



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

La FPIES, questa sconosciuta

Alessandro Fiocchi
OPBG - Roma

Caserta, 5 maggio 2016

1. Nicolò

2. Benedetto

3. Le nuove linee-guida sulla FPIES

4. Adele

Nicolò, nato 01/03/2013

Gravidanza: minaccia di aborto i primi 2 mesi di gestazione.

Parto: TC per mancata progressione.

Peso alla nascita: 3,030 Kg

Allattamento: materno un mese → artificiale [Mellin 1]

Anamnesi familiare: nulla da segnalare.



Nicolò, anamnesi personale

25 giorni: alvo diarroico con feci verdi in assenza di sanguinamento macroscopico, talvolta vomito, non febbre, diuresi attiva, **calo ponderale**.

45 giorni: febbre, anoressia, diarrea persistente, vomito incoercibile. Ricovero presso l'Ospedale di zona. Diagnosi di **sepsi**, iniziata fluidoterapia ed antibioticoterapia con sultamicillina e netilmicina → OPBG
Immunoinfettivologia Pediatrica - DPUO



Nicolò, obietività all'ingresso

P = 4,150 Kg (<< 3°)

L = 58 cm (3°)

CC = 39 cm (15°)

PA = 98/56 mmHg

FC = 156 bpm

FR = 44 atti/min

Condizioni generali mediocri. Sensorio vigile, pianto valido, non riflessi patologici, **lieve ipotonia**. FA normotesa.

Cute sollevabile in pliche di media ampiezza, debolmente persistenti.

Sottocutaneo poco rappresentato.

Faringe iperemico.

Lieve riduzione del murmure vescicolare in campo medio-basale destro.



ACIDOSI IPERCLOREMICA (gap anionico =):

- a) perdita di HCO_3^- (diarrea, drenaggio pancreatico, acidosi tubulare, IRC)
- b) ritenzione di acidi iatrogena (miscele di aminoacidi ricche di lisina o arginina)

IgA 12, IgM

Sottopopolazioni linfocitarie

Proteine totali **5.6** g/dL, cistatina fecale **150**.

Terapia e piano d'azione:

- a. ceftriaxone, 100 mg/kg/die
- b. correzione perdite ed iponatremia
- c. controllo EGA ogni 2 ore



Nicolò, esami culturali all'ingresso

Emocoltura – negativa per tutti i germi cercati

Urinocoltura – negativa

Coprocoltura – negativa

Ab anti virali negativi:

- Herpes, EBV
- CMV, HIV,
- Toxoplasma
- Epatite B,
- Epatite C
- Epatite A



Nicolò, esami strumentali all'ingresso

Ecografia encefalo – nella norma

Ecografia addominale – nella norma

Rx torace – nella norma



Nicolò, giorno 3 – kg 4.120

Peggioramento dell'ipotonia, delle scariche, dell'acidosi metabolica, della disidratazione.

→ in Rianimazione!

Terapia:

- a. posizionato CVC
- b. prosegue ceftriaxone, 100 mg/kg/die
- c. segue correzione perdite ed iponatremia
- d. trattamento trasfusionale anemia
- e. inizia nutrizione parenterale totale



Nicolò, giorno 5 – kg 4.070



Condizioni stabilizzate. Persiste acidosi metabolica

→ in Malattie Metaboliche!

