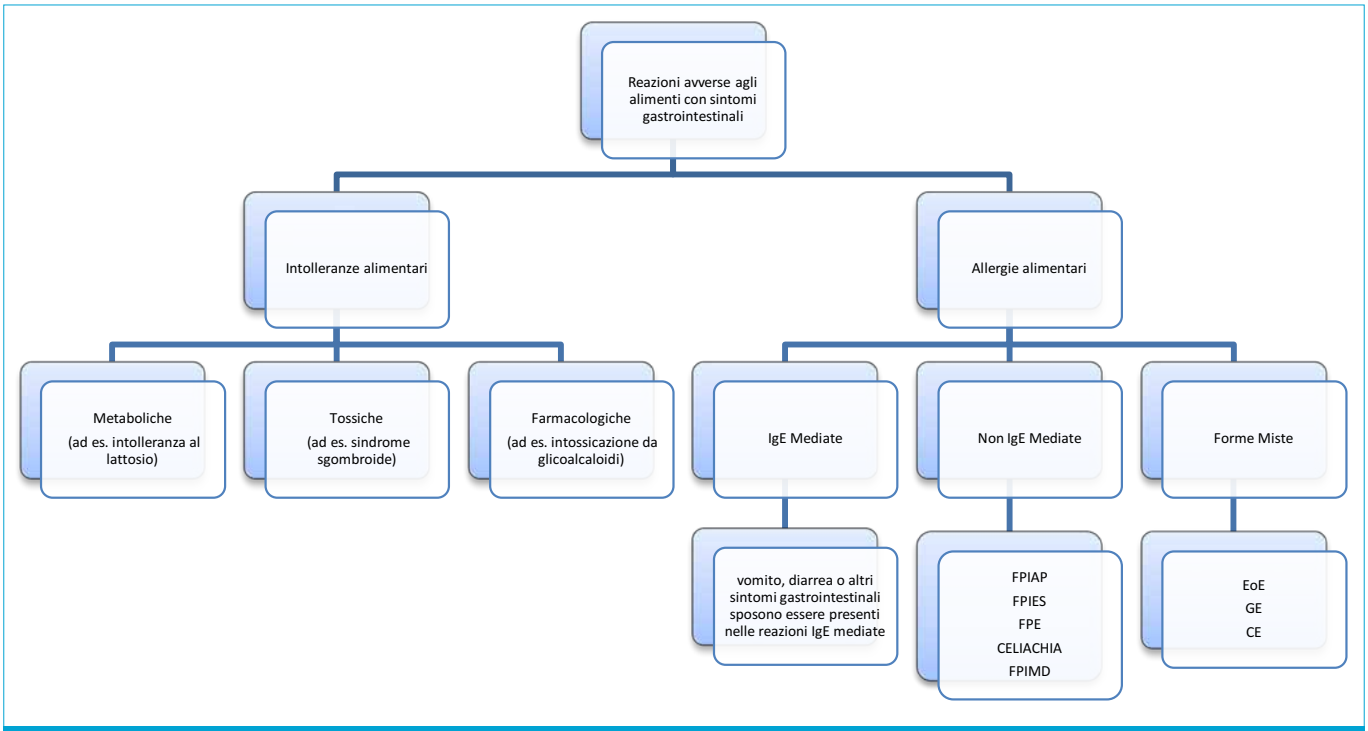

FIGURA 1. Classificazione delle reazioni avverse da alimenti con sintomi gastrointestinali.

Per evitare di escludere degli studi importanti, la ricerca non è stata inizialmente ristretta per tipo di pubblicazione o per disegno dello studio. Tutti questi lavori sono stati discussi in dettaglio e valutati per la qualità da ciascun autore in maniera indipendente. Nell'analisi degli articoli è stata data priorità alle più recenti Linee Guida e Raccomandazioni pubblicate dalle diverse Società Scientifiche Internazionali, alle revisioni sistematiche, alle metanalisi e agli studi randomizzati controllati, condotti in particolar modo sui soggetti di età pediatrica. I *draft* delle varie sezioni dell'articolo e delle raccomandazioni sono stati elaborati da alcuni autori e successivamente sottoposti alla verifica per le correzioni e le integrazioni da parte di tutti gli autori.

I quadri clinici gastrointestinali

Le allergie alimentari, sia di tipo non IgE-mediato che di tipo misto a interessamento gastrointestinale dei primi anni di vita, si manifestano con dei sintomi aspecifici, quali rigurgiti ripetuti, vomito, diarrea acquosa o muco-emorragica, in associazione a dei sintomi di compromissione generale, quali lo scarso accrescimento, le crisi di pianto (coliche) e l'irritabilità. La particolare associazione dei sintomi può permettere, in alcuni casi, di riconoscere e inquadrare la patologia, utilizzando solo la sintomatologia e l'anamnesi, senza dover ricorrere a delle particolari indagini.

Da un punto di vista classificativo distinguiamo:

1 **quadri clinici non IgE-mediati**, che comprendono la proctocolite allergica (nella letteratura anglosassone etichettata come *Food Protein Induced Allergic Proctocolitis*, FPIAP), l'enteropatia allergica (*Food Protein Induced Enteropathy*, FPE), l'enterocolite allergica (*Food Protein Induced Enterocolytis Syndrome,* FPIES) e i disordini della motilità intestinale (*Food Protein Induced Motility Disorders*, FPIMD, come coliche, reflusso gastroesofageo, stipsi) [3,8,9];

2 **quadri clinici misti**, che includono le malattie eosinofile gastrointestinali, ovvero l'esofagite eosinofila (EoE), la gastroenterite eosinofila (GE) e la colite eosinofila (CE) (Tab. I).

Box 1.
Le più frequenti allergie alimentari non IgE mediate, Mixed IgE e non IgE mediate a interessamento gastrointestinale includono la proctocolite allergica, la enterocolite allergica, la esofagite eosinofila e i disturbi della motilità intestinale. La gastroenterite eosinofila, la colite eosinofila e la enteropatia allergica sono malattie molto più rare; le prime due, inoltre, non sempre rispondono alla dieta.

Proctocolite allergica (Food protein induced allergic proctocolitis)

Nonostante la mancanza di studi di prevalenza, si ritiene che la proctocolite allergica sia la più frequente delle allergie alimentari non IgE-mediate. Si manifesta con l'emissione di sangue rosso vivo insieme alle feci, durante i primi mesi di vita di un lattante in apparente

TABELLA I. Principali caratteristiche cliniche delle forme di allergia alimentare non IgE mediate e miste a espressione gastrointestinale.

	Proctocolite allergica (FPIAP)	Enterocolite allergica acuta (FPIES acuta)	Enterocolite allergica cronica (FPIES cronica)	Enteropatia allergica (FPE)	Esofagite eosinofila (EoE)	Gastroenterite eosinofila (GE)	Colite eosinofila (CE)
Età	Primi mesi di vita	Di solito entro 1-2 anni, spesso dopo la prima assunzione dell'alimento responsabile	Di solito entro 1-2 anni, settimane o mesi dopo la prima assunzione dell'alimento responsabile	Primo anno di vita	Dai primi anni di vita all'età adulta	Dai primi anni di vita all'età adulta	Dai primi anni di vita all'età adulta
Alimento responsabile	Latte vaccino, uovo, soia, pesce	Latte vaccino, uovo, soia, cereali, legumi, carni, pesce (variabile nelle differenti popolazioni)	Latte vaccino, uovo, soia, cereali, legumi, carni, pesce (variabile nelle differenti popolazioni)	Latte, uovo, soia, grano	Latte, soia, uovo, grano, arachidi, noce, pesci	Latte, uovo, pesci, crostacei, soia, noci, grano	Latte, uovo
Avversione per l'alimento	No	No	Talora	Talora	Sì	Talora	No
Condizioni generali	Buone	Compromesse	Compromesse	Compromesse	Buone	Compromesse	Compromesse
Accrescimento	Buono all'inizio	Buono all'inizio	Ridotto nel 30% dei casi	Ridotto	Talora ridotto	Ridotto	Talora ridotto
Vomito	No	Immediato e ripetuto, 1-4 ore dopo la assunzione dell'alimento responsabile	Intermittente ma progressivo se l'alimento responsabile non viene tolto dalla dieta	In oltre la metà dei casi	Sì	Sì	Talora
Rigurgiti	No	No	No	No	Sì	Sì	No
Pianto coliche dolori addominali	No	No	No	No	Talora	Sì	Sì
Stipsi	No	No	No	Talora	No	Talora	No
Diarrea acquosa	No	Nel 20-50% dei casi dopo alcune ore	Sì, cronica	Sì, cronica	Talora	Talora	Sì
Diarrea mucosa	Sì	Sì	No	No	No	Talora	Sì
Emissione di sangue nelle feci	Sì	No	Sì, in circa il 50% dei casi	No	No	Talora	Sì
Distensione addominale	No	No	No	Sì	No	Sì	Sì
Sintomi acuti	No	Sì	Solo dopo la reintroduzione di un alimento responsabile che era stato sospeso	No	Impatto dell'alimento (disfagia e bolo)	No	No
Febbre	No	Raramente	No	No	No	No	No
Letargia/shock	No	Spesso	Solo dopo che l'alimento responsabile è stato sospeso	No	No	No	No
Anemia	Nelle forme gravi	No	Talora	Sì	Talora	Talora	No
Ipoalbuminemia	No	No	Talora	Talora	Talora	Talora	No

buona salute, nel quale sono state escluse le più comuni cause di sanguinamento (stipsi e/o ragadi anali, infezioni, ecc.). Un recente studio prospettico di popolazione negli USA ha mostrato che tale diagnosi veniva formulata per la presenza di sangue rosso vivo o occulto in 163 (18%) su 903 lattanti in un periodo di 3 anni, e per la sola presenza di sangue occulto in 63 (7%). La diagnosi veniva formulata più frequentemente all'età di 1 mese di vita [10] e la FPIAP sembrava essere la causa più frequente di sanguinamento rettale nel lattante. Inizialmente due studi mostrarono che la malattia sembrava risolversi rapidamente: la presenza del sangue occulto o rosso vivo regrediva dopo poche settimane, talora anche senza una dieta di eliminazione [11,12]. In seguito, una metanalisi ha mostrato che un'allergia alimentare, diagnosticata con il TPO, veniva riscontrata in 34/47 (72,4%) lattanti con FPIAP dopo 3 mesi di dieta di eliminazione ed era ancora presente a 12 mesi in 10/47 (21,2%) [13]. Uno studio recente su 257 lattanti con FPIAP ha mostrato dei risultati ancora meno ottimistici: solo il 60% dei bambini sviluppa la tolleranza nel primo anno di vita e il 99% entro i 3 anni [14]. Gli SPT e le IgE specifiche sono nella gran parte dei casi negativi; solo nel 20% dei casi è possibile dimostrare all'esordio o nei mesi successivi la presenza di SPT positivi o di IgE specifiche per l'alimento responsabile [15]. La endoscopia e la biopsia rettale non sono necessari per l'usuale iter diagnostico: oltre a essere test invasivi, spesso mostrano solo alterazioni aspecifiche, infiltrazione eosinofilica [16], eritema o ulcerazioni focali, nodularità diffusa o perdita del pattern vascolare e una istologia non diagnostica. Per questo motivo, nei rari casi in cui si esegua una endoscopia (ad es. per escludere la rara evenienza di una malattia infiammatoria cronica intestinale, MICI) è necessario prelevare multipli campioni bioptici [17].

Per quanto detto sopra, in un bambino in buone condizioni generali che presenti un sanguinamento rettale sospetto per FPIAP, dopo aver escluso le altre più comuni (e meno comuni) cause di sanguinamento rettale, è stato suggerito un "watch and wait approach", ovvero attendere 2-4 settimane per una eventuale remissione spontanea, prima di intraprendere l'iter diagnostico indicato in caso di sospetto di un'allergia alimentare [18,19]. Questo iter prevede una dieta di eliminazione, che dimostri la regressione del quadro clinico e la sua ricorrenza in seguito alla reintroduzione [14]. La dieta di eliminazione materna (dato che nella gran parte dei casi insorge nel corso dell'allattamento al seno) e/o del lattante, se efficace, porta di solito alla regressione dei sintomi entro 3-5 giorni, anche se talora in alcuni bambini il miglioramento può richiedere anche qualche settimana. Se dopo l'attesa iniziale la sintomatologia recede rapidamente con la dieta (entro una settimana), si può ritenere probabile la diagnosi e continuare la dieta per qualche mese, prima di tentare la reintroduzione dell'alimento. Tuttavia, dato che la correttezza di questo comportamento non è dimostrata, per avere la certezza diagnostica è necessario eseguire un TPO, che si può effettuare, in assenza di IgE specifiche, reintroducendo a domicilio l'alimento sospettato, circa 2-4 settimane dopo la remissione dei sintomi. Nel caso in cui la dieta di eliminazione, con l'esclusione di uno (o più) alimenti, non avesse successo, sarà necessario reintrodurre l'alimento e approfondire ulteriormente, rivalutando la diagnostica differenziale, effettuando degli esami ematici per verificare o meno, ad esempio, la presenza di indici infiammatori alterati, un'ecografia intestinale per lo studio delle anse intestinali o infine – ma di solito solo in pochi casi – una colonscopia, per ricercare le cause più rare di sanguinamento intestinale. L'esame endoscopico con biopsie appare indicato anche nel caso di sintomi come la diarrea mucosa senza sangue rosso vivo, l'arresto della crescita o il sanguinamento massivo con anemizzazione persistente nonostante la dieta di esclusione [19].

Il primo alimento che si esclude di solito è il latte vaccino, ma se questa dieta non appare efficace è necessario escludere altri alimenti, sulla base della anamnesi o del criterio epidemiologico (di solito l'uovo, il grano, il mais, le noci, la soia, ecc.), e per ognuno di questi alimenti si dovrebbe seguire lo stesso iter diagnostico [12]. Se si individua l'allergene, si continua la dieta fino all'età di 12 mesi e quindi si tenta di reintrodurre di nuovo l'alimento nella dieta per valutare la probabile insorgenza della tolleranza [20].

Box 2.

La FPIAP può essere sospettata in un lattante di pochi mesi in apparente buona salute che presenti un'emissione di sangue rosso vivo con le feci. L'iter diagnostico prevede l'esclusione delle varie patologie che richiedono una diagnosi differenziale e, nel caso in cui non receda spontaneamente dopo 2-4 settimane, la ricerca di una eventuale allergia alimentare mediante una dieta di eliminazione dell'alimento sospettato. Per ottenere la certezza diagnostica è necessario eseguire un test di provocazione, che si può effettuare, in assenza di IgE specifiche, reintroducendo a domicilio l'alimento sospettato 2-4 settimane dopo la remissione dei sintomi. In tutti i casi, quando la dieta di eliminazione non avesse successo, sarà necessario reintrodurre l'alimento e approfondire ulteriormente, rivalutando la diagnostica differenziale, ricercando il possibile ruolo di altri alimenti, effettuando se necessario una colonscopia, ecc.

Enterocolite allergica (FPIES)

La FPIES è un'allergia cellulo-mediata, che compare prevalentemente nei bambini di età inferiore a 9 mesi di età (età media 5,5 mesi), ma che può in realtà esordire in qualsiasi momento della vita, compresa l'età adulta. Si tratta di una forma tradizionalmente considerata rara, anche se gli ultimi dati della letteratura sembrano modificare tale evidenza: l'incidenza è andata infatti aumentando, probabilmente grazie anche a una migliore capacità di riconoscere tale condizione. Studi condotti in paesi diversi hanno rilevato un'incidenza di circa lo 0,3% e, in alcuni casi, dello 0,7% (Spagna) [21]. Ne sono maggiormente colpiti i soggetti di sesso maschile nati da parto cesareo, che nel 70% dei casi hanno una familiarità o mostrano altri segni di atopia, come la dermatite atopica [22]. La FPIES può essere potenzialmente causata da qualsiasi alimento, ma più spesso è dovuta alla APLV, responsabile approssimativamente del 65% dei casi. Il latte provoca delle reazioni soprattutto nei bambini più piccoli, mentre gli alimenti solidi sono responsabili delle forme che compaiono più tardi, evidentemente dopo

la loro introduzione con il divezzamento [23]. Tra i cibi solidi sono state descritte reazioni a: grano, riso, soia, avena, orzo o altri tipi di cereali, uovo, patata dolce, piselli e altri legumi, banana e carne di pollo. Esistono alcune differenze geografiche, legate alle abitudini alimentari delle diverse popolazioni e al *timing* di introduzione dei cibi nella dieta. Il riso, ad esempio, è causa di FPIES soprattutto nella popolazione australiana e in quella degli Stati del sud-ovest dell'America; in Italia e in Spagna sono descritti invece molti casi dovuti al pesce e ai crostacei [24]. In America, subito dopo il latte vaccino, la causa principale di FPIES è la soia e il 44% dei soggetti reagisce a entrambi gli alimenti; la soia non è invece frequente nei paesi dell'area europea, dove evidentemente è meno consumata. Un terzo dei soggetti affetti da FPIES reagisce ai cibi solidi e più dell'80% di questi pazienti ha delle forme multiple con reazioni a diversi alimenti: in America, ad esempio, più del 10% dei bambini reagisce a tre o più allergeni [22].

