

La FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome)

Una rara forma di allergia alimentare raccontata attraverso casi clinici vissuti

INES L'ERARIO¹, DOMENICA GIGLIA¹, MARGHERITA LONDERO¹, LAURA BADINA², PAOLA MORAS³, MARIA FRANCESCA PASQUALE³, GIORGIO LONGO²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²SS di Allergologia e Trattamento dell'asma, Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

³Pediatria dell'Ospedale "S. Maria di Ca' Foncello", Treviso

L'intolleranza alimentare immuno-mediata alle proteine (del latte vaccino ma non solo), alquanto più rara di un tempo ma con una presentazione clinica più frequentemente drammatica, ritorna sulla scena. Meglio compresa e studiata, ma ancora LEI.

IL CASO DI JESSICA

Jessica, 3 mesi, arriva in Pronto Soccorso per vomiti ripetuti, almeno dieci nell'arco di un'ora, gli ultimi francamente biliari. È pallida, prostrata, poco reattiva, non ha febbre. In attesa degli esami ematochimici, viene avviata fleboclisi di fisiologica e somministrata una dose di ceftriaxone. In corso di reidratazione parenterale si assiste a un rapido miglioramento delle condizioni cliniche della piccola; dopo alcune ore compaiono scariche diarroidi striate di sangue. L'emocromo mostra una leucocitosi neutrofila, gli indici di flogosi sono negativi. Dopo circa 3 ore di osservazione Jessica riprende ad alimentarsi con latte materno, le sue condizioni continuano a migliorare, la diarrea si esaurisce, viene sospesa la fleboclisi e viene dimessa in pieno benessere dopo meno di 24 ore dal suo arrivo in Pronto Soccorso.

All'anamnesi patologica remota non emerge nulla di rilevante: bambina nata a termine, da parto spontaneo non complicato, allattamento esclusivo al seno con crescita ottimale, modesta dermatite atopica, nessuna familiarità per allergia. Ci viene segnalato che qualche ora prima dell'inizio dei sintomi la bambina aveva bevuto di gusto

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): A NON-IgE-MEDIATED FOOD ALLERGY

(Medico e Bambino 2012;31:298-306)

Key words

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), Anaphylactic vomiting, Food allergy

Summary

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is an uncommon and potentially severe form of non-IgE-mediated food allergy. Two clinically distinct forms have been reported. In the chronic or early form symptoms typically begin in the first month of life, while the antigen is being ingested on a regular basis, with chronic diarrhoea and intermittent vomiting, in association with failure to thrive. In the acute or late form symptoms may occur at an older age with profuse, repetitive vomiting, often with diarrhoea, that leads to acute dehydration, lethargy and, in the most severe cases, shock and hypotension. The acute manifestations usually start two or more hours after the ingestion of the offending food. FPIES is typically caused by milk or soy in formula-fed infants, but may also be triggered by ingestion of solid foods such as rice, oat, barley, fish, and others. Frequently children with FPIES reacted to more than one food. The majority of patients have negative skin prick tests and undetectable food-specific IgE, thus the diagnosis of FPIES is usually made on a clinical basis. The pathophysiology is still unclear; however FPIES seems to be a cell-mediated immunologic disorder in which TNF-alfa may play a key role. For the acute phase, treatment with intravenous hydration is often needed. Avoidance of the trigger food protein/s is currently the only effective treatment option, however most children will outgrow their FPIES by about three to five years of age. Early recognition of FPIES remains a critical issue to prevent misdiagnosis and mismanagement of symptoms that may mimic other causes.

un intero biberon di latte di formula.

In conclusione, si tratta di una latente con vomito incoercibile, accompagnato da uno stato soporoso, iniziato poche ore dopo un pasto di latte vaccino e seguito da una diarrea muco-ematica a rapida risoluzione.

Le diagnosi differenziali da prendere in considerazione:

1. *Sepsi*. Le condizioni generali erano critiche, era presente una marcata leucocitosi neutrofila, ma gli indici di flogosi erano negativi, non era febbrile, non aveva segni meningei e il quadro clini-

co, pur con una dose di ceftriaxone, si era risolto troppo rapidamente.

2. *Invaginazione intestinale.* L'insorgenza acuta e lo stato generale compromesso potevano suggerirlo, ma gli episodi di vomito erano troppo ravvicinati e frequenti, la diarrea ematica è iniziata dopo più di 4 ore e mancavano le crisi di pianto da dolore addominale.
3. *Malattia metabolica all'esordio.* Difficile non pensarci per le caratteristiche del vomito e l'alterazione dello stato di coscienza; tuttavia la rapida e persistente risoluzione del quadro clinico, seppur inizialmente grave, rendeva improbabile questa ipotesi.
4. *Reazione anafilattica al latte vaccino.* Appare la diagnosi più immediatamente sospetta per la comparsa dei sintomi dopo somministrazione di un biberon di latte di formula in una bambina allattata, fino a quel momento, esclusivamente al seno. E poi vi era il dato di una lieve dermatite atopica. Insolita però la latenza di inizio dei vomiti (più di 2 ore dall'assunzione del latte), l'intensità e la persistenza dei sintomi gastrointestinali, come pure l'assenza di altri segni tipici dell'anafilassi (orticaria/angioedema, iniezione congiuntivale, rinorrea e/o distress respiratorio) pur in presenza di un quadro clinico di notevole gravità. Non tipico, infine, il vomito insistente che nelle forme allergiche IgE-mediate si limita, di norma, a un singolo episodio.

Chiediamo una consulenza allergologica ed eseguiamo dei prick test per il latte e i più comuni trofoallergeni che risultano negativi, confermando la natura non reagenica del problema. Di fronte a questo scenario, l'allergologo pone con certezza la diagnosi di FPIES (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*), una rara, ma non rarissima, forma di allergia alimentare non IgE-mediate.

Dall'approfondimento anamnestico emerge, inoltre, che Jessica aveva già assunto in precedenza il latte di formula: al Nido (in attesa della montata latte materna), e poi anche a 3 settimane e a 2 mesi di vita; anche in queste ultime due occasioni la bambina aveva vo-

mitato a distanza di un paio di ore dal pasto, ma in maniera molto meno importante e senza alcuna compromissione delle condizioni generali, tanto che l'accaduto è stato valorizzato soltanto a posteriori dalla mamma.