Acidosi metabolica +, controllabile con bicarbonato ad alte dosi

Anemia, controllata con trasfusione

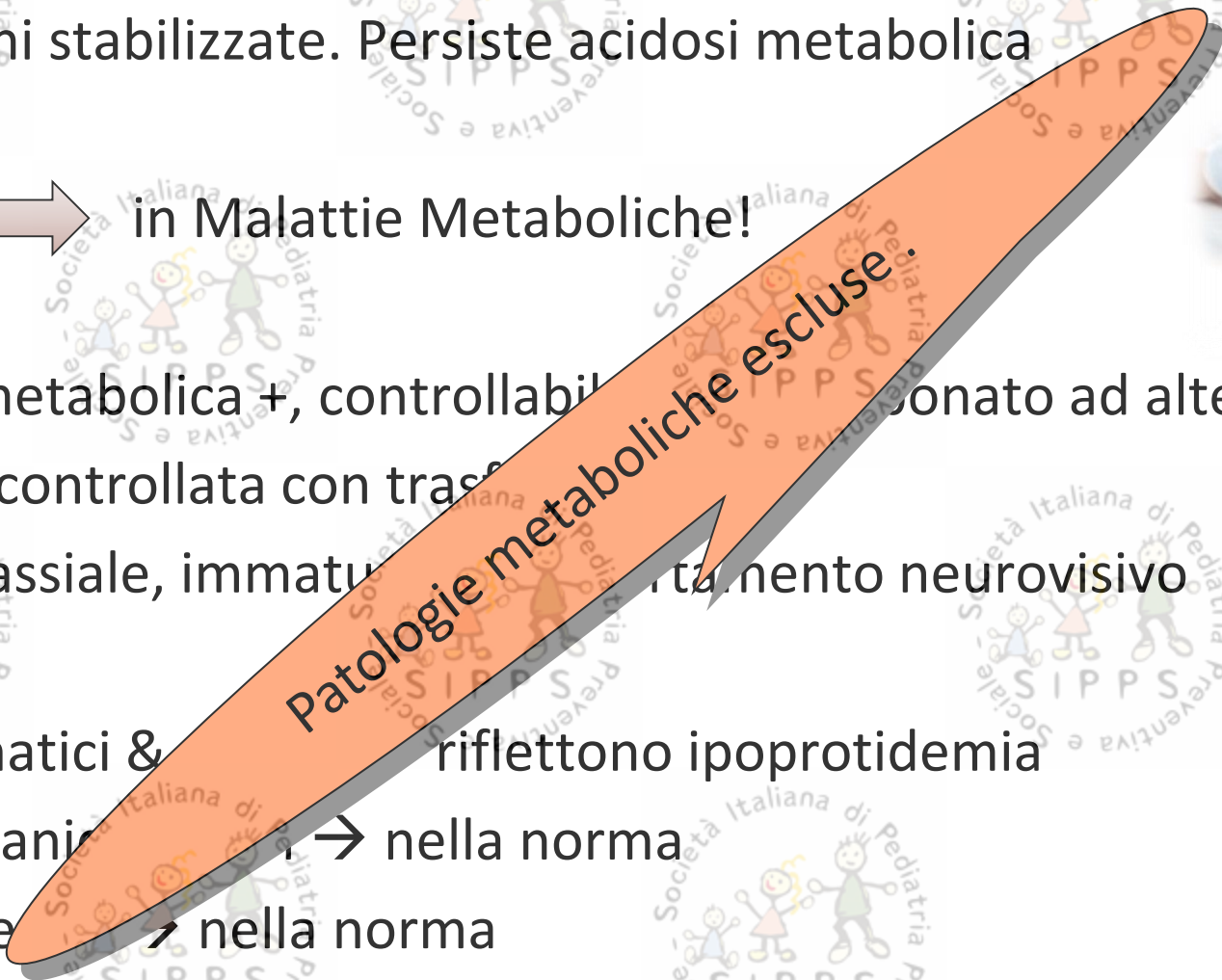
Ipotono assiale, immaturo, trattamento neurovisivo

AA plasmatici & riflettono ipoprotidemia

Acidi Organici → nella norma

Ammonie → nella norma

Acilcarnitine plasmatiche, omocisteina, isoforme della transferrina, quadro lipidico



Nicolò, giorno 15 - kg 4.100

Condizioni stabilizzate. Patologie metaboliche escluse

→ in Immunoinfettivologia!