Non è ancora del tutto noto l'esatto meccanismo patogenetico alla base della FPIES. Si sa che gli allergeni causano un'infiammazione a carico di tutto il tratto gastrointestinale, con un aumento della permeabilità e del passaggio di liquidi verso il lume intestinale. L'infiammazione è sostenuta da una risposta T-cellulare alimento-specifica. A fronte di una ridotta produzione del *Trasforming Growth factor beta* (TGFβ) [20] è stato riscontrato un aumento del *Tumor Necrosis Factor* (TNFα) e, dopo una reazione acuta, l'attivazione dell'immunità innata, con il coinvolgimento di monociti, neutrofili, *natural killer* ed eosinofili con l'aumento dei livelli delle interleuchine IL-8, IL-9 e della triptasi [25,26].

La FPIES si presenta con due quadri clinici: una forma acuta, più frequente, e una forma cronica. Si pensa che le due manifestazioni cliniche siano una conseguenza della modalità con cui viene consumato l'alimento responsabile: poche volte, in modo intermittente e a basse dosi nella forma acuta e più frequentemente e a dosi più elevate nella forma cronica [27].

Nella forma acuta i sintomi si caratterizzano per l'insorgenza di episodi di vomito a distanza di 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento responsabile. Con il ripetersi del vomito insorgono abbattimento, pallore e letargia. La sintomatologia può essere ingravescente, fino alla disidratazione e allo stato di shock, con acidosi metabolica, ipotonia, ipotensione e mancata risposta agli stimoli. Nelle ore successive, di solito dopo 5-10 ore dall'inizio della reazione, può comparire la diarrea. La gravità della sintomatologia è spesso causa di accesso in Pronto Soccorso. I sintomi scompaiono di solito entro 24 ore e non si ripresentano finché il paziente non torna ad assumere l'alimento responsabile. Tra un episodio e l'altro il bambino appare in buona salute e mostra una crescita regolare. Nella FPIES acuta i dati di laboratorio possono mostrare l'aumento dei neutrofili (con un incremento del numero oltre le 1500 cell/ml), con un picco dopo 6 ore dall'inizio della reazione e il ritorno alla normalità entro 18-24 ore. A volte è presente anche trombocitosi e, soprattutto nei neonati, è possibile l'aumento della metaemoglobina; si può riscontrare anche una positività del sangue occulto nelle feci. Alcuni studi, inoltre, hanno rilevato la possibilità di un aumento modesto della proteina C-reattiva consensuale all'aumento dei neutrofili e la comparsa di febbre. Questi segni clinici sono maggiormente segnalati nei soggetti giapponesi [28,29].

La forma cronica si manifesta con dei sintomi più o meno gravi a seconda della frequenza e della quantità di alimento responsabile assunto con la dieta. Se sono introdotte solo delle basse dosi di alimento (ad es. alimenti solidi), essa si manifesta prevalentemente con degli episodi di diarrea ricorrenti e, occasionalmente, con degli sporadici episodi di vomito, a cui si associa di solito uno scarso incremento ponderale fino all'arresto della crescita, ma senza disidratazione o acidosi metabolica. È possibile, inoltre, che l'introduzione di quantità di allergeni ancora minori, come accade nei neonati che assumono l'allergene (ad es. il latte vaccino) esclusivamente attraverso il latte materno, sia causa di forme di FPIES incompleta, che si manifestano con dei sintomi lievi quali coliche, irritabilità e reflusso gastroesofageo [27]. Se l'alimento responsabile è assunto invece regolarmente (ad es. latte in formula) compaiono vomito intermittente ma progressivo e diarrea (occasionalmente con sangue macroscopicamente visibile), talvolta con disidratazione e acidosi metabolica e in circa il 50% dei casi un ridotto accrescimento. I dati di laboratorio possono mostrare neutrofilia, eosinofilia, trombocitosi e segni di malassorbimento, come anemia e ipoalbuminemia. Nelle feci, oltre al sangue, può essere riscontrata steatorrea, presenza di carboidrati, di sostanze riducenti e leucociti, in particolare neutrofili ed eosinofili. La FPIES cronica è più spesso causa di forme gravi con acidosi metabolica e con un aumento della metaemoglobina. Proprio le alterazioni della metaemoglobina possono differenziare la FPIES dalle altre forme gastrointestinali in epoca neonatale; uno studio recente ha riscontrato dei valori di metaemoglobina più elevati in 11 neonati affetti da FPIES (0,6-10,9; media 1,1 mg/dl) rispetto ai valori riscontrati in 139 neonati con delle malattie gastrointestinali diverse (0,3-1,2; media 0,6 mg/dl) [30]. Nella forma cronica il vomito scompare entro 3 giorni dall'esclusione dalla dieta dell'alimento responsabile, ma la completa remissione dei sintomi avviene in un numero maggiore di giorni o addirittura in settimane. La reintroduzione dell'alimento può essere seguita dall'improvvisa insorgenza di un quadro clinico acuto, con vomito entro 1-4 ore e diarrea nelle 24 ore. Senza un *challenge* di conferma, la diagnosi di FPIES cronica rimane presuntiva [26,31].

Una percentuale tra il 5 e il 30% [24,26] dei pazienti presenta una forma di FPIES chiamata "atipica", per la presenza delle IgE specifiche per alimenti (e può associare quadri clinici IgE-mediati prima o dopo l'esordio della FPIES). La diagnosi di FPIES è difficile e spesso ritardata a causa dei segni clinici non patognomonici, sovrapponibili a quelli di altre patologie, soprattutto di origine infettiva. Il sospetto diagnostico può essere formulato sulla base di un quadro clinico compatibile e, nel tempo, diversi autori hanno proposto dei criteri diagnostici utili a formulare la diagnosi [22]. Pertanto, di recente è stata organizzata una Consensus internazionale [32] per proporre dei criteri condivisi. Secondo questa Consensus, la diagnosi di FPIES acuta richiede che il paziente soddisfi il criterio maggiore e almeno tre criteri minori (Tab. II). Tuttavia, questi criteri sono stati ideati sulla base di studi retrospettivi e dell'esperienza personale degli autori e non sono ancora stati validati. Uno studio recente ha mostrato che questi ultimi non possiedono

TABELLA II. Criteri diagnostici per la FPIES (da Nowak-Węgrzyn 2017, mod.) [32].

Criteri diagnostici FPIES ACUTA
Criterio maggiore: Vomito ripetuto a 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto e assenza dei segni classici cutanei e respiratori di allergia IgE-mediata
Criteri minori: 1. Un secondo (o più) episodio di vomito ripetitivo dopo aver mangiato lo stesso alimento sospetto 2. Episodi di vomito ripetitivo dopo 1-4 ore dall'assunzione di cibi differenti 3. Estrema letargia associata a qualunque sospetta reazione 4. Marcato pallore associato a qualunque sospetta reazione 5. Necessità di visita in Pronto Soccorso per qualunque sospetta reazione 6. Necessità di somministrazione di liquidi EV per qualunque sospetta reazione 7. Diarrea nelle 24 ore (usualmente 5-10 ore) 8. Ipotensione 9. Ipotermia
Criteri diagnostici FPIES CRONICA
Presentazione grave: quando l'alimento è assunto regolarmente (ad es. latte in formula), compare vomito intermittente ma progressivo e diarrea (occasionalmente con sangue), a volte con disidratazione ed acidosi metabolica
Presentazione lieve: quando l'alimento è assunto in piccole dosi (ad es. solidi o allergeni con il latte materno) determina vomito intermittente e/o diarrea con scarso accrescimento ma senza disidratazione o acidosi metabolica
Il criterio più importante per la FPIES cronica è la scomparsa dei sintomi dopo alcuni giorni dall'eliminazione dell'alimento sospetto e ricomparsa acuta dei sintomi, vomito entro 1-4 ore, diarrea entro le 24 ore (di solito dopo 5-10 ore) con la riassunzione dell'alimento. Senza un TPO che confermi i sintomi la diagnosi di FPIES cronica rimane presuntiva
Criteri di positività per il TPO
Criterio maggiore: Vomito a 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto ed assenza dei segni classici cutanei e respiratori di allergia IgE-mediata
Criteri minori: 1. Letargia 2. Pallore 3. Diarrea nelle 5-10 ore dall'inizio della reazione 4. Ipotensione 5. Ipotermia 6. Aumento dei neutrofili di un numero ≥ 1500 oltre il valore iniziale

un'elevata sensibilità, poiché hanno identificato solo 39 (76%) dei 51 bambini che venivano considerati affetti da FPIES sulla base dei criteri diagnostici proposti da altri autori [33]. La ridotta sensibilità dei criteri è dovuta alla soggettività nella valutazione di alcuni segni clinici, come la letargia, e al fatto che essi escludono dalla diagnosi alcune forme di FPIES di lieve entità [32]. Altri autori hanno proposto di aggiungere nella diagnosi di FPIES alcuni casi specifici, come ad esempio i pazienti che presentano anche un solo episodio di vomito ogni volta che ingeriscono lo stesso alimento e che hanno avuto tale reazione almeno in tre occasioni diverse, di cui una al TPO, oppure di includere i soggetti che abbiano avuto anche un solo episodio, se sono già noti per essere affetti da FPIES per altri allergeni [34].

Il TPO diagnostico è fortemente raccomandato per confermare la diagnosi in tutti quei casi in cui non sia possibile applicare i criteri diagnostici o quando sia difficile la diagnosi differenziale con altre patologie, ma anche per confermare la diagnosi di FPIES cronica. La letteratura fornisce diversi schemi per eseguire il TPO. Il TPO serve anche a testare periodicamente l'eventuale acquisizione della tolleranza nei soggetti allergici e può essere utile, in casi particolari, per introdurre in un ambiente protetto alcuni alimenti a rischio. È noto, infatti, che nella FPIES da solidi sono possibili delle reazioni verso più alimenti dello stesso gruppo, per esempio il riso, l'avena o il grano per il gruppo dei cereali, il pollo e il tacchino per il gruppo delle carni oppure la soia, i piselli e i fagioli per il gruppo dei legumi. Per ridurre il numero dei test, e quindi il tempo e le risorse a essi destinati, è stata proposta l'esecuzione del TPO con la somministrazione di un mix di cibi (legumi, cereali, carne da pollami) [35]. Nel 2017 la Consensus [32] ha stabilito che la dose da somministrare durante un TPO è di 0,3 g di proteine/kg dell'alimento sospetto. Tale dose può essere ridotta o aumentata, scegliendola tra 0,06-0,6 g proteine/kg in base al maggiore o minore rischio valutato sulle pregresse reazioni. La dose massima non dovrebbe superare i 3 g totali di proteine dell'alimento oppure i 10 g di peso per i solidi e i 100 ml per i liquidi. La dose di alimento può essere offerta intera o suddivisa in tre parti uguali, somministrate ogni 30 minuti. Il TPO prevede un'osservazione di circa 4-6 ore a partire dal termine dell'assunzione dell'alimento. Recentemente alcuni autori hanno segnalato, in una popolazione di 48 bambini, che il 100% degli allergici reagisce già all'assunzione di un quarto della dose dell'alimento. Gli autori hanno pertanto proposto un TPO che preveda la somministrazione di una quantità di alimento più piccola, pari appunto al 25% della dose totale, e la somministrazione della quota restante dopo 4 ore di osservazione [22]. Il TPO deve essere condotto sotto il controllo di un medico, per il rischio di reazioni allergiche anche gravi, e per lo stesso motivo è consigliato di inserire prima del TPO un accesso venoso, soprattutto se è prevedibile la difficoltà nel reperire la vena (bambini piccoli) o se all'anamnesi la reazione pregressa è risultata grave [20]. In caso di reazioni allergiche, il trattamento prevede la necessità della reidratazione, per ristabilire la quantità di liquidi persi con il vomito; il ripristino può avvenire per os, quando possibile, o in alternativa per via parenterale. Tradizionalmente, insieme alla reidratazione, è prevista anche la somministrazione di corticosteroidi,

come il metilprednisone ev (1 mg/kg max 60-80 mg), con lo scopo di interrompere l'infiammazione che si scatena a livello intestinale, ma l'efficacia dei corticosteroidi non è stata ancora chiaramente dimostrata [36]. La somministrazione precoce di ondansetron, entro 15 minuti dall'insorgenza dei sintomi acuti di FPIES, si è dimostrata capace di interrompere la progressione dei sintomi: ad oggi però non esistono degli studi che ne valutino l'efficacia contro placebo. Il farmaco può essere somministrato a partire dai 6 mesi di età, nella dose di 0,15 mg/kg (max 16 mg) per via endovenosa o intramuscolo, ma una recente serie di casi (44 bambini sottoposti a TPO) ne ha dimostrato l'efficacia nei soggetti con un test positivo anche se somministrato per os [37]; in particolare, questa modalità di somministrazione è consigliata nelle reazioni che avvengono a domicilio [38]. L'ondansetron è ben tollerato, ma impone una particolare attenzione nei soggetti affetti da alterazioni elettrolitiche preesistenti, nei soggetti cardiopatici o in quelli che assumono farmaci che allungano il QT, effetto quest'ultimo che potrebbe sommarsi all'allungamento determinato dall'ondansetron [35]. In tutti i casi è stato suggerito di somministrarlo dopo il secondo episodio di vomito, per permettere l'eliminazione di una buona parte dell'alimento allergizzante. Inoltre, nella FPIES, il TPO è positivo se è presente il criterio maggiore del vomito, che compare entro 1-4 ore dalla somministrazione dell'allergene, e almeno due criteri minori (Tab. II). Occorre tener presente che la somministrazione dell'ondansetron può interrompere la progressione dei sintomi e impedire di stabilire la diagnosi secondo i suddetti criteri [37].

Nei casi molto gravi, con la comparsa di ipovolemia e di ipotensione fino allo shock, sono necessari dei boli endovena di 10-20 ml/kg di soluzione fisiologica o, nei casi particolarmente gravi, per fortuna rari, di plasma-expander, oltre alla somministrazione di vasopressori, di bicarbonati in caso di una grave acidosi e di blu di metilene in caso di elevati livelli di metaemoglobina [39].

Nelle FPIES atipiche, il TPO può indurre delle reazioni allergiche immediate e pertanto deve essere eseguito somministrando l'alimento così come è previsto in caso di allergie IgE-mediate, con un lento e progressivo aumento delle dosi dell'alimento. In questi casi la terapia prevede la somministrazione di antistaminici e di corticosteroidi, fino all'adrenalina nei casi più gravi.

Altri test diagnostici sono stati proposti, ma non si sono rivelati utili: la radiografia diretta dell'addome o con un mezzo di contrasto può evidenziare la presenza di livelli idro-aerei e un ispessimento delle pliche circolari del digiuno, l'endoscopia può risultare normale o riscontrare la presenza di una mucosa friabile, ma entrambi i test non sono utili né al sospetto né alla diagnosi, e pertanto non devono essere eseguiti.

Essendo la FPIES una malattia non IgE-mediata, gli SPT e il dosaggio delle IgE specifiche su siero non aiutano nell'identificazione dell'alimento colpevole, ma devono essere eseguiti per individuare i soggetti con FPIES atipica. Dal momento che le positività per IgE specifiche si possono sviluppare con il passare del tempo in qualsiasi momento della storia naturale della patologia, è consigliabile ricercarle sia alla diagnosi di FPIES sia successivamente. Dovrebbero essere ricercate ogni volta che si esegue un TPO, in modo da prevedere il rischio di reazioni immediate, pianificare il tipo di TPO da eseguire e stabilire la giusta terapia in caso di necessità.

L'accuratezza dei *patch test* (APT) è stata confrontata con il TPO solo in due studi. Nello studio di Fogg [40] il test è risultato positivo nell'84% dei soggetti con FPIES, mentre nello studio di Zapatero [41] solo nel 21% dei casi. Questa difformità potrebbe dipendere dal diverso tipo di studio, oltre che dalla differenza nel tempo intercorso tra l'esecuzione degli APT e del TPO. Fogg, infatti, diversamente da Zapatero, ha arruolato i pazienti in modo prospettico, ha posto la diagnosi di FPIES con il TPO e gli APT sono stati eseguiti a ridosso del test, entro i due mesi precedenti. In ogni caso l'esiguo numero di studi non permette di dare agli APT un ruolo specifico nel percorso diagnostico della FPIES. Al momento quindi il loro impiego nella routine non può essere consigliato.