CHE COS'È LA FPIES?

L'enterocolite indotta da proteine alimentari (FPIES per gli anglosassoni, SEA per gli allergologi italiani) è una forma relativamente rara di allergia alimentare non IgE-mediate che, nella sua forma più tipica, insorge, di norma, entro i primi 9 mesi di vita ed è caratterizzata da vomiti improvvisi e ripetuti accompagnati da stato soporoso e possibile evoluzione in acidosi metabolica con metaemoglobinemia. Segue, a distanza di 2-10 ore (più tipicamente dopo 4-5 ore), diarrea mucocemica, anche questa a risoluzione relativamente rapida (dopo 24 ore il bambino riprende il suo benessere completo). Il vomito della FPIES non inizia immediatamente dopo il pasto ma a distanza di almeno 2 ore (1-4 ore) da questo ed è caratterizzato da conati ripetuti, tipicamente della durata di quasi un'ora, senza essere accompagnato da altri sintomi extraintestinali (cutanei o respiratori). La completa rimozione dell'alimento in causa dalla dieta porta all'immediata risoluzione dei sintomi. Il latte vaccino e quello di soia sono gli alimenti più comunemente in causa, anche se episodi di FPIES sono segnalati per diversi tipi di alimenti solidi (cereali, carni varie, pesce ecc.).

Come si evince dalle descrizioni dei diversi Autori citati¹⁻³ (*Box 1*), esistono due modalità cliniche di presentazione della sindrome (*Tabella 1*): una forma che può definirsi "persistente" (o precoce) e una forma "acuta" (o tardiva, come quella di Jessica per intenderci)⁴. La prima, tipica dei bambini che iniziano ad assumere il latte di formula o di soia sin dai primi giorni di vita, è essenzialmente un'enteropatia distrofizzante con sintomi subdoli e persistenti tipo enteropatia protido-disperdente (feci non formate, a volte con muco e sangue, associate a inappetenza, vomiti facili e scarsa crescita). Tali disturbi

regrediscono con il cambio di latte o con l'introduzione di idrolisati spinti, con ripresa brusca e drammatica del vomito (presentazione acuta/tardiva) dopo reintroduzione dello stesso tipo di latte. Questa modalità di presentazione (precoce e poi tardiva) non è certo comune, anche perché oggi la forma cronica è molto più rara di un tempo (o forse soltanto non arriva più alla completa espressione clinica per la più disinvolta abitudine al cambio di latte e al ricorso a idrolisati in ogni lattante con crescita stentata). Di fatto la modalità di presentazione più comune della sindrome è quella tardiva, caratterizzata dal vomito iperacuto associato a stato collassiale ("vomito anafilattico" o "anafilassi intestinale", come uno di noi ha voluto etichettare questa condizione, proprio a volerne sottolineare la drammaticità dei sintomi e l'esclusiva localizzazione intestinale)⁵. A volte l'alimento in causa anamnesticamente non risulta essere mai stato ingerito, altre volte vi sono state occasionali assunzioni che sono passate silenti o, come nel caso di Jessica, hanno prodotto sintomi di scarsa rilevanza clinica e quindi non valorizzati.

... LA STORIA DI JESSICA CONTINUA...

Fatta la diagnosi di FPIES, viene consigliato alla mamma di continuare ad allattare al seno la bambina il più a lungo possibile e di utilizzare una formula a base di soia al posto del latte vaccino al momento di rientrare al lavoro. La mamma viene tranquillizzata sul fatto che questo tipo di allergia tende a risolversi nei primi anni di vita e che è destinata a non evolvere in altre malattie allergiche nelle età successive; la invitiamo infine a tornare al compimento dei 2 anni di età per valutare la possibile avvenuta tolleranza con un test di provocazione orale in ambiente protetto. Ma, dopo circa 2 mesi, Jessica viene nuovamente condotta in Pronto Soccorso per il ripresentarsi della stessa sintomatologia acuta (vomito incoercibile e stato collassiale) ma, questa volta, dopo un biberon di formula a base di soia, come da noi erroneamente suggerito. Oggi sappiamo infatti che il latte di soia non

Box 1 - LE PRIME DESCRIZIONI IN LETTERATURA

La prima descrizione di questa sindrome risale al 1967, quando Gryboski¹ descriveva 21 bambini con allergia al latte vaccino che si manifestava con soli sintomi gastrointestinali: in 11 bambini era associata una scarsa crescita e 7 manifestavano invece sintomi acuti con evoluzione in shock alla reintroduzione dell'alimento. Dieci anni dopo, Powell² descriveva due neonati prematuri che avevano sviluppato vomiti ricorrenti, diarrea cronica e distensione addominale con regressione dei sintomi dopo dieta di esclusione. Entrambi i bambini avevano ripresentato nuovamente vomito, diarrea ematica e leucocitosi neutrofila dopo reintroduzione del latte di formula. In uno studio successivo sempre Powell³ descriveva altri 9 lattanti con un quadro di grave diarrea protratta e vomito. Tutti i bambini assumevano latte di formula e avevano sviluppato i sintomi tra i 4 e i 27 giorni di vita. Il passaggio al latte di soia comportava un transitorio miglioramento, con ricomparsa dei sintomi entro 7 giorni. Dopo una media di 5,5 mesi, Powell aveva tentato una reintroduzione del latte di formula e della soia mediante test di scatenamento: 14 dei 18 test erano risultati positivi; 10 bambini avevano presentato vomito acuto e tutti diarrea muco-ematica. In tutti veniva inoltre riscontrato un aumento dei neutrofili, con picco a distanza di 6 ore dall'ingestione. Infine, in un terzo dei casi erano state evidenziate un'acidosi metabolica e una metaemoglobinemia transitoria.

**CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA FPIES:
FORMA "PERSISTENTE" E FORMA "ACUTA"**

Persistente	Acuta
Sintomi	Sintomi
<ul style="list-style-type: none"> • Vomito ricorrente • Diarrea cronica • Disidratazione • Distensione addominale • Perdita di peso, scarsa crescita 	<ul style="list-style-type: none"> • Vomito incoercibile (1-3 ore dopo il pasto) • Diarrea muco-ematica dopo 4-6 ore dal pasto • Letargia (ipotensione, ipotermia) • Pallore • Distensione addominale
Laboratorio	Laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Ipoalbuminemia • Leucocitosi neutrofila/ipereosinofilia • Acidosi metabolica • Metaemoglobinemia • Sostanze riducenti nelle feci 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosi neutrofila • Piastrinosi • Acidosi metabolica • Metaemoglobinemia • Leucociti e/o eosinofili fecali • Sangue nelle feci • Sostanze riducenti nelle feci

Tabella 1. Da voce bibliografica 26, modificato.

va consigliato a un bambino con FPIES da latte vaccino perché molti di questi bambini (in alcune casistiche fino alla metà dei casi) possono presentare la stessa reazione verso le proteine della soia⁶ (il caso di Jessica risale a parecchi anni fa, quando della FPIES sapevamo ancora molto poco).

Questa capricciosa e imprevedibile (perché individuale) reattività allargata ad altri alimenti proteici, non antigenicamente correlati né biologicamente affini, è una caratteristica tipica della FPIES e non ha ad oggi un'immediata spiegazione patogenetica. Certo è che

molti bambini con FPIES da latte, o da altro alimento, possono reagire verso diversi alimenti proteici anche solidi: è segnalata una frequenza di reazione ai cereali fino a un terzo dei bambini con FPIES da latte vaccino⁷.

Jessica, inoltre, ha ben tollerato il latte di riso (inserito dopo test di provocazione in ambiente protetto) e tutti gli alimenti offerti allo svezzamento. A 3 anni di età abbiamo ricontattato la famiglia di Jessica per sapere come andavano le cose e per proporre eventualmente un test di scatenamento con il latte vaccino in ambiente protetto:

ma la mamma aveva già introdotto di sua iniziativa, partendo da piccole quantità, sia il latte che tutti i suoi derivati senza problemi. In altre parole Jessica, come da storia naturale attesa, già dopo i 2 anni aveva raggiunto la tolleranza.

**IL CASO DI THOMAS...
NON SOLO LATTE VACCINO**

Thomas lo conosciamo a 16 mesi quando la sua storia clinica annovera già 4 episodi tipici di FPIES caratterizzati da vomito incoercibile, stato collassiale e, di seguito, diarrea muco-ematica. Il primo episodio era avvenuto a 4 mesi, alla prima pappa salata a base di orzo e avena. In quell'occasione il vomito e le scariche erano stati di scarso impatto clinico, tanto da non essere segnalati nemmeno al pediatra di riferimento. Tre settimane dopo, a un'ora circa dall'assunzione di una seconda pappa precotta (costituita da farina di frumento, latte, mela, banana e albicocca), la sintomatologia era stata invece molto più importante, tanto da condurre il bambino al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino. Alla prima valutazione Thomas, come riferito nella lettera di dimissione, si presentava: "ipototonico, con tendenza all'assopimento, colorito cutaneo pallido-cianotico con marezzeria diffusa, tempo di refill 3", FC 180-190, PA 72/51 mmHg, temperatura corporea 35,5 °C, SpO₂ 98%. All'emocromo: 31.840/mm³ globuli bianchi con spiccata neutrofilia (87%), piastrinosi (PLT 933.000/mm³), PCR molto aumentata (6,78 mg/dl) con PCT altissima (115,7 ng/ml, vn < 0,5 ng/ml)". Nell'ipotesi, molto suggestiva, di una sepsi (indici bioumorali e quadro clinico) venivano eseguiti diversi esami culturali (emocultura, urinocoltura, coprocultura), risultati tutti negativi. Per la gravità delle condizioni generali, venivano richiesti anche un ECG e un Rx del torace (negativi); anche l'emogasanalisi, pensando a una possibile causa metabolica, era normale. Da ultimo, alla comparsa della diarrea muco-ematica, nell'ipotesi di un'invasione intestinale, Thomas veniva sottoposto a una ecografia addomi-

nale, della quale riportiamo, di seguito il referto: "... *franca distensione delle anse intestinali con caratteristiche miste di tenue e colon, ripiene di materiale enterico, con scarsa peristalsi*". Per meglio poter comprendere le difficoltà diagnostiche e la gravità del quadro clinico che una crisi acuta da FPIES può comportare, riportiamo integralmente, dalla lettera di dimissione, la parte riguardante le scelte terapeutiche adottate: "*Nel sospetto di uno shock settico è stata intrapresa terapia antibiotica con ceftriaxone ed eseguito un bolo di soluzione fisiologica e successivamente, valorizzando il rapporto con la prima pappa latte, anche metilprednisolone e clorfenamina. Considerata la scarsa risposta clinica, è stata somministrata anche adrenalina im, con miglioramento del colorito cutaneo, del circolo e della reattività. Sono persistite le scariche non più muco-ematiche*". Il giorno seguente Thomas, già ben ristabilito, è stato rialimentato con un idrolisato estensivo di proteine; tuttavia, nell'incertezza diagnostica (un episodio acuto di FPIES non era, di fatto, ancora stato ipotizzato), ha mantenuto, prudenzialmente, ancora per qualche giorno la copertura antibiotica, cortisonica e antistaminica e, sempre continuando dalla lettera di dimissione: "... *Considerata l'attuale difficoltà di discriminazione tra uno shock settico, uno shock di natura allergica (non ancora pervenuto l'esito del dosaggio delle IgE totali e specifiche) e un possibile episodio di invaginazione intestinale, si consiglia la sola assunzione di Nutramigen, posticipando lo svezzamento a 6 mesi di età. Verrà eseguito test di scatenamento al latte in regime di ricovero e, nel caso il piccolo lo tolleri bene, verrà iniziato lo svezzamento in ambiente protetto*". Così Thomas introduceva latte e latticini, crema di riso in brodo vegetale, carne di coniglio e mela senza alcun problema. Tre mesi dopo però il bambino ha mangiato per errore un biscotto e, a distanza di un'ora e mezza, presentava nuovamente una grave sintomatologia caratterizzata da vomito incoercibile e stato collassiale. Dopo questo ennesimo episodio e in base alla negatività dei RAST per il frumento, veniva formalizzata con certezza la diagnosi di al-

lergia al frumento non IgE-mediata e raccomandata una rigorosa dieta di esclusione per lo stesso. Tuttavia, dopo altri tre mesi, Thomas ripresentava un episodio analogo, forse il più grave, a due ore dall'ingestione di un piccolo pezzo di carne che era stata appena infarinata prima della cottura. All'arrivo in Pronto Soccorso veniva descritto come: "*ipotonico, areattivo, con cute fredda e sudata*". I genitori segnalavano che, durante il tragitto in macchina, Thomas aveva anche perso conoscenza per qualche minuto. All'emocromo si rilevavano 20.800/mm³ globuli bianchi con spiccata neutrofilia.