Esami immunologici per sospetta IPEX

IgA basse, IgE elevate

Immunofenotipo T è OK

L'immunofenotipo sembra escludere il sospetto, ma allarghiamo alle cellule naive & memory, test di produzione in vitro delle Ig dopo stimolazione con CPG & CD40L



Valutazione allergologica: sospetta APLV

→ SPT negativo per latte uovo grano

→ Per la persistenza di vomito e diarrea, con scarso accrescimento

a. NPT con idrolisato di PLV

b. eseguire dosaggio IgE specifiche per latte e frazioni

→ latte negativo

→ ALA negativo

→ BLG negativo

→ Cas negativo



Nicolò, giorno 19 - kg 4.120

Valutazione epatogastroenterologica: non ipotesi specifiche

➔ Iniziare rialimentazione graduale mantenendo la NP

Usare idrolisato spinto (es. Neocate)

Se non OK, biopsia intestinale per villi & microvilli per escludere patologia congenita del microvillo.

Riprende alimentazione in XIII giornata con Nutramigen AA a concentrazione crescente (?)



Valutazione chirurgo digestivo



Consideriamo EGDS con biopsie
per escludere patologia congenita del microvillo....

... visto il miglioramento con formula 'oligoantigenica',

→ sospendere appena possibile NPT

→ si soprassiede ad EGDS.



Nicolò, giorno 25 - kg 4.510

Picco febbrile settico

PCR 23.6

Colturale da catetere: Strep

Candida

SEPSI!

Trattamento con Vancomicina - Diflucan

Rimozione CVC

→ Sfebbramento in due giorni

→ Riposizionato CVC il 12 maggio



Nicolò, giorno 30 - kg 4.620

Ricerca genetica IPEX (campioni a Genova ed Amsterdam):

- negative le indagini per Iper-IgE (DOCK8 & STAT3)
- negative le indagini per mutazioni di IPEX

Rialimentazione a dosi progressivamente concentrate di AA

Incremento ponderale dal giorno 31

Cessazione diarrea dal giorno 35

Sospensione NPT



Nicolò, giorno 40 - kg 4.720. Dimesso!

«Il paziente ha seguito percorsi diagnostici multidisciplinari vista la complessità della presentazione clinica»

Diagnosi:

- vomito & diarrea con severa disidratazione
- sepsi da CVC
- Possibile allergia alle proteine del latte vaccino
- Follow-up immunoinfettivologico
- Probiotici (Codex DNB)



La diagnosi al ricovero è stata di sepsi, ma
..... indici diagnostici nella no

La sospensione di
Dosaggio
IgE specifiche
SPT con latt

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome

Obiettività nella no ma
non segni di atopia



1. Nicolò

2. Benedetto

3. Le nuove linee-guida sulla FPIES

4. Adele

Benedetto, 4 mesi.

Gravidanza, parto, anamnesi familiare = nulla da segnalare

4 mesi: vomito, astenia, pallore, iporeattività → ricovero Osp. S. Andrea → OPBG Palidoro = GOT 85 – LDH 915 – GB 29.650 (N 59%) – eco addome normale - terapia antibiotica > dimesso

48h dopo dimissione: vomito, astenia, pallore, iporeattività → ricovero OPP
glicemia

Tutti gli episodi (vomito, pallore....)
dopo polpa di mela e brodo vegetale:
valutazione allergologica

Benedetto, 4 mesi: valutazione allergologica

Prick test per frutta e verdura negativo

Prick con alimento fresco negativo

IgE specifiche negative per

mela, pera, banana

sedano, carota

latte, uova

riso, carne bovina

Non evidenza di relazione allergologica
tra assunzione di alimenti e gli episodi
descritti

→ Ricovero in Patologia Metabolica



Benedetto, 4 mesi: ipotesi diagnostica

Intolleranza Ereditaria al Fruttosio.

Modalità diagnostiche "standard":

carico e.v. fruttosio

biopsia ep

esame mo

Decisione UO Patologia Metabolica:
carico orale con polpa di mele
esame molecolare in base all'esito del
carico orale



Benedetto, 4 mesi: Test da carico

carico orale con polpa di mele

t 0'

t 60'

Glicemia

133

106

SGOT

45

SGPT

32

P

6,5

Ac. Urico

3

vomito, astenia profonda,
sudorazione algida e pallore

TLC zuccheri

IEF transferrina



Benedetto, 4 mesi: Test da carico - ???