Il trattamento della FPIES prevede l'eliminazione dell'alimento o degli alimenti colpevoli dalla dieta. Nei bambini con APLV, l'alimento può essere sostituito con un idrolisato estensivo o, in alternativa, come seconda scelta da utilizzare per i casi non responsivi, con una formula a base di aminoacidi [8] o con un idrolisato di riso [42]. Non è invece indicato l'uso del latte di soia, a causa dell'elevata possibilità di reazioni associate. La dieta di eliminazione nella madre nutrice non è necessaria, a eccezione che nella rara situazione di pazienti allattati esclusivamente al seno, con FPIES dovuta al passaggio delle proteine alimentari nel latte materno [43].

Nel caso della forma acuta, con la dieta di eliminazione il paziente torna a essere immediatamente asintomatico e presenta una crescita regolare [44]. Nella FPIES cronica, invece, i sintomi scompaiono più lentamente, in circa 3-10 giorni, e il recupero della curva di crescita avviene nelle settimane successive [32].

Nei bambini affetti da FPIES, il divezzamento non dovrebbe essere ritardato e l'introduzione degli alimenti dovrebbe procedere favorendo inizialmente l'assunzione degli alimenti meno a rischio e valutando le possibili associazioni allergiche (Tab. II) [25].

Al pari delle forme allergiche IgE-mediate [45], alcuni pazienti affetti da FPIES tollerano l'alimento quando processato; uno studio condotto su 61 pazienti ha dimostrato che il 77% degli allergici può assumere latte o uova se ben cotti [46]

La quasi totalità dei pazienti affetti da FPIES guarisce già nei primi anni di vita. In uno studio italiano, il 63% dei pazienti con FPIES da latte vaccino ha mostrato di tollerarlo già a 2 anni [47], mentre più lunga è apparsa la guarigione nei soggetti affetti da FPIES da solidi o atipiche [48]. In un altro studio osservazionale su 180 TPO condotti in Francia su 82 pazienti, l'acquisizione della tolleranza per il latte è avvenuta in un'età media di 5,1 anni, per il riso in 4,7 anni, per l'avena in 4 anni e per la soia in 6,7 anni di età [47]. Nel periodo di durata dello studio clinico, nessuno dei soggetti allergici al latte con IgE specifiche positive ha acquisito la tolleranza.

L'acquisizione della tolleranza dovrebbe essere indagata nei pazienti affetti da FPIES ogni 12-18 mesi con l'esecuzione del TPO [31]. L'acquisizione della tolleranza verso un alimento indica normalmente che anche gli altri alimenti dello stesso gruppo di rischio possono essere tollerati [22].

TABELLA III. Consigli dietetici per soggetti con FPIES.

Allergene	Consigli dietetici
Latte vaccino	Gli idrolisati estensivi sono la prima scelta quando si rende necessaria una formula in sostituzione (rischio del 10-20% di cross reattività) e non il latte di soia (40-60% di insuccessi). Le formule a base di amino acidi sono la seconda scelta quando gli idrolisati estensivi sono causa di reazioni. Non ci sono studi che abbiano valutato il rischio di coreattività con il latte di riso e seppure siano stati segnalati casi di FPIES da riso, non è stata mai segnalata una FPIES verso un idrolisato di riso
Riso	Il mais (1% di coreattività) e il grano (5% di coreattività) sono generalmente tollerati, al contrario esiste un rischio elevato di reazioni associate all'avena (40%)
Pollo	Eliminare tutte le carni da pollame
Uovo/latte vaccino	Sono descritti casi che tollerano l'uovo e il latte se ben cotti (ma non è nota la frequenza di quanti possano manifestare questa tolleranza né le caratteristiche cliniche per poterli individuare)
Pesce	Generalmente consigliata una dieta di eliminazione per tutti i tipi di pesce ma sono noti casi che ne tollerano alcuni. Se si desidera assumere un pesce nuovo è necessario testarlo con il TPO. Circa il 50% dei soggetti con FPIES da pesce mostrano reazioni anche ai crostacei

Box 3.

La FPIES acuta può essere diagnosticata in un bambino nel primo anno di vita (ma può esordire anche in seguito), che presenti vomito ripetuto a distanza di poche ore (1-4 h) dall'assunzione di un alimento, in associazione ad altri criteri minori, quali pallore, letargia, ipotermia, diarrea, ecc. (Tab. II).

La FPIES cronica può essere sospettata in un lattante di pochi mesi o in un divezzo che presenti episodi di diarrea ripetuti, con o senza vomito, associati a dei segni di malassorbimento. La diagnosi viene confermata al TPO, dopo un periodo di dieta di eliminazione con la scomparsa dei sintomi. Il TPO diagnostico è fortemente raccomandato per confermare la diagnosi in tutti quei casi in cui non è possibile applicare i criteri diagnostici o quando è difficile la diagnosi differenziale con altre patologie, e sempre per confermare la diagnosi di FPIES cronica.

Enteropatia allergica (Food protein induced enteropathy sindrome)

La sua incidenza è sconosciuta: sembra essere meno frequente rispetto a 20 anni fa e oggi è piuttosto rara. Si manifesta con una diarrea cronica e con un conseguente scarso accrescimento nei primi 9 mesi di vita, più frequentemente nei primi 2 mesi, qualche settimana dopo l'introduzione nella dieta delle proteine del latte vaccino [23]. Oltre la metà dei bambini affetti manifesta anche vomito, distensione addominale, inappetenza, un'anemia sideropenica e un malassorbimento simile a quello della malattia celiaca, in una minoranza dei casi associata anche alla presenza di sangue occulto nelle feci [49].

Nella enteropatia allergica gli alimenti più frequentemente responsabili sono il latte, la soia e l'uovo. L'eliminazione dell'alimento responsabile porta alla regressione della sintomatologia entro 1-4 settimane, mentre la conseguente atrofia dei villi impiega anche diversi mesi per regredire dopo l'apparente guarigione clinica. La reintroduzione dell'alimento, da effettuarsi anche a domicilio dopo 1-2 mesi, causa la ricomparsa della sintomatologia e permette la diagnosi [50].

Box 4.

L'enteropatia allergica è una malattia molto rara, che si manifesta nel primo anno di vita con diarrea cronica, vomito, distensione addominale, inappetenza, scarso accrescimento e sintomi di malassorbimento. La diagnosi è spesso clinica, ma per formulare una diagnosi certa sarebbe necessaria una biopsia intestinale.

Malattie eosinofile gastrointestinali

Le malattie eosinofile gastrointestinali includono diverse malattie croniche, caratterizzate da dei sintomi gastrointestinali diversi, oltre a un'infiltrazione eosinofila del tratto gastrointestinale e talora alla presenza di una eosinofilia periferica. La diagnosi richiede l'esclusione di altre cause di infiltrazione eosinofila e del coinvolgimento di altri organi.

Esofagite eosinofila

L' esofagite eosinofila (EoE) è una malattia cronica e immunomediata dell'esofago, caratterizzata clinicamente dai sintomi correlati alla disfunzione esofagea e istologicamente dall'infiammazione eosinofila [51]. È caratterizzata inoltre dalla tendenza a recidivare, sia clinicamente sia endoscopicamente.

Anche se un sottogruppo di pazienti affetti dall'esofagite eosinofila risponde alla terapia con gli inibitori di pompa protonica e pertanto non ha un rapporto con l'allergia alimentare, l'atopia, insieme al sesso maschile, è considerata un importante fattore di rischio per la malattia. Una precedente storia personale di atopia è presente nel 50-60% dei casi di EoE [52,53]. Il 25-50% dei pazienti con EoE presenta asma, il 30-90% rinite allergica e il 10-25% dermatite atopica [54-56]. La concomitanza di altre malattie atopiche dovrebbe perciò aumentare il sospetto di EoE [57].

Tra le malattie eosinofile gastrointestinali, l'EoE è quella che più di frequente si trova associata alle allergie alimentari e può insorgere già nei primi anni di vita. In uno studio multicentrico, che ha arruolato 750 soggetti affetti da esofagite eosinofila, circa la metà di essi aveva una età inferiore a 11 anni. In questo sottogruppo l'età mediana della diagnosi era 3 anni, ma i sintomi comparivano intorno all'età

di un anno (età mediana 1,1 anni, con un range interquartile di 0,4-3 anni) [58]. Nei primi anni di vita può manifestarsi con dei sintomi analoghi a quelli della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Si pensa che circa il 10% dei bambini che necessitano di una terapia per una MRGE abbiano in realtà una EoE [59].

L'anamnesi e la storia clinica dettagliata rappresentano il primo passo verso una corretta diagnosi di EoE. La sintomatologia clinica può essere variabile a seconda delle varie fasce d'età: nei pazienti più giovani la malattia in genere si presenta come una manifestazione di disfunzioni nella motilità esofagea, mentre negli adolescenti e negli adulti come una manifestazione della fibrosi esofagea. Pertanto, i sintomi di presentazione più comuni nel bambino piccolo sono il ritardo della crescita, la difficoltà di alimentazione (ad esempio l'arresto nella progressiva introduzione di alimenti solidi o il rifiuto di determinati alimenti) e alcuni sintomi aspecifici del reflusso gastro esofageo (RGE), quali rigurgiti, eruttazioni, vomito, ruminazione. Nei bambini più grandi si hanno invece dolori addominali e vomito ricorrente, mentre negli adolescenti e negli adulti le manifestazioni cliniche più comuni sono la disfagia e l'occlusione esofagea da bolo alimentare (*food impaction*). La disfagia tende a diventare ingravescente con l'età e con la durata della malattia, ma, in alcuni casi, rappresenta il sintomo d'esordio [58].

L'allergia alimentare, in particolare, sembra avere un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Hill et al. hanno riportato che, in una coorte di bambini affetti da un'allergia alimentare, il 4,7% presentava EoE, un valore 100 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale, e il 68% dei bambini con EoE aveva avuto un'allergia alimentare [57,60].

Un ruolo patogenetico è stato ipotizzato anche per gli aeroallergeni. Un primo *case-report* ha documentato che gli aeroallergeni avevano agito da *trigger* in un caso di EoE resistente al trattamento con formula elementare e remissione spontanea, con la ricomparsa della malattia durante la stagione dei pollini [56,61]. Numerosi studi hanno anche dimostrato che la diagnosi di EoE ha una stagionalità, con un aumento della eosinofilia esofagea durante la primavera e l'estate rispetto ai mesi invernali [64,65]. Un ulteriore supporto al ruolo degli aeroallergeni nell'EoE è il riscontro di una eosinofilia esofagea, che può seguire a una immunoterapia per gli aeroallergeni [64,65]. Accanto a queste evidenze, che avvalorano l'ipotesi di un'allergia IgE-mediata responsabile dell'EoE, numerosi fattori mettono in dubbio la presenza di un meccanismo IgE-mediato nella patogenesi della malattia. La determinazione del livello delle IgE specifiche e/o il risultato degli SPT spesso non sono sufficienti a identificare l'alimento sospetto [58,66,67] e la dieta di eliminazione, basata sul risultato dei suddetti test, può non portare un miglioramento in un numero significativo di pazienti [68]. Oltre a ciò, il trattamento con anti-IgE (Omalizumab) non sembra dare dei risultati migliori rispetto al placebo nell'indurre la remissione dell'EoE [69,70] e l'immunoterapia orale, utilizzata con successo nelle forme di allergia IgE-mediate, si associa a un rischio maggiore di sviluppare EoE [64,71,72]. In considerazione di quanto sopra esposto, la EoE sembra non essere solo una forma di allergia IgE-mediata, anche se si associa a una sensibilizzazione IgE, ma si ritiene che alla base della malattia vi sia anche e soprattutto un'allergia non IgE-mediata. Vi è ampia evidenza di un'elevata risposta immuno-adattiva, con il coinvolgimento di anticorpi e di cellule T, come dimostrato dalla presenza di IgE specifiche, dall'aumento degli anticorpi IgG4 verso un determinato alimento e dall'aumento delle cellule Th2 [73].

Gli alimenti possono essere una causa della EoE, soprattutto nei primi anni di vita. In alcune casistiche, l'allergia alimentare verso uno o più alimenti era presente nel 70% dei bambini, in particolare l'allergia al latte vaccino, all'uovo, al grano e alla soia. Minore è l'età, maggiore è la possibilità che più alimenti siano responsabili [74].

È stato dimostrato che gli allergeni alimentari possono agire da *trigger* nell'EoE e che l'eliminazione dalla dieta dell'alimento incriminato, così come una dieta elementare, porta a un miglioramento istologico e clinico, con la successiva ricomparsa della malattia al momento della reintroduzione dell'alimento stesso [75,76]. In una coorte di pazienti pediatrici affetti da EoE è stata riportata una sensibilizzazione ad alimenti e ad antigeni ambientali rispettivamente nel 75 e nel 79% di essi [77]. Gli alimenti principali, verso i quali vi è una sensibilizzazione, variano a seconda dell'età e dell'area geografica. I bambini risultano sensibilizzati prevalentemente nei confronti del latte, delle uova, della soia e altri legumi, del grano, del manzo e delle arachidi [78]. Nella casistica di Spergel, il latte vaccino è l'alimento responsabile nei 2/3 dei pazienti, mentre l'uovo e il grano interessano 1/4 pazienti [79]. Meno frequente, nell'età pediatrica, è la sensibilizzazione nei confronti del pesce, delle noci e dei crostacei [80].

La concomitanza di altre malattie atopiche dovrebbe aumentare il sospetto di EoE: il 40-90% dei bambini con EoE presenta infatti alcuni segni e/o sintomi di atopia (asma, rinite allergica, dermatite atopica) e questo riscontro può essere di ausilio diagnostico, unitamente alla storia familiare di atopia, anch'essa presente in un'elevata percentuale di casi [56].

La diagnosi di EoE si basa sulla presenza di sintomi di disfunzione esofagea e sulla presenza di eosinofili (> 15 eosinofili per campo ad alta risoluzione di microscopia ottica) nella biopsia esofagea, prelevati in almeno due sedi esofagee comprendenti comunque l'esofago prossimale [67,81], dopo aver escluso le altre possibili cause di eosinofilia esofagea. La biopsia è necessaria non solo per la diagnosi, ma anche per verificare la risposta al trattamento. Segni suggestivi di EoE all'endoscopia includono la presenza di edema, di stenosi o di riduzione del calibro esofageo, anche sotto forma di solchi longitudinali o trasversali di tipo anulare [82]. Talora però esso può apparire anche del tutto normale e per questo è necessario, in assenza di lesioni macroscopiche, effettuare delle biopsie multiple: quattro, secondo Dellon [83] (due nell'esofago prossimale e due in quello distale), o sei secondo Liacouras [84] e Lucendo [82].

La valutazione dell'accuratezza diagnostica degli SPT nella EoE del bambino ha mostrato un valore predittivo positivo (VPP) variabile dal 26,3 all'86,3% e dipendente dal tipo di alimento (in media 47%), mentre il valore predittivo negativo (VPN) è stato > 90% per numerosi alimenti, ad eccezione di uova, grano, soia (79-90%) e latte (30%) [70]. Inoltre, gli SPT nell'EoE potrebbero riflettere una cross-reattività con gli allergeni ambientali e non una sensibilizzazione diretta nei con-

fronti di un alimento. Conseguentemente a ciò, le linee guida riportano un'utilità bassa nell'adulto e variabile nel bambino per quanto riguarda l'utilizzo dei test di allergia alimentare nell'identificare gli alimenti *trigger* dell'EoE [81]. Gli SPT e la determinazione delle IgE sieriche sembrano infatti non fornire dei dati significativi per indirizzare i pazienti con EoE verso una dieta di eliminazione efficace [85]. Dei metodi potenzialmente utili sono invece la determinazione delle IgG4 e gli *atopy patch test* (ATP). La determinazione del livello delle IgG4 è un metodo utilizzato per valutare il ruolo dell'allergia IgE-mediata nell'EoE e si basa sul fatto che numerosi studi hanno evidenziato dei livelli elevati di IgG4 nelle biopsie esofagee [73,86,87] e nel siero dei pazienti con EoE [88]. In particolare, degli elevati titoli di IgG4 sono stati riscontrati verso alcune proteine del latte vaccino [65]. Non è tuttavia ancora chiara l'importanza delle IgG4 specifiche nella patogenesi della EoE; l'alto livello di IgG4 che si accumulano localmente potrebbe contribuire alla determinazione delle lesioni infiammatorie dell'esofago [89]. Gli ATP, utilizzati per valutare la presenza di reazioni non IgE-mediate, sono una metodica non standardizzata e soggetta a interpretazioni personali, con una variabilità significativa tra gli osservatori [90]. Studi retrospettivi hanno evidenziato che gli APT sono in grado di identificare l'alimento *trigger* nel 50% circa dei casi e presentano un VPP variabile dal 12 all'86% (media 44%) e un VPN del 90% tranne che per il latte (31%) [58,91]. Uno studio retrospettivo, nel quale gli SPT e gli ATP venivano comparati a una dieta di eliminazione empirica, ha dato dei risultati analoghi in entrambi gli interventi [70,92]. L'eliminazione mirata di un alimento, utilizzando gli SPT e gli APT, ha mostrato la stessa efficacia di una dieta empirica di eliminazione di sei alimenti [72,85,86].

