

Riconoscere le manifestazioni gastrointestinali delle reazioni avverse al cibo

Prof.Dr.Roberto Berni Canani, MD, PhD

Programma di Allergologia Pediatrica - Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Laboratorio di ImmunoNutrizione - Ceinge Biotechnologie Avanzate

European Laboratory for the Investigation of Food Induced Diseases (ELFID)

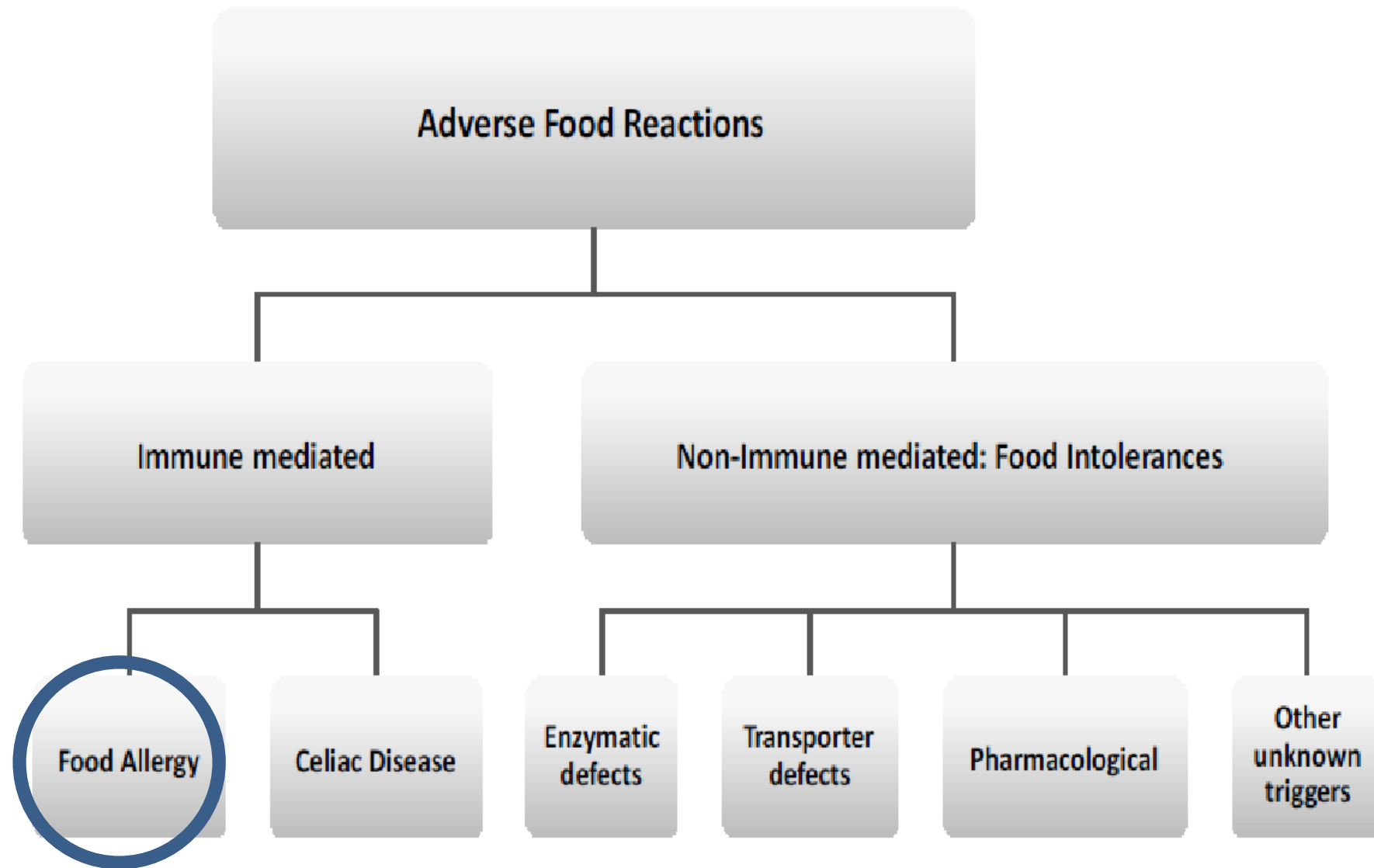
Task Force per Studi sul Microbioma

Università degli Studi di Napoli Federico II

berni@unina.it



CLASSIFICATION OF ADVERSE FOOD REACTIONS (AFR)



AA ad espressione GI

- Aumento di prevalenza e persistenza
- Nuove entità nosologiche
- Difficoltà nell'approccio diagnostico
- Frequenti errori e ritardi diagnostici

Food-induced allergic disorders in children

	IgE-mediated/acute onset	Non-IgE mediated/delayed onset	IgE and non-IgE mediated/delayed onset
Gastrointestinal tract	Oral allergy syndrome, Immediate GI hypersensitivity	FPE (enteropathy) FPIAP (proctocolitis) FPIES (enterocolitis) FPIMD (constipation, GORD, infant colic)	Eosinophilic esophagitis Eosinophilic gastroenteropathies
Respiratory tract	Rhinitis, conjunctivitis, asthma	Chronic pulmonary disease (Heiner syndrome)	—
Skin	Urticaria, angioedema	—	Atopic dermatitis
Systemic	Anaphylaxis	—	Food dependent, exercise-induced anaphylaxis

Manifestazioni gastrointestinali dell'AA

IgE mediate

- S.orale allergica
- Ipersensibilità immediata con sintomi GI

Non-IgE mediate

- FPE
- FPIAP
- FPIES
- FPIMD

Angioedema e prurito cavo orale

Nausea

Vomito

Disfagia

Malassorbimento

Dolore addominale

Diarrea

Stipsi

Miste (IgE e non-IgE mediate)

- Esofagite eosinofila
- Gastroenteropatie eosinofile

Manifestazioni gastrointestinali dell'AA



- FPIAP
- FPIMD
- FPE
- FPIES

- Ipersensibilità immediata con sintomi GI
 - S. orale allergica
 - Esofagite eosinofila
- Gastroenteropatie eosinofiliche

AA nel bambino

Ipersensibilità immediata con sintomi gastrointestinali

- Rischio allergico, storia di atopia
- Sintomi immediati: nausea, vomito, dolore addominale. Poi diarrea.
- Sintomi sistemici frequenti (Oral allergy syndrome)
- PLV, uovo, LTP, soia, pesce,....
- Meccanismo IgE-mediato
- Prick e RAST positivi



AA del neonato/lattante

Proctocolite Allergica Indotta da Proteine della Dieta FPIAP

- Età media 2 mm (<6m)
- Sangue macroscopico nelle feci con muco
- Assenza sintomi sistemici
- PLV/soia/LM
- Meccanismo non-IgE mediato
- SPT e RAST -/APT +
- Anemia, piastrinosi ($>450 \times 10^9/L$)





AA del neonato/lattante
Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis
FPIAP





Enteropatia indotta dalle proteine della dieta: FPE

- Età di esordio in genere <12 m
- Inappetenza, vomito/rigurgito intermittente, alterazioni dell'alvo, scarsa crescita, distensione addominale, anemia, ipoalbuminemia
- Risoluzione entro 1-2 aa

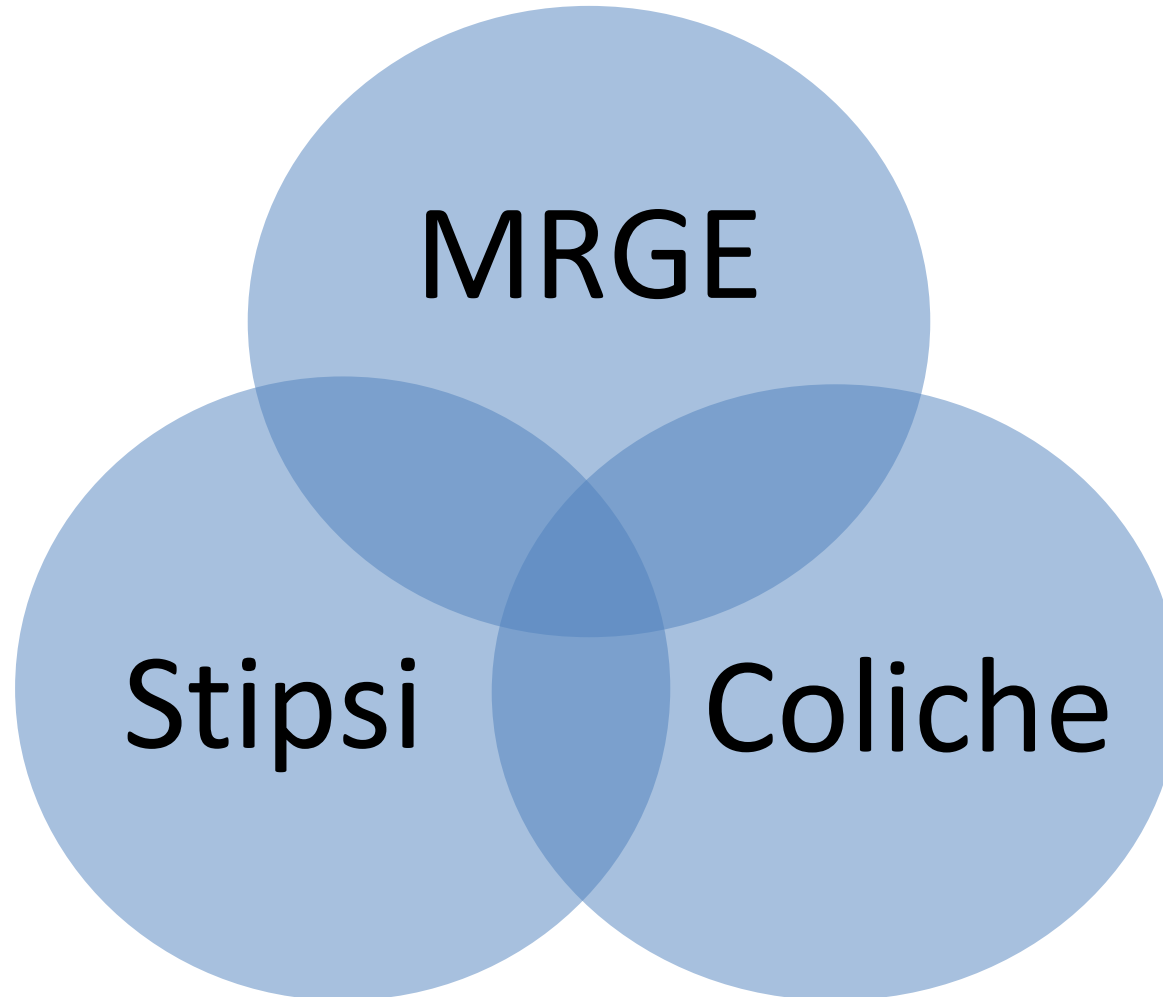


Enteropatia indotta dalle proteine della dieta: FPE



Atrofia villi, iperplasia cripte, infiltrato infiammatorio linfocitario con eosinofili, $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$

Disordini della Motilità GI indotti da Proteine della Dieta: FPIMD

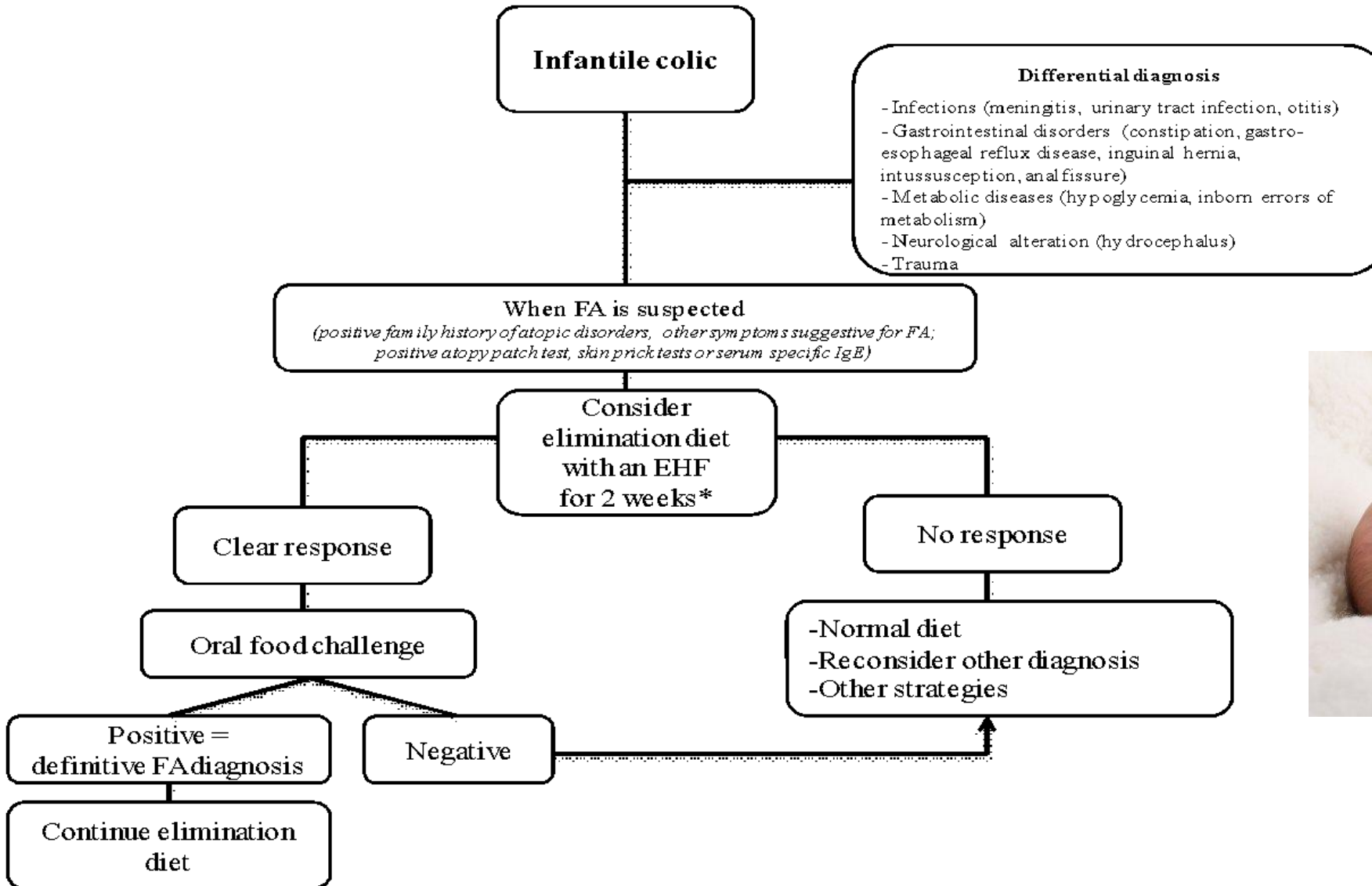


Quando sospettare FPIMD

- **Anamnesi:**
 - Rischio allergico familiare
 - Sintomi di MRGE e/o stipsi e/o coliche insorti dopo l'assunzione di un particolare alimento
 - Durata dei sintomi da almeno 4-8 settimane
- **Presenza di altri segni di atopia (dermatite atopica)**
- **Assenza/scarsa risposta ai trattamenti standard**
- **Miglioramento significativo dopo 2-4 settimane di dieta di eliminazione**

