

# Le reazioni acute gravi alla prima assunzione di latte vaccino non sono sempre dovute ad allergia IgE mediata

Maria Simona Sabbatino, Fortunato Pannuti, Umberto Maglione, Federica de Seta, Roberta Kosova, Luciano de Seta  
 UOC Pediatria e Patologia Neonatale. Ospedale "San Paolo", Napoli

## Abstract

**Serious acute reactions after the first introduction of cow's milk are not always due to IgE antibody-mediated allergy**

*An acute reaction two hours after the introduction of cow's milk is described in 4 children in the first months of life. In two of the cases described vomit and diarrhea were the causes of serious dehydration with shock. Prick test for cow's milk proteins and prick test with fresh cow's milk were negative. The oral provocation test confirmed an acute exclusively gastrointestinal reaction two hours after the introduction of milk. Differential diagnosis and other types of acute reactions to milk are discussed.*

Quaderni acp 2012; 19(2): 71-73

**Key words** Allergy. Milk. IgE antibodies. Acute reactions to milk

*Sono descritti 4 casi di bambini che nei primi mesi di vita hanno presentato una reazione acuta al latte due ore circa dopo la prima introduzione, confermata da un test di provocazione orale (TPO). Tale reazione era caratterizzata da vomito incoercibile e/o diarrea che in due casi hanno portato alla disidratazione grave con shock, per cui si rendeva necessaria la somministrazione di soluzioni idroelettrolitiche e bicarbonato. Il prick test per il latte e le sue proteine e il prick test con il latte fresco sono in tutti i casi risultati negativi. Il TPO ha consentito in tutti i casi di confermare la reazione acuta al latte esclusivamente di tipo gastrointestinale, insorta a distanza di circa 2 ore dall'introduzione del latte. Sono discussi la diagnostica differenziale con altri tipi di reazioni acute al latte e i meccanismi eziopatogenetici coinvolti.*

**Parole chiave** Allergia. Latte. IgE. Reazioni acute al latte

## Caso clinico 1

Giovanna è portatrice di trisomia 21. Allattamento materno per tre settimane e poi, da una settimana, con un latte formulato. È riferito alvo diarroico con tracce di sangue nei giorni successivi. A un mese di vita è ricoverata per una diarrea con grave disidratazione e acidosi metabolica. Gli esami colturali del sangue e delle urine sono negativi e la coprocultura non dà sviluppo a germi patogeni. La piccola è reidratata per via venosa e, in seguito, alimentata con formula. Per il persistere della diarrea, nel sospetto di un'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), il latte formulato è sostituito con formula a base di idrolisato di caseina. Dopo alcuni giorni si assiste a un netto miglioramento delle condizioni cliniche con normalizzazione dell'alvo e ripresa della curva ponderale.

La bambina viene dimessa dopo venti giorni con idrolisato. A tre mesi, per la non chiara sintomatologia presentata che poteva essere ascritta anche a una diarrea acuta infettiva o a una sepsi, si decide la

reintroduzione del latte vaccino dopo aver praticato RAST test, prick test per latte e frazioni e prick by prick con latte vaccino formulato, con risultati negativi. Il test di provocazione orale (TPO) è praticato con dosi scalari di latte formulato ogni trenta minuti. Alla dose di 20 ml la bambina presenta vomito incoercibile associato a pallore cutaneo e ipotono generalizzato. Dopo due ore manifesta numerose scariche di diarrea associate a perdita rilevante di peso (350 g/24 h) e acidosi metabolica (EB -15), per cui si rende necessaria la correzione con bicarbonato e soluzione idroelettrolitica per via parenterale. Dopo quattro giorni è dimessa in equilibrio clinico con alvo regolare e con l'indicazione a proseguire l'alimentazione con l'idrolisato. All'età di diciannove mesi si pratica nuovo TPO con latte vaccino, dopo aver ripetuto RAST test, prick test per latte e frazione e prick by prick con latte formulato risultati nella norma. La bambina, alla dose di 30 ml di latte, presenta numerosi episodi di vomito associati a pallore cutaneo. A

distanza di circa venti minuti vomita altre tre volte con riduzione della reattività e ipotonia. Per questo si pratica reidratazione con soluzioni elettrolitiche e terapia con steroidi ev. Nell'arco delle successive due ore presenta ancora alcuni episodi di vomito. Dopo circa quattro ore la piccola si riprende completamente. Oggi la bambina ha 26 mesi ed è ancora alimentata con idrolisato spinto.