Il monitoraggio dell'attività della malattia deve essere effettuato mediante una periodica valutazione endoscopica, in quanto i sintomi non sempre correlano con l'aspetto istologico.

Nel trattamento dell'EoE si è dimostrata efficace una dieta elementare a base di aminoacidi, che porta a una risoluzione istologica e clinica nel 95% dei pazienti, sia pediatrici che adulti [93-95], mentre una dieta basata sull'eliminazione empirica dei sei allergeni alimentari più comuni (latte vaccino, grano, uova, soia, noci, pesce e crostacei) [69] o degli alimenti ai quali il paziente è sensibilizzato (dieta di eliminazione mirata) sembra indurre e mantenere la remissione della malattia rispettivamente nel 72 e nel 45% dei pazienti con EoE [23,58]. Nei casi in cui la dieta non risulti efficace o non sia possibile da mantenere si utilizza una terapia farmacologica con:

- IPP, utili per un indiretto effetto antinfiammatorio sull'EoE: vengono prescritti al dosaggio di 1-2 mg/kg/die; tale terapia, spesso utilizzata nelle fasi iniziali, è da preferire, in particolare nel caso di sintomi compatibili con MRGE, e deve essere eseguita per almeno 8-12 settimane;
- steroidi deglutiti, efficaci nella quasi totalità dei pazienti. La terapia steroidea è ormai prevalentemente topica, con delle formulazioni orali viscose di budesonide (da 0,5 mg fino a 2 mg/die, in base all'altezza del paziente) o con fluticasone deglutito (da 225 a 1440 mcg sotto forma di puff deglutiti), per un periodo non inferiore ai 3 mesi. La terapia steroidea sistemica (0,5-1 mg/kg) è ormai riservata soltanto ai pazienti con dei sintomi importanti o con stenosi esofagea; la durata consigliata per il trattamento va dai 2 ai 14 giorni, con un progressivo *decalage*.

Altre terapie sono in fase di studio con dei trial clinici controllati; una particolare attenzione è riservata agli inibitori dei mastociti, agli antistaminici e ai farmaci biologici, in particolare agli anti IL4/13, anti IL13, IL5 e anti IL4 e IL5 [96,97]. Fra le complicanze della EoE può essere annoverata la stenosi esofagea, che può necessitare di essere dilatata endoscopicamente.

In conclusione, l'EoE è il risultato di complesse e di coordinate risposte infiammatorie agli allergeni. Numerosi fattori genetici ed epigenetici predispongono allo sviluppo di questa patologia. Una mucosa esofagea danneggiata dall'acido gastrico potrebbe predisporre all'infiammazione e/o all'esposizione ad allergeni. Chiarire gli esatti meccanismi di come il cibo influisce sulla EoE consentirebbe lo sviluppo di nuovi test diagnostici. L'identificazione di tecniche diagnostiche non invasive, che siano in grado di monitorare l'andamento della malattia, sarebbe un obiettivo molto importante da raggiungere.

Box 5.

L'esofagite eosinofila (EoE) è la principale tra le malattie eosinofile gastrointestinali.

La sintomatologia clinica può essere variabile a seconda delle varie fasce d'età: nei pazienti più giovani si presenta come una manifestazione di disfunzioni della motilità esofagea (ritardo di crescita, difficoltà nell'alimentazione, sintomi aspecifici di RGE), mentre negli adolescenti e negli adulti come una manifestazione della fibrosi esofagea (dolori addominali e/o retrosternali, vomito ricorrente, disfagia, food impaction). Inoltre, la concomitanza di altre malattie atopiche incrementa il sospetto di EoE.

Il gold standard per la diagnosi di EoE è l'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia (EGDS), con almeno 4-6 biopsie esofagee e un riscontro di > 15 eosinofili/HPF in almeno una delle biopsie, in assenza di ipereosinofilia in altre parti del tratto gastrointestinale.

Le attuali opzioni terapeutiche sono principalmente rappresentate dall'approccio dietetico (dieta elementare, empirica o guidata da test allergometrici) e dai farmaci (IPP e steroidi topici), non necessariamente nell'ordine con cui sono elencati, provvedimenti da utilizzarsi da soli o in combinazione in base alla risposta e alla storia clinica del singolo paziente.

Gastroenterite eosinofila

La gastroenterite eosinofila (EGE) è un raro disordine infiammatorio del tratto gastrointestinale, spesso sotto diagnosticato [98]. È caratterizzata da una varietà di sintomi e da un infiltrato infiammatorio eosinofilo nella parete dello stomaco e del piccolo intestino, in assenza di altre cause conosciute di infiammazione eosinofila [99,100]. Ci sono pochi dati circa la sua prevalenza: negli USA è di circa 5,1/100.000 casi [101]. In età pediatrica sembra essere più frequente nei bambini < 5 anni [102] (raramente anche sotto l'anno di vita) [103,104].

A seconda della localizzazione anatomica dell'infiltrato eosinofilo negli strati della parete gastrointestinale, l'EGE viene classificata in tre sottotipi: mucosale, muscolare e sierosale [105]. La varietà mucosale è la forma più frequente e si verifica dal 57 al 100% dei casi [106]. È caratterizzata da sintomi quali dolore addominale, vomito, nausea, dispepsia, diarrea, malassorbimento, enteropatia proteino-disperdente con una conseguente perdita di peso, anemia e ipoalbuminemia. Il sottotipo muscolare si osserva con una frequenza minore (30-70% dei casi) e può comportare un ispessimento della parete dello stomaco con una riduzione della motilità, un irrigidimento del tratto interessato e una possibile ostruzione intestinale [107]. Infine, la varietà sierosale è la forma meno frequente (4,5-13% dei casi circa) ed è caratterizzata da un'irritazione del peritoneo con ascite eosinofila, peritonite e nei casi più gravi perforazione intestinale [108]. Le tre varianti possono essere legate tra loro dalla presenza di una progressione centrifuga del processo infiammatorio, localizzato dapprima a livello mucosale e successivamente ai livelli muscolare e sierosale [104].

I meccanismi eziopatogenetici alla base della EGE sono complessi e non ancora perfettamente conosciuti. Tuttavia, le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche del disordine e il frequente riscontro di un aumento dei livelli delle IgE sieriche totali in questi soggetti [109] suggeriscono una stretta associazione con la presenza di un'allergia alimentare mista IgE e non IgE-mediata [110]. La EGE è verosimilmente caratterizzata da un'immuno-disregolazione in risposta a una reazione allergica e l'infiltrato infiammatorio caratteristico è dovuto a una degranulazione mastcellulare e al rilascio di citochine infiammatorie, quali *granulocyte-macrophage colony stimulating factors* (GM-CSFs), IL 3, IL 5 in particolare e alla diminuzione dei livelli di eotassina, che nel complesso regolano il reclutamento e l'accumulo distrettuale degli eosinofili [111,112].

In tale processo sembrano essere coinvolti anche altri mediatori, impegnati nel prolungare l'attività linfocitaria ed eosinofila, quali IL 4, IL 17, IL 13, IL 33, IL 1β, leucotrieni e TNFα [113]. È da sottolineare, infine, la possibile presenza di una stretta interdipendenza di azione tra le mastcellule e gli eosinofili: le prime possono indurre un accumulo di eosinofili nel tratto gastro-intestinale, mentre gli eosinofili possono attivare le mastcellule attraverso il rilascio di fattori responsabili della loro proliferazione, maturazione, degranulazione e sopravvivenza [114].

Vista la complessità della patogenesi, la diagnosi di EGE è piuttosto difficoltosa e non vi è uniformità di consensi per i criteri da adottare. Attualmente si fa ancora riferimento alla presenza di tre criteri fondamentali, proposti da Talley et al. [115]: 1) la presenza di sintomi gastro-intestinali; 2) la dimostrazione istologica di un infiltrato eosinofilo a livello del tratto gastrointestinale o la presenza di un'elevata conta di eosinofili nel liquido ascitico per le forme sierosali; 3) l'esclusione di altre cause di eosinofilia tissutale. Dal momento che non esistono dei marker di laboratorio di riferimento, alcune indagini si sono rivelate utili per orientare la diagnosi. Un aumento dei livelli delle IgE sieriche totali (≥ 100 IU/ml) è stato riscontrato in circa il 75% dei pazienti affetti da EGE [107], così come la presenza di una conta eosinofila periferica elevata (80% dei casi), con dei livelli più elevati riscontrati nella variante mucosale e nei soggetti ad alto rischio di recidive.

Recentemente è stata proposta una classificazione della EGE in base all'aumento del numero di eosinofili, distinta in lieve (da 500 a 1500/mcL), moderata (da 1500 a 5000/mcL) e grave (>5000/mcL), utilizzata per fornire delle indicazioni circa la gravità della forma in esame [116].

Possono essere presenti anche un'ipoalbuminemia, legata alla enteropatia proteino-disperdente, e un'anemia ferro-carenziale, legata a un deficit di assorbimento del ferro e/o a un aumento delle perdite per sanguinamento occulto, specie nella variante mucosale. Solitamente il livello di α1-antitripsina risulta aumentato nelle feci dei pazienti con EGE per l'incapacità del tratto gastro-intestinale di assorbire e digerire le proteine presenti nella dieta [117].

Le alterazioni radiografiche sono aspecifiche, variabili e assenti nel 40% dei pazienti con EGE. In particolare, nel sottotipo mucosale possono essere visualizzati alcuni irregolari restringimenti del lume intestinale [105]. Analogamente l'esame endoscopico delle alte vie digestive non è specifico per la diagnosi della patologia, evidenziando in genere dei quadri caratterizzati dall'aspetto nodulare o polipoide della mucosa e/o dalla presenza di eritema, friabilità ed erosioni [118].

L'esame bioptico, con il conseguente esame istologico, rappresenta un passaggio fondamentale nella diagnosi di EGE [119]. A differenza dell'esofago, gli eosinofili sono normalmente presenti nel tratto gastro-intestinale e, pertanto, andrebbero effettuati almeno 4-5 prelievi bioptici, anche su una mucosa macroscopicamente normale [120]. Normalmente il numero di eosinofili presenti varia in base alla sede anatomica interessata e generalmente aumenta in modo discendente lungo il tratto digerente, tranne che a livello del colon, dove è maggiore nel tratto ascendente [121]. Ancora oggi si discute circa il livello di eosinofili da considerare e gli esperti suggeriscono che, per una corretta diagnosi di gastrite eosinofila, siano necessari almeno 30 eos/hpf, mentre per una diagnosi di EGE almeno 50 eos/hpf nel duodeno [1119]. Alcuni autori, tuttavia, suggeriscono che, in età pediatrica, il riscontro di valori > 10 eos/hpf a livello del duodeno può essere già indicativo per la presenza di EGE [117,122].

La diagnosi differenziale va posta nei confronti dei disturbi gastrointestinali associati con l'eosinofilia periferica, quali parassitosi intestinali, enteropatia proteino-disperdente da APLV e ipereosinofilia idiopatica.

Molti approcci terapeutici sono stati proposti per la gestione della gastroenterite eosinofila, ma in letteratura manca ancora un numero adeguato di studi controllati randomizzati, necessari a fornire delle indicazioni precise circa il trattamento migliore da adottare. Pertanto, la terapia della EGE è tuttora empirica, basata in gran parte sulla gravità delle manifestazioni cliniche e sull'esperienza personale del medico.

La forte associazione della EGE con l'allergia alimentare ha suggerito, nei pazienti sintomatici e in quelli con sintomi da malassorbimento, di instaurare inizialmente una strategia terapeutica di tipo non farmacologico, rappresentata dalla dieta di eliminazione [123]. Una volta identificato l'alimento o gli alimenti responsabili, sulla base della storia clinica e/o delle risposte dei test allergologici, deve essere prescritta una dieta mirata, da effettuarsi per almeno 4-6 settimane. Nei casi in cui non si riesca a identificare un allergene scatenante, può essere utilizzata una dieta elementare o una dieta "empirica", caratterizzata dall'eliminazione di un singolo alimento o di una combinazione di più

alimenti (dieta di eliminazione di sei alimenti (6-FED), quali latte, uovo, soia, grano, pesce/crostacei e frutta con guscio o di sette alimenti (7-FED), in cui vengono escluse anche le carni rosse) [124].

Tali interventi dietetici andrebbero effettuati da un personale specializzato con un approccio personalizzato, in cui siano considerate le esigenze mediche e quelle nutrizionali, per assicurare al paziente non solo una risoluzione dei sintomi, ma anche un adeguato apporto nutritivo e, attraverso delle rivalutazioni periodiche nel tempo, un corretto sviluppo delle capacità alimentari e una crescita regolare [69].

Una volta ottenuta la remissione della sintomatologia e la normalizzazione degli eosinofili periferici e di quelli tissutali (in genere sono sufficienti 6 settimane), l'alimento o gli alimenti eliminati andrebbero successivamente reintrodotti in maniera molto lenta e graduale, per ridurre il rischio della comparsa di recidive, e dovrebbe essere programmata una periodica rivalutazione bioptica del tratto gastrointestinale interessato [125].

Tuttavia, la reale efficacia del trattamento dietetico in corso di EGE rimane ancora controversa. Katz et al. [126] hanno evidenziato una buona risposta clinica alla dieta priva di proteine del latte nei bambini sotto l'anno di vita, ma non nei bambini più grandi. Lucendo et al. [127], in una revisione sistematica sull'argomento, hanno evidenziato una remissione della sintomatologia in oltre il 75% dei pazienti sottoposti a una dieta elementare, specie nella variante mucosale, maggiormente associata all'allergia alimentare. Tuttavia, la mancanza di esami istopatologici a supporto di tali dati e di studi ben disegnati e controllati, mette in dubbio, secondo gli autori, la reale utilità della dieta nella EGE. Viceversa, Chen et al. [128], in uno studio retrospettivo, hanno evidenziato l'efficacia clinica della dieta di eliminazione, dimostrando un miglioramento istologico, anche se in questo studio la terapia dietetica è stata utilizzata in associazione con altri trattamenti di tipo farmacologico. Chehade et al. [129] hanno osservato, in un gruppo di pazienti pediatrici affetti da EGE, anemia e ipoalbuminemia da enteropatia proteino-disperdente, un'eccellente risposta alla dieta elementare, con una formula lattea costituita da aminoacidi liberi. Il successivo follow up, durato da 2,5 a 5,5 anni, ha evidenziato che in molti casi questi soggetti, dopo il miglioramento ottenuto con la sola dieta elementare, riuscivano a tollerare l'inserimento graduale di alcuni alimenti nella loro dieta. Gli autori sottolineano che il numero di alimenti tollerati nel tempo non era correlato ai livelli di IgE specifiche, a testimonianza della possibile presenza di una componente allergica non IgE-mediata alla base di questa condizione.

Recentemente, Wong et al. [130], in uno studio retrospettivo effettuato su 18 pazienti adulti con EGE da allergia alimentare, hanno riportato un miglioramento clinico dopo il trattamento dietoterapico e l'endoscopia, eseguita durante il follow-up, ha mostrato una risoluzione dell'infiltrazione eosinofila. In ogni caso, appare chiaro dalla letteratura che in età pediatrica i casi di EGE insorti più tardivamente rispondono peggio al trattamento dietetico [131].

Oltre alla dietoterapia, sono state proposte altre opzioni terapeutiche di tipo farmacologico e, in particolare, l'utilizzo di farmaci quali corticosteroidi, antileucotrienici, stabilizzatori delle mastcellule, anti H2 e farmaci biologici.

