

Una gastroenterite eosinofila?

Antonio Pulella*, Angela Tisci*, Rocco Cavaliere*, Franco Panizon**

*UOC di Pediatria, Ospedale di Portogruaro (Venezia); **Professore Emerito, Università di Trieste

Abstract

A case of eosinophilic gastroenteritis?

We three episodes of persisting severe abdominal pain with hyper-eosinophilia (>1000/mm³) and hyper-IgE (>900) levels. Pain ceased following on elimination diet in all episodes. During the last two episodes laboratory data had returned to normal levels (such data had not been studied the first time). After several years, without any disorders, both eosinophils and IgE levels remained extremely high.

Quaderni acp 2011; 18(6): 270-272

Key words Abdominal pain. Hyper-eosinophilia. Elimination diet

Descrizione di un caso caratterizzato da dolori addominali persistenti, severi, presentatosi in tre successivi momenti, con ipereosinofilia (>1000/mm³) e iper IgE (>900). Nei tre episodi, una dieta di eliminazione ha fatto cessare i dolori; nel secondo e nel terzo episodio i dati di laboratorio si sono normalizzati (durante il primo, questo aspetto non risulta essere stato studiato). A distanza di anni, gli eosinofili e le IgE si sono ricollocati su valori molto alti, senza essere accompagnati a disturbi.

Parole chiave Dolori addominali. Ipereosinofilia. Dieta da eliminazione

Questa è la storia di LVV, una ragazzina di 15 anni.

Primo episodio (marzo 2005)

La sua storia potrebbe cominciare qualche anno fa (marzo 2005) con una gastroenterite (vomito e diarrea, due giorni) apparentemente banale, domiciliare, seguita però da un breve ricovero (Ospedale di Treviso) per cefalea e pirosi gastrica, molto dolorosa, che ha comportato un'ecografia dell'addome (negativa) e una gastro-duodenoscopia con diagnosi di "gastrite". Da allora, e per due mesi, ha avuto dolori addominali, quasi quotidiani, duraturi, violenti, cessati dopo l'eliminazione dalla dieta di lattosio e di cacao.

Secondo episodio (novembre 2006)

Il dolore (epigastrico), accompagnato da cefalea, si ripresenta all'improvviso attorno al 15 novembre 2006. Visita ambulatoriale, stavolta alla Clinica Pediatrica di Padova: esame urine negativo; ecografia renale ed epatica negative; indicazione provvisoria di un sintomatico (Alginor): vantaggio clinico, ma non sufficiente. Si ricovera allora, dopo altri 15 giorni di malessere e di coliche dolorose nell'Ospedale di Portogruaro (1 dicembre 2006).

La serie degli esami richiesti, che tralasciamo, è abbastanza lunga, in considerazione delle incertezze rimaste dopo l'ultima visita, ma la ricerca di "qualcosa al di fuori della sfera gastrointestinale" è sostanzialmente negativa, compreso uno studio delle catecolamine urinarie (epinefrina, nor-epinefrina, dopamina, effettuate per un precedente, occasionale riscontro di ipertensione/limite) che sono normali. Gli esami routinari (si vedano eosinofili e IgE), invece, ci danno alcuni indirizzi:

Emocromo: Hb 13,2 g/dl; WBC 7,8 10³/mmc; Neutrofili 28% (2200/mm³); Linfociti 32,5% (2500/mm³); Monociti 5,8% (0,500/mm³); Eosinofili 32,3% (2500/mm³); Basofili 1,1% (0,100/mm³); Piastrine 271.000/mm³; VES 1^a h 6 mm; PCR 0,65 mg/dl)

IgG 813 UI/l, IgA 134 UI/l, IgM 136 UI/l, IgE totali 992 UI/l.

Dunque, non segni generali di flogosi (e quindi improbabile una MICI); ma ipereosinofilia spinta; e valori molto alti di IgE. Non si esclude una parassitosi, ma è ragionevole pensare piuttosto a una patologia IgE mediata, verosimilmente da ipersensibilità alimentare.

La ricerca ripetuta di parassiti intestinali è negativa, e così pure la ricerca di eosinofili fecali. Sono negative anche la

ricerca dell'antigene fecale di Rotavirus e di Adenovirus, così come la coprocultura per *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, e la ricerca di cutisensibilità per dermatofagoide, pelo di gatto, graminacee; il prick-by-prick per latte, uovo, mela, cacao; negativa la ricerca di reagenti specifiche (RAST) per latte, uovo, merluzzo, grano, granoturco, piselli, arachidi, soia, pomodoro, carota, mela, sedano, cacao.