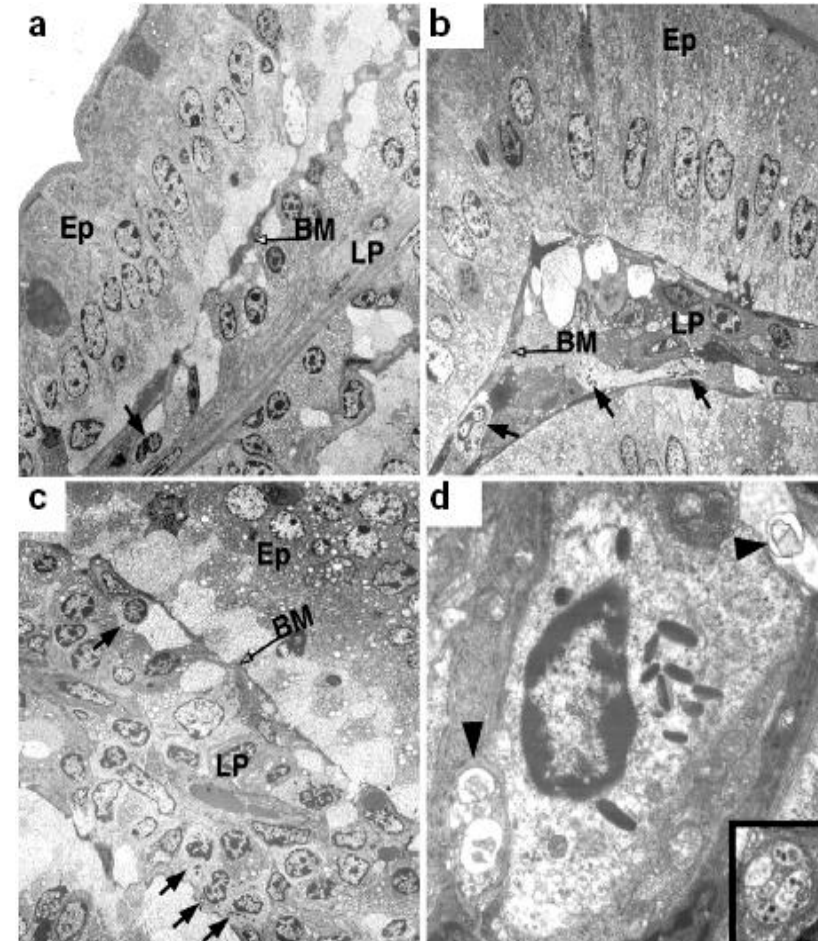
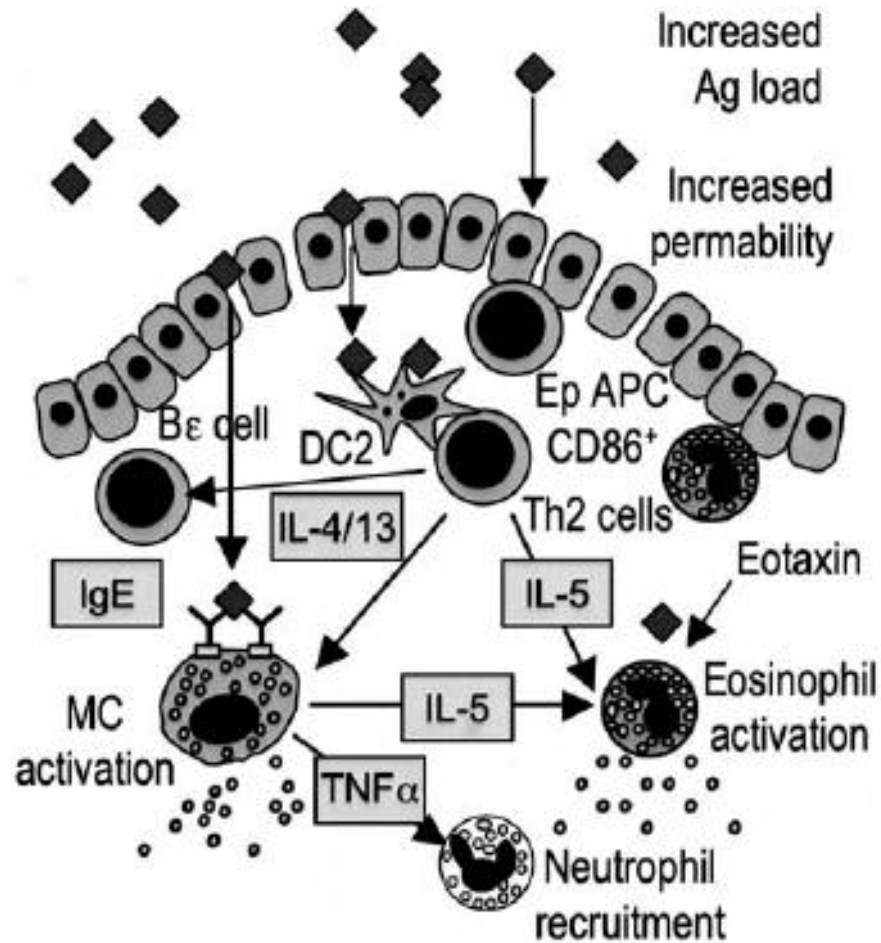
Food Protein Induced Motility Disorders

FPIMD (FA-induced IC)



Food Protein Induced Motility Disorders

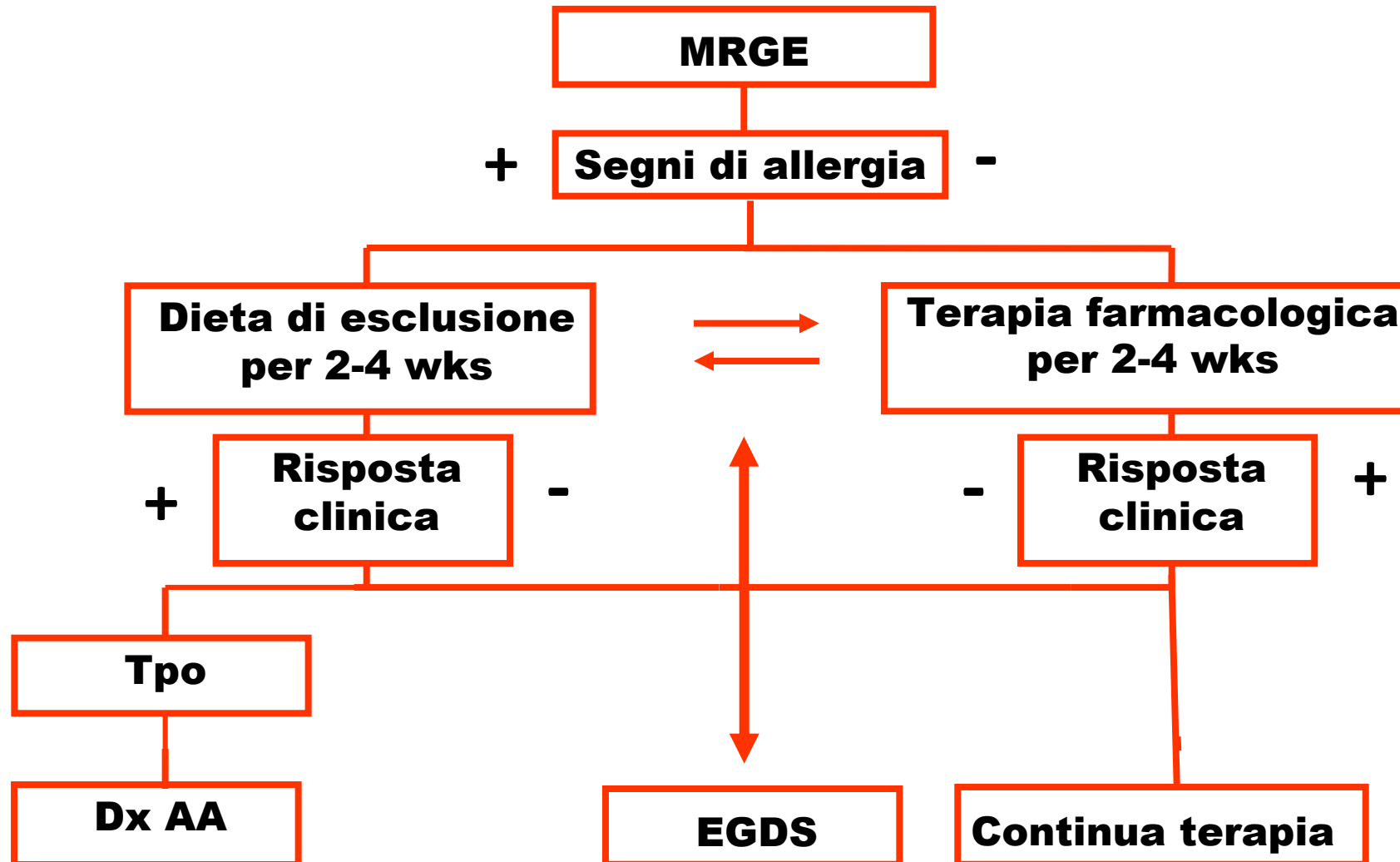
FPIMD (FA-induced GORD)



Basal cell hyperplasia, papillary elongation, intraepithelial or lamina propria inflammatory cell infiltration

Food Protein Induced Motility Disorders

FPIMD (FA-induced GORD)



Dopo 1.8 ore (DS 1.2 ore)



Dopo 4-6 ore



Diagnosi differenziale nel bambino con sospetta AA e sintomatologia GI

- Infezioni
- Disordini funzionali GI
- M.celiaca
- Deficit congeniti digestione o assorbimento carboidrati
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Difetti anatomici (stenosi pilorica, duplicazione intestinale, malrotazione)
- Disordini genetico-metabolici
- Effetti indesiderati di farmaci
- Neoplasie (TCI)
- S.di Munchausen/ S.di Munchausen per procura

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): *conoscerla per riconoscerla*

- Disordine non-IgE-mediato
- Età di esordio in genere <12 m
- Le cause più comuni sono: latte vaccino, soia, **riso**
- Altre cause: frumento, frutta, carne, pesce, patate, legumi, probiotici.
- La diagnosi è clinica
- Il TPO diagnostico è superfluo nei casi tipici
- Il TPO per saggiare l'acquisizione della tolleranza va effettuato in ambiente ospedaliero e con accesso vascolare dpo 12-18 mm

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): *conoscerla per riconoscerla*

Manifestazioni cliniche

- Vomito incoercibile dopo circa 1-4 h dall'ingestione dell'alimento
- Possibile diarrea dopo circa 5-10 ore dall'ingestione dell'alimento
- Pallore
- Letargia
- Possibile progressione verso acidosi metabolica, ipotensione e shock (20%)
- Ipotermia $<36^{\circ}\text{C}$ (24%)
- Sangue occulto nelle feci e/o rettorragia
- Distensione addominale ed ileo (casi estremi, tipicamente neonati e lattanti <3 mesi di vita)

Alterazioni laboratoristiche

- Anemia, Ipoalbuminemia, Neutrofilia ($>3500/\text{ml}$, picco a 6 h), no eosinofilia
- Aumento eosinofili e leucociti nelle feci
- Trombocitosi $>500 \times 10^9 /\text{l}$

Criteri diagnostici per FPIES

FPIES acuta	
Criterio Maggiore	Criteri Minori
Vomito ripetuto dopo 1-4 ore dell'ingestione dell'alimento sospetto e assenza dei segni classici cutanei e respiratori di allergia IgE-mediate	1. ≥2 episodi di vomito ripetuto dopo aver assunto lo stesso alimento sospetto 2. Episodi ripetuti di vomito dopo 1-4 ore dall'assunzione di cibi differenti 3. Letargia 4. Marcato pallore 5. Necessità di accesso in Pronto Soccorso 6. Necessità di reidratazione ev 7. Diarrea nelle 24 ore successive all'assunzione dell'alimento (5-10 ore) 8. Ipotensione 9. Ipotermia

Test di Provocazione Orale (TPO) per FPIES

Quando

- Il TPO diagnostico è superfluo nei casi tipici (singolo alimento)
- Il TPO per valutare acquisizione tolleranza immunologica in ambiente ospedaliero con accesso vascolare dopo 12-18 mesi dalla dx

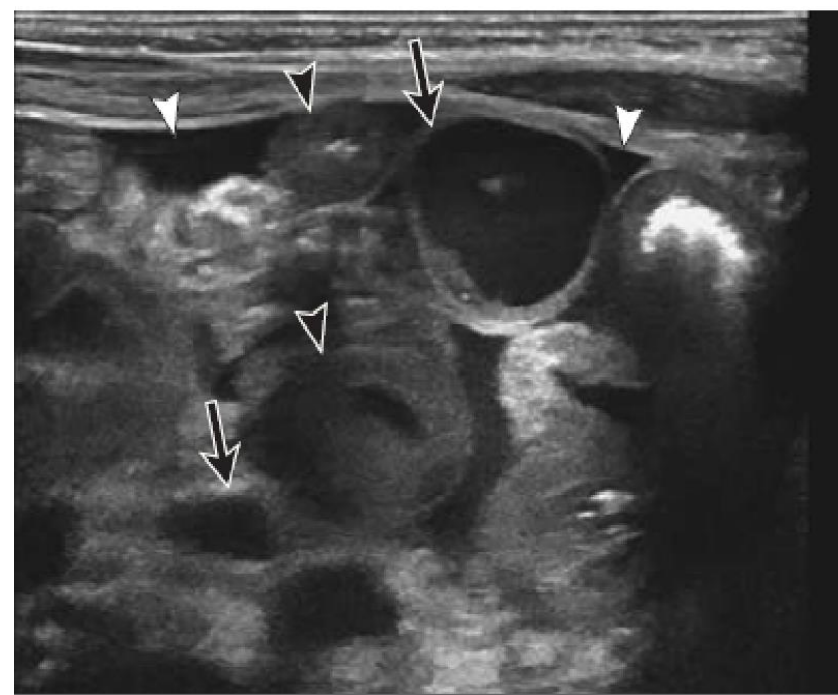
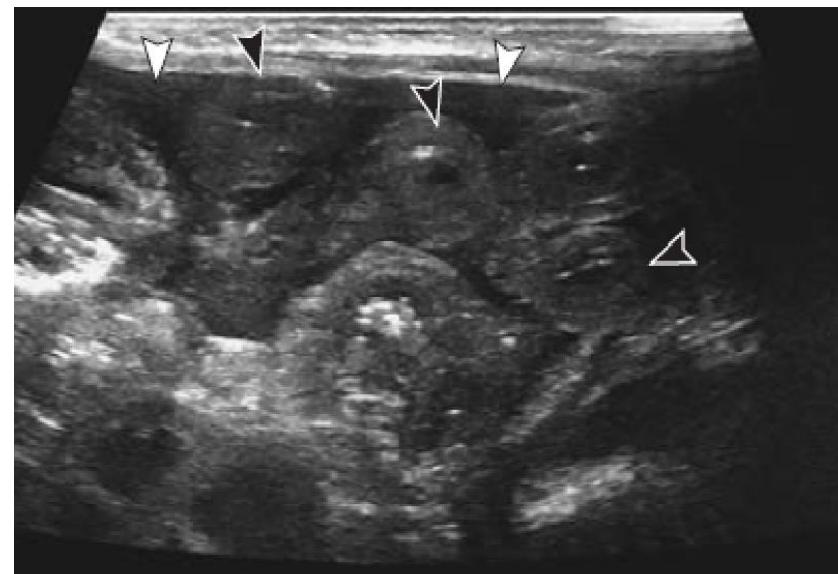
Interpretazione del TPO nella FPIES