La terapia corticosteroidea, per la sua spiccata attività antinfiammatoria, rappresenta la terapia di elezione in corso di EGE, sia negli adulti che nei bambini. Il prednisone, in particolare, rappresenta la molecola principale, da utilizzare al dosaggio iniziale di 1-2 mg/kg/die per periodi di 6-8 settimane, per poi ridurre gradatamente la dose [132]. In genere, già entro le prime 2-3 settimane di trattamento, si osserva una remissione della sintomatologia in oltre il 90% dei casi, con la diminuzione dell'eosinofilia ematica e tissutale e il controllo dell'ascite [133]. Va sottolineato, tuttavia, che nei casi in cui si verifichi la comparsa di recidive alla sospensione del trattamento, viene suggerito di adottare una strategia di mantenimento con prednisone a basso dosaggio o, in alternativa [134], di utilizzare la budesonide per via orale in sciroppo o in capsule a lento rilascio [135]. Tale farmaco, già utilizzato nella terapia del morbo di Crohn e della rettocolite ulcerosa, ha dimostrato, in numerosi studi, di essere efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione dei sintomi di EGE, oltre che nel migliorare l'aspetto istologico del quadro infiammatorio [136-138]. In particolare, Reed et al. [139] hanno evidenziato, su 44 soggetti in età pediatrica, una remissione della sintomatologia nel 69% dei casi.

Gli inibitori dei leucotrieni (montelukast in particolare) sono una classe di farmaci utilizzati da tempo nel trattamento dell'asma bronchiale, per la loro attività antinfiammatoria legata all'inibizione del recettore dei cisteinil leucotrieni di tipo 1, principalmente i LT C4, D4 ed E4. Numerosi autori li hanno utilizzati, con dei risultati molto incoraggianti, anche in corso di EGE, evidenziando un rapido e significativo miglioramento clinico e istologico nella maggior parte dei soggetti dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento, con la conseguente possibilità di ridurre i quantitativi di corticosteroidi da utilizzare [140-143].

Anche il sodio cromoglicato (stabilizzatore delle mastcellule) e il ketotifene (anti H2 dotato di azione antinfiammatoria) sono stati utilizzati nella terapia della EGE, da soli o in associazione con altri farmaci, ma con dei risultati contrastanti [144,145].

Infine, la nuova frontiera terapeutica nei disordini infiammatori eosinofilici intestinali potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di farmaci biologici e, in particolare, di anticorpi monoclonali anti IL5 (reslizumab), anti TNFα (infliximab), anti IL 4 e 13 (dupilumab) e anti IgE (omalizumab). Tali terapie sono attualmente ancora in fase di studio e per alcune di esse i primi risultati sembrano essere particolarmente incoraggianti [146-150].

Colite eosinofila (EC)

La colite eosinofila, la meno frequente del gruppo delle EGID [151], è un disordine infiammatorio intestinale molto raro, caratterizzato da una disfunzione della motilità e da un infiltrato eosinofilo a carico del colon. Da un punto di vista classificativo, la EC può essere distinta in una forma primitiva e in una secondaria. La prevalenza stimata è di circa 2,1 per 100.000 soggetti [101], anche se la sua frequenza sembra in aumento [152]. Quando si riscontra nei primi mesi di vita essa ha un decorso benigno e si associa frequentemente alle allergie alimentari. Può essere classificata come FPIAP, entità della quale abbiamo parlato prima [149], e avrebbe, almeno nelle forme tipiche, un meccanismo patogenetico diverso, esclusivamente cellulo mediato. Per colite eo-

sinofila, invece, si fa classicamente riferimento ai quadri clinici che insorgono nelle età successive, caratterizzati da una sintomatologia più importante e da un meccanismo immunologico misto (IgE-mediato e cellulo mediato). In questi casi l'associazione con l'allergia alimentare non è chiara, ha probabilmente un ruolo patogenetico minore e diminuisce con l'età. Negli adolescenti e nei giovani adulti, di solito, la malattia è legata secondariamente a delle malattie infiammatorie intestinali e alla celiachia [153,154]. Uno studio retrospettivo, condotto su 69 bambini affetti da EC di età > 1 anno, ha evidenziato nel 10% dei soggetti un'associazione ad un'allergia alimentare, nel 32% a una malattia infiammatoria intestinale, nel 33% alla sindrome dell'intestino irritabile e nel 25 % ad altre diagnosi [155].

La sintomatologia varia in base alla localizzazione dell'infiltrato eosinofilo ed è rappresentata principalmente da dolori addominali, diarrea e/o stipsi e, meno frequentemente, dalla presenza di sangue nelle feci, ma a volte può essere anche più grave, al punto tale da richiedere l'ospedalizzazione per l'insorgenza di possibili complicanze acute, quali volvolo e invaginazione [156,157].

La diagnosi di EC è articolata e per la sua formulazione vengono applicati gli stessi criteri usati per la EGE, ma in questo caso manca ancora un consenso unanime sul numero di eosinofili tissutali da considerare. Per una corretta diagnosi di colite eosinofila si fa riferimento ai livelli di eosinofili nei vari segmenti del colon: cieco e colon ascendente 100/HPF; colon trasverso e discendente 84/HPF; retto-sigma 64/HPF. In età pediatrica, invece, sono stati proposti dei valori ≥ 40 eos/HPF presenti in almeno due differenti segmenti del colon [158], o almeno 60 eosinofili nell'epitelio o nella muscolaris del colon [159]. È necessario sempre escludere le cause secondarie di eosinofilia intestinale (enteriti infettive, malattia di Crohn, disordini del connettivo, *graft versus host disease*, ipersensibilità a farmaci, tumori del compartimento ematico, la sindrome legata al cromosoma X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (IPEX) e sindromi ipereosinofile [160].

Nei bambini sotto l'anno di vita la prognosi è molto buona, mentre nelle età successive, per quanto rimanga buona, si osserva con una maggiore frequenza un'evoluzione verso la cronicizzazione, con l'alternanza di fasi di remissione a fasi di riaccensione della sintomatologia di durata variabile [149].

La terapia dietetica rappresenta l'approccio terapeutico iniziale, specie nel primo anno di vita, per la forte associazione con l'allergia di tipo alimentare. In particolare, nei soggetti allattati artificialmente, vengono utilizzate delle formule lattee a base di idrolisati proteici estensivi o, in presenza di sintomi gravi, delle formule elementari a base di aminoacidi liberi, mentre in quelli allattati al seno, vengono eliminati dalla dieta materna il latte e i derivati, mantenendo l'allattamento al seno [161]. La dieta elementare, la dieta di eliminazione semplice o la terapia di combinazione portano al miglioramento clinico rispettivamente del 75, 88,2 e 80% [154].

I bambini più grandi e gli adolescenti rispondono meglio al trattamento farmacologico, basato principalmente, come nella EGE, sull'utilizzo di corticosteroidi sistemici o topici, di antileucotrienici e di farmaci biologici [146]. Va sottolineato, tuttavia, che attualmente, nei pazienti con CE, i dati a supporto della scelta terapeutica più appropriata, in particolare della dieta di eliminazione e/o della terapia farmacologica, sono ancora insufficienti e non conclusivi [150].

Box 6.

La gastroenterite eosinofila (EGE) e la colite eosinofila (EC) appartengono ai rari disturbi infiammatori cronici del tratto gastrointestinale (EGID), caratterizzati dalla presenza distrettuale di un infiltrato infiammatorio eosinofilo. La sintomatologia dipende sia dal tratto gastrointestinale coinvolto, sia dall'estensione e dalla profondità dell'infiltrato eosinofilo. In assenza di marker biologici, la diagnosi è basata essenzialmente su dei segni clinici e istologici caratteristici, dopo aver escluso le altre cause di eosinofilia tissutale. Le strategie terapeutiche vengono utilizzate in relazione alla gravità della sintomatologia e consistono in presidi farmacologici e dietetici, da soli o in associazione. Nella EGE e CE la frequenza delle allergie alimentari si riduce con l'aumentare dell'età.

Quadri clinici meno specifici e disturbi della motilità intestinale indotti da allergia alimentare

Non sempre le allergie alimentari con dei sintomi gastrointestinali nel primo anno di vita si possono inquadrare nei quadri clinici descritti sopra. In alcuni casi si possono manifestare anche con i sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), con le coliche infantili o la stipsi ostinata, resistente ai comuni trattamenti. La diagnosi differenziale di queste condizioni con i comuni disturbi gastrointestinali funzionali della prima infanzia può essere difficile in questi casi. Nei primi sei mesi di vita si stima che un lattante su due soffra di almeno uno dei suddetti disturbi [162]. Questo è confermato da uno studio prospettico di popolazione, eseguito in Italia su 2879 lattanti, che ha mostrato che oltre la metà di essi (54,9%) manifestava nei primi 6 mesi di vita uno di questi disturbi, con un'intensità tale che in circa il 60% era stato proposto un cambio di latte e nel 3,2% la sintomatologia aveva indotto al ricovero [163].

L'allergia alimentare non è una causa frequente in queste condizioni cliniche, ma può essere sospettata, soprattutto quando questi sintomi risultano persistenti, importanti, poco responsivi al trattamento standard e sono associati alla presenza di una dermatite atopica. Nella grande maggioranza dei casi non è possibile evidenziare la presenza di IgE specifiche. Queste forme potrebbero essere attribuite a dei disordini della motilità intestinale: è stato ipotizzato che un'allergia alimentare possa indurre la liberazione di citochine pro infiammatorie da parte delle cellule infiammatorie (cioè mastociti, eosinofili) e, attraverso queste, interagire direttamente con il sistema nervoso enterico. In particolare, la stimolazione dei circuiti nervosi, afferenti attraverso il tronco cerebrale durante la reazione allergica, potrebbe influenzare la motilità intestinale, dando origine alla comparsa di sintomi gastrointestinali [164,165].

Per tale motivo e per la loro particolare numerosità, in Giappone han-

no preferito chiamare genericamente questi quadri clinici "Allergie gastrointestinali neonatali e infantili" [166].

Le "**coliche del lattante**" costituiscono un problema di grosso impatto in pediatria, sia dal punto di vista epidemiologico, sia perché incidono sulla qualità di vita della famiglia. Sono presenti nei neonati e nei lattanti dalla nascita fino ai 5 mesi, con un picco di incidenza a 6 settimane di vita [167]. L'esatta prevalenza di questa condizione è resa molto complessa dall'eterogeneità nella percezione del disturbo da parte dei componenti della famiglia, a sua volta influenzata da fattori socio-culturali, che condiziona la richiesta di assistenza e di cure ai pediatri. Le stime di prevalenza si aggirano tra il 10 e il 40% [165].

La classica definizione di Wessel [168] definisce le "coliche del lattante" come degli episodi di pianto della durata maggiore o uguale a tre ore al giorno, per almeno tre giorni alla settimana. Più recentemente le coliche sono state incluse nei disturbi funzionali, secondo i criteri di Roma IV [169]. Secondo questi criteri, le coliche del lattante non sono caratterizzate dal solo sintomo del "pianto", ma anche dal sintomo "irritabilità", in assenza di altra causa che giustifichi il disturbo e previa l'esclusione del dato di scarso accrescimento ponderale, che permette di escludere la diagnosi di "coliche del lattante".

Diversi meccanismi eziopatogenetici sono stati chiamati in causa per questo disturbo assai frequente nei primi mesi di vita: dei fattori psico-comportamentali (relazione madre-bambino), il sistema ormonale enterico, le alterazioni della flora microbica intestinale ("disbiosi" intestinale) e le alterazioni della motilità intestinale [170,171]. Quest'ultima in particolare sembra essere dovuta a dei meccanismi neuro-ormonali, per i quali l'ipersensibilità ad alimenti riveste un ruolo importante [172].

La possibile associazione tra le coliche del lattante e la condizione allergica è nota da tempo. Il lavoro di Hill [173] su 90 lattanti aveva già evidenziato un beneficio in termini di riduzione della durata degli episodi nei bambini allattati esclusivamente al seno con la dieta materna a basso contenuto di allergeni. Questo studio tuttavia presentava alcuni *bias*, tra cui la parziale compliance alla dieta di una percentuale importante di madri nutrici (41%) e la valutazione dell'evoluzione del quadro clinico limitata a 7 giorni, come successivamente evidenziato anche dalla revisione sistematica di Harb [174].

Successivamente, due revisioni sistematiche, rispettivamente di Lucassen [175] e di Garrison [176], hanno confermato il beneficio dell'utilizzo di formule ipoallergeniche nel bambino allattato con formula e di una dieta oligoantigenica per la nutrice nel caso del bambino allattato al seno. Tuttavia, alcuni degli studi inclusi in queste metanalisi presentano dei *bias* metodologici, il che rende ancora controversa e dibattuta l'utilità di questi interventi nutrizionali, come evidenziato in un recente lavoro di metanalisi [177]. Certamente una delle maggiori difficoltà nell'indagare il possibile effetto delle modifiche dietetiche sulle coliche del lattante è dovuto al fatto che questo disturbo spesso si risolve spontaneamente nel corso dei primi mesi di vita, il che rende difficile valutare se la scomparsa dei sintomi sia dovuta all'intervento dietetico o alla risoluzione spontanea.

È stato suggerito di indagare il possibile ruolo patogenetico di un'allergia alle proteine del latte vaccino nei lattanti affetti da coliche che non presentano altri sintomi e/o segni di allarme per una patologia organica (vomito, inarcamento del tronco, sanguinamento, scarsa crescita, distensione addominale) [178]. Le coliche infantili indotte da un'allergia alimentare possono essere sospettate soprattutto in presenza di coliche particolarmente severe e persistenti, e in presenza di una concomitante dermatite atopica e/o MRGE e/o alterazioni dell'alvo e/o forte irritabilità e/o rifiuto del cibo [179]. La raccolta anamnestica, quindi, deve indagare la presenza di una storia familiare di atopia e/o di sintomi e segni suggestivi di atopia, quali i sintomi respiratori su base non infettiva, la presenza di una concomitante dermatite atopica e/o di altri sintomi GI. In presenza di riscontri anamnestici o clinici suggestivi, può essere giustificato un trial con una dieta di eliminazione delle PLV (suggerendo di sottoporre la madre a una dieta priva di PLV in caso di lattanti allattati al seno e di impiegare idrolisati estensivi di proteine del latte vaccino nei lattanti che assumono una formula artificiale). Tuttavia, al fine di non medicalizzare una condizione parafisiologica e a risoluzione spontanea, nella maggior parte dei casi, il criterio della severità e della durata degli episodi parossistici è di fondamentale importanza e in questo senso può risultare utile a indirizzare verso la diagnosi il *CoMiss Score*, di cui parleremo in seguito.

Con "**stipsi funzionale**" si intende una condizione di stipsi non dovuta a una patologia organica. Costituisce la parte preponderante delle stipsi in età pediatrica ed è epidemiologicamente rilevante soprattutto in età pre-scolare. La diagnosi di stipsi funzionale richiede in primis l'accurata esclusione di patologie organiche. Una raccolta anamnestica approfondita e un attento esame obiettivo sono preliminari a qualsiasi successiva indagine diagnostica. In caso di sintomi e/o di segni di allarme per una patologia organica (ritardata emissione di meconio alla nascita, sanguinamento gastrointestinale, febbre, vomito, perdita di peso, ritardo di crescita) è indicata l'esecuzione di accertamenti laboratoristico-strumentali, volti all'esclusione di patologie organiche meritevoli di terapia specifica, come suggerito dalle Linee Guida ESPGHAN-NASPGHAN [180].

I criteri di Roma IV [169] permettono di identificare, a seguito della raccolta anamnestica delle evacuazioni, il disturbo di stipsi funzionale in base alle caratteristiche delle feci, al dolore evacuativo, agli atteggiamenti ritentivi o all'associata incontinenza fecale. La stipsi indotta da un'allergia alimentare può essere sospettata nei bambini con un'assente o ridotta risposta al trattamento standard, con una durata dei sintomi $\geq$ 8 settimane e con irritabilità [8]. La possibile associazione tra un'allergia alimentare, in particolare all'APLV, e la stipsi è stata dibattuta sin dal lavoro di Iacono et al. [181], che ha evidenziato una risposta clinica nel 78% dei lattanti con stipsi, non responsiva ad altri trattamenti, a una dieta priva di PLV e dal successivo trial in doppio-cieco randomizzato sempre dello stesso gruppo [182]. Questi studi presentano tuttavia alcuni limiti metodologici. In primis, si sono svolti in un centro allergologico di terzo livello, il che può aver portato a una sovrastima di questa associazione. Secondariamente, non è stato impiegato il test di provocazione in cieco, che è considerato il *gold standard* per la diagnosi di un'allergia alimentare. Successivi studi, tra cui quello prospettico di Simeone [183] su un campione di 91 pazienti, non ha confermato l'associazione tra le due patologie. Il lavoro di Irastorza

ha mostrato una prevalenza del 51% di pazienti responsivi alla dieta di eliminazione delle PLV, con un 39% che ha nuovamente sviluppato il sintomo al successivo challenge con le PLV [184]. In quest'ultimo studio non sono state inoltre evidenziate delle differenze in termini di anamnesi personale positiva per atopia né dei livelli di IgE specifiche per il latte vaccino.