Abbiamo pensato di riproporre per esteso e con dovizia di particolari il caso di Thomas per la sua tipicità e gravità ma, soprattutto, per l'accuratezza e la ricchezza di dati clinici e diagnostici con i quali sono stati descritti i diversi episodi che lo hanno portato al ricovero. Tutto questo permette di avere una chiara e didattica visione delle caratteristiche cliniche e delle problematiche diagnostiche e terapeutiche che una FPIES, in fase acuta, può presentare. Ma il caso è interessante anche per la particolarità dell'alimento in causa. Ricordiamo a questo proposito che, quando a essere interessati nella FPIES sono i cibi solidi come il frumento o ancor peggio il riso, alimenti ritenuti poco allergizzanti, succede che vi sia un rilevante ritardo nell'arrivare alla diagnosi^{8,9}. Da questo caso risulta inoltre evidente come anche piccole quantità di alimento (a volte anche la sola contaminazione: ricordiamo in Thomas la carne appena "sporcata" di farina e della quale aveva appena assaggiato un pezzetto) possano provocare reazioni anche molto gravi. Da sottolineare, infine, la spiccatissima leucocitosi neutrofila che è tipica degli episodi acuti di FPIES (riportato in letteratura un aumento medio di circa 9000 cellule/mm³, con picco attorno alla sesta ora dall'inizio dei vomiti)⁵, come pure la positività della proteina C reattiva (PCR) e della procalcitonina (PCT) e la piastrinosi, che possiamo riscontrare durante gli episodi più gravi, elementi che contribuiscono non poco a confondere e a rendere più difficile l'iter diagnostico (Tabella I). Oggi Thomas ha tre anni e mezzo ed è guarito.

LE VARIABILI CLINICHE DELLA FPIES

Negli anni la letteratura della FPIES è aumentata, non solo per un maggior numero di casistiche riportate ma anche per la descrizione di casi non tipici, sia per età d'esordio che per tipo di alimento in causa. Di fatto non ci sono alimenti proteici, liquidi o solidi, che non siano stati segnalati come possibili cause di FPIES: riso, frumento, avena, segale, orzo, pollo, tacchino, pesce, frutta secca, albume, piselli e persino un caso con formula a base di latte vaccino idrolisato^{8,10-12}. Oggi sappiamo pertanto che le FPIES da alimenti solidi rappresentano una grossa fetta di casi e che, tra questi, il riso rappresenta il principale alimento coinvolto^{8,10}; tuttavia, nella nostra casistica (Tabella II), lo abbiamo ritrovato in due soli casi, di cui uno associato al frumento. Sempre dalla nostra esperienza riportiamo due casi peculiari e, a nostro sapere mai segnalati prima in letteratura, di FPIES: il primo da solo pesce di acqua dolce e il secondo da solo uovo crudo. Segnaliamo inoltre il caso eccezionale di una bambina di 5 mesi, con nota FPIES al riso, che ha reagito con vomito incoercibile e ipotonia dopo l'assunzione di una supposta alla malva contenente anche amido di riso (unico caso conosciuto di FPIES conseguente ad assunzione endoretale della proteina offendentente)¹³. La percentuale di associazione tra latte vaccino e/o di soia e proteine solide arriva fino al 65%, mentre il rischio di presentare più di una sensibilità a proteine solide sarebbe pari al 50%⁵. Queste percentuali sono state, peraltro, molto ridimensionate da alcuni Autori nella descrizione di altre casistiche^{7,9}. È quindi evidente come la presenza di due o più alimenti in causa sia in effetti molto comune: nei pazienti riportati⁵, solo un bambino su tre aveva un'allergia isolata ai cibi solidi, mentre un'allergia alla soia è segnalata in più del 30% degli allergici al latte vaccino (come il caso di Jessica ci ha insegnato). Ricordiamo, inoltre, come circa il 75% dei bambini a 3 anni risolve la FPIES al latte vaccino; tale percentuale si abbassa al 40% circa se si considera invece il latte di soia; sulla stessa percentuale si mantengono anche gli alimenti proteici solidi.

**DESCRIZIONE DEI CASI DI FPIES
NELLA CASISTICA DELL'IRCCS BURLO GAROFOLO, TRIESTE**

Alimento	N° bambini	Età media di esordio (mesi)	Concomitante allergia IgE-mediata
Latte vaccino	9/26	2,6	4/9
Latte vaccino + soia	1/26	3	0/1
Frumento*	5/26	6,1	2/5
Uovo	4/26	7	0/4
Pesce	5/26	11	0/5
Riso	1/26	6	0/1
Riso + frumento	1/26	5	0/1

*In 1 caso associazione con orzo

Tabella II

Per finire, ricordiamo che sotto l'etichetta di "FPIES atipiche" vengono classificate quelle forme in cui è presente una concomitante positività delle IgE-specifiche (o dei prick test) verso l'alimento offendentente. Questa sensibilizzazione può essere presente già all'esordio oppure comparire più tardivamente e, generalmente, non è mai clinicamente molto importante. Tuttavia, il riscontro di una prick-positività può indurre nell'errore di mettere in dubbio la diagnosi di FPIES che, al contrario, è resa inconfondibile dalla tipicità dei sintomi: mancanza di altri segni o sintomi extraintestinali (cutanei o respiratori) tipici delle forme IgE-mediate, latenza (2 ore in media) di comparsa del vomito e sua ripetitività (ricordiamo che il vomito delle forme reaginiche è tipicamente isolato, "liberatore"). È comunque importante ricordare che i bambini con FPIES che siano prick-positivi ("FPIES atipiche") possono manifestare, nel corso del tempo, anche sintomi reaginici. Questo ovviamente può avere un peso clinico non indifferente se non altro perché rende più problematico il test di provocazione atto a valutare l'avvenuta tolleranza (ricordiamo, tra l'altro, che l'allergia IgE-mediata può persistere più a lungo rispetto alla FPIES). Malgrado non siano chiari i meccanismi immunologici che portano alla coincidenza nello stesso individuo di due forme eziopatogeneticamente diverse di allergia alimentare^{14,15}, tutte le casistiche della letteratura riportano la maggiore incidenza di predisposizio-

ne atopica nei soggetti con FPIES rispetto alla popolazione non selezionata di controllo.

