

## **An update on the diagnosis and management of non-IgE-mediated food allergies in children**

Meyer R, Cianferoni A, Vazquez-Ortiz M. *An update on the diagnosis and management of non-IgE-mediated food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2025 Mar;36(3): e70060. doi: 10.1111/pai.70060. PMID: 40110885.*

Recensione a cura di Francesco Cellupica, Medico specializzando in Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi dell'Aquila.

Le reazioni da ipersensibilità alimentare sono classificate dall'European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in allergie mediate da anticorpi (IgE-mediate) ed allergie mediate da cellule e tessuti (non IgE-mediate). Le condizioni non IgE-mediate, trattate a fondo in questa revisione, sono classificate come risposte immunitarie di tipo IVb T2 e di tipo V tessuto-dipendente. In queste ultime sono coinvolti linfociti T, eosinofili, citochine e, in alcuni casi, difetti della barriera epiteliale e delle giunzioni cellulari.

Tra le allergie non IgE-mediate troviamo delle entità ben definite come la Sindrome da Enterocolite Indotta da Proteine Alimentari (Food Proteine-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES), l'Esosofagite Eosinofila (Eosinophilic Oesophagitis, EoE), l'Enteropatia Indotta da Proteine Alimentari (Food Protein-Induced Enteropathy, FPE) e la Proctocolite Allergica Indotta da Proteine Alimentari (Food Protein-Induced Allergic Proctolitis, FPIP), ma anche i disordini della motilità indotti da proteine alimentari (Food Proteine-Induced Dysmotility Disorder, FPIDD), condizioni controverse con meccanismi non ancora chiariti come la Malattia da Reflusso Gastroesofageo Indotta da Proteine Alimentari (Food Protein-Induced Gastroesophageal Reflux Disease, FPGORD) e la Costipazione Indotta da Proteine Alimentari (Food Protein-Induce costipation, FPC).

Tipicamente, le reazioni non IgE-mediate sono ritardate, con un'insorgenza dei sintomi che varia da ore a giorni dopo l'esposizione all'alimento responsabile, con l'eccezione della FPIES. Queste patologie sono considerate prevalentemente disturbi pediatrici ad esordio precoce, eccetto l'EoE che può manifestarsi a qualsiasi età e la FPIES, sempre più riconosciuta anche negli adulti.

Ad eccezione della FPIES e dell'EoE, la prevalenza complessiva è poco studiata, a causa della mancanza di test diagnostici specifici e della difficoltà d'effettuare una diagnosi definitiva per la natura aspecifica dei sintomi.

La diagnosi delle condizioni non IgE-mediate, tranne che per l'EoE, è principalmente clinica. L'anamnesi rappresenta l'elemento cardine nell'iter diagnostico e consente di poter definire quali sono gli alimenti potenzialmente responsabili della manifestazione clinica, che dovranno essere eliminati e successivamente reintrodotti.

La diagnosi differenziale è cruciale, in quanto molti sintomi delle allergie non IgE-mediate si sovrappongono a disturbi comuni e spesso benigni dell'interazione intestino-cervello, precedentemente noti come disturbi gastrointestinali funzionali. Ciò solleva preoccupazioni di sovradiagnosi e può portare a diete restrittive non necessarie in neonati e madri che allattano.

La gestione primaria delle allergie alimentari non IgE-mediate consiste nell'eliminazione degli alimenti responsabili dalla dieta seguita, quando appropriato, dalla reintroduzione degli stessi per valutarne la tolleranza entro 6–12 mesi. È raccomandato un approccio sistematico alla dieta di eliminazione e il supporto di un dietista/nutrizionista per garantire un'adeguata nutrizione, alternative idonee, promuovere l'introduzione di nuovi alimenti, supportare l'allattamento al seno e prevenire carenze nutrizionali e disturbi dell'alimentazione.

Comunemente, in condizioni come la FPIP, viene suggerito alla madre che allatta di eliminare l'alimento sospetto (es. latte vaccino) dalla propria dieta, ma in molti casi questo non è necessario in quanto la condizione tende a risolversi spontaneamente anche mantenendo l'alimentazione invariata.

Per la gestione della FPIES acuta il trattamento include oltre all'eliminazione dell'alimento responsabile, la reidratazione e l'utilizzo dell'Ondansetron per ridurre la frequenza e la gravità del vomito.

L'EoE viene trattata a livello farmacologico con inibitori della pompa protonica (PPI), corticosteroidi topici e farmaci biologici come il Dupilumab. I PPI a dosi elevate riducono l'acidità gastrica e sono in grado di modulare l'infiammazione eosinofila, determinando la remissione istologica in alcuni casi. Il Dupilumab in Europa è approvato per bambini dai 12 anni e >40 kg. Agisce bloccando IL-4 e IL-13, coinvolte nell'infiammazione Th2, inducendo remissione istologica, miglioramento dei sintomi e degli aspetti endoscopici.

In conclusione, le allergie alimentari non IgE-mediate rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche, che variano da benigne e autolimitanti a condizioni croniche e potenzialmente gravi.

La diagnosi è prevalentemente clinica, basata sull'eliminazione e successiva reintroduzione dell'alimento sospetto. Tuttavia, la mancanza di test standardizzati e di criteri diagnostici specifici rende complessa l'individuazione di queste entità patologiche. Ulteriori studi sono necessari per chiarire la patogenesi di alcune di queste condizioni e definirne una linea diagnostica e terapeutica adeguata.