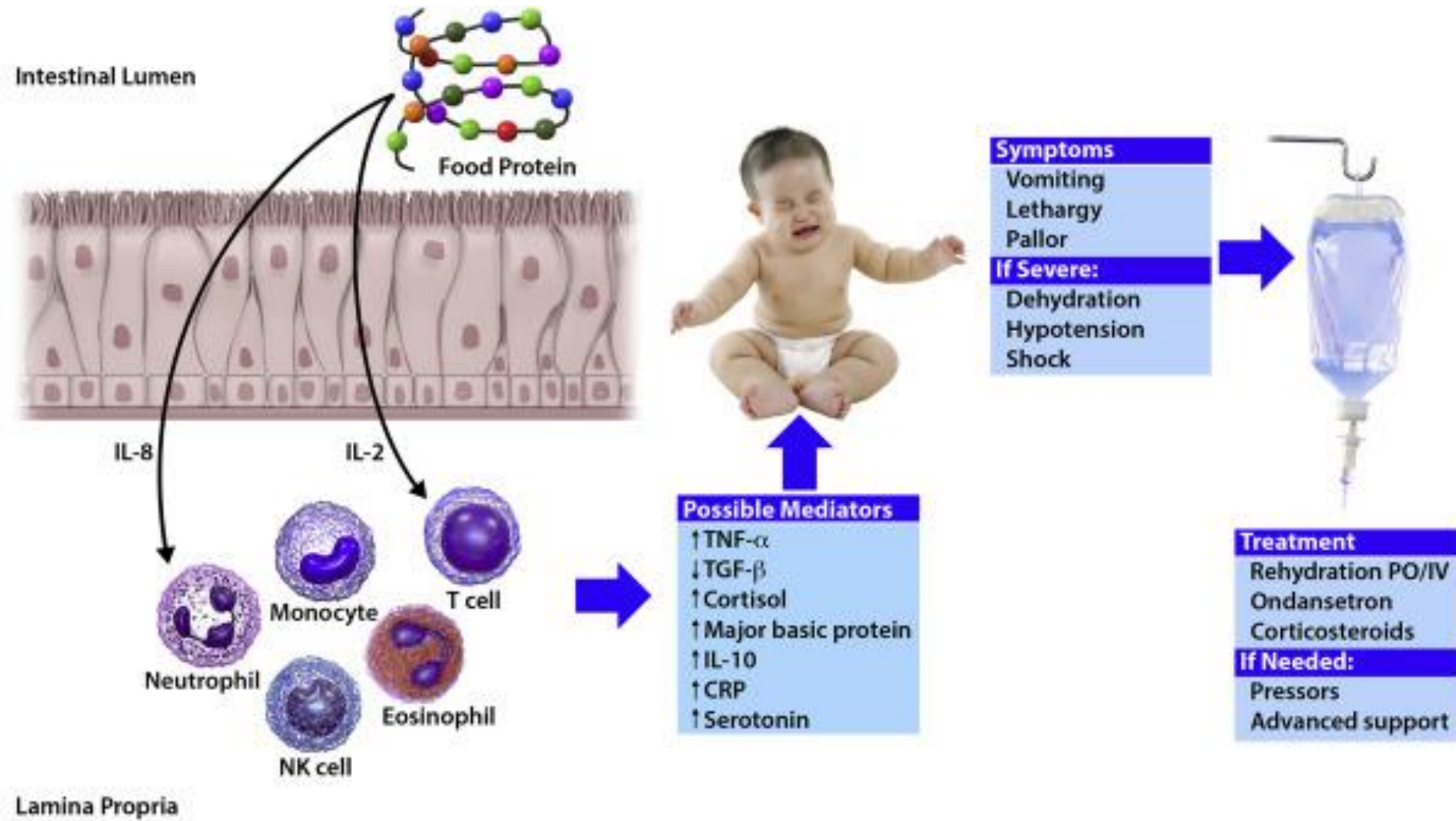
Criteri diagnostici per l'interpretazione del TPO in pazienti con diagnosi sospetta o certa di FPIES	
Criterio Maggiore	Criteri Minori
Vomito entro 1-4 ore dall'ingestione del cibo sospetto e assenza dei classici sintomi cutanei e/o respiratori delle allergie IgE mediate	1. Letargia 2. Pallore 3. Diarrea entro 5-10 ore dall'ingestione dell'alimento 4. Ipotensione 5. Ipotermia 6. Neutrofilia (+1500 rispetto ai valori basali)
TPO positivo in presenza del criterio maggiore + ≥ 2 criteri minori	

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): *conoscerla per riconoscerla*

1. La ripetuta esposizione ad un particolare alimento determina vomito incoercibile, con o senza diarrea, seguiti da pallore e letargia entro 2-4 ore dall'ingestione senza altre cause identificabili.
2. Assenza di sintomi tipici di risposta IgE.
3. Completa risoluzione dei sintomi all'eliminazione dell'alimento dalla dieta e ricomparsa alla sua riesposizione.

1. FPIES ACUTA (FORMA TIPICA)
2. FPIES CRONICA (<4 m, PLV, soia)
3. FPIES ATIPICA (FORMA IgE-MEDIATA)

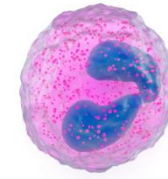
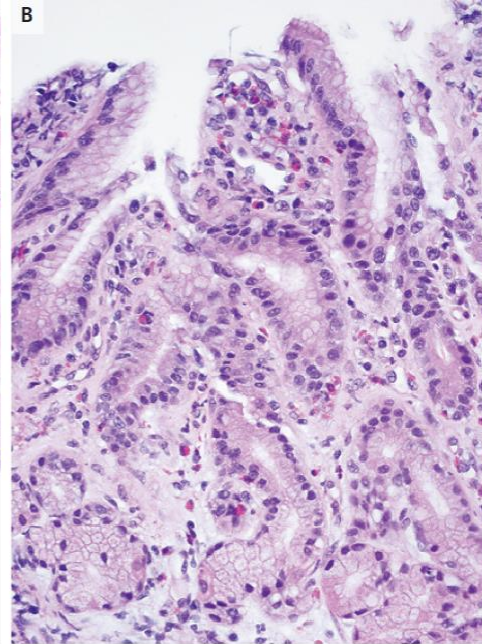
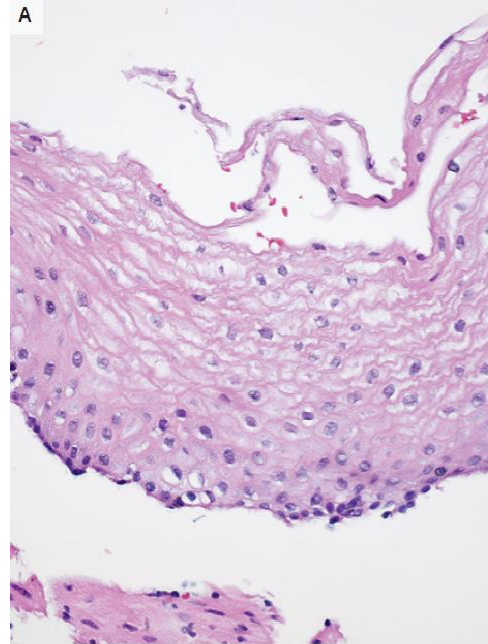




Normal eosinophils count throughout the GI tract



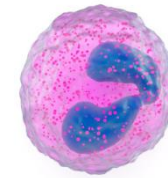
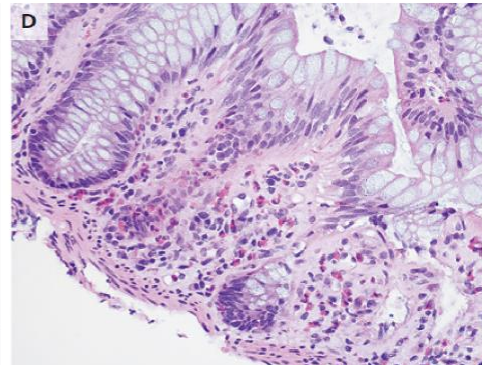
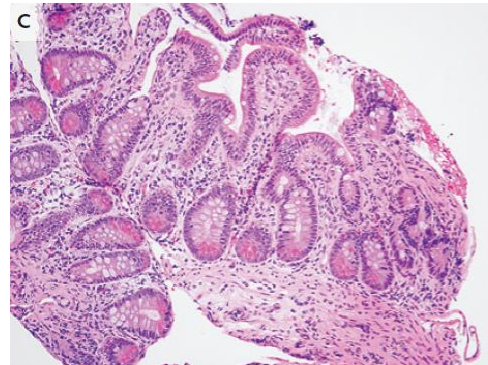
0