La ragazza malgrado tutto sembra comunque star meglio e viene dimessa. Però nelle 48 ore successive alla dimissione, si presentano tre successive "coliche" nel basso addome, protratte per ore. Dopo l'ultima, senza procedere a ricovero, si mette in atto a casa una dieta di eliminazione ("dieta ipoallergenica standard": polenta, riso, agnello, lattuga). Da quel momento la storia di dolore cessa. Dopo una settimana viene ripetuto solo l'esame emocromocitometrico. Solo questo perché è sembrato semplice, ma indicativo. Il 12 dicembre mostra la scomparsa della iper-esosinofilia: 400 eosinofili/mmc.

Conclusione provvisoria dopo il secondo episodio

Si conclude che LVV ha una patologia, presumibilmente allergica, sensibile a una dieta di eliminazione, a localizzazione, in un primo tempo, apparentemente gastrica, ora probabilmente ileo-colica, IgE mediata (alto valore di IgE "aspecifiche"), peraltro senza evidenza di IgE "specifiche" né per alimenti comuni né per pneumoallergeni, e senza che ci sia stata la possibilità di individuare il presunto trofoallergene scatenante.

Le IgE sono ancora molto alte (1050 UI/l) e il RAST è negativo per latte e cacao.

Ci si propone di individuare la causa con diete di scatenamento, iniziando, naturalmente, dal cacao (cioccolato amaro), che non dà né disturbi clinici né aumento degli eosinofili. Si faranno i passi tradizionali settimana per settimana: pane e

Per corrispondenza:

Antonio Pulella

e-mail: antoniopulella@hotmail.com

il caso che insegna

pasta (dunque grano); poi patata e carne di manzo; poi pesce (molto amato e precedentemente quasi sempre presente nella dieta); poi pomodoro, mela, agrumi; quindi crostacei. Infine dieta libera, compreso il latte. Gli eosinofili circolanti, controllati ogni 15 giorni, si mantengono tra 300 e 400/mmc. Nessun disturbo clinico.

Terzo episodio (marzo 2007)

Dopo tre mesi (20 marzo 2007), improvvisamente, la ragazza segnala pollachiuria (esame urine negativo), poi ripresa dei dolori al basso ventre (durata di ogni singolo episodio doloroso circa mezz'ora, remissioni di circa un'ora, ma non senza "fastidio", poi ripresa del dolore), scariche molli o semifluide ma non numerose (1-2 al giorno); notti "difficili", quasi insonni per il dolore. La visita ambulatoriale (26 marzo) è negativa; la palpazione profonda dell'addome è indolente. Gli eosinofili però sono saliti a 1100/mmc da 300-400 che erano.

L'intervento è lo stesso dell'altra volta (stessa dieta "anallergica"); il disturbo scompare subito. Gli eosinofili cadono: il 1° aprile 2007 sono 300/mmc; il 10 aprile sono 250/mmc.

La dieta di scatenamento è forse più aggressiva della prima volta (a passi: pane, pasta, biscotti senza latte, manzo, riso, patate, polenta, pesce, crostacei, molluschi, prosciutto crudo). Nessuno dei passi fatti provoca disturbi, né aumento degli eosinofili. Il latte, la ragazza non vuol provarlo, ma lo avevamo già provato in passato e lo avevamo ritenuto "innocente".

Controlli successivi (2009, 2011)

In realtà il terzo episodio è stato modesto, con scarsa sintomatologia clinica. Ma avendo deciso che il caso non era risolto (mentre "l'uomo ha bisogno di risolvere"), per la buona coscienza abbiamo deciso di "fare un controllo" nel 2009 e un altro nel marzo 2011 in assenza di sintomi. Abbiamo trovato 1700 eosinofili/mmc e le IgE totali a 907 UI/l.

Dunque, la situazione di ipersensibilità, con iper-risposta biologica (IgE ed eosinofili), non si è esaurita, ma la piccola non ha sintomi. Non si vede l'utilità di un intervento di alcun genere. Si decide di non "curare il laboratorio".

La diagnosi o conclusioni provvisorie?

La storia sembra finire qui, cioè all'ultimo controllo. Si mantiene la comunicazione telefonica con la famiglia di LVV, che da quasi un anno non ha più disturbi, ed è a dieta libera, anche se "sta attenta" al latte. Le abbiamo chiesto una settimana di registrazione rigida di "tutto quello che mangia" con questo risultato: LVV mangia tutto quello che si può mangiare, "si tiene un po' indietro" col latte e, quasi per tradizione, con la cioccolata, senza però eliminarli rigidamente dalla dieta; per il resto mangia senza pensarci tutto quello che passa il convento. Non ha più disturbi; ma quando ritorna da noi, a salutarci, all'inizio del 2010, ormai signorina, i suoi eosinofili sono ora 840/mmc: alti di nuovo, anche se non altissimi.

Non siamo in grado di formulare una diagnosi perfettamente soddisfacente, se non quella generica di allergia alimentare, né di configurarne il possibile substrato anatomo-istologico, se non, ma solo per immaginazione, un'infiltrazione eosinofila della mucosa. Non sappiamo spiegarci la successiva tolleranza (clinica) a ogni alimento "corrente". Ci sarebbe piaciuto, e certamente manca al nostro caso, aver potuto studiare la mucosa gastrointestinale mediante una capsula wireless, il sistema che consente di fare la diagnosi "obiettiva". Tuttavia ci sembra che anche così il caso si mantenga istruttivo e non lasci spazio a troppi dubbi diagnostici.

L'unica cosa che ci sembra "ragionevolmente certa" è che nella dieta, pur relativamente cauta e non totalmente aperta che la ragazza teneva, ci "deve essere" qualcosa che la dieta prescritta (una dieta rigida, a base di polenta, riso, agnello, lattuga) non conteneva, dal momento che, bruscamente e contemporaneamente, la sua interruzione ha eliminato sia il sintomo clinico che i due fenomeni di chimica-clinica: iper-eosinofilia e iper-IgE.

Riteniamo dunque, nei limiti delle certezze mediche, di dover pensare che LVV abbia o abbia avuto una patologia lesionale gastrointestinale da trofoallergia.

Il quadro clinico noto e più simile a quello presentato da LVV, per decorso e chimica-clinica, è la esofagite eosinofila,

dove però, a differenza che nel nostro caso:

- a) può giocare un ruolo la pneumo-allergia;
- b) il disturbo rimane tipicamente "alto" (disfagia).

Qui, il disturbo, eccetto che nel primo episodio, era francamente basso. Dobbiamo dunque fare riferimento alla non ricchissima letteratura pediatrica riguardante la patologia dolorosa gastrointestinale clinicamente alquanto più rilevante, e concentrata nel tempo, di quanto non siano i dolori addominali aspecifici, i DAR. Si tratta di studi endoscopici e biotipici sistematici, in serie di pazienti con dolori addominali "misteriosi", che hanno messo in evidenza alterazioni istologiche di tipo infiltrativo-nodulare, con o senza eosinofili, nel 10-15% di differenti, consistenti casistiche [1-3]. La più recente riguardava 20 casi di *obscure small-bowel disorders*, sottoposti a studio sistematico con capsula wireless [3]. In una di queste casistiche, 28 su 84 oggetti studiati per dolori addominali persistenti, non altrimenti spiegati, presentavano l'evidenza di una ipersensibilità a trofoallergeni, secondo il golden standard della dieta di eliminazione-scatenamento [1]. Altri casi di gastroenteropatia eosinofila vengono riportati occasionalmente dalla letteratura, e alcune rassegne ne riferiscono più in generale [4-6].

Crediamo quindi

- a) *ragionevole*: porre, anche per LVV, la diagnosi di enteropatia trofo-allergica a eziologia non definita,
- b) *difficile*: "perseguire" la bambina con una nuova dieta di eliminazione in assenza di sintomi clinici,
- c) *considerare* praticamente certo, sul dato della ipereosinofilia ritornata stabilmente elevata a distanza dagli episodi, che il trofoallergene (o i trofoallergeni) in causa siano ricomparsi nella dieta "libera" di LVV, senza però raggiungere la "forza" di determinare un danno mucosale clinicamente esplicito.

Infine, il conforto del Nelson

Leggiamo, comunque, il Nelson, a pagina 1257 dell'edizione 2004 [7].