## Caso clinico 2

Alessia è una gemella di 6 mesi alimentata fin dal 20° giorno di vita con una formula a base di soia in seguito a una diagnosi di APLV posta per un episodio diarroico con sangue occulto positivo nelle feci, successivo alla prima assunzione di latte vaccino in polvere. A quattro mesi presenta vomito in seguito all'assunzione di una formula 1 per cui in seguito continua ad assumere latte di soia. A otto mesi si ricovera per approfondimento diagnostico ed eventuale reintroduzione del latte vaccino. I valori delle IgE specifiche per l'alfalattoalbumina, la betalattoglobulina e la caseina sono nella norma così come negativi sono i prick test per latte e frazioni e il prick by prick per il latte vaccino fresco. La bambina è sottoposta a TPO per latte vaccino. Immediatamente dopo l'assunzione di 40 ml la piccola presenta ripetuti episodi di vomito associati a pallore e ipotonia. Pertanto, confermata la persistente APLV, continua ad assumere dieta priva di latte vaccino e derivati.

All'età di venti mesi è stato ripetuto il challenge con il latte vaccino che è stato tollerato fino alla dose di 200 ml.

## Caso clinico 3

Giovanni, gemello di Alessia (caso n. 2), dal 15° giorno di vita, per la presenza di vomito, dopo la prima introduzione di formula 1, è stato alimentato con idrolisato spinto. A otto mesi si ricovera per approfondimento diagnostico ed eventuale TPO. I valori delle IgE totali e quel-

Per corrispondenza:  
 Luciano de Seta  
 e-mail: ludseta@tin.it

il caso che insegna

le specifiche per l'alfalattoalbumina, la betalattoglobulina e la caseina sono negativi così come i prick test per latte e frazioni e il prick by prick per il latte vaccino fresco. Si pratica TPO con latte vaccino formulato. La graduale assunzione di dosi crescenti di latte non ha dato luogo a reazioni fino a 10 ml quando il piccolo presenta episodi ripetuti di vomito con ipotonia e sudorazione fredda. Anche per lui, come per la sorella, è stata prescritta dieta senza proteine del latte vaccino e derivati per un anno. All'età di venti mesi, dopo aver praticato il prick per il latte e sue frazioni e il prick by prick risultati negativi, è stato ritentato un TPO con latte vaccino che ha dimostrato una completa tolleranza al latte.

#### Caso clinico 4

Lorenza di quattro mesi e mezzo ha assunto latte materno per quarantacinque giorni senza alcun problema, salvo qualche sporadico episodio di vomito e qualche rigurgito dalle prime settimane di vita. A domicilio, dopo la prima introduzione di un latte in polvere, il vomito della piccola si era aggravato, per cui era stata prescritta terapia con ranitidina e in seguito omeprazolo e sostituzione del latte vaccino formulato dapprima con formula a base di proteine parzialmente idrolisate e poi con idrolisato spinto. A quattro mesi i genitori avevano richiesto una consulenza allergologica in ospedale.

Sulla base della negatività dei valori delle IgE totali e di quelle specifiche per le proteine del latte così come i prick test per latte e frazioni e il prick by prick, per verificare l'esistenza o meno di un'allergia al latte, si decide di praticare un TPO con latte formulato con dosi scalari come sopra riportato, partendo da 0,10 ml di latte. Dopo 90 minuti dall'assunzione di 15 ml la piccola ha presentato ripetuti episodi di vomito associati a pallore e ipotonia. Per questo si rendeva necessaria la reidratazione con soluzioni elettrolitiche.

Nell'arco della ora successiva ha presentato ancora alcuni episodi di vomito. Dopo circa due ore la sintomatologia è regredita completamente per cui, confermata la persistente intolleranza al latte, ha continuato a seguire una dieta a base di idrolisato spinto. Attualmente, a dodici mesi, non tollera ancora il latte.