IL CASO DI LEONARDO

Leonardo lo conosciamo all'età di 9 mesi e mezzo quando la sua era già una lunga storia, iniziata al primo mese di vita con una dermatite atopica. A 3 mesi, quando era ancora in allattamento materno esclusivo, veniva ricoverato per scarsa crescita (con arresto nell'ultimo mese), vomiti facili e scariche diarroiche. Durante il ricovero venivano riscontrate prick-positività per latte vaccino e uovo; all'emocromo una leucocitosi neutrofila (23.000 GB/mm³ con N 72%) con importante piastrinosi (990.000/mm³). Veniva pertanto deciso un approfondimento diagnostico con colonscopia che evidenziava un quadro colico di iperplasia nodulare linfoide con infiltrato eosinofilo (> 20 elementi per campo). Veniva così dimesso con la diagnosi di "enterocolite allergica" da intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV) e prescritta alla mamma una rigorosa dieta di evitamento per latte e uovo, con eventuale integrazione di un idrolisato spinto (*Neocate*). Leonardo riprendeva a crescere. A 6 mesi, considerata la sua costituzione allergica, veniva introdotta la crema di riso, ma qualche ora dopo Leonardo presentava una diarrea mucocemica. Lo svezzamento veniva pertanto rimandato e la mamma posta

in dieta priva anche di riso (che peraltro assumeva raramente). A 7 mesi venivano ripetuti i prick test che risultavano essere ancora maggiormente positivi per latte vaccino (20 mm di ponfo) e per albume (8 mm), ma anche debolmente positivi per carne di pollo e di manzo. A questo punto lo svezzamento non era più rimandabile, per cui, anche in considerazione della negatività del prick test, veniva deciso di iniziare con crema di riso. Ma, a 2 ore dall'assunzione della prima pappa, Leonardo iniziava con vomiti in rapida successione, associati a intenso pallore e ipotonia; in PS veniva reperata ipotensione e praticata un'infusione di soluzione fisiologica, con rapida ripresa.

Conosciamo Leonardo a questo punto della sua storia perché, a 9 mesi passati, di fatto, non ha ancora inserito alcun alimento solido e continua a essere alimentato solamente con latte materno (e *Neocate*, che peraltro il più delle volte rifiuta). La diagnosi è oramai chiara: bambino con FPIES da riso associata a gravi allergie alimentari IgE-mediate (latte e uovo). Il ricovero viene programmato con l'obiettivo di tentare, in ambiente protetto, le reintroduzioni, o le nuove assunzioni, dei diversi alimenti (frumento *in primis*), con successivi test di scatenamento. Il RAST mostra una positività per proteine del latte vaccino, frumento e uovo (classe 1 per beta-lattoglobulina, classe 3 per latte vaccino, alfa-lattoalbumina e caseina; classe 2 per frumento; classe 5 per albume). Decidiamo comunque di introdurre il frumento, che mai prima aveva assunto, con quantità crescenti ogni 15 minuti. Leonardo mostra di tollerare le prime dosi, ma allo scadere della terza ora comincia a vomitare in maniera incoercibile ("vomito anafilattico"), dopo 6 ore presenta scariche diarroiche mucose abbondanti. Nei giorni successivi introduciamo senza alcun problema latte di soia, mais, carne di manzo, pollo e cavallo e omogeneizzati alla frutta. Successivamente eseguiamo un test di provocazione orale (TPO) con il latte vaccino che mai prima Leonardo aveva introdotto (se non solo attraverso il latte di mamma). Iniziamo con una goccia di latte in rad-

doppio ogni 15 minuti: alla dose di 2 ml Leonardo manifesta una reazione allergica pronta, IgE-mediata, caratterizzata da abbassamento della voce, tosse insistente, rash al volto e orticaria.

Ci trovavamo pertanto di fronte a un caso particolare per la coesistenza di una grave FPIES da frumento e riso e di un'importante sensibilità IgE-mediata al latte vaccino (e uovo). Inoltre l'eccezionalità di Leonardo consiste anche nell'aver presentato una grave enteropatia quando era ancora in latte materno. Considerata la storia successiva di FPIES, si può ipotizzare che anche questa fosse stata una enterocolite da intolleranza alle proteine alimentari tramite latte materno. Questa ipotesi è stata proposta anche nell'unico caso di FPIES in latte materno descritto di recente in letteratura¹⁶.

QUAL È LA PATOGENESI DELLA FPIES?

Rimangono ancora incertezze su quale sia il reale meccanismo immunologico alla base della FPIES, ma appare abbastanza probabile che si tratti di una manifestazione da ipersensibilità cellulomediata. Nei bambini con sospetta FPIES e test di scatenamento positivo, la proliferazione dei linfociti stimolati in vitro con proteine del latte o della soia è risultata infatti più alta rispetto ai controlli negativi¹⁷. Un ruolo patogenetico importante viene attribuito all'aumentata espressione di TNF- α prodotta dai linfociti T specifici per l'alimento in causa. Questa citochina agirebbe provocando un aumento della permeabilità intestinale, con conseguente passaggio di antigeni nella sottomucosa e successiva attivazione "a cascata" di altri linfociti antigene-specifici¹⁸. Una quota maggiore di TNF- α è stata riscontrata nelle feci di pazienti con reazioni gastrointestinali, mentre sono stati rinvenuti bassi livelli di TGF- β dopo somministrazione di latte vaccino durante un test di scatenamento orale, e questo ha fatto ipotizzare all'origine della FPIES un alterato rapporto TGF- β /TNF- α ¹⁹.