Difficile interpretazione del test orale con frutta:

- nessuna variazione biochimica di rilievo
- reazione clinica severa con quadro a tipo shock
- consiglio dietetico: dieta priva di fruttosio

esame molecolare (inviare a SIPPSS di Napoli)

- Intolleranza Ereditaria al Fruttosio ?
- mutazioni introniche/promotore?
- biopsia epatica per dosaggio enzimatico?!...

Benedetto, 4 mesi: qualcosa non torna.

La diagnosi al ricovero è stata di sepsi, ma i marcatori flogistici neg!

Gli episodi di diarrea almeno tre dopo

Uno di questi dopo la somministrazione di

modalità dei nutrienti

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome

Dosaggio Ig

IgE specifiche

SPT con tutta tresca

Obiettività nella norma – non sintomatici con segni di intolleranza





Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

1. Nicolò

2. Benedetto

3. Le nuove linee-guida sulla FPIES

4. Adele



Definition of FPIES

A non-IgE, cell- mediated food allergic disorder that can be severe and lead to shock.

Increasingly recognized in infants and young children and less commonly in older children and adults in various geographic locations around the world.

Hallmarks:

delayed onset of profuse, repetitive emesis, and lethargy that may be accompanied or followed by watery/bloody diarrhea.

At least 15% of reactions may be associated with hypotension.

Clinical symptoms of FPIES

Repetitive emesis onset 1–3 hours after ingestion

Diarrhea onset about 5 hours after ingestion

Lethargy

Pallor

Dehydration

Hypotension

Hypothermia

Abdominal distension

Leonard SA . Food protein–induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:95–101

Nowak-Węgrzyn A. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Submitted*

Clinical symptoms of FPIES

Mild – moderate acute FPIES	Severe acute FPIES
<p>Required</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomiting (onset usually 1-3 hours, may range 30 minutes-6 hours): few episodes of intermittent vomiting (1-3), may be bilious • Decreased activity level • Pallor • Self-resolving, the child is able to tolerate oral rehydration at home <p>Optional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild watery diarrhea, onset usually within 24 hours, may be bloody (occasionally) 	<p>Required</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomiting (onset usually 1-3 hours, may range 30 minutes-6 hours): projectile (forceful), repetitive, bilious and dry heaving • Altered behavior (from decreased activity to lethargy) • Pallor • Dehydration • Persistent, unable to rehydrate orally at home <p>Optional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension • Abdominal distention • Hypothermia • Diarrhea, onset usually within 24 hours, may be bloody

Laboratory features of FPIES

Mild – moderate acute FPIES

- Elevated white blood cell count with neutrophilia
- Thrombocytosis
- Stool may be positive for leukocytes, eosinophils or increased carbohydrate content

Severe acute FPIES

- Elevated white blood cell count with neutrophilia
- Thrombocytosis
- Metabolic acidosis
- Methemoglobinemia
- Stool may be positive for leukocytes, eosinophils or increased carbohydrate content



Common food cross-reactivities/co-allergies in children with FPIES

FPIES to	Clinical cross-reactivity/co-allergy	Observed Occurrence*
Cow's milk	Soy	<30-40%
	Any solid food	<16%
Soy	Cow's Milk	<30-40%
	Any solid food	<16%
Solid food (any)	Another solid food	<44%
	Cow's milk or soy	<25%
Legumes*	Soy	<80%
Grains: rice, oats, etc*	Other grains (including rice)	about 50%
Poultry*	Other poultry	<40%



Acute FPIES

The manifestations and severity of an FPIES episode may vary depending on:

1. the frequency and quantity of exposure to the offending food
2. the individual patient
3. the dose ingested
4. the level of sensitivity of the patient

Symptoms of acute FPIES usually resolve within 24 hours following the food ingestion.