#### La diagnosi

I quattro casi descritti si riferiscono a bambini con sintomatologia insorta nei primi sei mesi di vita. Il vomito incoercibile è stato il sintomo di esordio nei tre casi dei bambini sopra descritti e solo in uno (il caso n. 1) il primo sintomo a comparire è stata la diarrea accompagnata a disidratazione e acidosi metabolica grave che hanno richiesto il ricovero d'urgenza. In tutti i bambini il TPO, eseguito anche più di una volta nei casi nei quali non era stata raggiunta la tolleranza, ha confermato l'intolleranza al latte con una sintomatologia di vomito ripetuto o incoercibile e diarrea, in alcuni casi fino alla disidratazione grave. Nessuno di essi ha mai presentato sintomi sistemici, tipo anafilassi o shock, o cutanei, quali orticaria o angioedema o respiratori (laringospasmo o asma).

La sintomatologia è stata esclusivamente di tipo gastrointestinale, comparsa sempre entro 2-3 ore dall'assunzione del latte vaccino o, in seguito, durante il TPO. Qualche volta i sintomi non erano immediatamente inquadrabili come dovuti all'assunzione del latte, sia perché insorti a distanza di 2-3 ore, sia perché il vomito o la diarrea potevano essere interpretati come segni di sepsi (come nel caso n. 1) o ascrivibili a malattia da reflusso gastroesofageo (come nel caso n. 4). Il TPO è stato in tutti i casi dirimente e ha consentito di definire la natura dell'intolleranza alimentare presentata dai bambini.

Quale tipo d'intolleranza alimentare? La sintomatologia non è insorta immediatamente dopo l'assunzione del latte vaccino, ma dopo qualche ora e le IgE specifiche e i prick test per il latte e le sue proteine sono risultati negativi in tutti i casi. Questo consente di escludere un'allergia alimentare IgE mediata che dà luogo a reazioni di tipo immediato (entro 20-30 minuti al massimo), con una sintomatologia che può essere varia, di tipo sistemico (collasso, ipotensione o shock), cutaneo (orticaria-angioedema), gastrointestinale (vomito incoercibile associato o non a collasso e ipotonia) o, più raramente, respiratorio (asma, laringospasmo). Come per l'allergia IgE mediata la patogenesi dell'intolleranza alimentare deve essere confermata mediante un TPO che è stato praticato in tutti i casi dopo un tempo variabile tra i tre e gli otto

mesi. In due dei quattro casi i TPO praticati sono stati due. La tolleranza alle proteine del latte è stata raggiunta a 20 mesi in due casi; non è stata ancora raggiunta negli altri due che hanno rispettivamente 12 e 26 mesi.

In sintesi, si tratta di quattro lattanti che presentano nei primi 6 mesi di vita una sintomatologia d'intolleranza al latte vaccino assunto per la prima volta, di tipo esclusivamente gastrointestinale, caratterizzata da vomito e/o diarrea profusa con o senza sangue, a volte a evoluzione grave sino alla disidratazione, acidosi metabolica e shock. La sintomatologia si è ripetuta durante il TPO con caratteristiche simili, dopo aver assunto dosi diverse di latte vaccino mai superiori a 40 ml.

Le indagini di laboratorio e i test cutanei tesi a dimostrare la presenza di IgE specifiche per il latte formulato o fresco sono in tutti i casi risultati negativi. Pertanto è ragionevole escludere una patogenesi IgE mediata che, inoltre, non è compatibile con la comparsa della sintomatologia 2-3 ore dopo l'assunzione del latte vaccino.

Le caratteristiche della sintomatologia e degli esami di laboratorio devono indurci a porre diagnosi di *Sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari* (*Food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES), detta anche *anafilassi intestinale*.

#### Commento

La FPIES è una rara intolleranza alimentare descritta per la prima volta nel 1967 con un'incidenza riferita dello 0,34% su 13.234 neonati seguiti dalla nascita [1]. La patogenesi, non IgE mediata, è legata all'ingestione di alcuni cibi, prevalentemente latte, soia e riso. Gli esami di laboratorio possono evidenziare durante la fase acuta della malattia un incremento assoluto della conta dei neutrofili maggiore di 3500/mm<sup>3</sup> dopo 5-8 ore dall'inizio del TPO, incremento non indispensabile per porre diagnosi [2]. La patogenesi della FPIES è di tipo celluloso-mediato e, anche se non ancora completamente chiarita, in essa sembrano giocare un ruolo importante un incremento della risposta TNF- $\alpha$  e un decremento della risposta TGF- $\beta$ , come riportato da Sicherer e Sampson [3].