L'aumentata espressione di TNF- α potrebbe anche spiegare l'aumento in fase acuta della PCR e della PCT, come

segnalato in singoli casi con reazioni particolarmente importanti e come è stato documentato durante il primo episodio del nostro Thomas.

Recentemente Mori e coll.²⁰ hanno dimostrato una modificazione di espressione di alcune citochine intracellulari (in particolare un'aumentata produzione di IL-4, induttore di risposta di tipo Th-2) nelle cellule CD3 positive di un lattante di 8 mesi con FPIES indotta da più alimenti dopo un test di scatenamento orale positivo. Lo stesso dosaggio, ripetuto nel medesimo bambino una volta raggiunta la tolleranza (test di scatenamento negativo), ha evidenziato un'aumentata espressione di IL-10, citochina regolatrice della risposta Th1 e Th2 soprattutto a livello intestinale (Figura 1). Rimane però ancora molto da capire sia sui meccanismi con cui avviene la sensibilizzazione agli alimenti che sulle modalità di espressione dei sintomi e dei segni della malattia. Da sottolineare che sintomi quali la prostrazione, lo stato collassiale con ipotensione e l'acidosi, appaiono sproporzionati e non spiegabili dalla sola perdita di liquidi indotta dal vomito. Poco chiare rimangono anche le modificazioni dell'emocromo e la metaemoglobinemia: quest'ultima potrebbe derivare da un processo di ossidazione dell'eme causato da un'elevazione dei

nitriti di produzione intestinale per la ridotta attività delle catalasi durante il processo infiammatorio²¹.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

Nel 1986 Powell suggeriva dei criteri diagnostici specifici per la diagnosi di FPIES, basati sulla risposta al TPO²². Secondo l'Autore, il test va considerato positivo se presenti 3 o più criteri, tra cui la comparsa di vomito, la diarrea mucocemica, la presenza di leucociti e/o eosinofili fecali, l'incremento dei neutrofili (sopra 3500/mm³ rispetto al valore basale), mentre rimane dubbio in presenza di soli 2 criteri (Tabella III).

La letteratura corrente^{5,7} ritiene, invece, che la diagnosi di FPIES può rimanere soltanto clinica senza ricorrere al TPO almeno nei casi caratterizzati da un quadro clinico tipico, come quelli precedentemente descritti di Jessica e Thomas. Il TPO andrebbe riservato ai casi dubbi quando, cioè, la sintomatologia è più lieve e meno caratterizzata, oppure nei casi in cui non è facile identificare l'alimento offendentente. Per tornare alla nostra diretta esperienza, è stato necessario fare un test di provocazione in una bambina di 6 mesi che aveva presentato una crisi tipica di "vomito collassiale" dopo la prima pappa

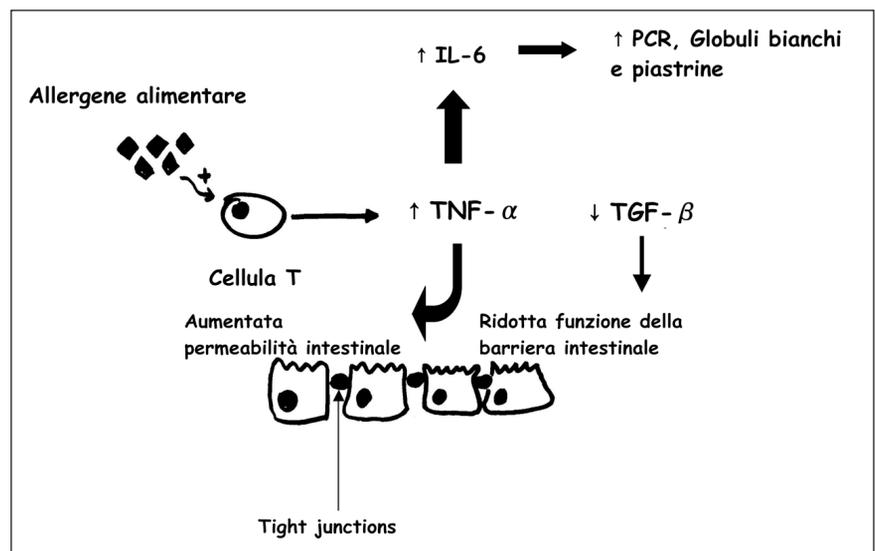


Figura 1. Meccanismo patogenetico della FPIES (da voce bibliografica 26, modificato). IL-6: interleuchina-6; PCR: proteina C reattiva; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; TGF- β : transforming growth factor- β .

**CRITERI DI POSITIVITÀ PER TEST DI PROVOCAZIONE ORALE
SECONDO POWELL**

Fare	Osservare*
Accesso periferico	Vomito, diarrea
Verificare assenza di sintomi durante il periodo di evitamento	Muco e sangue nelle feci
Verificare assenza di sangue nelle feci	Leucociti fecali
Valutare la conta dei neutrofili su sangue periferico	Eosinofili fecali
Ripetere la conta dei neutrofili su sangue periferico a 6 ore dalla eventuale reazione	Incremento dei neutrofili >3500/mm ³

*Il test di provocazione è considerato positivo se sono soddisfatti 3 o più criteri elencati, dubbio se soddisfatti 2

Tabella III. Da voce bibliografica 19, modificato.

di cereali misti (riso, mais, avena) con aggiunta di un cucchiaino di formaggio grana. Si può ben capire che non sarebbe stato ragionevole né corretto eliminare tutti gli alimenti ingeriti in quella occasione. Pertanto si è proceduto a saggiare, con TPO separati e in giornate successive, i diversi cereali presenti nella pappa. La bambina ha ripresentato manifestazioni tipiche di FPIES solo dopo l'assunzione del latte vaccino. Considerata la storia naturale attesa (più o meno a 3 anni il 90% delle FPIES è risolta), con una più precoce guarigione per il latte vaccino e la soia rispetto ai cibi solidi⁹, un TPO andrebbe quindi effettuato intorno ai 24 mesi per latte vaccino o soia e a 36 mesi per tutti gli altri cibi proteici^{7,8,23,24}. L'associazione con una sensibilità IgE-mediata non è, come abbiamo visto, un evento raro e può far modificare la scelta del momento più opportuno per il tentativo di reintroduzione.