Nell'eziopatogenesi della stipsi è stato ipotizzato un possibile ruolo dell'aumento del tono dello sfintere anale, in qualche modo favorito dall'infiammazione allergica della mucosa rettale, sebbene questo dato sia difficile da dimostrare [185].

Alla luce dei dati esposti, una volta escluse le cause organiche e verificato che la terapia con i rammollitori fecali sia stata prescritta e condotta in modo adeguato e in associazione *al toilet training*, è ragionevole che possa essere considerato un trial con la dieta di eliminazione nei bambini con una stipsi ostinata, vista la semplicità e lo scarso impatto dell'intervento. Nel caso di un beneficio potrebbe essere valutato un *re-challenge* a distanza di alcuni mesi, quando è verosimile attendersi lo sviluppo della tolleranza.

Si definisce reflusso gastroesofageo (RGE) il passaggio involontario del contenuto gastrico nell'esofago, senza necessariamente la presenza di rigurgito o di vomito. Si tratta di un processo fisiologico presente nel 40-65% di lattanti sani di età compresa tra 1 e 4 mesi, che si risolve spontaneamente entro il primo anno di vita [186,187]. La MRGE si manifesta quando, in conseguenza del passaggio del contenuto gastrico nell'esofago, si presentano dei disturbi e/o delle complicanze, quali perdita di peso o scarso accrescimento ponderale, pianto o agitazione durante e dopo l'alimentazione, vomito e/o ematemesi, irritabilità, anemia, disturbi del sonno con frequenti risvegli notturni, dolori addominali, erosioni dentali, disfagia, vomito, difficoltà respiratoria dopo l'alimentazione, postura distonica del tronco e del collo (Sindrome di Sandifer), apnea e sintomi respiratori (aspirazione, polmoniti ricorrenti, stridore cronico, *wheezing*) [188,189]. Molti di questi sintomi non sono specifici e possono essere causati da altre condizioni in base all'età, come la stenosi del piloro, la malrotazione, l'iperalimentazione, la fistola gastro-esofagea, la stipsi e l'APLV. L'APLV è la più frequente forma di allergia alimentare dell'età pediatrica, con una prevalenza del 2-3% nella prima infanzia [190]. I sintomi con cui si manifesta sono talora sovrapponibili a quelli con cui si presenta la MRGE ed entrambe le condizioni possono coesistere sia nel lattante che nel bambino più grande. Gli studi riguardanti la presenza contemporanea delle due patologie mostrano delle percentuali di associazione variabili, ma comunque tali da far escludere una pura coincidenza. Ad esempio, Nielsen ha mostrato che il 56% dei bambini affetti da una grave MRGE è affetto anche da APLV, diagnosticata mediante TPO [191]. Youkselen e Celtik hanno riportato che, nei bambini di 5 anni con una scarsa risposta dei sintomi di MRGE al trattamento farmacologico, il 43% è affetto da un'allergia alimentare, dovuta per il 38,4% ad APLV [192]. Altri studi hanno dato dei risultati simili, mostrando un'associazione tra le due patologie compresa tra il 43 e il 48% [193,194]. Complessivamente le evidenze di cui disponiamo mostrano un'associazione tra le due condizioni in percentuali variabili dal 16 al 55% [195]. Responsabili dei differenti risultati sono probabilmente i differenti criteri diagnostici utilizzati nei vari trial, sia per la MRGE che per l'APLV [196,197]. Alcuni studi suggeriscono l'esistenza di una relazione causa-effetto tra MRGE e APLV, piuttosto che un'associazione tra le due patologie: la MRGE sarebbe indotta dall'APLV. Uno studio, ad esempio, ha mostrato in 17 bambini con APLV e con una sospetta MRGE un aumento del numero degli episodi di reflusso acido dopo l'esposizione al latte vaccino [198]. Un altro studio ha utilizzato una formula a base di aminoacidi di sintesi per una settimana su 18 neonati pretermine affetti da distensione addominale, stipsi e RGE. Successivamente, i neonati hanno assunto alternativamente una formula a base di latte vaccino e una formula a base di idrolisati proteici e sono stati sottoposti a pH-impedenzometria, mostrando un numero di GER e un indice di reflusso significativamente inferiori durante l'utilizzo della formula a base di idrolisato proteico spinto [199]. Uno studio recente ha arruolato invece 50 neonati con pianto persistente. Dopo una dieta di eliminazione e un successivo TPO, 4 di essi sono risultati affetti da APLV. Prima e dopo la dieta di eliminazione è stata eseguita una pH-impedenzometria ed è stata rilevata una riduzione significativa dei sintomi di reflusso, dell'esposizione acida esofagea (indice di reflusso) e del tempo di clearance [200]. Alla base di tale associazione ci sarebbe un'alterazione della motilità intestinale, conseguente a un'infiammazione neuro-immune-muscolare scatenata dalle proteine del latte vaccino nei soggetti predisposti [201,202]. Sarebbe perciò l'APLV a scatenare la MRGE e la dieta senza le proteine del latte vaccino sarebbe in grado di curare i sintomi della MRGE. Gli idrolisati proteici provocano una riduzione dell'infiltrazione dei mastociti nella mucosa, determinando un miglioramento dell'interazione immuno-nervosa e delle alterazioni della motilità del tratto gastroenterico [203,204]. Conseguentemente a queste osservazioni, nel sospetto di una APLV in un bambino al primo anno di vita con dei sintomi da MRGE, può essere utile una dieta di eliminazione del latte vaccino per 2-4 settimane. Nel caso di remissione della sintomatologia, per ottenere la conferma diagnostica, è necessario verificare la ricomparsa della sintomatologia mediante la reintroduzione controllata dell'alimento.

D'altra parte, anche la MRGE potrebbe indurre la APLV: è stato ipotizzato che il trattamento della MRGE con gli antiacidi possa determinare la comparsa della APLV. Gli inibitori di pompa, infatti, mediante l'alterazione del pH gastrico, sarebbero responsabili di un'alterata digestione delle proteine, con la conseguente formazione di nuove proteine che provocherebbero la sintesi di IgE specifiche e lo sviluppo di un'allergia alimentare [205]. A conferma di questa ipotesi Trikha et al. hanno dimostrato che, nei bambini trattati con gli antiacidi per la MRGE, dopo due anni di trattamento farmacologico la diagnosi di allergia alimentare è due volte più frequente che nei controlli sani e nei bambini in cui non viene intrapreso un trattamento farmacologico [206]. Sono stati condotti alcuni studi per cercare di stabilire i criteri diagnostici per la diagnosi della MRGE associata ad APLV. La contemporanea esecuzione di un *challenge* con le proteine del latte vaccino e della pH-metria non si è rivelata un metodo valido per la diagnosi di questo sottogruppo di MRGE [189].

Pur trattandosi di una condizione non IgE-mediata, le linee guida ESPGHAN 2012 suggerivano di eseguire la ricerca dei test allergologici

TABELLA IV. Studi clinici sul CoMiss Score.

Autore (anno) Rif. biblio	Disegno studio	Numero (età)	Casi con +IgE e/o SPT	CoMiSS *vs* TPO	CoMiSS e dieta di eliminazione	Sensibilità/ specificità VPP-VPN	Conclusioni Autori
Rigley (2017) [221]	Prospettico	58 (< 1 anno)	NR	TPO+ in 2/2	Riduzione score in tutti (in media da 16,5 a 3,4)	NR	Utile per diagnosi precoce, può aiutare a ridurre le consultazioni specialistiche
Bajerova (2017) [222]	Coorte	121 (6 settimane-1 anno	NR	TPO + in 11/18	Eseguita in 21	NR	Un cut off di 8 veniva raggiunto molto più frequentemente in pazienti allergici, ma una soglia più bassa potrebbe aumentare la sensibilità
Prasad (2018) [223]	Osservazionale Cross-sectional	83 (0-24 mesi	+sIgE e/o SPT in 26/83 (31%)	Diagnosi confermata in 70: con TPO nel 56% dei casi	NR	CoMiSS > 12 Sens = 77% Spec = 66% VPP = 93% VPN = 33%	L'alto VPP conferma l'applicabilità dei parametri inclusi nel CoMiSS
Vandenplas (2014) [224]	Prospettico multicentrico	116 (2 settimane-1 anno)	+sIgE > 0,35 nell'8%, +SPT nel 10%	TPO in 85/116 (73%), pos. in 59/85 (69%)	Riduzione score dopo 1 mese di dieta di 8,07 punti (basale ≥ 12). Se score ridotto a ≤ 6, TPO pos nell'80%, se ≥ 7, pos nel 48%	NR	Lo score utile alla selezione di bambini con sospetta APLV. Una netta Riduzione a uno score ≤ 6, VPP alto per TPO pos
Ottaviano (2017) [225,226]	Prospettico	40 (3-41 mesi)	NR	TPO+ in 40/40	Riduzione score > 50% in 38/40	Uno score > 12 (in 17/40, 42,5%) prediceva efficacia dieta con 100% VPP e 9% VPN	Selezione pazienti candidati alla dieta
Salvatore (2019) [227] Moretti (2019) [228]	Prospettico	47 (1-12 mesi)	+SPT in 8/47 (17%)	TPO in 21/39 pazienti responsivi alla dieta +in 6 (29%)	In 19/47 (40%) riduzione score ≥ 50%	Migliore cutoff per risposta dieta = 9 Sens = 84% Spec = 85% VPP = 80% VPN = 88%	Utile per predizione risposta dieta in bambini con sintomi GI persistenti
Vandenplas (2013) [229]	Prospettico/ multicentrico	116 (80-64 giorni-mediana dei 2 gruppi	sIgE > 0,35 in 7,5% + SPT in 17% (eritema) 10,5% (pomfo)	TPO in 85/116 (74%) + nel 69% dei casi	Riduzione significativa score dopo 1 mese di dieta	NR	CoMiSS utile per diagnosi di APLV (TPO + nel 70% se score ≥ 12)
Vandenplas (2014) [230]	Prospettico/ multicentrico	40 3,4 mesi (media)	SPT in 15/40 (37,5%) Testati solo 17 casi	TPO in 38/40 + in 38/40	Significativa riduzione score dopo 1,3,6 mesi di dieta	NR	NR
Vandenplas (2016) [231]	Prospettico/ multicentrico	71 (6 mesi)	NR	TPO in 50/71 (70,4%) + in 34	Riduzione significativa dello score sia nei casi confermati che non confermati (TPO non eseguito o negativo)	NR	NR

(continua)

Tab. IV. Segue.

Vandenplas (2017) [232]	Analisi aggregata dei 3 studi precedenti	Vedi sopra	Vedi sopra	Vedi sopra	Sia uno score < 5 (mediana) che una riduzione dello score da 13 a 5 (mediana) dopo 1 mese di dieta aumenta probabilità di APLV (+TPO)	Vedi sopra	Vedi sopra
Kose (2018-2019) [233,234]	Coorte	112 (5-6 mesi, media)	sIgE e SPT + in 66/112 (59%)	TPO in 46/112 (41%)	Riduzione significativa dello score dopo 1 mese di dieta nei bambini allergici al latte, all'uovo o a entrambi	Riduzione score dopo dieta≥50%: Sens = 83,7%, 84,6%, 87,5% per allergia al latte, all'uovo o a entrambi rispettivamente	Riduzione score ≥ 50% dopo dieta può essere utile per diagnosi di alimentare
Selbuz (2020) [235] Kaymak (2020)[236]	Prospettico	168 (0-12 mesi)	+sIgE in 23/168 (13,8%) + SPT 20/168 (12%)	TPO in 154/168 (91,7%) + in 91/168 (54,2%)	Dopo 4 settimane di dieta score ridotto di > 3 punti in 154 (91,7%)	Cutoff 12,5: Sens = 64,8% Spec = 54,4%	L'associazione dei sintomi presenti nel CoMiSS aiuta nel riconoscimento dei bambini allergici al L.V.

(SPT, ricerca delle IgE specifiche), per valutare il rischio di reazioni immediate in occasione della reintroduzione dell'alimento [207].

Le recenti linee guida ESPGHAN NASPGHAN hanno ribadito che ancora oggi non ci sono delle indagini diagnostiche *gold standard* per la diagnosi della MRGE. Si può porre una diagnosi di MRGE quando la storia clinica del paziente è tipica per un RGE che determini la comparsa di sintomi giornalieri funzionali fastidiosi e/o di complicazioni e quando sia possibile escludere le più comuni diagnostiche differenziali. In questi casi una APLV può essere sospettata, se i sintomi della MRGE non regrediscono dopo 2 mesi di terapia con gli inibitori di pompa. Al contrario se la storia clinica non è tipica, ma comunque compatibile con una MRGE a cui però si associno anche dei sintomi che fanno sospettare una APLV, si può tentare prima una dieta senza PLV per 2-4 settimane e, se non vi è un giovamento, può essere utile allora considerare un trial terapeutico per 1-2 mesi con un PPI [208]. La presenza di sintomi e di segni che coinvolgono altri apparati in associazione ai rigurgiti rende più probabile la diagnosi di APLV [205,209]. Tuttavia, considerando che il rigurgito patologico interessa circa il 20% dei lattanti e che la dermatite atopica ha una prevalenza simile, la combinazione di entrambi può essere di nuovo una coincidenza. Inoltre, la presenza di una storia familiare di atopia può essere un elemento che rafforza il sospetto di APLV [210]. Infine, anche la risposta alla dieta può non aiutare nella diagnosi di APLV, dato che gli idrolisati estensivi possono migliorare la sintomatologia anche nei disturbi funzionali o nella MRGE indipendentemente dall'allergia: il tempo di svuotamento gastrico è infatti inferiore nei bambini alimentati con gli idrolisati estensivi piuttosto che con del latte adattato [211].

In generale, la MRGE indotta da allergeni alimentari dovrebbe essere sospettata quando i sintomi sono importanti e persistenti e sono associati a vomito intermittente, assenza di risposta al trattamento standard e rifiuto del cibo, con un conseguente scarso accrescimento. L'irritabilità e il pianto persistente possono essere delle caratteristiche frequentemente rilevabili [8]. Le oggettive difficoltà nell'attribuire tali sintomi alle MRGE o all'allergia alimentare hanno indotto diversi autori alla formulazione di questionari e di sistemi di "scoring", con l'intento di aumentare le probabilità di riconoscimento di alcune specifiche patologie. Ad esempio, per quanto riguarda il RGE, la Orenstein nel 1993 e nel 1996 propose un questionario a 11 *items*, con lo scopo di facilitare la diagnosi della MRGE, rivisto e integrato poi con altri *items* da Salvatore nel 2005 [212-214]. Lo stesso questionario fu utilizzato anche nella valutazione della risposta alla terapia farmacologica e non (posturale, dietetica), con lo scopo di rafforzare, in base all'intensità della risposta, il sospetto diagnostico di una MRGE [215].

Allo scopo di ricondurre alcuni dei suddetti segni e sintomi presenti nei quadri clinici sopra descritti (pianto come per coliche, alterazioni dell'alvo, rigurgiti, dermatite atopica, sintomi respiratori) a delle patologie allergiche di tipo alimentare, nel 2014 un comitato di esperti raggiunse il consenso su uno score clinico (CoMiSS, *Cow's Milk Related Symptom Score*) che si proponeva di aumentare la conoscenza delle manifestazioni legate all'APLV e di facilitarne il sospetto diagnostico, soprattutto nelle forme non IgE-mediate [216] (Fig. 2).

La sua validità è stata valutata nei confronti della dieta di esclusione e, in alcuni casi, anche del TPO [217].

Per stabilire un *cut-off* che permettesse di individuare i lattanti a forte sospetto di APLV non IgE-mediata, tre studi effettuati su dei bambini sani portarono all'individuazione di un valore ≥ 12, che rappresentava un punteggio difficilmente raggiungibile nei bambini apparentemente sani [218-220].