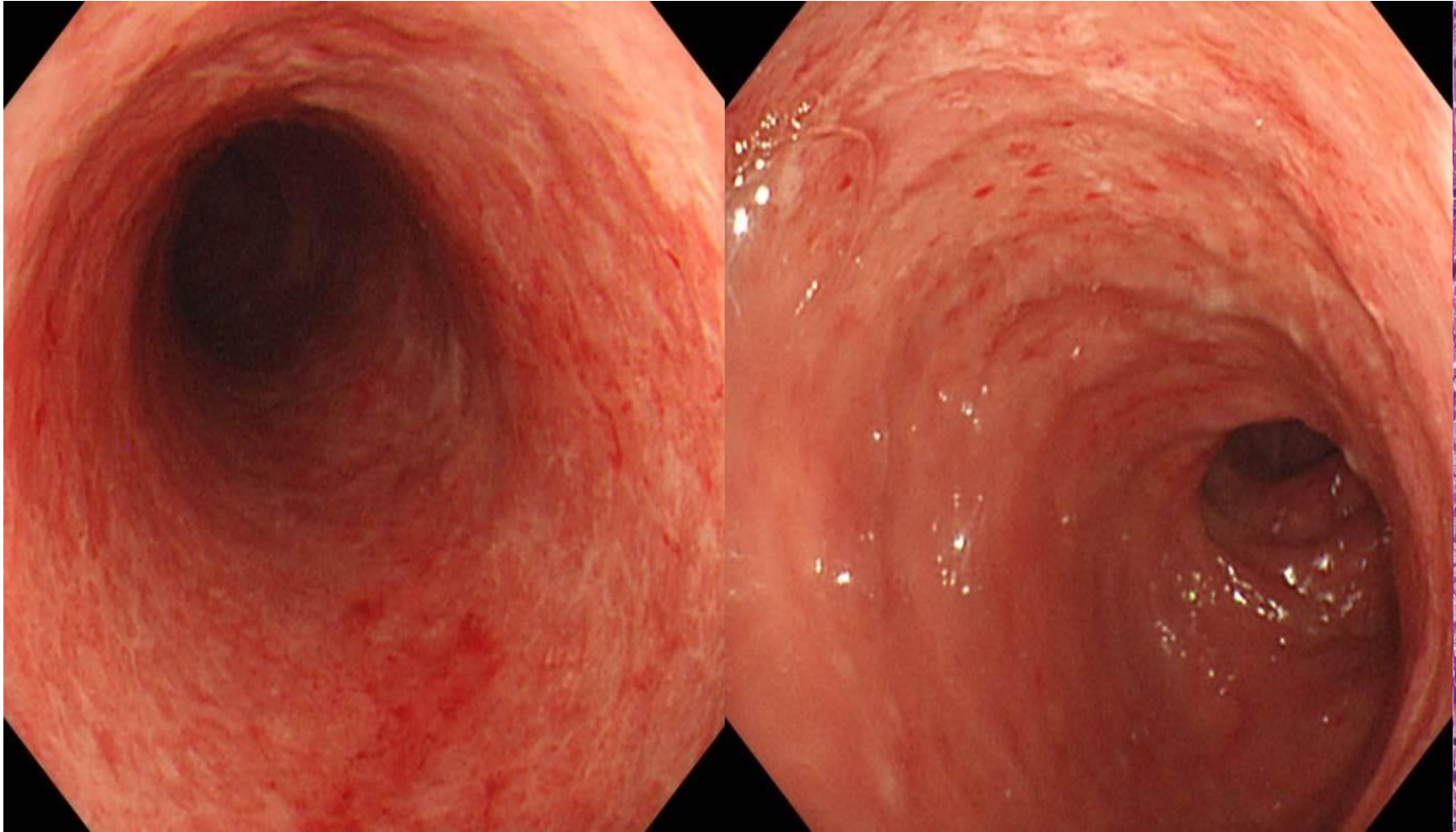
$\leq 2-30$



$\leq 2-20$



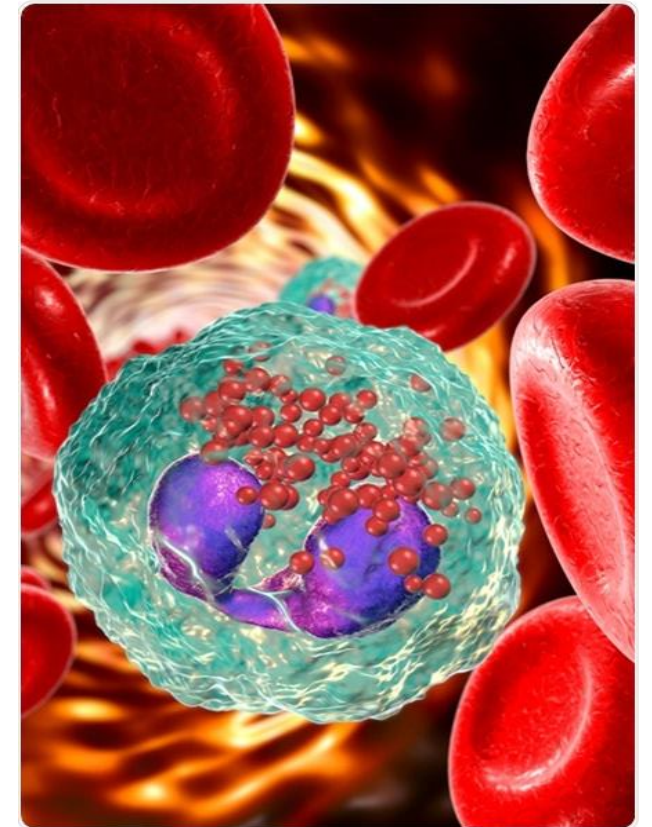
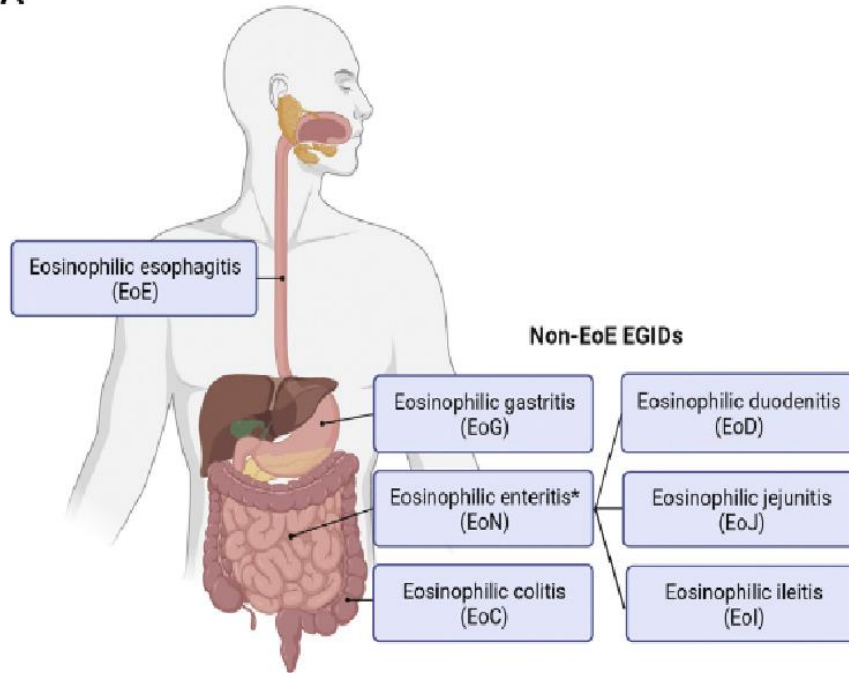
$\leq 10-50$



Eosinophilic-Gastrointestinal Disorders (EGIDs)

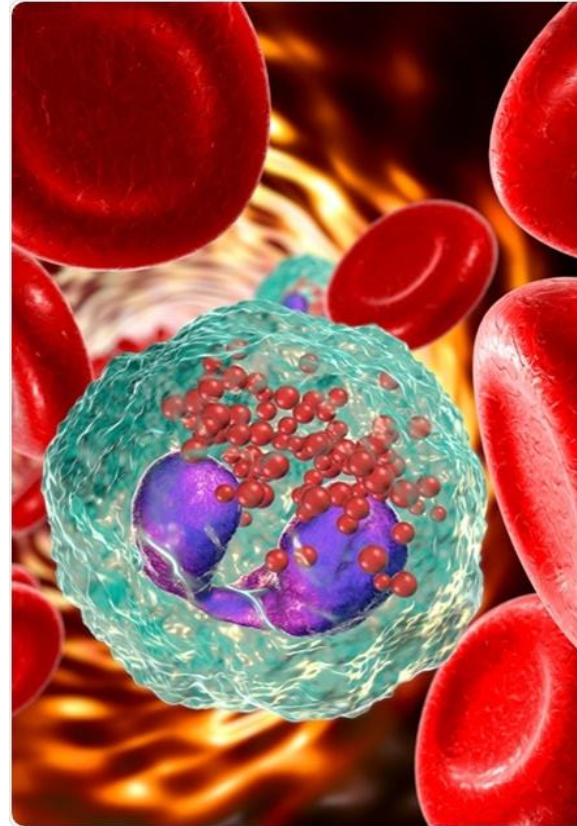
Eosinophilic Gastrointestinal Diseases (EGIDs)

A



Eosinophilic-Gastrointestinal Disorders (EGIDs)

- **Increased prevalence** (EoE incidence 15/100 000 before 2007 and 63/100 000 since 2017, overall incident rate of 3.7/100 000/year (95% CI 1.7 to 6.5), higher in adults than in children)
- **Peaks 30-50 yrs**
- **Male:female ratio 2:1**
- **Familial involvement 20%** 58% concordance in monozygotic twins
- **Atopy 75%**
- **Food oral immunotherapy (OIT) 1-6.9%**

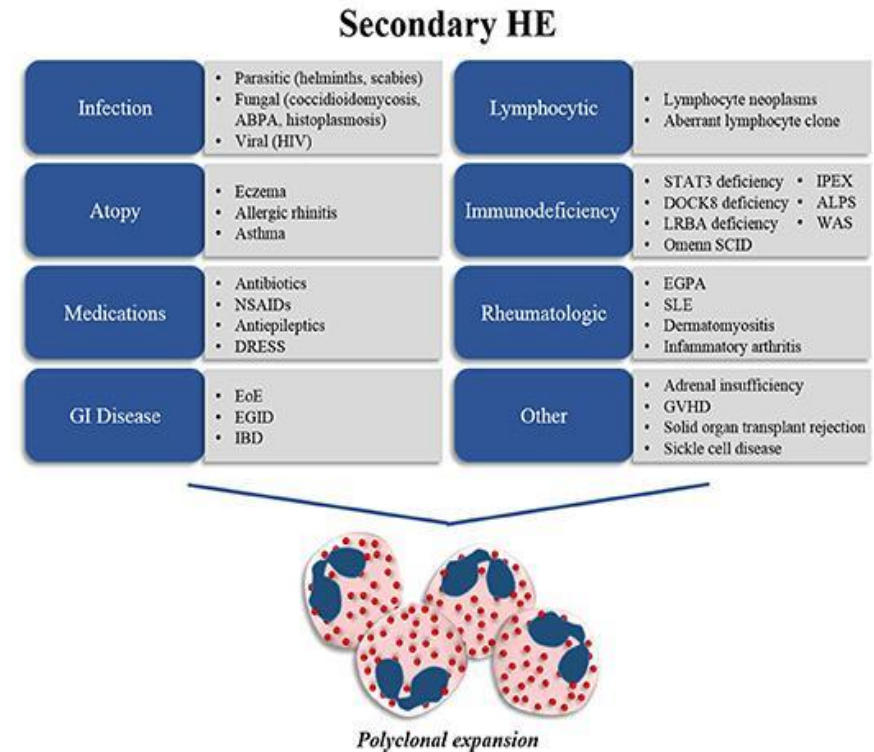
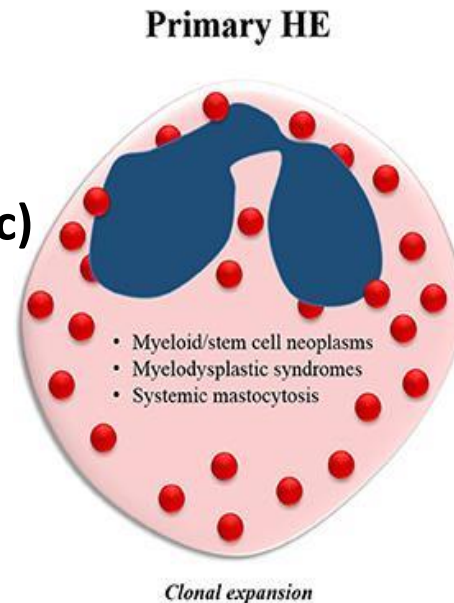


Secondary Eosinophilic-Associated Disorders

Non-eosinophilic disorders

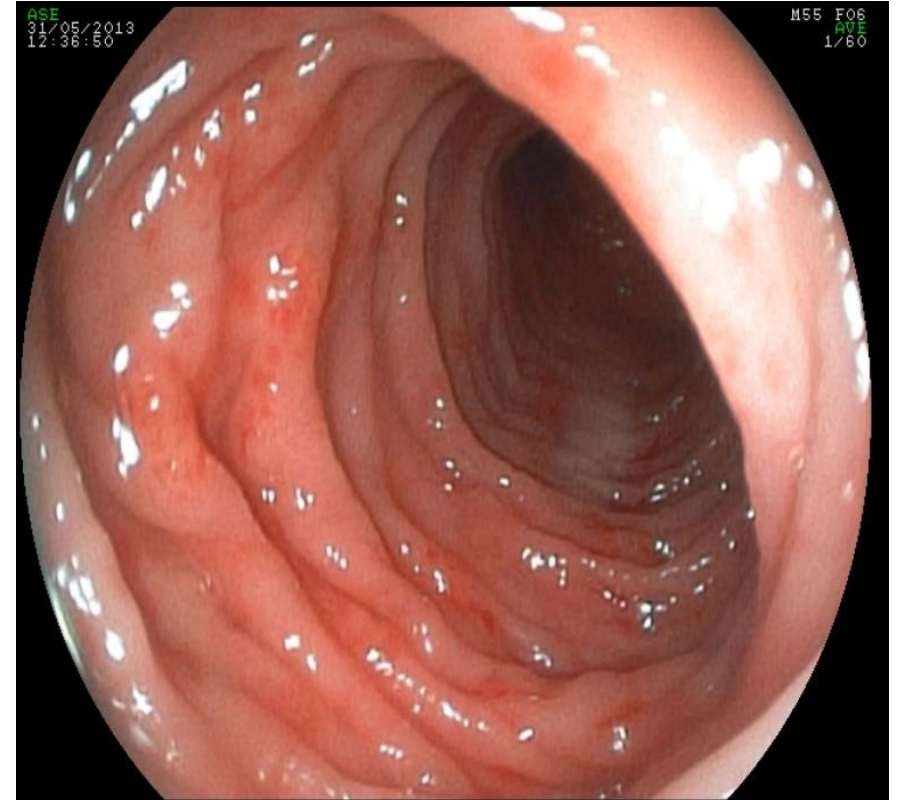
- Infectious diseases
- Drugs (NSAIDs, rifampicin, carbamazepine, clozapine, tacrolimus, etc)
- IBD
- Connective tissue disorders
- Vasculitides
- Neoplasia

Hypereosinophilic syndrome (HES)

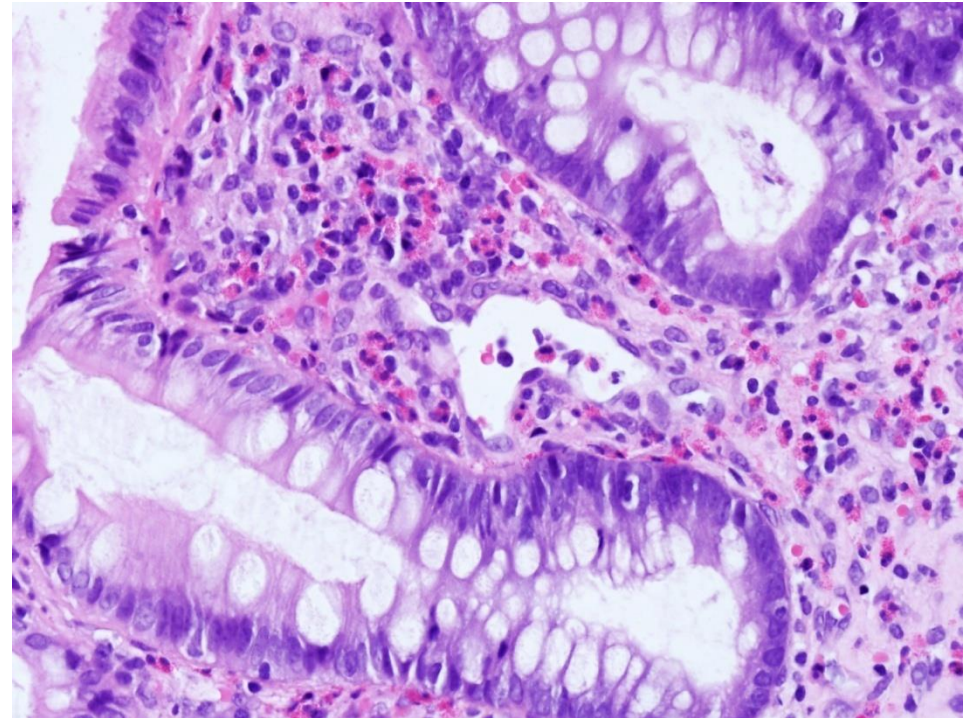
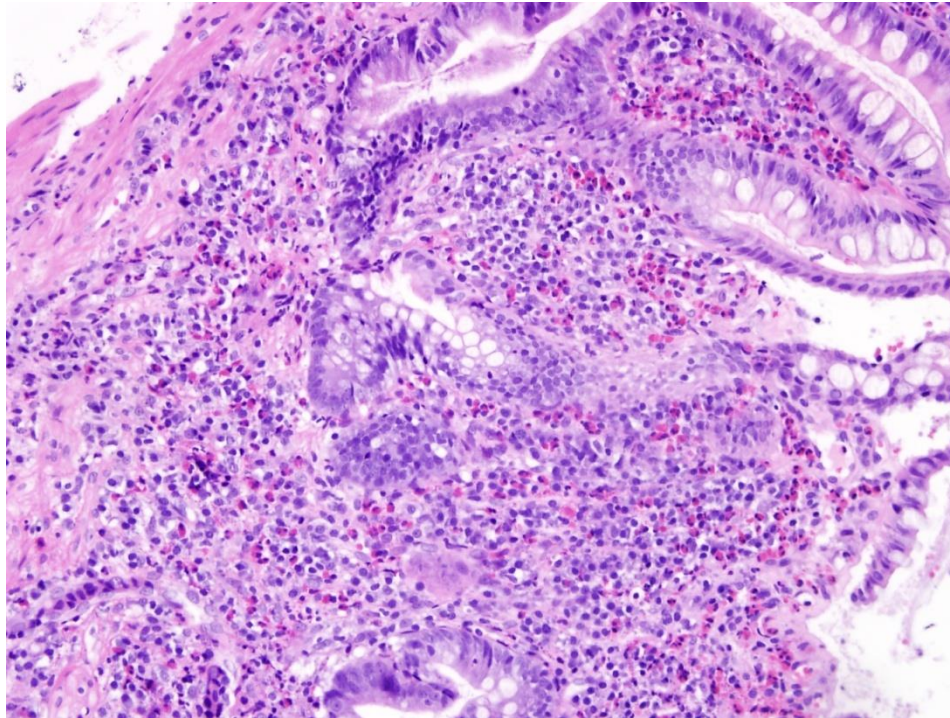