Da ultimo, e per completezza, ricordiamo che è stato segnalato un possibile valore diagnostico ai patch test con l'alimento in causa nel confermare la diagnosi eziologica di FPIES²⁵. Ad oggi comunque tale test non è stato ancora sufficientemente confermato e validato e non può quindi essere considerato una procedura raccomandata o da eseguire nella routine.

**QUALI MODALITÀ UTILIZZARE PER
ESEGUIRE IL TEST DI SCATENAMENTO?**

Non vi è ancora unanime consenso su come debba essere eseguito un TPO

nella FPIES, né nella tempistica delle somministrazioni né nelle dosi da somministrare e neppure nelle modalità organizzative da adottare (ambulatorio, day hospital, ricovero). La maggior parte degli Autori⁷ consiglia di somministrare una dose di proteine dell'alimento da testare pari a 0,4 g/kg, divisa in tre parti eguali ogni 30 minuti. Precedenti studi suggerivano una dose più elevata, fino a 0,6 g/kg, consigliando comunque di non superare i 3 grammi di proteine totali²². Se il bambino rimane asintomatico nelle 2-3 ore successive, viene somministrato un pasto dell'alimento offendentente pari a una dose abituale per età e il bambino viene successivamente tenuto in osservazione per diverse ore a seguire. Di questo protocollo lascia perplessi la successione temporale delle dosi (ogni 30'), relativamente troppo stretta, in considerazione del fatto che l'inizio del vomito è ritardato (circa 2 ore dal pasto), diversamente da quanto succede nelle reazioni di tipo IgE-mediate.

Il protocollo che noi adottiamo prevede di somministrare una dose totale di proteine variabile da 0,4 g/kg a 0,6 g/kg, in rapporto alla gravità e alla dose che ha scatenato la crisi, dividendo la stessa in modo da somministrare 3 dosi crescenti dell'alimento distanziate di 2 ore l'una dall'altra (o più, se la reazione che il bambino aveva presentato era iniziata dopo un tempo più lungo). Per fare un esempio, in un bambino di 10 kg con diagnosi di FPIES da latte vaccino iniziamo con una dose di 15-25 ml di latte vaccino intero, "di latteria" (pari a circa 0,045-0,075 g/kg),

per poi passare, dopo due ore, a 30-45 ml (pari a circa 0,09-0,13 g/kg), quindi, sempre dopo due ore, a 90-130 ml (pari a circa 0,27-0,4 g/kg). L'ultima dose di latte vaccino intero corrisponde, più o meno, a un pasto di 180-250 ml di formula. Utilizziamo le dosi più basse con i bambini del primo anno (fase diagnostica) mentre riserviamo le dosi più alte per il TPO finalizzato a testare l'avvenuta guarigione nei bambini dopo i 2-3 anni di età. Dopo la conclusione del challenge il bambino viene trattenuto in osservazione per altre 4 ore almeno. Questo comporta che di norma il TPO per una FPIES sia strutturato prevedendo una notte di ricovero; fondamentale se il bambino presenta la crisi, ma utile anche perché questo consente di collaudare l'avvenuta guarigione somministrando nuovamente il giorno dopo una dose "abituale" dell'alimento in causa. Questo protocollo "prudente" lo abbiamo adottato anche in relazione a due casi della nostra esperienza (una FPIES da pesce e una da grano) che hanno manifestato nuovamente i sintomi da FPIES il giorno dopo, a domicilio, pur con una dose identica a quella tollerata al TPO il giorno prima in ospedale. A nostro sapere in letteratura viene riportato un solo caso di FPIES da carne di tacchino che è ricaduto dopo un TPO negativo²⁶.

Durante il test di provocazione, oltre ai sintomi clinici, andranno valutati gli altri marcatori di reazione positiva come la presenza di sangue, leucociti e/o eosinofili fecali e l'aumento dei neutrofili a 6 ore dall'inizio dei sintomi (Tabella III).

**COME COMPORTARSI DI FRONTE
A UN BAMBINO CON FPIES?**

La scelta di sospendere rigorosamente l'alimento in causa è tanto ovvia quanto obbligatoria. Il problema si pone però nella scelta dei cibi alternativi da adottare. Il caso di Jessica ci ha infatti insegnato che il latte di soia non è la prima scelta nella FPIES da latte vaccino, a differenza di quanto potrebbe essere nell'allergia IgE-mediata²³. Di fatto le recenti linee guida²⁷ vedono come unica alternativa l'idrolisato spinto

di caseina. Sarebbe comunque a nostro avviso ragionevole tentare di sostituire la formula a base di proteine del latte vaccino con il latte di soia o di riso, purché non si commetta l'errore di lasciare la mamma da sola in questo tentativo (come noi stessi, sbagliando, abbiamo fatto con Jessica), ma si introduca il "nuovo latte" in ambiente protetto mediante TPO.

Considerando poi la possibile associazione tra FPIES da latte vaccino e da altro cibo solido, il nostro atteggiamento (indirettamente, ma non esplicitamente raccomandato in letteratura) è quello di consigliare di non introdurre i cibi solidi prima dei 6 mesi (in contrasto a quanto avremmo raccomandato in caso di allergia di tipo IgE-mediata) e di farlo con dosi progressive e con un alimento nuovo per volta. Le stesse precauzioni vanno adottate anche nel bambino con FPIES da cibi solidi (riso o frumento per esempio): è stato infatti segnalato che fino all'80% di questi bambini sono sensibili a più di un alimento proteico e che il 50% di questi sono sensibili a più di un cereale⁸. Non scorretta, in questi casi, la scelta di optare per reintroduzioni successive in ambiente protetto, come è stato fatto nel caso di Thomas e di Leonardo.

Vi è infine il problema del quando considerare la reintroduzione degli alimenti in causa. In base alla storia naturale di questa condizione e per quanto si possa far frutto delle esperienze della letteratura, un TPO per il latte vaccino andrà considerato a partire dai 24 mesi di vita, mentre i 3 anni di età potrebbero valere per tutti gli altri alimenti proteici. In tutti i casi dovrebbe essere possibile reintegrare nella dieta l'alimento in causa entro i 5-6 anni di età^{7,8,23,24}.