Altri studi hanno indagato la sua capacità predittiva, se messo a confronto con il TPO o con la risposta alla dieta di eliminazione [221,222]. In particolare, in uno studio indiano effettuato su 83 bambini di età compresa tra 0 e 24 mesi con una sintomatologia compatibile con una

Sintomo	Punteggio				
Pianto*	0	≤ 1 ora al giorno			
	1	Da 1 a 1,5 ore al giorno			
	2	Da 1,5 a 2 ore al giorno			
	3	Da 2 a 3 ore al giorno			
	4	Da 3 a 4 ore al giorno			Punteggio
	5	Da 4 a 5 ore al giorno			
	6	≥ 5 ore al giorno			
Rigurgito	0	Da 0 a 2 episodi al giorno			
	1	Da ≥ 3 a ≤ 5 di piccolo volume			
	2	> 5 episodi > 1 cucchiaino da caffè			
	3	> 5 episodi di ± metà del pasto in < della metà dei pasti			
	4	Rigurgiti continui di piccoli volumi > 30 min dopo ciascun pasto			Punteggio
	5	Rigurgito di metà a completo volume del pasto in almeno metà dei pasti			
	6	Rigurgito del pasto completo dopo ciascun pasto			
Feci (scala di Bristol)	4	Tipo 1 e 2 (feci dure)			
	0	Tipo 3 e 4 (feci normali)			
	2	Tipo 5 (feci morbide)			Punteggio
	4	Tipo 6 (feci liquide, non correlate ad infezioni)			
	6	Tipo 7 (feci acquose)			
Sintomi cutanei	0 a 6	Eczema atopico	TESTA-COLLO-TRONCO	BRACCIA-MANI-PIEDI	
		Assente	0	0	
		Lieve	1	1	Punteggio
		Moderato	2	2	
		Severo	3	3	
	0 a 6	Orticaria	NO	Sì	
			0	6	
Sintomi respiratori	0	Sintomi respiratori assenti			
	1	Sintomi respiratori lievi			
	2	Sintomi respiratori moderati			Punteggio
	3	Sintomi respiratori severi			
				Punteggio totale =	

FIGURA 2. Il punteggio del CoMiss score.

APLV, venne calcolato uno score > 12,0 in 60 pazienti (72%). L'APLV venne confermata in 70 su 83 pazienti tramite *challenge* (solo nel 56% dei casi) o ImmunoCAP. L'allergia risultò confermata nel 78,6% dei pazienti con CoMiSS > 12 e nel 15% dei pazienti con un valore ≤ 12 (VPP = 93%; VPN = 33%; sensibilità = 77%; specificità = 66%) [223].

In uno studio pilota di autori belgi, la performance diagnostica venne valutata in confronto a un *challenge* in aperto, effettuato dopo un mese di dieta di eliminazione (idrolisato estensivo). Vennero studiati 116 bambini con dei sintomi compatibili con APLV da lieve a moderata, che realizzavano uno score ≥ 12 e che assumevano il latte formu-

TABELLA V. Efficacia dei diversi test nella diagnosi delle allergie alimentari non IgE mediate e miste (IgE e non IgE mediate).

	Proctocolite allergica (FPIAP)	Enterocolite allergica acuta (FPIES acuta)	Enterocolite allergica cronica (FPIES cronica)	Enteropatia allergica (FPE)	Esofagite eosinofila (EoE)	Gastroenterite eosinofila (AEG)	Colite eosinofila (EC)
Skin Prick Test/ Specific IgEs	Positivi solo nel 10-20%	Positivi solo nel 10-20% (forme atipiche)	Positivi solo nel 10-20% (forme atipiche)	Di solito negativi	Positivi nel 15-20% dei casi ma non sempre verso gli alimenti responsabili	Talora positivi ma non sempre verso gli alimenti responsabili	Talora positivi ma non sempre verso gli alimenti responsabili
Patch test	Di solito negativi	Positivi in percentuali molto variabili (21-84%)	Non noto	Non noto	Positivi nel 30-95% dei casi ma non sempre verso gli alimenti responsabili	Talora positivi ma non sempre verso gli alimenti responsabili	Non noto
Biopsia	Non indicata. Se eseguita riscontro di alterazioni aspecifiche (macroscopicamente iperplasia nodulare, ulcere aftose, ecc.) L'esame istologico mostra aggregate focali di eosinofili nell'epitelio e nella lamina propria e nella muscolaris mucosa	Non indicata	Non indicata	Se eseguita mostra danno della mucosa intestinale con atrofia dei villi	Necessaria per la diagnosi. Mostra una intensa eosinofilia (> 15 per campo)	Necessaria per la diagnosi. Mostra una intensa eosinofilia (> 30 per campo)	Necessaria per la diagnosi. Mostra una intensa eosinofilia (spesso > 40 per campo)
Risposta alla dieta	Entro pochi giorni (3-5, comunque < 10)	Immediata	Entro 72 ore	Entro 1-4 settimane	Risposta clinica entro alcune settimane, istologica entro qualche mese	Risposta clinica entro alcune settimane, istologica entro qualche mese	Risposta clinica entro alcune settimane, istologica entro qualche mese
TPO	No	Se non soddisfa criteri clinici o se l'alimento non è facilmente individuabile	Se non soddisfa criteri clinici o se l'alimento non è facilmente individuabile	Dopo 1-2 mesi dal miglioramento clinico	No	No	No
Test di reintroduzione diagnostico	Se storia clinica non chiara	No	No	Dopo 1-2 mesi dal miglioramento clinico	Dopo almeno 6 settimane di dieta che abbiano indotto una remissione istologica	Dopo almeno 6 settimane di dieta che abbiano indotto una remissione istologica	Dopo almeno 6 settimane di dieta che abbiano indotto una remissione istologica

lato. Il *challenge* venne effettuato in 85/116 (73%) bambini e risultò positivo in 59/85 (69%). Un altro risultato importante dello studio fu la riduzione del punteggio durante la dieta di eliminazione e la sua correlazione con il risultato del *challenge*. La riduzione media del punteggio fu di 8,07 punti. Se lo score si riduceva fino a 6,0 punti (o meno), l'80% dei pazienti presentava un *challenge* positivo, se invece

rimaneva ≥ 7, lo presentava solo il 48% (p = 0,001). In definitiva, la riduzione di uno score di oltre il 50% rispetto al basale ≥ 12 era il migliore fattore predittivo di un *challenge* positivo [224].

Due studi italiani valutarono la variazione dello score in risposta alla dieta di eliminazione. Il primo condusse al calcolo di un VPP e di un VPN (per score ≥ 12) rispettivamente del 100% e del 9% [225,226]. Il secondo, prospettico, effettuato in aperto su 47 bambini di età compresa tra 1 e 12 mesi (mediana 3) che erano stati messi a dieta priva di proteine del latte vaccino per la presenza di alcuni sintomi gastrointestinali persistenti, valutò l'accuratezza diagnostica della riduzione del CoMiSS, calcolato all'immissione nello studio e durante la dieta di eliminazione. Il gruppo dei bambini con sintomatologia presentava, in condizioni basali, uno score significativamente più alto rispetto a quello di 94 bambini sani (8 *vs* 3). Si ottenne una risposta significativa alla dieta, definita come una riduzione dello score di almeno il 50% del valore basale e al di sotto della mediana della popolazione di controllo, in 19 pazienti (40%). La curva ROC identificò un valore di 9 come cut-off migliore nei confronti della risposta alla dieta (sensibilità = 84%; specificità = 85% *vs* 37% e 92% con un cut-off di 12, VPP = 80%, VPN = 88%) [227,228].

Un'analisi aggregata dei dati di tre studi, effettuata al fine di stabilire la possibilità di usare il CoMiSS come test predittivo della presenza di una APLV, confermata tramite *challenge* in aperto, rivelò che avere un basso score (mediana 5) dopo un mese di dieta di eliminazione conferiva un rischio significativo di avere un *challenge* positivo (odds ratio = 0,83; 95% IC, 0,75-0,93; p = 0,002) e che una riduzione dello score da una mediana di 13 a una di 5 dopo un mese di dieta poteva predire la correlazione dei sintomi all'introduzione del LV, come confermato dal risultato del *challenge* (positivo nel 69% dei casi nello studio *Nestlè Health Science* e nell'81% negli altri due studi) [229-232].

In uno studio di autori turchi venne valutata la risposta alla dieta di eliminazione non solo nei bambini allergici alle PLV, ma anche in quelli allergici all'uovo o ad ambedue. Una riduzione del CoMiss ≥ 50% corrispondeva a una sensibilità dell'83,7%, dell'84,6% e dell'87,5% nei confronti rispettivamente dell'allergia al latte, all'uovo e a entrambi. Tali valori, secondo gli autori, potevano essere utilizzati come *cut-off* per la diagnosi delle corrispettive allergie [233,234].

Sempre di autori turchi è un lavoro recentissimo che ha due importanti pregi: il notevole numero di bambini arruolati e la conferma diagnostica avvenuta in tutti i "responders" alla dieta, tramite *challenge* in aperto. Lo studio valutò 168 bambini di età compresa tra 0 e 12 mesi, che presentavano uno score al CoMiSS basale ≥ 12 e che vennero messi a dieta di eliminazione per 4 settimane: i bambini che risposero alla dieta effettuarono il *challenge* in aperto. L'allergia venne confermata nel 54,2% dei pazienti. La curva ROC dimostrò che il migliore *cut-off* per il CoMiSS era 12,5 punti, che corrispondeva a una sensibilità del 64,8% e a una specificità del 54,4%. Lo studio evidenziò anche che alcuni sintomi, come quelli cutanei, erano più frequenti nei bambini con l'allergia confermata e il loro score era significativamente più alto, fatto che induceva gli autori a concludere che la valutazione sistematica dei sintomi associati tramite il CoMiSS può aiutare il clinico a selezionare i lattanti da mettere a dieta di eliminazione [235,236].

Box 7.

L'APLV può determinare nel lattante dei quadri clinici aspecifici, con una sintomatologia gastrointestinale simile a quella dei disturbi funzionali gastrointestinali e della MRGE. In questi casi un'allergia alimentare, in particolare la APLV, può essere sospettata quando il quadro clinico sia particolarmente importante (coliche o pianto per molte ore al giorno), persistente e si associ a un'alterazione dell'alvo, una distensione addominale, a dermatite atopica o a sintomi di MRGE. In questi casi si può tentare prima una dieta senza PLV per 2-4 settimane e, se si dimostra una regressione dei sintomi, una successiva reintroduzione dell'alimento per verificare la ripresa della sintomatologia. Una APLV può essere sospettata anche se i sintomi della MRGE non regrediscono dopo 2 mesi di terapia con gli inibitori di pompa. Il CoMiSS, questionario a punteggio multiplo, può essere utilizzato per selezionare i casi sospetti da inviare allo specialista per un ulteriore approfondimento diagnostico [215,221,222,225,227,231].

Conclusioni

In generale l'iter diagnostico delle allergie non IgE-mediate si basa, come per le allergie IgE-mediate, sul riscontro di una sintomatologia compatibile, sulla dimostrazione della regressione della sintomatologia con una dieta che elimini rigorosamente l'alimento responsabile e sulla ricomparsa della sintomatologia alla reintroduzione dell'alimento. Alcuni test diagnostici possono essere di aiuto nelle diverse forme cliniche (Tab. V). Il TPO, inteso come la somministrazione orale dell'alimento sospettato in modo controllato e standardizzato, è considerato il *gold standard* per la diagnosi delle allergie alimentari, sia IgE che non IgE-mediate [31]. Tuttavia, il TPO implica un considerevole uso di risorse, sia umane (medico, infermieri, ecc.) che strumentali (ambulatorio attrezzato, farmaci, ecc.). Anche per questi motivi, dato che l'assenza di IgE specifiche o la negatività degli SPT rende una reazione immediata molto improbabile, nella gran parte delle allergie non IgE-mediate o miste la reintroduzione dell'alimento può non necessitare di un TPO, ma essere eseguita sotto forma di una graduale reintroduzione domiciliare dell'alimento. Un'eccezione è costituita dalla FPIES, nella quale la possibile gravità della reazione acuta richiede l'esecuzione di un TPO [31], o anche quei casi in cui, pur sospettandosi una forma non IgE-mediata, concomiti una sensibilizzazione allergica.

Bibliografia

1 Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2000;30:400-406.

2 Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015;70:963-972.

3 Yagi H, Takizawa T, Sato K, et al. Severity scales of non IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. Allergol Int 2019;68:178-184.

4 Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. Nutrients 2016;8:157. https://doi.org/10.3390/nu8030157

5 Ridolo E, Martignago I, Senna G, et al. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016;16:516-521.

6 Barceloux DG. Potatoes, tomatoes, and solanine toxicity (Solanum tuberosum L., Solanum lycopersicum L.). Dis Mon 2009;55:391-402.

7 Mensinga TT, Sips AJ, Rompelberg CJ, et al. Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans: an ascending dose study. Regul Toxicol Pharmacol 2005;41:66-72.

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

9 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010;21 Suppl 21:1-125.

10 Martin MV, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food-protein induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1692-1699.e1.

11 Arvola T, Ruuska T, Keränen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. Pediatrics 2006;117:760-768.

12 Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:765-759.

13 Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. J Pediatr (Rio J) 2014;90:16-21.

14 Buyuktiryaki B, Celik IK, Erdem SB, et al. Risk factors influencing tolerance and clinical features of food protein-induced allergic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:574-579.

15 Cetinkaya PG, Kahveci M, Sahiner UM, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis may have distinct phenotypes. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;126:75-82.

16 Lake A. Food-induced eosinophilic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl):s58-60.

17 Diaz Del Arco C, Taxonera C, Olivares D, et al. Eosinophilic colitis: case series and literature review. Pathol Res Pract 2018;214:100-104.

18 Miceli Sopo S, Monaco S, Bersani G, et al. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:215-218.

19 Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: literature review and proposal of a management protocol. World Allergy Organ J 2020;13:100471.

20 Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015;36:172-184.

21 Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. Nutrients 2020;12:2086.

22 Agyemang A, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2019;57:261-271.

23 Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, et al. Non IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:6-17.

24 Barni S, Vazquez-Ortiz M, Giovannini M, et al. 'Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome'. Clin Exp Allergy 2020;51:14-28.

25 Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, et al. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. J Allergy Clin Immunol 2017;139:572-583.

26 Kimura M, Ito Y, Shimomura M, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. Allergol Int 2017;66:452-457.

27 Nowak-Wegrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:24-35.

28 Pecora V, Prencipe G, Valluzzi R, et al. Inflammatory events during food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:464-470.

29 Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Int 2016;58:826-830.

30 Makita E, Kuroda S, Sato H, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates. Allergol Immunopathol (Madr) 2020;48:490-495.

31 Su K-W, Patil SU, Stockbridge JL, et al. Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome. A retrospective study. J Allergy Clin Immunol 2020;145:1430-1437.

32 Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary- workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1111-1126.

33 Vazquez Ortiz M, Argiz L, Machinena A, et al. Diagnostic criteria for acute FPIES: what are we missing? J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1717-1720.

34 Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:731-736.

35 Miceli Sopo S, Bersani G, Cerchiara G, et al. Oral food challenge with a mixture of 'at risk' foods in children with FPIES. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:874-876.

36 Mastrorilli C, Santoro A, Procaccianti M, et al. New insights into food protein-induced enterocolitis in children. Minerva Pediatr 2020;72:416-423.

37 Leonard SA, Miceli Sopo S, Baker MG, et al. Management of Acute FPIES Emergencies at Home and in a Medical Facility. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;126:482-488.e1.

38 Wang KY, Lee J, Cianferoni A, et al. Food protein-induced Enterocolitis Syndrome food challenges: experience from a large referral center. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:444-450.

39 Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome - a review of the literature with focus on clinical management. J Asthma Allergy 2017;10:197-207.

40 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;17:351-355.

41 Zapatero Remón L, Alonso Lebrero E, Martín Fernández E, et al. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. Allergol Immunopathol (Madr) 2005;33:312-316.

42 Bocquet A, Dupont C, Chouraqui JP, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy. Arch Pediatr 2019;26:238-246.

43 Baldo F, Bevacqua M, Corrado C, et al. FPIES in exclusively breastfed infants: two case reports and review of the literature. Ital J Pediatr 2020;46:144.

44 Calvani M, Paravati F, Arasi S, et al. Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2018;32(Suppl 1):1-44.

45 Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE-mediated hen's egg allergy. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:465-470.

46 Miceli Sopo S, Romano A, Bersani G, et al. Cooking influence in tolerance acquisition in egg-induced acute food protein enterocolitis syndrome. Allergol Immunopathol (Madr) 2019;47:221-226

47 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;42:1257-1265.

48 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;134:382-389.

49 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-1025.e43.

50 Biermé P, Nowak-Wegrzyn A, Caubet JC: Non IgE-mediated gastrointestinal food allergies. Curr opinion Pediatr 2017;29:697-703.

51 Lucendo AJ, Molina-Infante J. Eosinophilic oesophagitis: current evidence-based diagnosis and treatment. Gastroenterol Hepatol 2018;41:281-291.

52 Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1055-1061.

53 Chehade M. IgE and non IgE-mediated food allergy: Treatment in 2007. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:264-268.

54 Sugnanam KKN, Collins JT, Smith PK, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. Allergy 2007;62:1257-1260.

55 Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1198-1206.