Eosinophilic Colitis

- Diarrhea, hematochezia, abdominal pain, urgency, tenesmus, constipation, failure to thrive, weight loss
- Anemia
- Normal (50%) to granular/to ulcerative



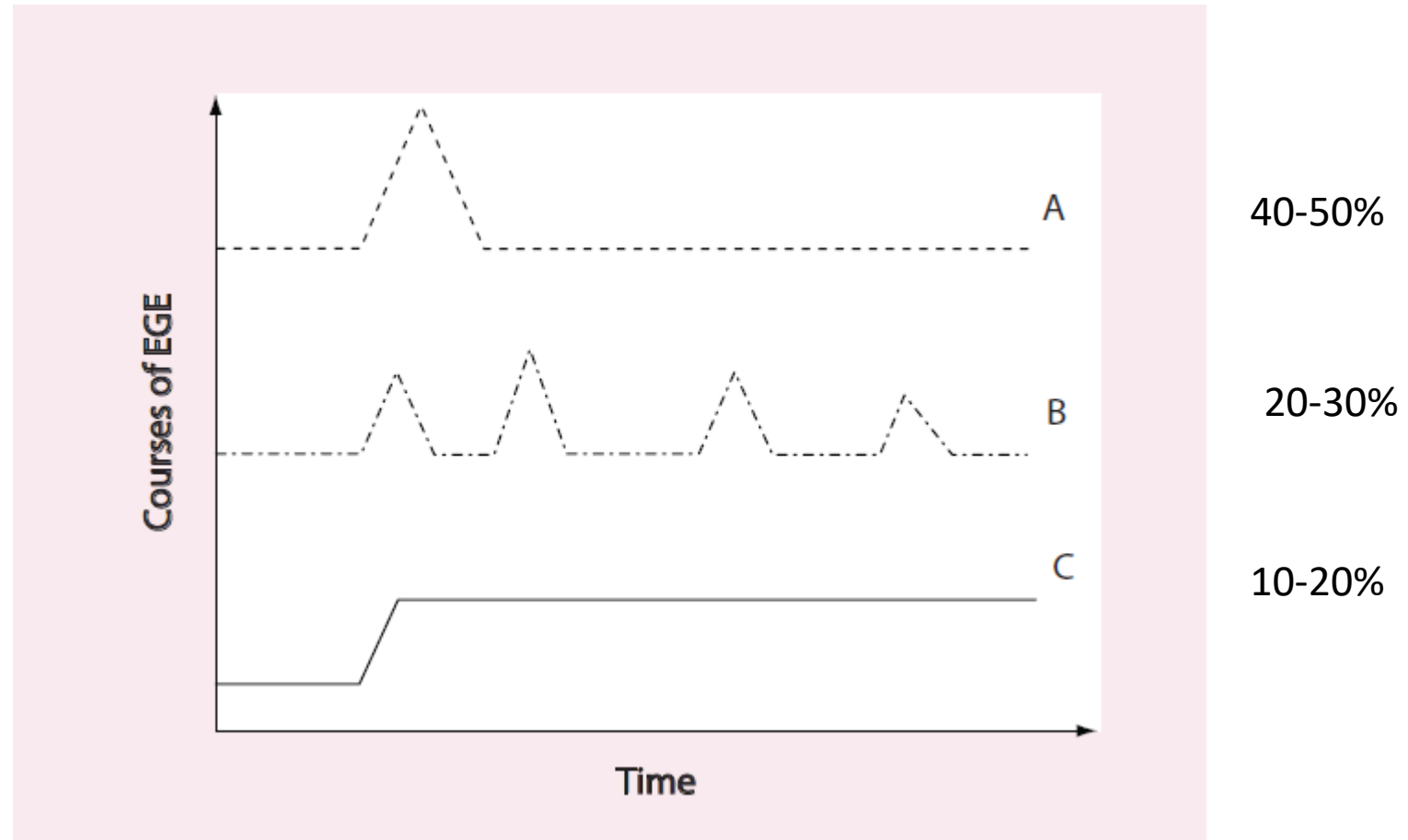
Eosinophilic Colitis



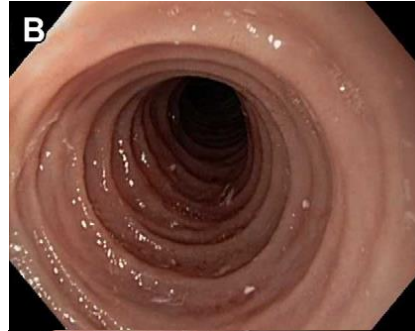
Best Tips for EGDs Diagnosis

- ➡ Effettuare **biopsie multiple** del tratto esofageo e GI (**almeno 4-5/segmento**) è fondamentale per un corretto approccio diagnostico. Gli eosinofili si distribuiscono in maniera focale ed il quadro istologico può talvolta risultare falsamente negativo
- ➡ **Contare bene gli eosinofili:**
 - **stomaco** ($\geq 30/\text{HPF}$ in ≥ 5 HPF)
 - **piccolo intestino** (digiuno: $\geq 52/\text{HPF}$; ileo: $\geq 56/\text{HPF}$)
 - **colon** ($\geq 65/\text{HPF}$. cieco e colon ascendente: $2 \times 50/\text{HPF}$ o $\geq 100/\text{HPF}$; colon trasverso e discendente: $2 \times 42/\text{HPF}$ o $\geq 84/\text{HPF}$; retto-sigma: $2 \times 32/\text{HPF}$ o $\geq 64/\text{HPF}$)
- ➡ **Attenta diagnosi differenziale con altre cause di eosinofilia** intestinale (infezioni, celiachia, m. di Crohn, disordini del connettivo, graft versus host disease, ipersensibilità a farmaci, tumori del compartimento ematico, s.IPEX e sindromi ipereosinofile)

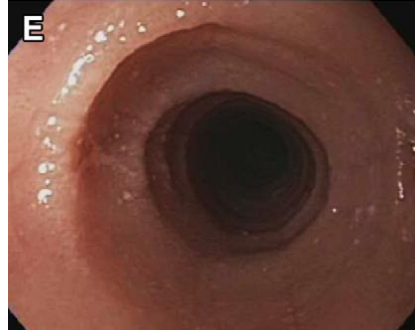
Types of evolution of EGIDs



Esophageal rings



Narrow-caliber esophagus



Linear furrows esophagus



White plaque or exudates



Adolescents and Adults

Chest pain, dysphagia
for solids, food
impaction



Nausea, vomiting,
abdominal pain, sialorrhea,
delayed growth, sleep
difficulties



Food aversion, failure to
thrive, regurgitation,
vomiting



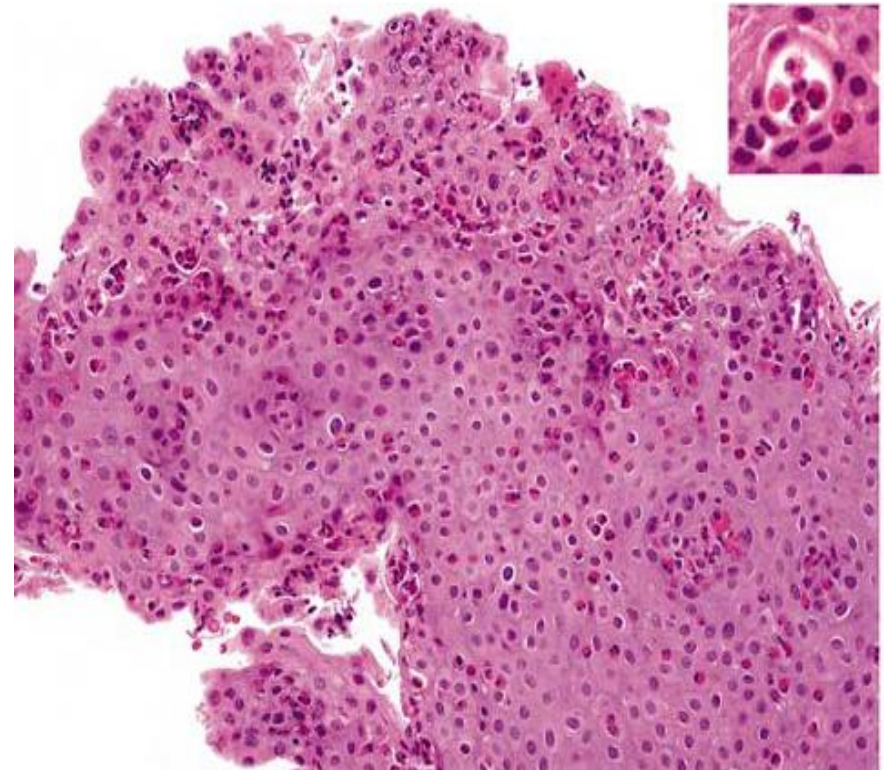
Young children

Eosinophilic Esophagitis (EoE)

Chronic, immune-mediated or antigen-driven disease
characterized by pathologic eosinophilic inflammation of the
esophagus

Diagnostic criteria:

- presence of symptoms including but not limited to dysphagia and food impaction in adults and feeding intolerance and GERD symptoms in children
- eosinophil predominant inflammation of ≥ 1 esophageal biopsy specimens (2-4 biopsies from different sites) with eosinophil-predominant inflammation $\geq 15/\text{hpf}$ (or $\geq 15/0.3 \text{ mm}^2$ or $>60/\text{mm}^2$) in the absence of other causes of esophageal eosinophilia



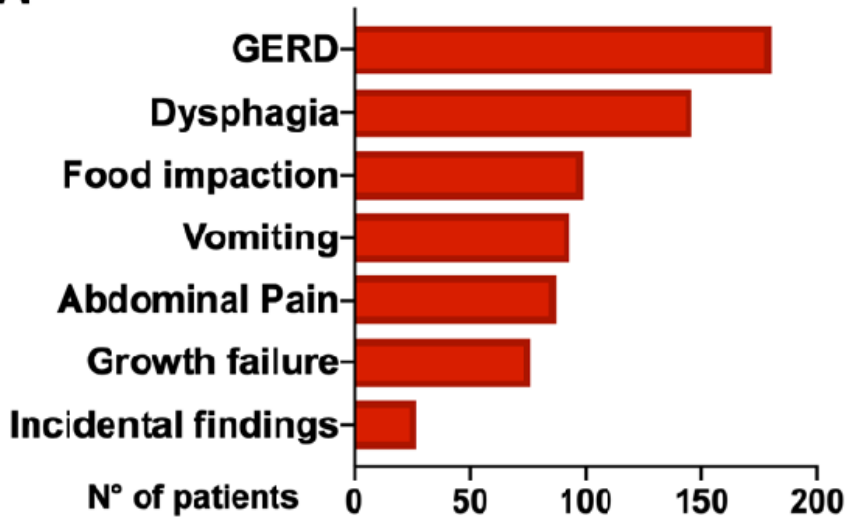
Histological features of EoE



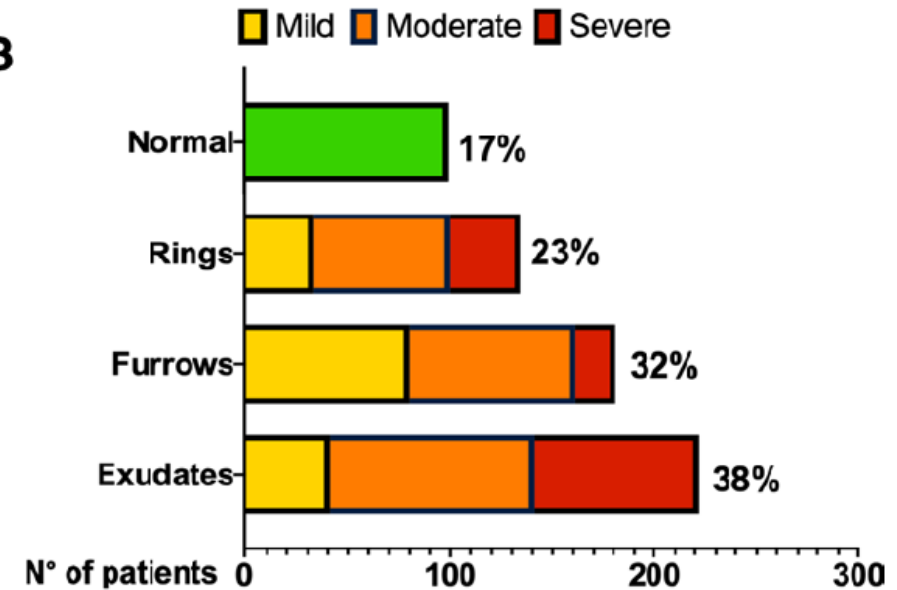
basal cell hyperplasia, edema (spongiosis), eosinophil microabscesses,
eosinophil layering, eosinophil degranulation and subepithelial sclerosis

The Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry of ESPGHAN

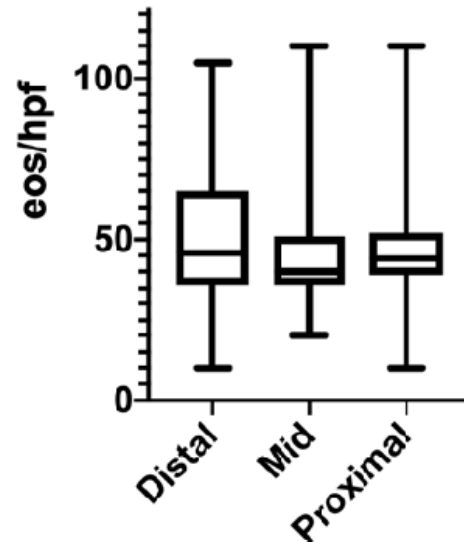
A



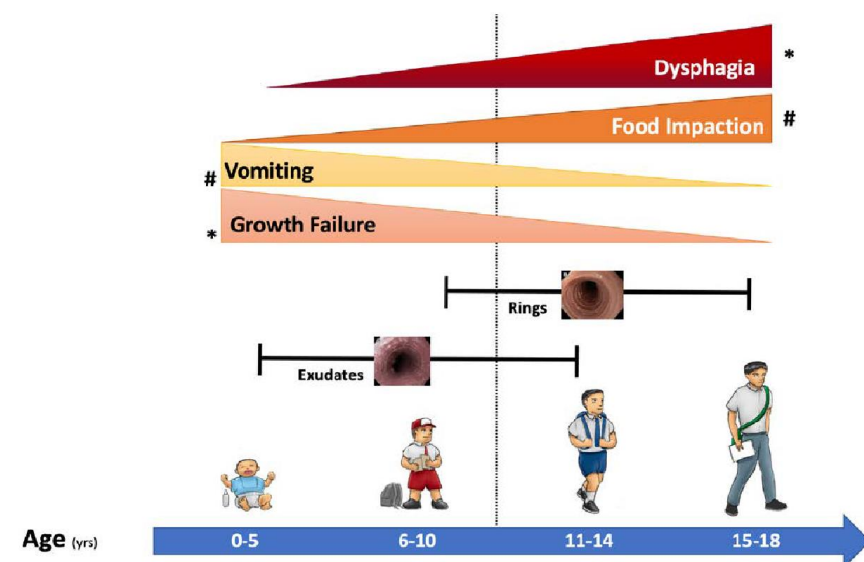
B

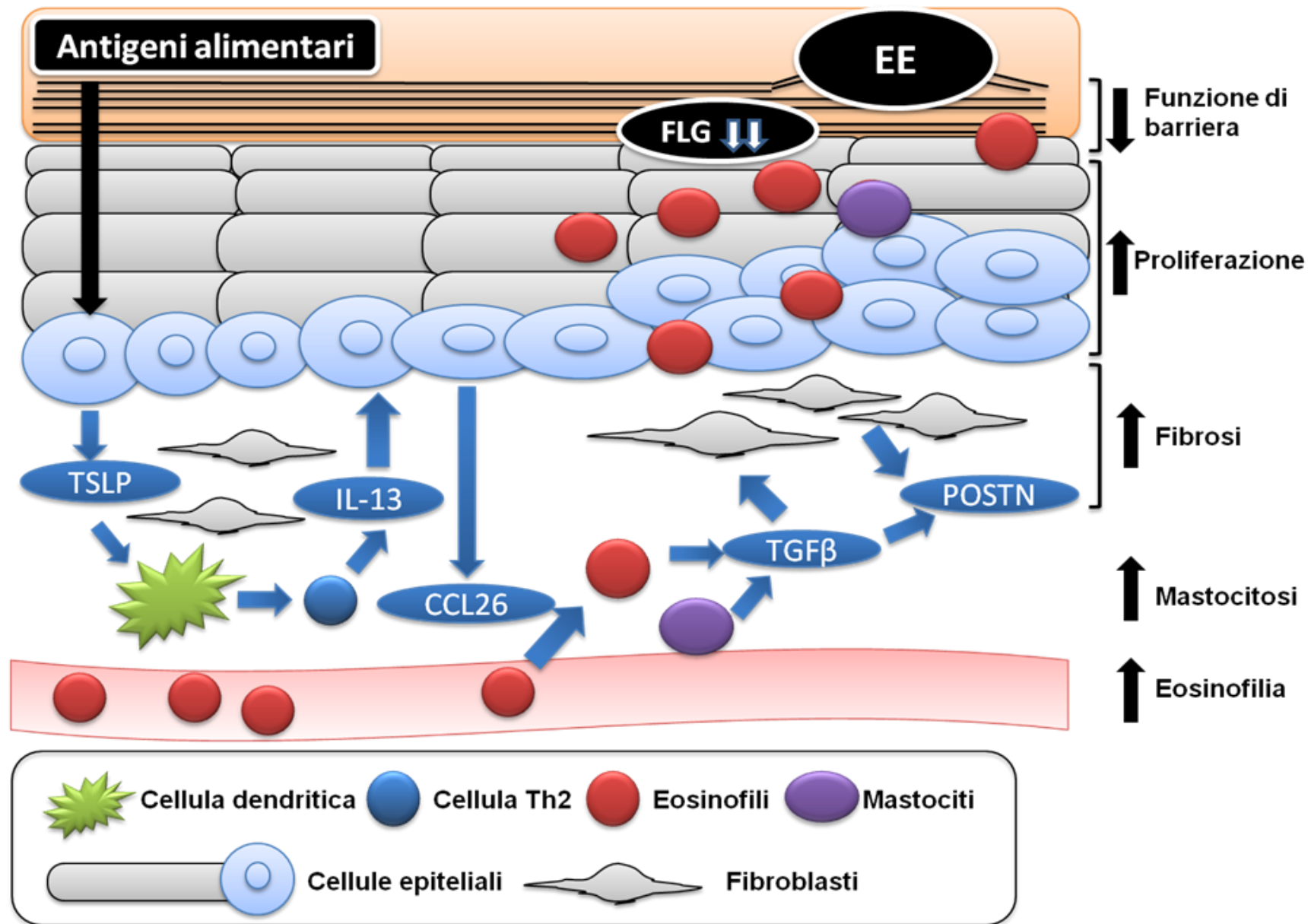


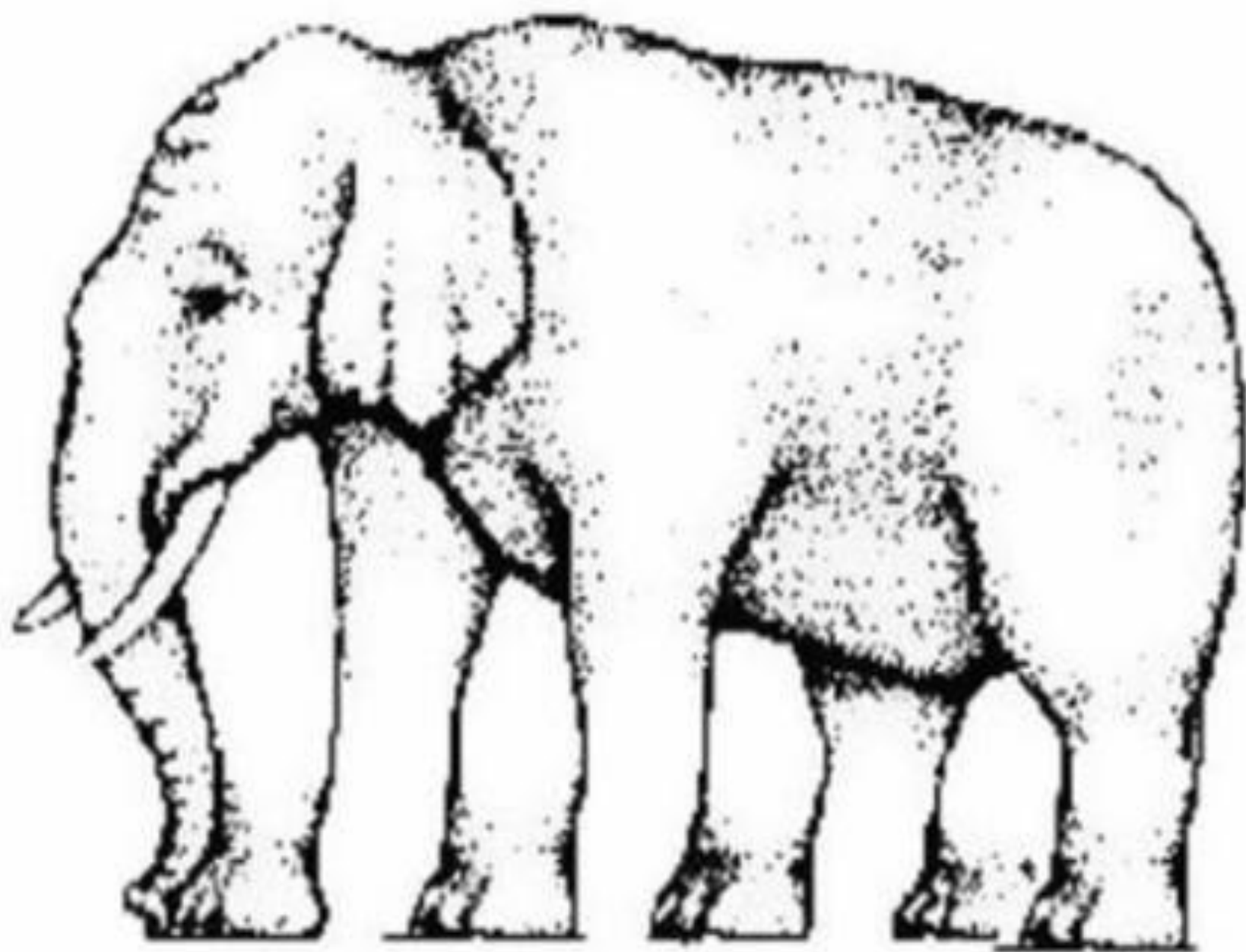
C



D







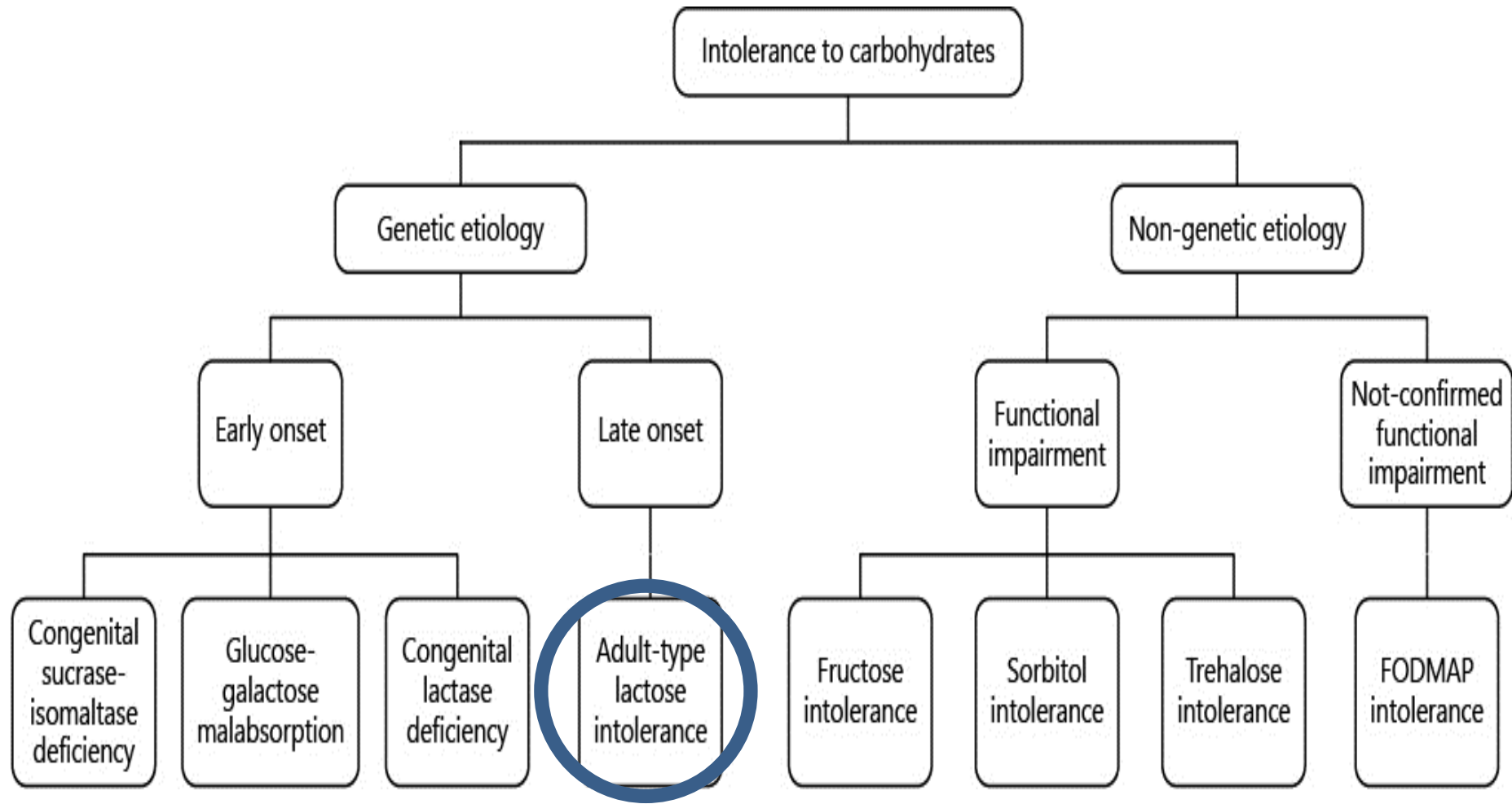
FA in children

The 8 pillars for a correct diagnostic approach

- I. Sintomatologia clinica compatibile**
- II. Esclusione difetti anatomici, pat. metaboliche, infettive, infiammatorie,**
- III. Chiara relazione temporale con assunzione di un particolare cibo**
- IV. Segni di atopia (DA, asma, eosinofilia, iperIgE, SPT +, APT +)**
- V. Scarsa risposta clinica al trattamento convenzionale per infezioni, MRGE, stipsi,**
- VI. Risultato test strumentali, istologici**
- VII. Chiara risposta clinica alla dieta di eliminazione**
- VIII. Test di provocazione orale positivo**



CLASSIFICATION OF CARBOHYDRATE INTOLERANCES



INTOLLERANZA AL LATTOSIO

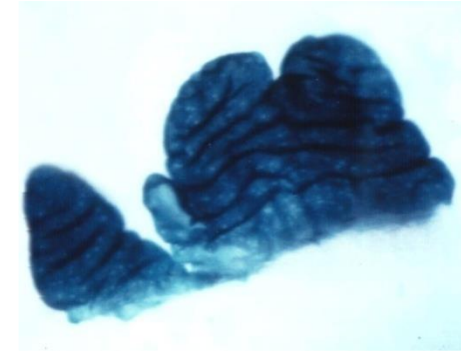
- Insieme dei sintomi che possono presentarsi per l'incapacità di digerire il **lattosio** causata da una carenza di **lattasi**
- Non tutte le persone che hanno carenza di lattasi sviluppano sintomi clinicamente rilevanti, quelli che li sviluppano sono definiti “**intolleranti al lattosio**”

Lactose content in common dairy foods

Food	Lactose, g/100 g of food
Skimmed cow's milk	4.7
Low-fat cow's milk	4.6
Whole cow's milk	4.5
Buttermilk	4.1
Lactose-free milk	0.5
Whole powdered milk	35.1
Skimmed powdered milk	50.5
Goat's milk	4.2
Buffalo milk	4.9
Yogurt	3.2
Butter	4.0
Cottage cheese	2.6
Mozzarella cheese	1.5–2.0
Goat cheese	1.5–2.0
Ricotta cheese	4.0
Parmigiano Reggiano cheese	0–0.9
Cream cheese	6.0
Taleggio cheese	0
Fontina cheese	0
Provolone cheese	0
Gorgonzola cheese	0