COSA FARE IN CASO DI INGESTIONE ACCIDENTALE DELL'ALIMENTO?

Considerata l'incertezza sui meccanismi eziopatogenetici (Figura 1) in causa nella FPIES, e malgrado lo stato collassiale si accompagni a ipotensione arteriosa (vedi il caso di Thomas), manca un'indicazione forte e univoca all'uso dell'adrenalina. Comunque sia,

crediamo che questo trattamento debba essere considerato corretto almeno nei casi più gravi che non rispondono prontamente all'infusione di fisiologica (in Thomas l'adrenalina è stata fatta ed è coincisa con un rapido miglioramento clinico). Rimane comunque il fatto che la FPIES non è una condizione nella quale è raccomandata l'adrenalina per autoinoculazione e, d'altro canto, considerata la lunga latenza tra ingestione e comparsa dei sintomi, qualora vi fosse il sospetto di una possibile ingestione accidentale dell'alimento in causa, può risultare più semplice e opportuno raccomandare ai genitori di recarsi subito al più vicino Pronto Soccorso. In Ospedale, se il bambino è in fase acuta, è raccomandabile in ogni caso un'infusione rapida di soluzione fisiologica e, anche in considerazione della natura immunomediata della FPIES, la somministrazione parenterale di un cortisonico.

CONCLUSIONI

I pediatri, come anche i medici di Pronto Soccorso, dovrebbero essere in grado di riconoscere e affrontare una FPIES. In questa condizione, come più o meno in tutte le malattie meno comuni, vale il detto che: "se non la conosci, non la riconosci" (ma anche: "una volta vista, non la dimentichi più"). Nella gestione della fase acuta, del "vomito con stato collassiale", tutti finiscono per fare il cortisone endovena e attivare un'infusione di soluzione fisiologica, ma il fare, o almeno ipotizzare, una diagnosi corretta permette di non incorrere in gravi errori o ritardi diagnostici, eseguendo inutili percorsi clinici e/o terapeutici. Inoltre, una corretta diagnosi è fondamentale anche per definire una coerente dieta di eliminazione (vedi i casi di Thomas e Leonardo) e stabilire una cauta introduzione di alimenti alternativi (vedi il caso di Jessica). Nelle forme "persistenti" a esordio precoce, il pensare anche alla FPIES, senza limitarsi a un semplice cambio di latte, può risultare particolarmente opportuno per evitare un inserimento troppo precoce e in ambiente non protetto dell'alimento offendente.

MESSAGGI CHIAVE

□ L'intolleranza immunomediata alle proteine alimentari, più frequentemente del latte, ma anche della soia, dei cereali (in particolare del riso e del frumento), di animali (pesce, pollo, uovo), spesso a più di una proteina, esordisce di solito nel primo trimestre di vita.

□ Se ne distinguono due forme: una "precoce", tendenzialmente "cronica", propria dei bambini allattati al poppatoio da subito, che non ha un esordio clinico chiaro ma che si manifesta essenzialmente con un difetto di crescita, ed è fatta prevalentemente di malassorbimento, protido-disperzione e scarsa crescita; l'altra "tardiva" o "acuta", che è evidentemente l'espressione di una sensibilizzazione, in quanto colpisce lattanti che hanno avuto un primo pasto artificiale in epoca immediatamente postnatale e si manifesta con un episodio critico, di vomito, diarrea, collasso circolatorio alla somministrazione di un secondo pasto simile, qualche mese dopo.

□ La diagnosi è essenzialmente clinico-anamnestica; in entrambe le forme c'è un movimento leucocitario periferico (neutrofili + eosinofili nella forma cronica, neutrofili in quella acuta). Nella classica FPIES acuta si trovano eosinofili nelle feci.

□ Si tratta di una patologia cellulomediata, anche se in un piccolo numero di casi può associarsi a una ipersensibilità reaginica, eventualmente con quadri clinici conformi (eczema).

Rimane comunque vero che la gestione della FPIES ha ancora ampie aree di incertezza, lasciando alla discrezione di ognuno l'opportunità di iniziare un test di scatenamento orale per la verifica dell'avvenuta tolleranza. Non esistono inoltre protocolli condivisi sul come o sul quando avviare l'introduzione di nuovi alimenti, come non ci sono indicazioni riguardo agli alimenti da scegliere prioritariamente in caso di FPIES da latte o da alimenti solidi. Abbiamo imparato come sia necessaria estrema cautela nel proporre la soia a un soggetto con FPIES da latte, ma anche il frumento o altro cerea-

le nel soggetto allergico al riso (*vedi* il caso di Leonardo). È da Leonardo abbiamo ben capito come l'allergia IgE-mediata possa coesistere nello stesso bambino e complicare non poco la gestione e la scelta della dieta possibile. Infine, molte incertezze sussistono sui tempi e sui modi di eseguire un test di provocazione per saggiare l'avvenuta acquisizione di tolleranza. La nostra esperienza, che abbiamo cercato di trasmettere con dovizia di particolari attraverso casi clinici vissuti, non è certamente piccola se confrontata con le già esistenti della letteratura, e ci auguriamo che risulti utile per colmare, almeno in parte, le lacune esistenti in questo particolare capitolo dell'allergia alimentare a elettiva espressione del bambino nei primi anni di vita.

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgio Longo
e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

- Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
- Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- Powell GK. Milk - and soy - induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
- Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101.
- Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
- Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:360-7.
- Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food-protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371-7.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
- Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:220-3.
- Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (MA-mi) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. *Allergol Int* 2007;56:473-6.
- Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome - not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:325-9.
- Ghiglioni D, Mazzina O, Calcinai E, Albarini M, Trezzi M, Fiocchi A. A very early-onset FPIES and its difficult management. *Clin Translational Allergy* 2011;1:118.
- Kessel A, Dalal I. The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acta Paediatr* 2011;100:e183-5.
- Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:61-3.
- Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679-80.
- Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk - and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology* 1985;88:1915-21.
- Heyman M, Darmon N, Dupont C, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology* 1994;106:1514-23.
- Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:150-4.
- Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol* 2009;2009:679381.
- Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr* 1993;122:90-2.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a largescale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
- Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-5.
- Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al.; World Allergy Organization (WAO), Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO), Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRAC-MA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1-125.