Chronic FPIES

Poorly characterized compared to acute FPIES.

Food is ingested on a regular basis or at low/intermediate doses

→ chronic/intermittent emesis

→ watery diarrhea

→ failure to thrive

In severe cases, progressive, chronic FPIES may lead to dehydration and shock.

Some infants may develop anemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, elevated white blood count and eosinophilia



Diagnosis of FPIES

The diagnosis of FPIES is based primarily upon the clinical history, including a constellation of typical signs and symptoms, with clinical improvement following withdrawal of the suspected causal food.

Other potential etiologies must be excluded and if necessary, OFCs can be performed to confirm the diagnosis.

The differential diagnosis of FPIES is extensive and includes

- infectious diseases,
- other food allergic disorders,
- intestinal obstruction,
- neurologic and metabolic diseases.



Diagnostic criteria – acute FPIES

Major criterion:

Vomiting in the 1-4 hour period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms

Minor criteria:

1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food
2. Repetitive vomiting episode 1-4 hours after eating a different food
3. Extreme lethargy with any suspected reaction
4. Marked pallor with any suspected reaction
5. Need for emergency room visit with any suspected reaction
6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction
7. Diarrhea in 24 hours (usually 5-10 hours)

The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and at least 3 minor criteria.

Diagnostic criteria – chronic FPIES

Severe presentation: when the offending food is ingested in on a **regular** basis. Progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis.

Milder presentation: lower doses of the problem food (e.g. solid foods or food allergens in breast milk) lead to intermittent vomiting, and/or diarrhea, usually with poor weight gain/ failure to thrive, but without dehydration or metabolic acidosis.

The most important criterion for chronic FPIES diagnosis is **resolution of the symptoms within days following elimination of the offending food(s) and acute recurrence of symptoms when the food is reintroduced**, onset of vomiting in 1-4 hours, diarrhea in 24 hours (usually 5-10 hours). Without confirmatory challenge, the diagnosis of chronic FPIES remains presumptive.

Management of acute episode

Mild reaction

Symptoms

1-2 episodes of emesis

No lethargy

Management

- Attempt **oral re-hydration** (e.g., breast-feeding or clear fluids)
- If age 6 months and older: consider **ondansetron intramuscular** 0.15 mg/kg/dose (maximum dosage of 16 mg/dose)
- Monitor for resolution about 4-6 hours from the onset of a reaction.

Management of acute episode

Moderate reaction

Symptoms

> 3 episodes of emesis

Mild lethargy

Management

- If age older than 6 months: ***ondansetron intramuscular***.
- Consider placing a ***peripheral intravenous line for normal saline bolus 20 ml/kg***.
- Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit.
- ***Monitor vital signs***.
- ***Monitor at least 4-6 hours from the onset of a reaction***.
- Discharge home if patient is able to tolerate clear liquids



Management of acute episode

Severe reaction

Symptoms

> 3 episodes of emesis
severe lethargy
hypotonia
cyanotic appearance

Management

- Place a peripheral intravenous line and administer **normal saline bolus 20 ml/kg rapidly.**
- If age 6 months and older: **ondansetron intravenous or intramuscular.**
- **Methylprednisolone** intravenous 1 mg/kg (maximum 60 to 80 mg/dose)
- **Monitor and correct acid base and electrolyte abnormalities**
- **Correct methemoglobinemia**
- **Monitor vital signs**
- Transfer the patient to the **emergency department** or **intensive care unit.**

1. Nicolò

2. Benedetto

3. Le nuove linee-guida sulla FPIES

4. Adele

Adele, 4 mesi

In PS per **diarrea, vomito** e febbricola (dopo assunzione di L.A. 1)

- Acidosi metabolica

pH 7,18, Na 136, K 7,7, BE -13,8 HCO₃ 14,6 glu 122, lat 3,6

- ↑ PCR e delle transaminasi
- leucocitosi neutrofila

Trattata con fluidoterapia ev, tp antibiotica → miglioramento clinico

Nel corso del ricovero...