LATTASI

- **Persistenza (30% popolazione)**
- **Deficit congenito (AR, rarissimo)**
- **Deficit primitivo/ ipolattasia di tipo adulto**
- **Deficit secondario a danno intestinale**
 - Infezioni, SIBO
 - Allergie alimentari
 - M.celiaca
 - MICI



LATTASI

- **Persistenza**

A-22018
T-13910
T/T-13910
C/T-13910

)

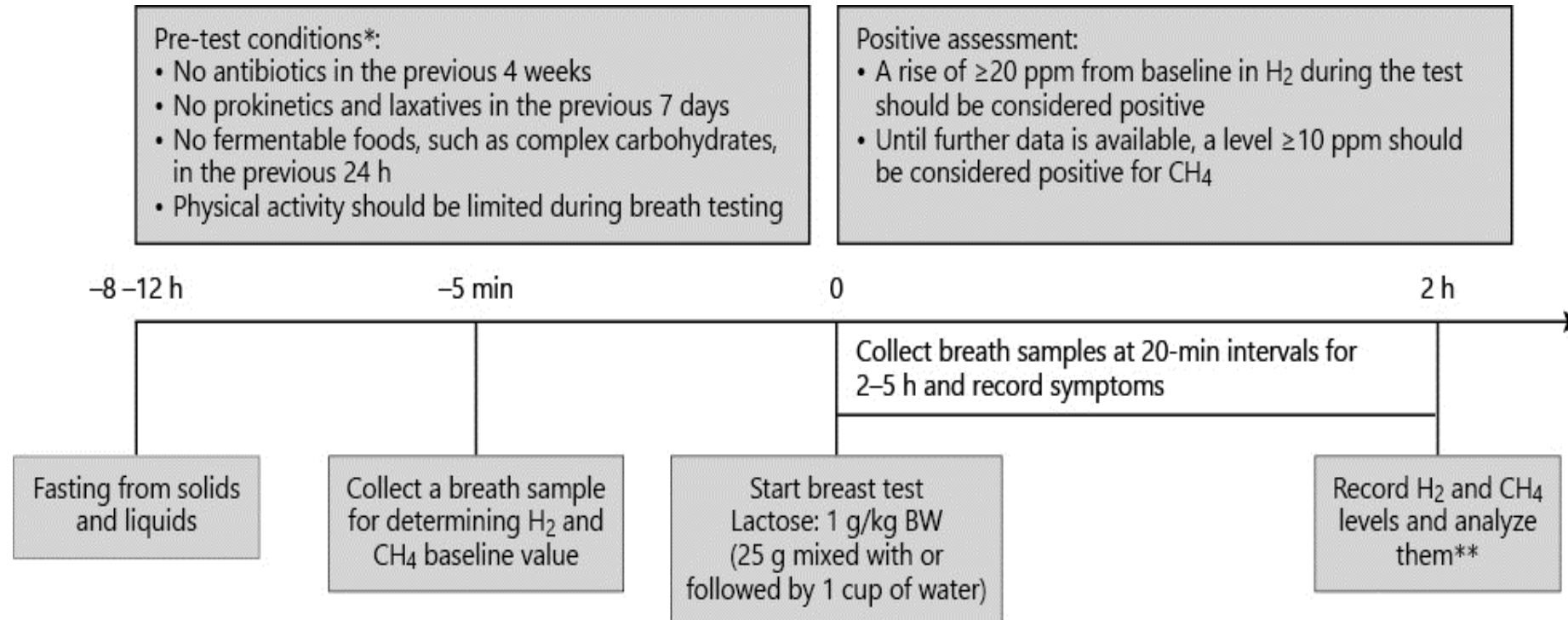
- **Deficit primitivo/ ipolattasia di tipo adulto**

C-13910
C/C -13910
G/A-22018

INTOLLERANZA PRIMITIVA AL LATTOSIO

- Frequente (50-70% popolazione mondiale adulta. Campania e Sicilia), ma dopo i 4-6 aa
- Sintomatologia GI (diarrea, dolore, distensione addominale, nausea, vomito) e extra GI (dolori muscolari, cefalea, letargia, etc.)
- Maggioranza degli individui tollera <12g lattosio (tazza di latte), presenta sintomi tra 12-24g lattosio per pasto
- Dx di laboratorio (breath test)/clinica
- Dieta adeguatamente supervisionata (Ca,Mg,Zn)

Lactose breath test procedure in children with suspected lactose intolerance



Notes:

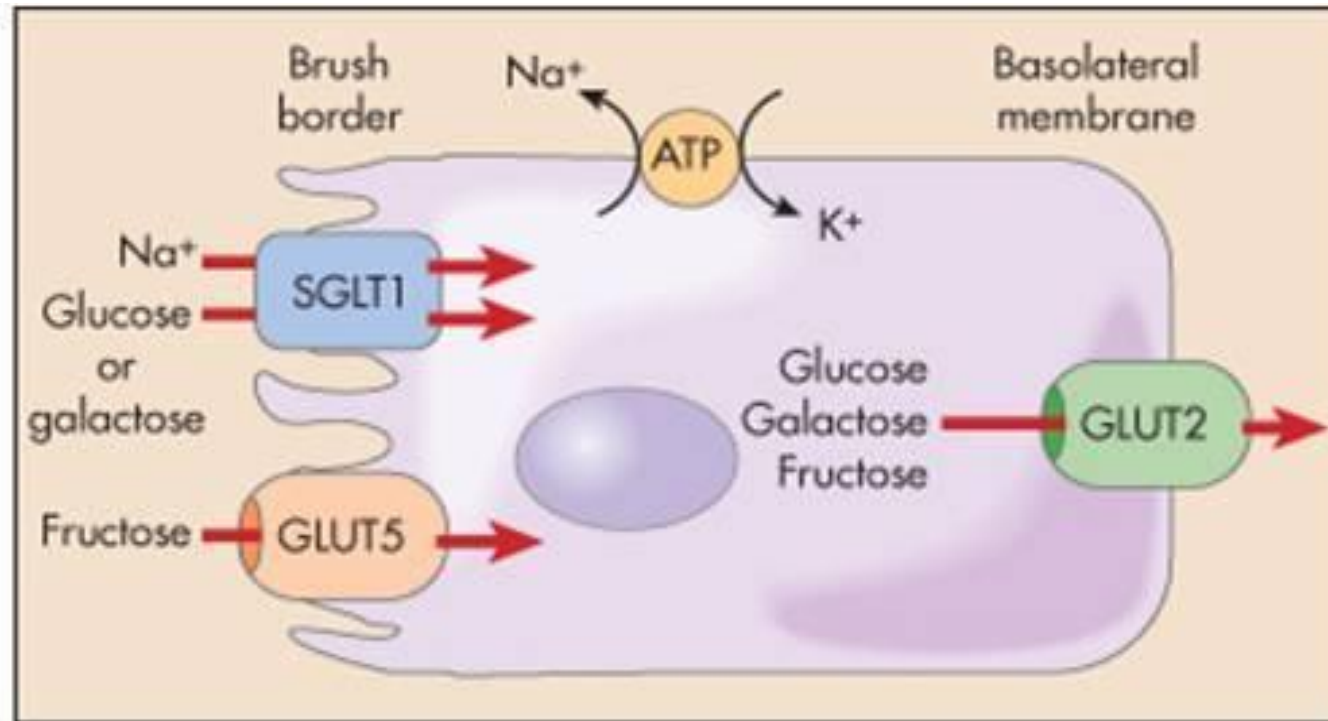
* It is not necessary to stop proton pump inhibitors and anti-acid medications prior to breath testing. A firm position statement could not be reached due to lack of conclusive data on stopping or continuing probiotics or prebiotics prior to breath testing (see [30]).

** Given the importance of CH_4 in association with gastrointestinal symptoms and the interaction of CH_4 with H_2 production, measurement of CH_4 should be integrated in all breath tests.

Main differences between (adult-type) lactose intolerance and CMA

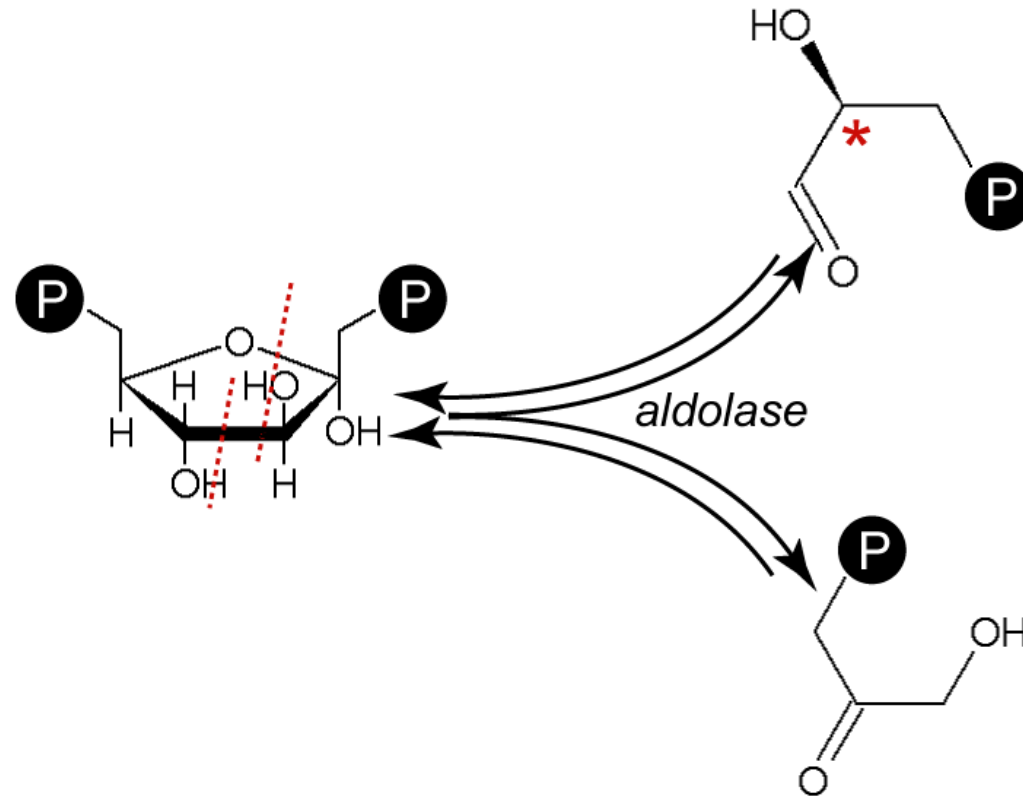
	Lactose intolerance	Cow's milk allergy
Mechanism	Enzyme deficiency	Immune-mediated reaction
Onset of symptoms	5–6 years of age	Peaks during the first year of life
Resolution	Irreversible	Tending to remit in childhood (2–5 years of age)
Food component involved	Lactose, the primary digestible carbohydrate found in mammalian milk, including human milk	Cow's milk proteins
Eliciting doses	Grams	From nanograms to milligrams
Gastrointestinal symptoms	Abdominal pain, nausea, bloating, flatulence and diarrhea (less common: constipation, vomiting)	<i>IgE-mediated</i> : urticaria, angioedema of the lips, tongue, and palate; oral pruritus; nausea; colicky abdominal pain; vomiting; diarrhea <i>Non-IgE-mediated</i> : vomiting, diarrhea, blood and/or mucus in the stools, abdominal pain, malabsorption often associated with failure to thrive or poor weight gain
Extraintestinal symptoms	Headache, vertigo, memory impairment and lethargy	<i>IgE-mediated</i> : skin (acute urticaria and/or angioedema); respiratory system (nasal itching, sneezing, rhinorrhea, or congestion, and/or conjunctivitis, cough, chest tightness, wheezing, or shortness of breath); other (signs or symptoms of anaphylaxis) <i>Non-IgE/IgE-mediated</i> : atopic eczema
Test to confirm the diagnosis	Lactose breath test	Oral food challenge
Dietary treatment	Low lactose diet	Cow's milk protein-free diet

Malassorbimento di fruttosio



- GLUT5: bassa capacità (>30-50 g/h= sintomi)
- Continuo aumento del consumo di fruttosio(+900% 1966-2003)
- Se sintomi dopo assunzione di <25-30 gr = M.fruttosio (breath test positivo dopo ingestione di 25 gr di fruttosio (bambino 0.5-1 gr/kg)
- M.fruttosio sino 80% dei pz con FGIDs

Intolleranza ereditaria al fruttosio



- Alterato metabolismo del Fruttosio per deficit dell'attività enzimatica dell'*Aldolasi B*
- Trasmissione AR
- Prevalenza: 1-9/100.000 (1:20.000 in alcuni Paesi europei)

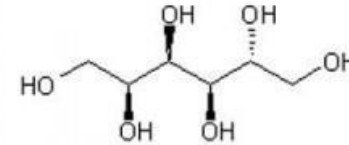
Intolleranza ereditaria al fruttosio



- Esordio: svezzamento o assunzione di latte in formula
- Sintomi principali: diarrea, gonfiore/dolore addominale, ipoglicemia in seguito ad assunzione di cibi contenenti fruttosio
- Altri sintomi: irritabilità, eccessiva sonnolenza, ittero, ipoalimentazione, vomito

Malassorbimento di sorbitolo (E420)

- Poco assorbito dal tratto GI
- Dose >5 gr induce sintomi e BT positivo
- Contenuto in prodotti dietetici, veicolo di altre sostanze (farmaci), chewing gum
- «Chewing gum diarrhea»
- Inibisce GLUT5 e sposta la curva di riassorbimento di fruttosio a sinistra (stessi sintomi)