56 Jyonouchi S, Brown-Whitehorn TA, Spergel JM. Association of Eosinophilic Gastrointestinal disorders with other atopic disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:85-97.

57 Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, et al. Eosinophilic Esophagitis: early diagnosis is the key. Clin Exp Gastroenterol 2019;12:391-399.

58 Chehade M, Jones SM, Pesek RD, et al. Phenotypic characterization of Eosinophilic Esophagitis in a large multicenter patient population from the Consortium for Food Allergy Research. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1534-1544.

59 Liacouras CA. Clinical Presentation and Treatment of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Hepatol (NY)2011;7:264-267.

60 Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:369-375.

61 Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2003;112:796-767.

62 Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergenes. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:509-515.

63 Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, et al. Seasonal variation in detection of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:461-469.

64 Patel C, Menon PK. A complication of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2016;137(Suppl):AB62.

65 Miehlke S, Alpan O, Schröder S, et al. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. Case Rep Gastroenterol 2013;7:363-368.

66 Spergel JM, Brown-whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012;130:461-467.

67 Handerson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1570-1578.

68 Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with special food elimination diet directed by a combination of skin prick test and patch tests. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:336-343.

69 Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. Gastroenterology 2014;147:602-609.

70 Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1097-1102.

71 Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a sistematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:624-629.

72 Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:73-74.

73 Schuyler AJ, Wilson JM, Tripathi A, et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2018;142:139-148.e12.

74 Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:145-149.

75 Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with amino acid-based formula. Gastroenterology 1995;109:1503-1512.

76 Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet as an effective treatment eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol 2003;98:777-782.

77 Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2007;119:731-738.

78 Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:363-368.

79 Spergel J, Aceves SS. Allergic components of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1-8.

80 Boyce JA, Assa'a A, Burk AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. Nutrition 2011;27:253-267.

81 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5:335-358.

82 Cianferoni A. Non IgE mediated food allergy. Curr Pediatr Rev 2020;16:95-105.

83 Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology 2018;155:1022-1033.

84 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

85 Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insects in 2014. J Allergy Clin Immunol 2015;135:357-367.

86 Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:45.

87 Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1190-1192.e3.

88 Wilson JM, Schuyler AJ, Tripathi A, et al. IgG4 component allergens are preferentially increased in eosinophilic esophagitis as compared to patients with milk anaphylaxis or galactose-alpha-1,2-galactose allergy. J Allergy Clin Immunol 2016;137:AB199.

89 McGowan EC, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Food allergy, eosinophilic esophagitis, and the enigma of IgG4. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:563-564.

90 Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:213-217.

91 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:509-511.

92 Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1570-1578.

93 Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults, food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142:1451-1459.

94 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical feature and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:30-36.

95 Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary intervention for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-1648.

96 Rossetti D, Isoldi S, Oliva S. Eosinophilic Esophagitis: update on diagnosis and treatment in pediatric patients. Paediatr Drugs 2020;22:343-356.

97 Oliva S, Azouz NP, Stronati L, et al. Recent advances in potential targets for eosinophilic esophagitis treatments. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:421-428.

98 Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Working Group. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:234-238.

99 Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. Paediatr Drugs 2002;4:563-570.

100 Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. Ann Nutr Metab 2018;73:18-28.

101 Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a population-based study, from 2012 to 2017. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1733-1741.

102 Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, et al. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: estimates from national administrative database. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:36-42.

103 Shetty V; Daniel KE; Kesavan A. Hematemesis as initial presentation in a 10-week-old infant with eosinophilic gastroenteritis. Case Reports in Pediatric 2017, Article ID 2391417, 3 pages.

104 Costa C, Pinto Pais I, Rios E, et al. Milk-sensitive eosinophilic gastroenteritis in a 2-month-old boy. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2015210157.

105 Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore) 1970;49:299-319.

106 Chang JY, Choung RS, Lee RM, et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:669-675.

107 Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol 2013;19:5061-5066.

108 Miyamoto T, Shibata T, Matsuura S, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ileus and ascites. Intern Med 1996;35:779-782.

109 Tien F-M, Wu J-F, Jeng Y-M, et al. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. Pediatr Neonatol 2011;52:272-278.

110 Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(Suppl):S87-94.

111 Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumualtion in vivo. J Exp Med 1995;182:1169-1174.

112 Desreumaux P, Bloget F, Seguy D, et al. Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. Gastroenterology 1996;110:768-774.

113 Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol 2004;113:11-28.

114 Piliponsky A, Daigle I, Simon H-U, et al. Expression and functionally of death receptors on the human mast cell line HMC-1. J Allergy Clin Immunol 2000;105:S63.

115 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 1990;31:54-58.

116 Abou Rached A, El Hajj W. Eosinophilic gastroenteritis: approach to diagnosis and management. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2016;7:513-523.

117 Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, et al. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol 2019;12:239-253.

118 Chehade M, Sicherer SH, Magid MS, et al. Multiple exudative ulcers and pseudopolyps in allergic eosinophilic gastroenteritis that responded to dietary therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:354-357.

119 Lee CM, Changchien CS, Chen PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. Am J Gastroenterol 1993;88:70-74.

120 Cianferoni A, Spergel M - Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:58.

121 Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:109-117.

122 Walker MM, Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders and the potential role of eosinophils. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:383-395.

123 Justinich C, Katz A, Gurbindo C, et al. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:81-85.

124 Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012;6:591-601.

125 Madison JM, Bhardwaj V, Braskett M. Strategy for food reintroduction following empiric elimination and elemental dietary therapy in the treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. Curr Gastroenterol Rep 2020;22:25.

126 Katz AJ, Twarog FJ, Zeiger RS, et al. Milk-sensitive and eosinophilic gastroenteropathy: similar clinical features with contrasting mechanisms and clinical course. J Allergy Clin Immunol 1984;74:72-78.

127 Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias A, et al. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:56-64.

128 Chen M-J, Chu C-H, Lin S-C, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. World J Gastroenterol. 2003;9:2813-2816.

129 Chehade M, Magid MS, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:516-521.

130 Wong G-W, Lim KH, Wan WK, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical profiles and treatment outcomes, a retrospective study of 18 adult patients in a Singapore Tertiary Hospital. Med J Malaysia 2015;70:232-237.

131 Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:950-956.

132 Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. J Gastroenterol 2008;43:741-750.

133 Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:177-198.

134 Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, et al. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2015;18:253-260.

135 Busoni VB, Lifschitz C, Christiansen S, et al. Eosinophilic gastroenteropathy: a pediatric series. Arch Argent Pediatr 2011;109:68-73.

136 Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. Am J Gastroenterol 2007;102:2271-2279.

137 Tan AC, Kruimel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:425-427.

138 Lombardi C, Salmi A, Savio A, et al. Localized eosinophilic ileitis with mastocytosis successfully treated with oral budesonide. Allergy 2007;62:1343-1345.

139 Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig Liver Dis 2015;47:197-201.

140 Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. J Allergy Clin Immunol 1999;104:506.

141 Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. Dig Dis Sci 2001;46:1787-1790.

142 Vanderhoof JA, Young RJ, Hanner TL, et al. Montelukast: use in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:293-294.

143 Friesen CA, Kearns GL, Andre L, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:343-351.

144 Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, et al. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. Am J Med 1991;90:310-314.

145 Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. Asian Pac J Allergy Immunol 2003;21:193-197.

146 Prussin C, James SP, Huber MM, et al. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S275.

147 Simon D, Braathen LR, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. Pathobiology 2005;72:287-292.

148 Turner D, Wolters VM, Russell RK, et al. Anti-TNF, infliximab, and adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:492-497.

149 Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. Paediatr Drugs 2020;22:295-310.

150 Foroughi S, Foster B, Kim N, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Immunol 2007;120:594-601.

151 Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. Br Med Bull 2011;100:59-72.

152 Pesek RD, Reed CC, Muir AB, et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis and colitis based on 10 year data across a multi-center consortium. Am J Gastroenterol 2019;114:984-994.

153 Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002;141:576-581.

154 Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, et al. Eosinophilic colitis in children. Adv Dermatol Allergol 2017;34:52-59.

155 Pensabene L, Brundler MA, Bank JM, et al. Evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric colon. Dig Dis Sci 2005;50:221-229.

156 Mark J, Fernando SD, Masterson JC, et al. Clinical implications of pediatric colonic eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:760-766.

157 Gaertner WB, Macdonald JE, Kwaan MR, et al. Eosinophilic colitis: university of Minnesota experience and literature review. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:857508.

158 DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. Pediatr Dev Pathol 2006;9:210-218.

159 Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. Adv Anat Pathol 2011;18:335-348.

160 Naramore S, Gupta SK. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: clinical care and future directions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:318-321.

161 Yang M, Geng L, Chen P, et al. Effectiveness of dietary allergen exclusion therapy on eosinophilic colitis in Chinese infants and young children ≤ 3 years of age. Nutrients 2015;7:1817-1827.

162 Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:531-537.

163 Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. Dig Liver Dis 2005;37:432-438.

164 Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mösinger M, et al. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. Gastroenterology 2019;157:109-118.e5.

165 Semeniuk J, Wasilewska J, Kaczmarski M. Serum interleukin--4 and tumor necrosis factor alpha concentrations in children with primary acid gastroesophageal reflux and acid gastroesophageal reflux secondary to cow's milk allergy. Adv Med Sci 2012;57:273-281.

166 Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2020. Allergol Int 2020;69:370-386.

167 Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. Am Fam Physician 2015;92:577-582.

168 Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. Pediatrics 1954;14:421-435.

169 Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262-1279.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032

170 Savino F. Focus on infantile colic. Acta Paediatr 2007;96:1259-1264. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00428.x

171 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.

172 Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:383-391. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00785.x

173 Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005;116:e709-715. https://doi.org/10.1542/peds.2005-0147

174 Harb T, Matsuyama M, David M, et al. Infant colic-what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:668-686. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001075

175 Lucassen PL, Assendelft WJ. Systematic review of treatments for infant colic. Pediatrics 2001;108:1047-1048. https://doi.org/10.1542/peds.108.4.1047

176 Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. Pediatrics 2000;106:184-190.

177 Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, et al. Dietary modifications for infantile colic. Cochrane Database Syst Rev 2018 ;10(10):CD011029. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011029.pub2

178 Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2019;22:207-216. https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.3.207

179 Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. Nutrients 2015;7:2015-2025.

180 Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:258-274. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000266

181 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Chronic constipationas a symptom of cow milk allergy. J Pediatr 1995;126:34-39. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70496-5

182 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow'smilk and chronic constipation in children. N Engl J Med 1998;339:1100-1104. https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391602

183 Simeone D, Miele E, Boccia G, et al. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. Arch Dis Child 2008;93:1044-1047.

184 Irastorza I, Ibañez B, Delgado-Sanzonetti L, et al. Cow's milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:171-176. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181cd2653

185 Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, et al. Constipation and cow's milk allergy: a review of the literature. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:40-45.

186 Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. Acta Paediatr 2009;98:1189-1193.

187 Miyazawa R, Tomomasa T, Kanekon H, et al. Prevalence of gastro-esophageal reflux-related symptoms in Japanese infants. Pediatr Int 2002;44:513-516.

188 Gold BD. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(Suppl S1):22-27.

189 Fonkalsrud EW, Ament ME. Gastrooesophageal reflux in childhood Curr Probl Surg 1996;33:1-70

190 Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:594-602.

191 Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, et al. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:383-391.

192 Yukselen A, Celtik C. Food allergy in children with refractory gastroesophageal reflux disease. Pediar Int 2016;58:254-258.

193 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. J Allergy Clin Immunol 1996;97:822-827.

194 Janiszewska T, Czerwionka-Szaflarska M. IgE-dependent allergy – the intensification factor of gastroesophageal reflux in children and youth. Med Wieku Rozwoj 2003;7:211-222.

195 Rybak A, Pesce M, Thapar N, et al. Gastro-esophageal reflux in children. Int J Mol Sci 2017;18:1671.

196 Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infanys less than one year of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30Suppl:S36-S44.

197 Kamer B, Chilarski A, Lange A, et al. Gastroesophageal reflux in infant with food allergy. Med Sci Monit 2000;6:348-352.

198 Borrelli O, Mancini V, Thapar N, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. J Pediatr 2012;161:476-481.

199 Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, et al. Extensively hydrolized protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants. Early Hum Dev 2013;89:453-455.

200 Omari T, Tobin JM, McCall L, et al. Characterization of upper gastroeintestinal motility in infant with persistent distress and non –IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:489-496.

201 Dupont C. Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard? Expert Rev Clin Immunol 2014,10:257-267.

202 du Toit G, Meyer R, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2010;95:134-144.

203 Schappi MG, Borrelli O. Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:472-480.

204 Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, et al. Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation. Am J Gastroenterol 2009;104:454-463.

205 Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antiacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. J Allergy Clin Immunol 2003;112:616-623.

206 Trikha A, Baillargeon JG, Kuo Y-F, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:582-588.

207 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. J Pediatr Gastroenerol Nutr 2012;55:221-229.

208 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 European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastreoenterol Nutr 2018;66:516-554.

209 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-1025.

210 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline 2015.

211 Staelens S, Van den Driesse M, Barclay D, et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula. Clinical Nutrition 2008;27:264-268.

212 Orenstein S, Chon J, Shalaby T, et al. Reliability and validity of an infant gastroesophageal reflux questionnaire. Clin Pediatr 1993;32:472-478.

213 Orenstein S, Chon J, Shalaby T. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:607-614.

214 Salvatore S, Haurer B, Vandemaele K, et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questinnaires, pH-metry, endoscopy and histology? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:210-215.

215 Cleinman L, Rothman M, Strauss R, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:588-596.

216 Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the cow's milk-related symptom score awareness tool for young children. Acta Paediatr 2015;104:334-339.

217 Zeng Y, Zhang J, Dong G, et al. Assessment of cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in chinese infants. BMC Pediatrics 2019;19:191.

218 Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, et al. The cow milk symptom score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. PLoS One 2018;13:e0200603.

219 Vandenplas Y, Salvatore S, Carvajal E, et al. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in healthy infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:893-894.

220 Bigorajska K, Filipiak Z, Winiarska P, et al. Cow's milk-related symptom score in presumed healthy polish infants aged 0-6 months. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2020;23:154-162.

221 Rigley L, Cribb E, et al. Using a symptom scoring tool aid diagnosis and management of cow's milk protein allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(Suppl 1):958-959.

222 Bajerova K, Bajer M. CoMiSS usage in practice – our first experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(Suppl 1):919.

223 Prasad R, Venkata RSA, Ghokale P, et al. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0-24 months. Asia Pac Allergy 2018;8:e36.

224 Vandenplas Y, Althera Study Group, Steenhout P, et al. A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. SAGE Open Med 2014;2:2050312114523423.

225 Armano C, Ottaviano G, Fumagalli L, et al. CoMiSS score and the response to cow's milk free diet in infants and children. Dig Liver Dis 2017;49:e269.

226 Ottaviano G, Armano C, Fumagalli L, et al. CoMiSS score and the response to cow's milk free diet in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(Suppl 1):756.

227 Salvatore S, Bertoni E, Bogni F, et al. Testing the cow's milk-related symptom score (CoMiSSTM) for the response to a cow's milk-free diet in infants: a prospective study. Nutrients 2019;11:2402.

228 Moretti A, Bertoni E, Armano C, et al. Test and validation of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS®) in a population of symptomatic and healty infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68(Suppl 1):1103.

229 Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, et al. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomizzato trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. Acta Paediatr 2013;102:990-998.

230 Vandenplas Y, De Greefe E, Hauser B, et al. Safety and tolerance of a new extensively hidrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. Eur J Pediatr 2014;173:1209-1216.

231 Vandenplas Y, De Greef E, Xinias I, et al. Safety of a thickened extensively casein hydrolysate formula. Nutrition 2016;32:206-212.

232 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;20:22-26.

233 Kose SS, Atakul G, Asilsoy S, et al. The efficiency of the symptom-based score in infants diagnosed with cow's milk protein and hen's egg allergy. Allergol Immunopathol (Madr) 2019;47:265-271.

234 Kose SS, Atakul G, Asilsoy S, et al. The effectiveness of symptom-based score on the diagnosis and follow-up of food allergy. Clin Transl Allergy 2018;8(Suppl 2):P61.

235 Selbuz SK, Altuntaş C, Kansu A et al. Assessment of cow's milk-related symptom scoring awareness tool in young Turkish children. J Paediatr Child Health 2020;56:1799-1805. https://doi.org/10.1111/jpc.14921

236 Kaymak S, Kirsağlioğlu C T, Kansu A, et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scoring awareness tool in Turkish infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(Suppl 2):1030.

SIAIP
RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

Note

Finito di stampare nel mese di Giugno 2021
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it