- ipogammaglobulinemia



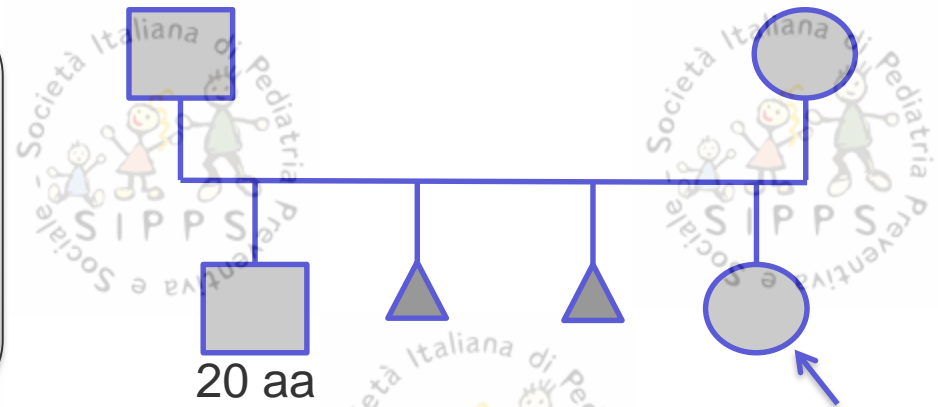
Trasferimento c/o reparto di Immunoinfettivologia
SOSPETTO IMMUNODEFICIT

Anamnesi familiare

Madre: RCU diagnosticata in gravidanza

In gravidanza..

- dal 2° trimestre: IUGR, oligoamnios
- TC a 37 settimane di EG



Alla nascita..

- PN 2,500 kg
- allattamento misto (LA 1)
- dimessa a 8 gdv per sospetta IVU (↑ PCR, leucocitosi neutrofila)



Anamnesi Patologica

11° gdv – ricovero:

- febbre, **difficoltà di alimentazione, vomito** e disidratazione (-300 gr del PN)
 - tp antibiotica (Merrem, Targosid e Klacid) fino a riduzione PCR
 - dopo 2 gg → **diarrea** e aumento PCR
 - tp antibiotica (Metronidazolo, Vancomicina, Gentamicina)
 - rx addome: distensione delle anse



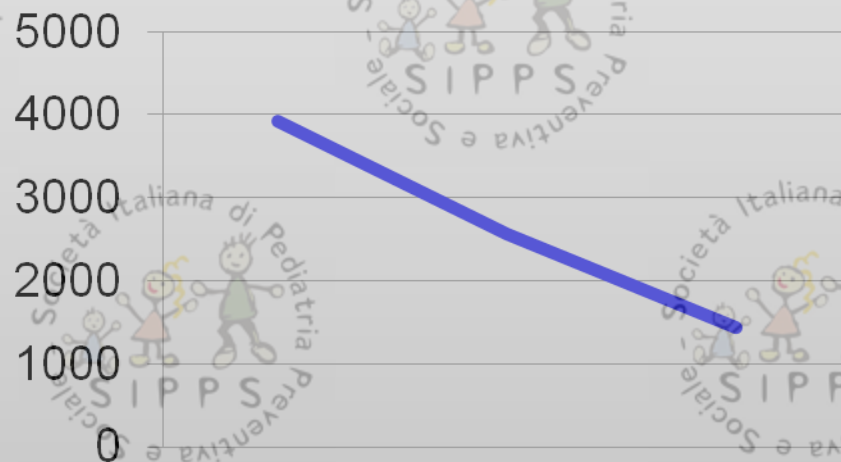
Trasferimento c/o Chirurgia Neonatale (OPBG) (43° gdv)
SOSPETTO MEGACOLON

ricovero in CHN:

- rx addome: normale
- ↑ PCR e delle transaminasi
- leucocitosi eosinofila (max Eo 3.930/mmc)
 - tp antibiotica → miglioramento clinico
 - es feci: Adenovirus +, parassitologico –
 - altri esami microbiologici negativi
 - poi nuova comparsa di **vomito e diarrea**

eosinofili

Valutazione chirurgica per
eventuale endoscopia:
rimandata per miglioramento clinico



Ipotesi diagnostiche

Megacolon congenito



Rx addome normale
Evacuazioni regolari

Sepsi

- aumento PCR
- vomito
- miglioramento con la tp antibiotica

Gastroenterite virale

- vomito, diarrea
 - Adenovirus + (feci)
- ENTEROCOLITE ADENOVIRUS**



sospetto danno mucosale post-infettivo → inizia latte idrolisato spinto con buona tolleranza e aumento ponderale.

Successiva ripresa della sintomatologia dopo assunzione di **L.A. 1**

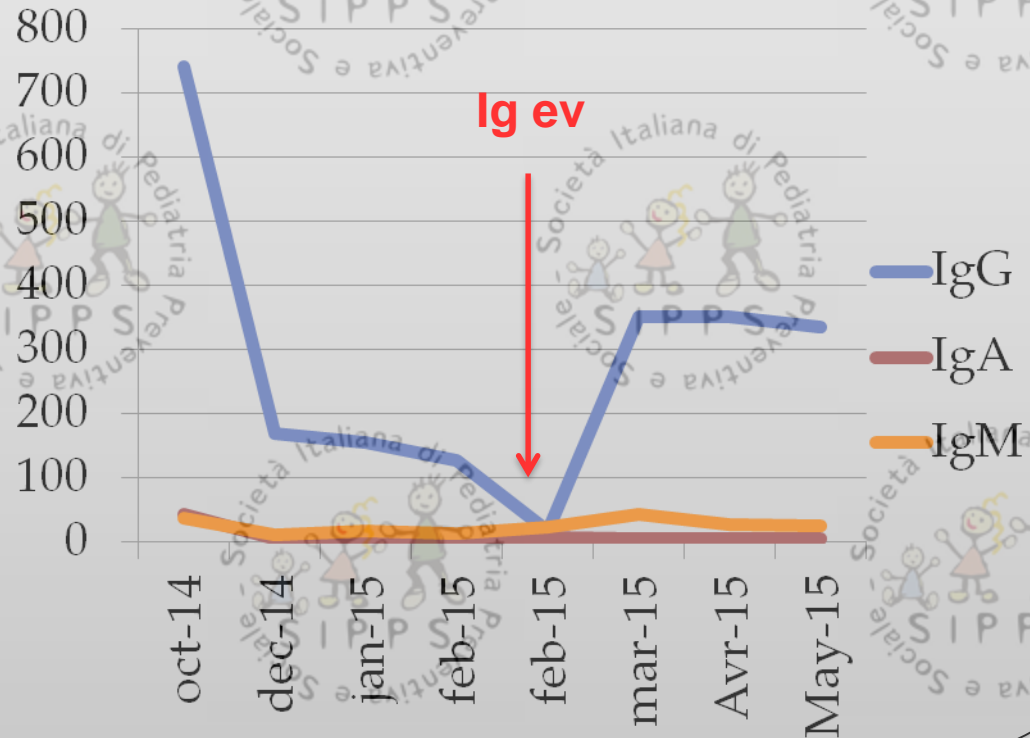
Anamnesi Patologica

Lattante di 4 mesi con episodi di vomito, diarrea, disidratazione grave, leucocitosi neutrofila e progressiva eosinofilia...