È generalmente accettato che la FPIES sia indipendente dalle IgE specifiche e

che gli SPT siano negativi, anche se bassi livelli di IgE specifiche possono svilupparsi in alcuni pazienti. Si è inoltre osservato che la FPIES può essere scatenata non solo dal latte e dalla soia ma anche dal riso, dall'avena, dall'orzo, dai piselli, dalla patata americana e dal tacchino [4]. La diagnosi è esclusivamente clinica: i bambini presentano dopo due ore circa dall'ingestione di una proteina alimentare vomito incoercibile e/o diarrea. Sintomi associati possono essere pallore, letargia, cianosi, acidosi metabolica.

In una larga casistica di FPIES il vomito era il sintomo più frequente e caratteristico (100% dei casi), seguito dalla letargia (85%), dal pallore (67%) e dalla diarrea (24%) [5]. Abituamente il quadro sintomatologico acuto si risolve in poche ore, sebbene circa il 20% dei bambini presenti uno shock ipovolemico che richiede l'impiego di liquidi ev e farmaci anti-shock [6]. La tolleranza alle proteine coinvolte si raggiunge nella maggioranza dei casi entro i 3 anni.

L'assenza di sintomi respiratori e cutanei, l'intervallo di tempo che intercorre tra l'ingestione dell'alimento e la reazione e il grave quadro clinico che alcuni bambini presentano, rendono difficile la diagnosi differenziale della FPIES con l'anafilassi, le infezioni gastrointestinali, le sepsi, alcune malattie metaboliche e le emergenze chirurgiche [7]. A complicare la diagnosi si aggiunge la descrizione di una forma che da acuta si trasforma in cronica: i bambini soffrono di vomito cronico, diarrea, ritardo di crescita, se esposti in maniera continua all'alimento responsabile, e possono sviluppare una FPIES se l'alimento è reintrodotta dopo un periodo di esclusione dalla dieta [8]. Recentemente è stata descritta per la prima volta anche una rarissima forma di FPIES indotta da proteine alimentari presenti nel latte di donna [9].

### Che cosa abbiamo imparato

Dai casi descritti e dalla letteratura abbiamo imparato che:

- una reazione acuta al latte a sintomatologia esclusivamente gastrointestinale che insorga a circa due ore dalla sua assunzione deve indurre a pensare alla FPIES;
- la diagnosi di FPIES è esclusivamente clinica e deve essere confermata dal TPO;
- la FPIES può essere scatenata, oltre che dal latte, da altre proteine alimentari, quali, più frequentemente, il riso, l'avena e l'orzo;
- il sintomo più frequente e caratteristico è il vomito;
- la sintomatologia può evolvere in modo rapido verso una grave disidratazione, l'acidosi metabolica e lo shock ipovolemico. ◆

### Bibliografia

- [1] Katz Y, Goldberg RM, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):647-53.
- [2] Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371-7.
- [3] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:261-77.
- [4] Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111(4):829-35.
- [5] Meher S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein induced enterocolitis syndrome: 16 year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
- [6] Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- [7] Andrews T, Tsarouhas N, Spergel J. Food allergy presenting as a "septic"-appearing infant. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:677-9.
- [8] 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.
- [9] Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:679-80.



## XXIV CONGRESSO NAZIONALE ACP

Torino, 11-13 ottobre 2012

Centro Incontri Regione Piemonte  
Corso Stati Uniti, 23 - TORINO

Dopo 11 anni  
il Congresso ACP torna a Torino!

Sono stati anni di cambiamenti profondi: sono mutati la società, le famiglie, i bambini, e naturalmente anche noi pediatri.

L'interpretazione di questo "nuovo mondo" non è sempre facile e per questo abbiamo immaginato un percorso un po' diverso dal solito.

Aiutati anche dallo sguardo della sociologia, della bioetica, dell'antropologia, cercheremo di capire, attraverso relazioni teoriche e analisi di casi clinici, cosa ci viene chiesto e cosa possiamo dare per continuare a garantire il diritto alla salute dei nostri pazienti.

### Segreteria Scientifica

ACPOvest Piemonte Valle d'Aosta

e-mail: [segreteria@acpovest.it](mailto:segreteria@acpovest.it)

Direttivo Nazionale ACP

e-mail: [comitatodirettivo@acp.it](mailto:comitatodirettivo@acp.it)

### Segreteria Organizzativa

SELENE Srl

via G. Medici, 23 - 10143 TORINO

e-mail: [selene@seleneweb.com](mailto:selene@seleneweb.com)

con il Patrocinio  
della Regione Piemonte