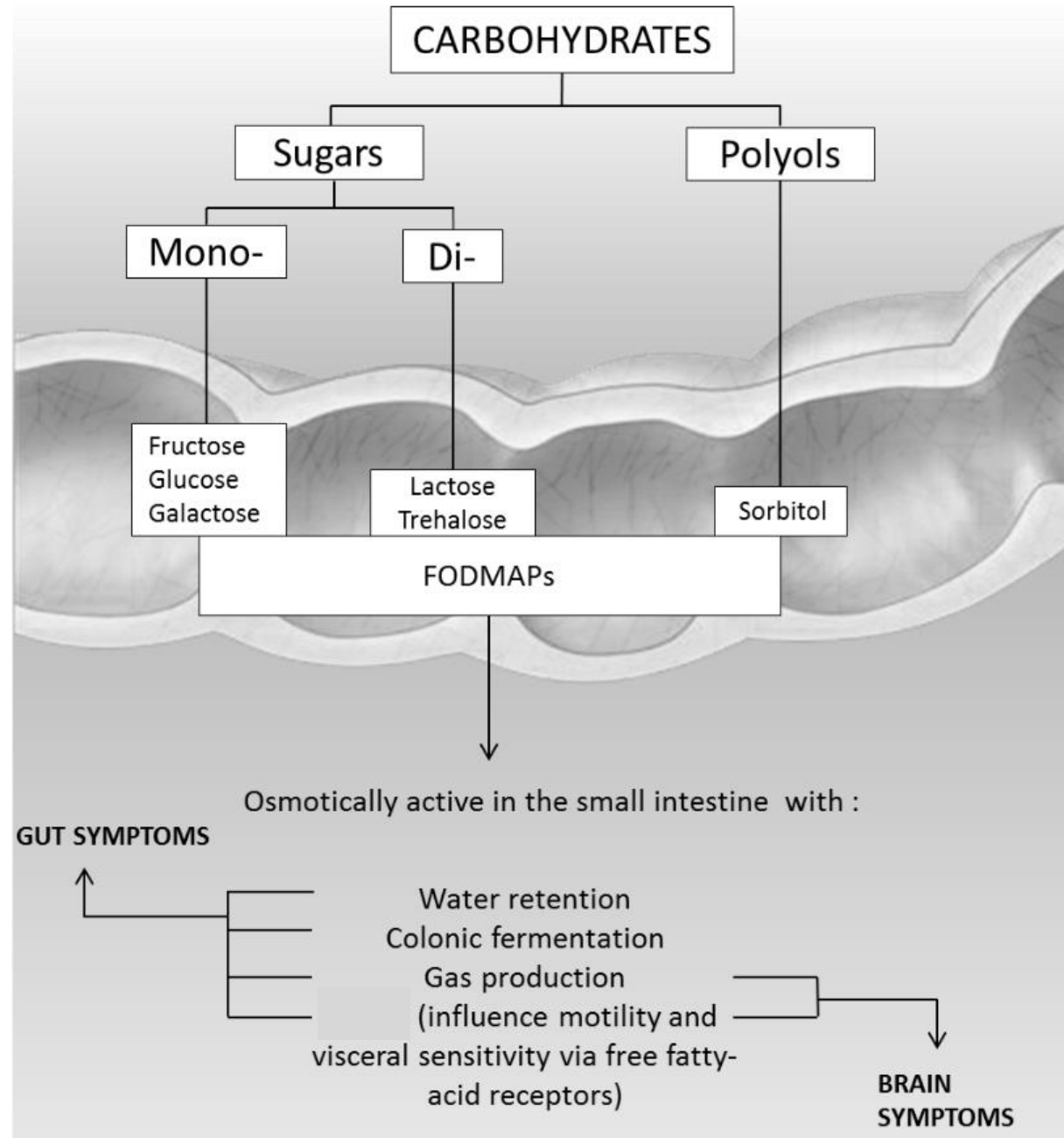
FODMAPs

(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols)

- ✓ Carboidrati poco assorbiti (>70% polioli non assorbiti nel tratto GI), osmoticamente attivi e facilmente fermentabili
- ✓ Possono indurre sintomatologia GI, più frequentemente in individui suscettibili (FGIDs, IBD, ileostomia)
- ✓ L'esclusione di tale gruppo di sostanze piuttosto che l'eliminazione specifica di una di esse migliora sensibilmente la sintomatologia dei pazienti. Miglioramento progressivo durante le prime 6 sett.
- ✓ Problemi nutrizionali

Alcuni cibi RICCHI di FODMAPs

Fruttosio	Lattosio	Fruttani	Galattani	Polioli
Frutta: anguria, mela, mango, pera. Confettura. Succo di frutta. Frutta essiccata. Miele e melassa.	Latte di mucca, pecora e capra, yogurt, formaggi, mascarpone.	Verdura e ortaggi: asparago, cicoria barbabietola rossa, broccoli, cavoli di Bruxelles, cavoli, melanzana, finocchio, cipolla, aglio, porro. Cereali: grano, riso, pane, biscotti, cracker, couscous, pasta. Frutta: cachi e anguria.	Legumi: fagiolo, cece, lenticchia.	Frutta: mela, albicocca, ciliegia, litchi, pesca, pera, prugne, susine, anguria. Verdura e ortaggi: cavolfiore, peperone, fungo, mais. Dolcificanti contenuti nei dolciumi: sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xylitolo.



Diarrhea in neonatal intensive care unit



Annalisa Passariello, Gianluca Terrin, Maria Elisabetta Baldassarre, Mario De Curtis, Roberto Paludetto, Roberto Berni Canani

WJG 2010;16:2665

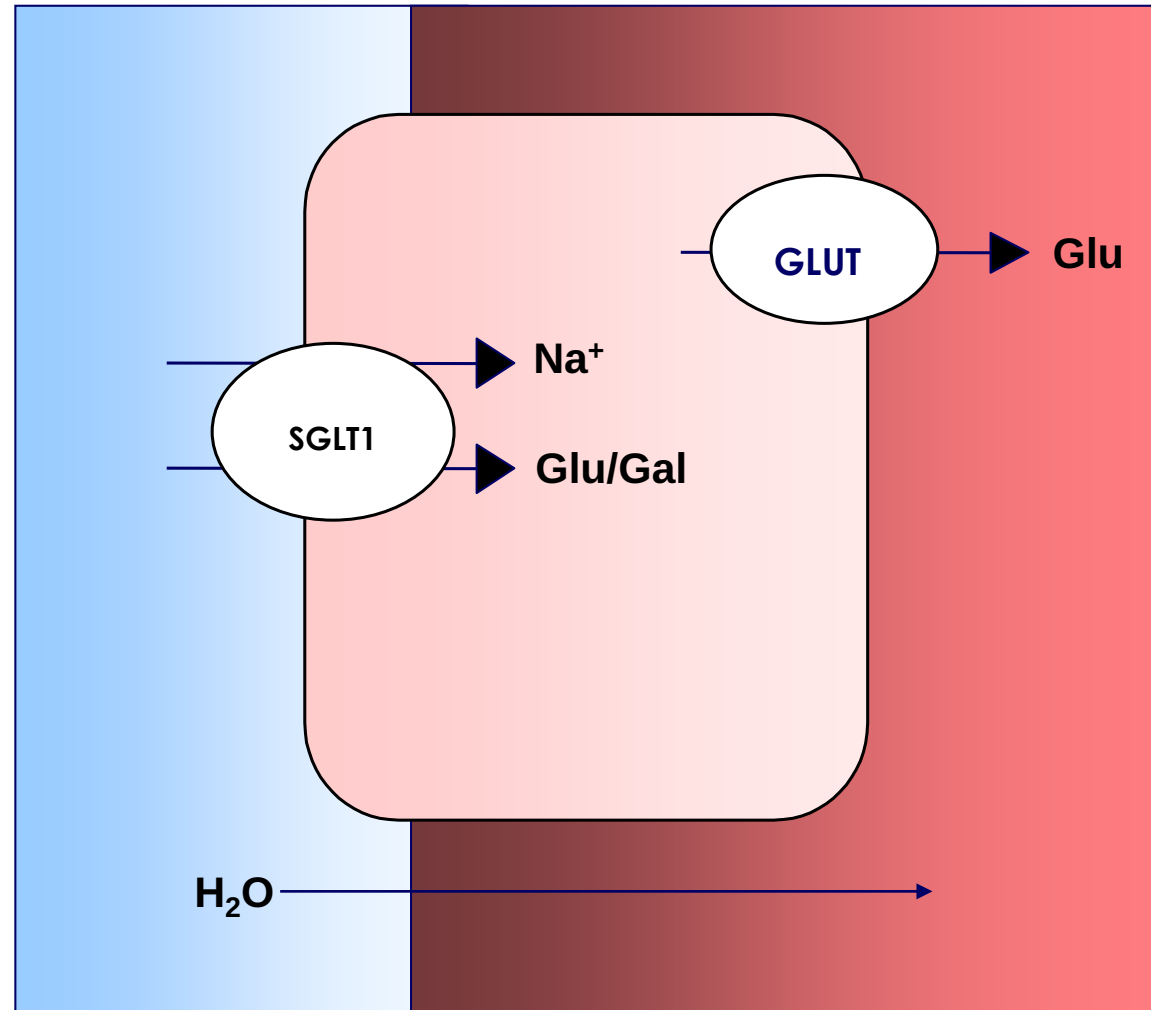
- Nationwide study involving subjects observed in NICU during 3 consecutive yrs
- Occurrence rate 6.72 per 1000 hospitalized newborn
- Etiology defined in 74.3% of cases
- Mortality rate 7.7%

Quali zuccheri giungono a livello intestinale

Latte	Lattosio*	Polisaccaridi	Diarrea
LM	6	0	+
Formula	4-5	20-30%	++
Idrolisato	0	100%	+++++

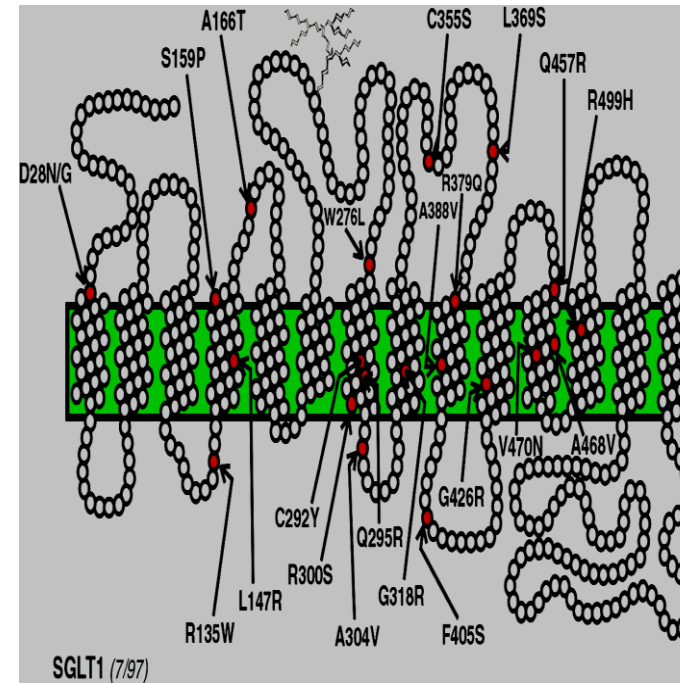
*g/L

Malassorbimento di Glucosio-Galattosio



Malassorbimento di Glucosio-Galattosio

- ✓ Il gene, posto sul cromosoma 22q13.1, codifica per una proteina di 664 aa, 75 kDa



Terapia nutrizionale

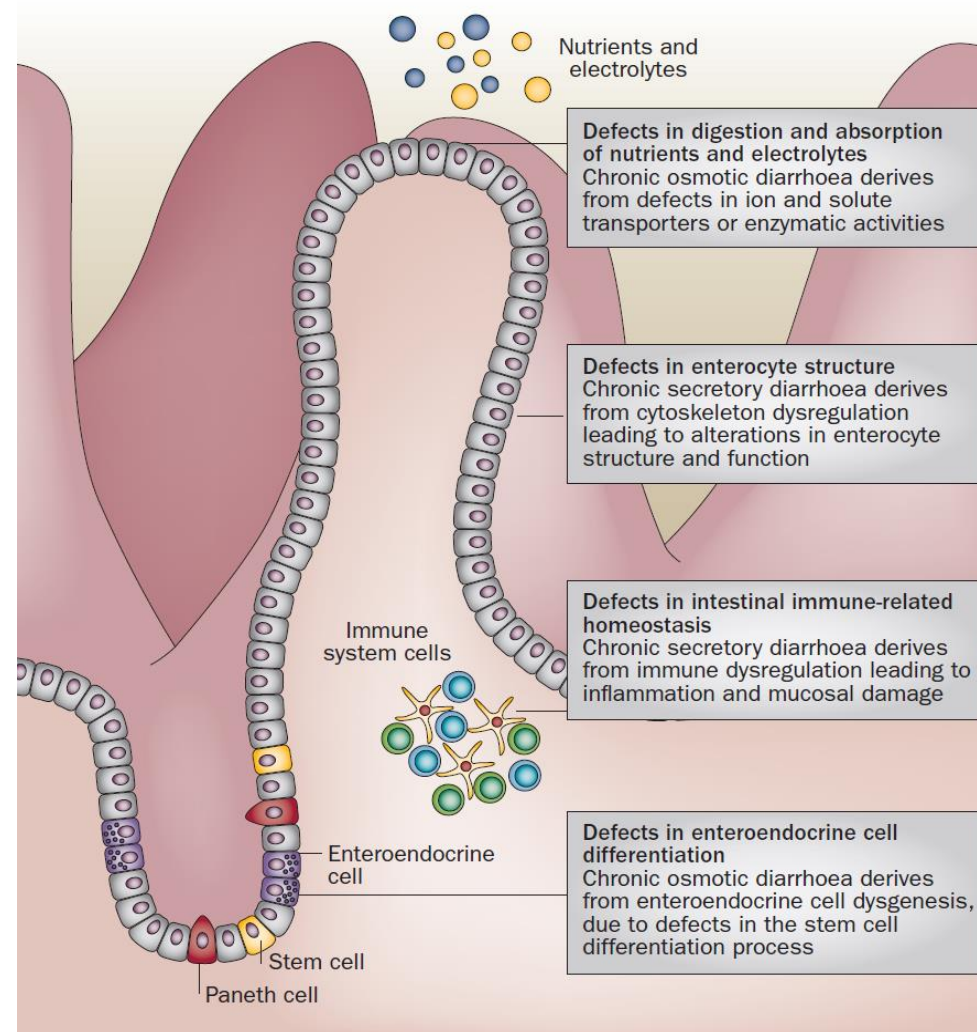
Formula priva di GLU/GAL (Galactomin 19)

- **Risoluzione diarrea**
- **Elettroliti sierici**
- **Elettroliti fecali**
- **↑ Ponderale**

Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies

Roberto Berni Canani, Giuseppe Castaldo, Rosa Bacchetta, Martín G. Martín and Olivier Goulet

NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY



NGS gene panel for Congenital Diarrheal Disorders

Deficit congenito di saccarasi-isomaltasi (CSID)	SI
Cloridorea congenita (CCD)	SLC26A3
Malattia da ritenzione di chilomicroni (CRD)	SAR1B
Malassorbimento primario di acidi biliari(PBAM)	SLC10A2
Acrodermatite enteropatica (ADE)	SLC39A4
Intolleranza alle proteine con lisinuria (LPI)	SLC7A7
Malassorbimento di glucosio-galattosio (GGM)	SLCSA1
Malattia da inclusione dei microvilli (MVID)	MYO5B
Enteropatia congenita a ciuffi (IED)	EpCAM
Diarrea sindromica (THE)	TTC37, SKIV2L
Sindrome di Schwachman-Diamond (SDS)	SBDS
Fibrosi Cistica (FC)	CFTR

Team



<http://www.allergologiapediatrica.eu/>



<http://www.immunonutritionlab.com/>