"Il termine di *gastroenterite eosinofila* comprende un gruppo di disturbi rari e

mal compresi, che hanno in comune una infiltrazione eosinofila dello stomaco, del tenue, ma anche, a volte, dell'esofago, oppure del crasso, e una eosinofilia periferica [...]. L'infiltrazione della mucosa può indurre nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, sanguinamenti, malassorbimento enteropatia protido-disperdente [...]. Spesso si possono individuare ipersensibilità verso trofoallergeni multipli, e di solito le IgE sono elevate; l'ipereosinofilia periferica si riscontra nel 50% degli affetti... Il disturbo ha in genere un decorso cronico, debilitante, con sporadiche esacerbazioni anche severe [...]. Il di-sodio-cromoglicato può essere di vantaggio, ma la terapia più efficace è quella corticosteroidica [...]. Può migliorare con la dieta di eliminazione". Ci sembra che in tutto e per tutto, anche nella sua indeterminatezza, il nostro caso si attagli perfettamente alla descrizione del *Nelson*.

Cosa abbiamo imparato

- A conoscere una condizione pediatrica rara ma disturbante.
- A confermarne, nella nostra limitata esperienza, la validità dei criteri di sospetto (eosinofilia >500/1000 elementi/mmc, IgE alte) e di diagnosi (pronta risposta clinica e di laboratorio alla dieta di eliminazione).
- Abbiamo aggiunto, crediamo, qualche elemento conoscitivo, che pure restando, al limite, confondente sul piano clinico, si adatta a quanto si conosce sulla patogenesi e sulla evoluzione clinica della gastroenterite eosinofila: il fatto cioè che non riconosca

(a somiglianza della esofagite eosinofila, ma a differenza dall'orticaria, dalla anafilassi e dalla FPIES, Food Proteins Induced Enteropathy Syndrome), un rapporto di causa-effetto stretto, unico e determinante tra un singolo alimento offendentente e la sintomatologia, ma piuttosto una sommatoria di cause di cui quelle alimentari sono probabilmente solo una parte.

- Infine, abbiamo visto che la sindrome può avere una evoluzione, nel medio-lungo termine, clinicamente benigna, anche a dieta libera e a dispetto della persistenza di ipereosinofilia. ♦

Bibliografia

[1] Kokkonen J, Ruska T, Karttunen TJ, Niimaki A. Mucosal pathology of the foregut associated with food allergy and recurrent abdominal pains in children. *Acta Paediatr* 2001;90:16-26.
 [2] Stordal K, Nygaard EA, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr* 2001;90:608-10.
 [3] Whittington PF, Whittington GL. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:379-85.
 [4] Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubos J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:264-70.
 [5] Amirav I, Rosenthal E, Bentur L, et al. Coexistence of celiac disease and eosinophilic gastroenteropathy. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2001; 33:200-1.
 [6] 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;8:669-75.
 [7] Hyams J. Eosinophilic gastroenteritis. In: Nelson Textbook of Pediatrics, edited by Berman RE, Kliegman RM, Jenson Hb. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004, pp. 1257-7.

FONDI SOCIALI QUASI O DEL TUTTO AZZERATI

Il Fondo per le politiche sociali, con il quale le Regioni finanziano la rete dei servizi sociali e sociosanitari alle famiglie e alle persone più bisognose, è passato negli anni attraverso questi dati

Anni	Milioni
2008	929
2009	584
2010	435
2011	218
2012	zero

Il Fondo per la non-autosufficienza è (era) dedicato alle cure da garantire ad almeno 3 milioni di italiani.

Anni	Milioni
2008	300
2009	400
2010	400
2011	zero

(100 milioni sono stati destinati specificamente alla sclerosi laterale amiotrofica)

Dal 2010 ad oggi:

- il Fondo per la famiglia è passato da 174 milioni a 51;
- il Fondo per le politiche giovanili da 81 milioni a 13;
- il Fondo per il diritto allo studio da 264 milioni a 99.

I Fondi per le indennità di accompagnamento ai disabili sono stati azzerati. (Sole24OreSanità 13-19 settembre 2011)

CONSUMI DI FARMACI EQUIVALENTI IN ITALIA: SIAMO IN CODA

Nazione	Percentuale di uso
Grecia	0,2
Italia	10
Belgio	20
Spagna	20
Francia	20
Olanda	59
Ungheria	50
Rep. Ceca	55
Regno Unito	60
Germania	68
Polonia	83
UE	40

I risparmi possibili in milioni di euro usando equivalenti

IPP	234
ACE INIBITORI	143
INIBITORI SEROTONINA	45
LOSARTAN	128
STATINE	54

(Quaderni Sole24OreSanità 13-19 settembre 2011)