- ipogammaglobulinemia
- sottopopolazioni linfocitarie normali
- fenotipo B nella norma



Escluse cause comuni di ipogammaglobulinemia



Ipotesi diagnostiche

~~Megacolon congenito~~

~~Sepsi~~

~~Gastroenterite virale~~

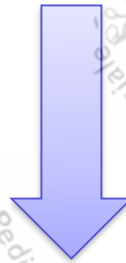
- ricorrenza degli episodi
- correlazione clinica con l'assunzione di PLV
- ipereosinofilia

sospetta allergia alle proteine del latte vaccino

Anamnesi Patologica

A 5 mesi → prima assunzione di crema di riso
Vomito e diarrea

Scomparsa dei sintomi entro 24h dall'assunzione



4° ricovero per svezzamento in ambiente protetto
RAST per latte, riso: negativi

Diagnosi differenziale

Alimentare	Non alimentare
Proctocolite indotta da proteine alimentari	Enterocolite necrotizzante
→ Allergia alimentare	→ Sepsi
→ Gastroenteropatie eosinofile*	→ Gastroenteriti
RGE indotto da proteine del latte vaccino	→ Morbo di Hirschsprung
→ Anafilassi GI isolata	Intussuscezione
	Stenosi ipertrofica del piloro
	Fissurazione anale
	→ Patologie metaboliche
	Malattia celiaca

*esofagite eosinofila, enterocolite eosinofila, gastrite eosinofila

Ipotesi diagnostiche

~~Megacolon tossico~~

~~Sepsi~~

~~Gastroenterite virale~~

~~APLV~~

→ esordio precoce

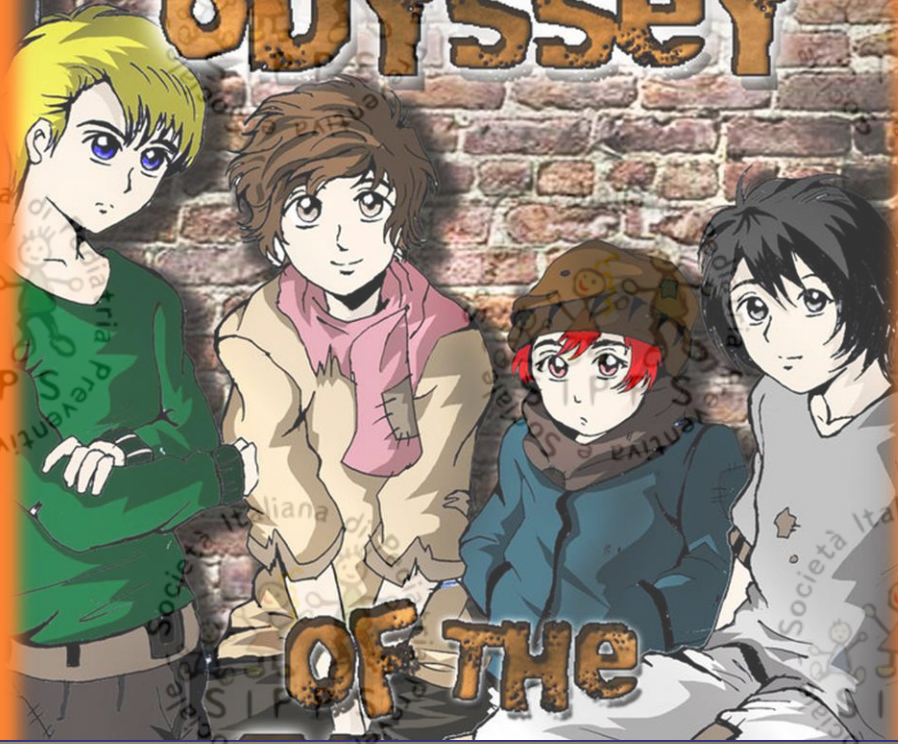
- vomito e diarrea entro 2-3 ore dall'assunzione dell'alimento
- anamnesi accurata: pallore e sopore associati ai sintomi GI
 - non sintomi respiratori né manifestazioni cutanee
- miglioramento dei sintomi se non assunzione dell'alimento
- pregressa eosinofilia, IgE tot normali, RAST negativi

FPIES da PLV e riso

inizia miscela di AA

si programma svezzamento in ambiente protetto

THE ODYSSEY



OF THE

FPIES

CHILDREN

Story and Art by: Yoshiro Hoshi





World Allergy Symposium Rome, April 28 – 29°, 2017



Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS