



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Διατροφική διαχείριση συνδρόμου εντεροκολίτιδας επαγόμενο από τροφικές
πρωτεΐνες (FPIES) στην παιδική ηλικία / Dietary management of the Food
Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) in childhood

Όνομα φοιτητή:

Τσιρέβελου Μαρία

Ειδικευόμενη Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ ,ΓΝ Θεσσαλονίκης Ιπποκράτειο

Λάρισα, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^ο Μέλος (Επιβλέπων)

Ανδρούτσος Οδυσσέας

Καθηγητής Διατροφής & Κλινικής Διαιτολογίας, Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^ο Μέλος

Χαράλαμπος Αγακίδης

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

3^ο Μέλος

Ιωάννα Γριβέα

Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

“Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας”

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη	6
Abstract.....	7
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1. Σύνδρομο εντεροκολίτιδας επαγόμενο από τροφικές πρωτεΐνες.....	9
1.1 Επιδημιολογία.....	9
1.2 Αιτιολογία και Ηλικία εμφάνισης του FPIES.....	9
1.2.1 Εκλυτικοί παράγοντες.....	9
1.2.2 Παράγοντες κινδύνου.....	12
1.2.3 Ηλικία εμφάνισης του FPIES.....	14
Κεφάλαιο 2. Παθογένεια του FPIES.....	15
2.1 Παθοφυσιολογία.....	15
2.2 Κλινικοί φαινότυποι	18
2.3 Διαφορική διάγνωση	20
Κεφάλαιο 3. Διάγνωση και κλινική εικόνα	20
3.1 Τροφικές δοκιμασίες πρόκλησης	20
3.2 Κλινική εικόνα και Διαγνωστικά κριτήρια	25
3.3 Εργαστηριακά ευρήματα.....	28
Κεφάλαιο 4. Διατροφική διαχείριση συνδρόμου στην παιδική ηλικία	30
4.1 Αντιμετώπιση αντιδράσεων FPIES	30
4.2 Κατάλληλη επιλογή γάλακτος	32
4.3 Εισαγωγή στερεών τροφών.....	35
4.4 Παρακολούθηση θρέψης και ανάπτυξης	39
4.5 Πρόγνωση του FPIES.....	41
Συμπεράσματα	43
Ευρετήριο Πινάκων.....	44
Βιβλιογραφικές αναφορές	46

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο ολοκλήρωσης του Προγράμματος Σπουδών με τίτλο «Σύγχρονη Πρόληψη και Αντιμετώπιση Παιδιατρικών Νοσημάτων», του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα καθηγητή κύριο Ανδρούτσο Οδυσσέα και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για την αποδοχή συμμετοχής τους στη διαδικασία αξιολόγησης της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Ιωάννα Γριβέα Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας και τον κύριο Νικόλαο Κίτσο, Παιδίατρο - Παιδοαλλεργιολόγο, Επίκουρο Καθηγητή για την καθοδήγηση και τη στήριξη κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με το Σύνδρομο Εντεροκολίτιδας Επαγόμενο από Τροφικές Πρωτεΐνες (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome – FPIES), μια κλινικά σημαντική μορφή μη IgE-μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας, η οποία εκδηλώνεται κυρίως σε βρέφη και μικρά παιδιά. Η ανασκόπηση συγκεντρώνει τη σύγχρονη γνώση σχετικά με την αιτιολογία, την παθογένεια, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση και, κυρίως, τη διατροφική διαχείριση του FPIES. Η μεθοδολογία βασίστηκε σε αναζήτηση της πιο πρόσφατης επιστημονικής βιβλιογραφίας, με έμφαση στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες και τις μεγαλύτερες διαθέσιμες κλινικές σειρές. Περιγράφονται οι διατροφικοί εκλυτικοί παράγοντες, η παθοφυσιολογία, οι κλινικοί φαινότυποι του συνδρόμου, καθώς και η διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις. Περιλαμβάνει, επίσης, λεπτομερή ανάλυση διατροφικής διαχείρισης τόσο αποκλεισμού των εκλυτικών τροφών αλλά και εισαγωγής στερεών τροφών, επιλογή κατάλληλων υποκατάστατων γάλακτος και παρακολούθηση της ανάπτυξης και της θρεπτικής κατάστασης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση καταδεικνύει ότι η εξατομίκευση της διαδικασίας εισαγωγής τροφών και η βελτιωμένη διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ παιδιάτρων, αλλεργιολόγων και διαιτολόγων είναι ουσιώδεις για τη διασφάλιση επαρκούς θρέψης με ταυτόχρονη διατήρηση της ασφάλειας του ασθενούς. Συμπερασματικά, η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη διαχείριση του FPIES δύνανται να ελαττώσουν τον κίνδυνο σοβαρών επεισοδίων και να εξασφαλίσουν την ομαλή ανάπτυξη, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επικαιροποίηση των δοκιμασιών πρόκλησης αλλά και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Λέξεις κλειδιά:

FPIES, Μη IgE-μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία, Διατροφική διαχείριση, Παιδιά, Δοκιμασία Πρόκλησης

Abstract

This study presents a literature review on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), a clinically significant form of non-IgE-mediated food allergy that primarily manifests in infants and young children. The review summarizes current knowledge regarding the etiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and, most importantly, the dietary management of FPIES. The methodology was based on a search of the most recent scientific literature, with emphasis on clinical practice guidelines and the largest available case series. It describes the dietary trigger factors, pathophysiology, and clinical phenotypes of the syndrome, as well as the differential diagnosis from other conditions. It also includes a detailed analysis of dietary management strategies, both for the elimination of trigger foods and the introduction of solid foods, the selection of appropriate milk substitutes, and the monitoring of growth and nutritional status. The literature review highlights that individualizing the weaning process and enhancing multidisciplinary collaboration among pediatricians, allergists, and dietitians are essential to ensure adequate nutrition while maintaining patient safety. In conclusion, early recognition and appropriate management of FPIES may reduce the risk of severe episodes and ensure normal growth, however further research is required to update challenge testing protocols as well as therapeutic guidelines.

Key words:

FPIES, Non-IgE-mediated food allergy, Dietary management, Children, Oral food challenge

Εισαγωγή

Οι τροφικές αλλεργίες κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες οι οποίες είναι οι εξής: α) IgE μεσολαβούμενη αλλεργία η οποία εκδηλώνεται άμεσα με την κατανάλωση του υπεύθυνου αλλεργιογόνου με συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, δερματικές εκδηλώσεις αλλά και γαστρεντερολογικές β) μη IgE μεσολαβούμενη αλλεργία στην οποία δεν παρατηρείται οξεία εκδήλωση συμπτωμάτων αλλά καθυστερημένη μετά από ώρες κυρίως με γαστρεντερολογικά συμπτώματα γ) μεικτή αλλεργία IgE και μη IgE μεσολαβούμενη.[1] Η παθοφυσιολογία των IgE μεσολαβούμενων αλλεργιών έχει περιγραφεί εκτενώς σε αντίθεση με την μη IgE, έτσι παρατηρείται άμεση αντίδραση στις πρώτες με συμπτωματολογία η οποία εκδηλώνεται εντός 2 ωρών μετά την έκθεση στον αλλεργιογόνο παράγοντα ενώ στις μη IgE υπάρχει καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων έως και μέρες μετά την λήψη της υπεύθυνης τροφής. Επίσης για τη διάγνωση μιας μη IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας, καθοριστικό ρόλο αποτελεί το ιστορικό της αντίδρασης, η βελτίωση των συμπτωμάτων με τον αποκλεισμό του υπεύθυνου αιτίου αλλά και η επανεμφάνιση τους σε επανεισαγωγή της εκλυτικής τροφής.[2] Το σύνδρομο εντεροκολίτιδας επαγόμενο από τροφικές πρωτεΐνες (FPIES) είναι μια μορφή μη IgE μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας η οποία εκδηλώνεται με καθυστερημένα γαστρεντερικά συμπτώματα μετά την κατάποση της ενοχοποιητικής τροφής.[3]. Το FPIES αποτελεί μια πάθηση με υψηλό διατροφικό κίνδυνο, καθώς υπάρχει πιθανότητα εμπλοκής πολλαπλών τροφικών παραγόντων και πιθανότητα χρόνιας φλεγμονής του εντέρου εάν οι τροφικοί παράγοντες δεν αποκλειστούν από τη διατροφή του ασθενούς. Η εκπαίδευση για τον αποκλεισμό των τροφικών ερεθιστικών παραγόντων και η βοήθεια στους φροντιστές να αναπτύξουν ένα εξατομικευμένο και εύχρηστο πρόγραμμα διατροφής που να ικανοποιεί τις διατροφικές απαιτήσεις για την επαρκή ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση.[4]

Κεφάλαιο 1. Σύνδρομο εντεροκολίτιδας επαγόμενο από τροφικές πρωτεΐνες

1.1 Επιδημιολογία

Η συσσωρευτική επίπτωση παγκοσμίως εκτιμάται από 0,015% έως 0,7%. [5,6,7] Αυτή η ευρεία απόκλιση στην επίπτωση της νόσου μπορεί να εξηγηθεί λόγω των πολλαπλών φαινοτύπων της καθώς παρατηρείται μια μειωμένη αναφορά των ηπιότερων εκδηλώσεων αλλά και η περιορισμένη κλινική αναγνώριση της διαταραχής. [8] Η συσσωρευτική επίπτωση του FPIES που έχει καταγραφεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερα των 2 ετών στην Αυστραλία είναι 0,015%, 0,7% στην Ισπανία, 0,36% στο Ηνωμένο Βασίλειο παρομοίως στην Ελλάδα με ποσοστό 0,47%. Στις ΗΠΑ αναφέρεται ο επιπολασμός για τον παιδιατρικό πληθυσμό 0,51% και για τους ενήλικες 0,22%. [3,7,9] Σε μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα από 142 βρέφη το 11,3% διαγνώστηκαν με FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδας [5] σε αντίθεση με τον Ισραηλινό πληθυσμό που καταγράφηκε επίπτωση του συνδρόμου επαγόμενο από γάλα αγελάδος σε ποσοστό 0,34%. [3,7,10] Οι γεωγραφικές διαφορές στην επίπτωση του FPIES και τα τρόφιμα που το προκαλούν μπορεί να σχετίζονται με τις διατροφικές πρακτικές (π.χ. θηλασμός έναντι χρήσης γάλακτος αγελάδας/σόγιας), το χρονοδιάγραμμα της μετάβασης σε στερεά τρόφιμα, το εντερικό μικροβίωμα και τη γενετική, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να κατανοηθεί η αιτία των τοπικών διαφορών. [5]

1.2 Αιτιολογία και Ηλικία εμφάνισης του FPIES

1.2.1 Εκλυτικοί παράγοντες

Οι κυριότεροι εκλυτικοί διατροφικοί παράγοντες ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, τον φαινότυπο και τη γεωγραφική τοποθεσία του ασθενούς. Δυνητικά, όλες οι τροφές μπορούν να επάγουν την εκδήλωση του συνδρόμου. [11,12] Τα πιο συνηθισμένα εξ αυτών που έχουν αναφερθεί παγκοσμίως είναι το γάλα αγελάδος, το ψάρι, το αυγό, τα σιτηρά. [13]

Στη περιοχή της Μεσογείου το ψάρι [13] είναι ένα από τους πιο συχνούς εκλυτικούς παράγοντες, συγκεκριμένα από πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη το αυγό

καταγράφηκε στο 36,6% ως το κυρίαρχο τρόφιμο ακολουθώντας το ψάρι(26,9%) και μετά το γάλα αγελάδος(21,5%).[11,12]Συγκεκριμένα στην Ελλάδα παρ'όλο που το γάλα αγελάδος (45,8%)είναι η συχνότερη εκλυτική τροφή ακολουθεί αμέσως μετά το ψάρι(34,7%).[10] Στην Ισπανία το γάλα αγελάδος είναι ο συχνότερος υπεύθυνος παράγοντας και έπειτα ακολουθεί το ψάρι και το αυγό. Τα αποτελέσματα 2 μελετών κατέγραψαν το γάλα αγελάδος με ποσοστά στο 50% και 37% αντίστοιχα και ακολουθούσαν το ψάρι (38% και 33%) και το αυγό(13% και 11%).[14]Το ψάρι αποτελεί μία από τις βασικότερες τροφές στην Ισπανία και εισάγεται περί τους 9 μήνες. Μολονότι το αυγό ως εκλυτική τροφή δεν είχε περιγραφεί μέχρι την μελέτη των Diaz και συνεργατών, στην μελέτη τους κατέχει την 3^η θέση.[15] Στην Ιταλία οι Soro και συνεργάτες κατέγραψαν ως συχνότερο το γάλα αγελάδος και έπειτα το ψάρι.[16]

Όσον αφορά τη Γερμανία τα αποτελέσματα από μελέτες έχουν αναδείξει για την οξεία μορφή ως πρωταρχική αιτία την πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος και μετά το ψάρι[13] με κυριότερο το σολομό. Έπειτα ακολουθούν τα λαχανικά συμπεριλαμβανομένου την πατάτα, την κολοκύθα και το καρότο και στη συνέχεια το κρέας με κυρίαρχο το μοσχάρι και ακολούθως το κοτόπουλο. Αξιολογώντας αυτά τα αποτελέσματα θεωρήθηκε ότι υπάρχει μια συσχέτιση με τη χρονική στιγμή της εισαγωγής της τροφής ανά χώρα και τις αντιδράσεις από FPIES καθώς η πατάτα και το μοσχάρι οι οποίες είναι από τις πιο συχνές εκλυτικές αιτίες στη Γερμανία εισάγονται αρκετά νωρίς στη διατροφή του βρέφους σε αντίθεση με τη σόγια η οποία δεν συμπεριλαμβάνεται στη διατροφή των παιδιών της Γερμανίας οπότε και καταγράφηκε μόλις 1 περιστατικό.[17] Στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρήθηκε στη πρώτη θέση το γάλα αγελάδος στο 46% και ακολουθούν με αυτή τη σειρά το ψάρι, το αυγό και η σόγια.[10,14]

Ενώ στην Αυστραλία από 3 μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχει καταγραφεί ότι το ρύζι είναι η συχνότερη αιτία και ακολουθεί μετά το γάλα αγελάδος.[3,11,12,13] Συγκεκριμένα από την μελέτη των Mehr και συνεργατών καταγράφηκαν τα εξής ποσοστά: οποιοδήποτε σιτηρό στο 52%[10],το ρύζι αναφέρεται με ποσοστό 45% ενώ ακολουθούν το γάλα αγελάδος 33%[10] και το αυγό 12%.[14]Επίσης κατά σειρά συχνότητας εμφάνισης εμφανίζονται το κρέας, τα φρούτα, η βρώμη και το κοτόπουλο.[8] Το FPIES επαγόμενο από γάλα σόγιας καταγράφηκε σε μικρότερο ποσοστό 7% συγκριτικά με τις ΗΠΑ αλλά και προηγούμενες μελέτες τις Αυστραλίας και αυτό πιθανώς αντικατοπτρίζει την ελάττωση της χρήσης γάλακτος σόγιας στη διατροφή των παιδιών στην Αυστραλία.[18]

Στις ΗΠΑ από την μελέτη των Maciag και συνεργατών φάνηκε η συχνότερη εκλυτική τροφή ότι είναι τα σιτηρά στο 60%, με κυρίαρχα το ρύζι και τη βρώμη, δεύτερο έρχεται το γάλα αγελάδος(53%), ακολουθούν λαχανικά και φρούτα με ποσοστά 43% και 38% αντίστοιχα και έπειτα η σόγια(37%).[12,14,]Στην Καναδική κοινότητα ως υπεύθυνη τροφή έχουν καταγραφεί σε ποσοστό 67% η πρωτεΐνη γάλακτος αγελάδος ακολουθεί το γάλα σόγιας στο 41% και έπειτα τα δημητριακά στο 25,3% με επικρατέστερο το ρύζι και το αυγό 11%.[19] Οι ενδείξεις για την Κορέα αναδεικνύουν συχνότερο εκλυτικό αίτιο το γάλα αγελάδος το οποίο βρισκόταν στην 1^η θέση έως πριν 10 έτη για την Ιαπωνία ομοίως, την οποία πλέον κατέχει το αυγό[13,20].Πιθανολογείται ότι λόγω της εισαγωγής του στην διατροφή των βρεφών νωρίτερα συγκριτικά με παλαιότερες οδηγίες που ακολουθούνταν επηρεάζει την αύξηση αυτών των περιστατικών της νόσου.[20]

Για την ενήλικη μορφή η πιο συχνή εκλυτική αιτία είναι τα θαλασσινά/οστρακοειδή[5,14] αλλά έχουν περιγραφεί ως υπεύθυνοι παράγοντες και τα γαλακτοκομικά, σιτηρά και το αυγό.[21] Συγκεκριμένα από μελέτη της Αυστραλίας συχνότερη αιτία αποτελούν τα οστρακοειδή(26%) και τα μαλάκια(16%) το αυγό(16%) και το ψάρι(10%).Αποτελέσματα από τον Καναδά που αφορούν ενήλικες κατέγραψαν στη πρώτη θέση τα οστρακοειδή(65%) με το γάλα αγελάδας 2^ο με ένα ποσοστό στο 20% ομοίως και τα σιτηρά και το αυγό με 15%.[14]

Από τις παραπάνω μελέτες που αναφέρθηκαν φαίνεται ότι συχνότερα αναφέρεται αντίδραση σε 1 τροφή, ωστόσο όμως έχουν περιγραφεί και αντιδράσεις σε πολλαπλά τρόφιμα, καθώς επίσης στις περιπτώσεις που το εκλυτικό αίτιο της νόσου αποτελεί μια στερεά τροφή παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία(80%) η τάση για αντίδραση σε πολλαπλά τρόφιμα.[12]Αναλυτικά στη Αυστραλία η αντίδραση σε 1 τροφή ανέρχεται στο 68% ,σε 2 στο 20% ενώ σε 3 στο 7%.Οι Mehr και συνεργάτες ανέδειξαν επίσης μια συσχέτιση μεταξύ της μικρότερης ηλικίας εκδήλωσης των συμπτωμάτων και αντίδραση σε φρούτα/λαχανικά με υψηλότερα ποσοστά αντίδρασης σε πολλαπλές τροφές.[14,18]Από την μελέτη των Soro και συνεργατών στην Ιταλία δεν παρατηρήθηκε αύξηση στα περιστατικά με πολλαπλά τρόφιμα ως εκλυτικά αίτια.[10,16]Από τις μελέτες της Ισπανίας καταγράφηκε από την 1^η μελέτη 100% αντίδραση μόνο σε 1 υπεύθυνο αλλεργιογόνο[14] ενώ από την 2^η σε 1 τροφή(84%) και ≥ 2 (16%).[14,15]Τα ποσοστά από Ηνωμένο Βασίλειο είναι παρόμοια με 1 τρόφιμο(70%) και ≥ 2 (30%).[14,22]Επίσης στη Γερμανία αντίδραση σε 1 μόνο τροφή καταγράφηκε σε ποσοστό 84% ενώ σε πολλαπλές τροφές το 16%.[17]Από τις ΗΠΑ τα

αποτελέσματα ανέδειξαν σε 1 τροφή με ποσοστό 31% και σε 2-3 τρόφιμα 17% ενώ σε 4 12%. Εύλογα προκύπτει ότι στις ΗΠΑ η αντίδραση σε μόνο 1 τρόφιμο είναι λιγότερο συχνή συγκριτικά με άλλες χώρες. Τα δεδομένα για τους ενήλικες αναφέρουν αντίδραση με 1 τρόφιμο στο 84% σε 2 13% ενώ σε 3 στο 7%. [14]

Το συνδυασμένο FPIES από γάλα αγελάδος και σόγιας είναι συχνό στον πληθυσμό των ΗΠΑ (20-40%), αλλά όχι στην Αυστραλία, την Ιταλία ή το Ισραήλ και αυτό είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν τα συμπτώματα ξεκινήσουν κατά τον πρώτο μήνα της ζωής. [7,23] Όπως επίσης και ο συνδυασμός ρύζι και βρώμη είναι συχνός (έως και 1/3) τόσο στις ομάδες των ΗΠΑ όσο και της Αυστραλίας. [23] Από μελέτες που έγιναν στις ΗΠΑ αναδείχθηκε ότι η διπλή αντίδραση σε ρύζι και βρώμη ανέρχεται σε ποσοστό 35-44%. [24]

Συμπτώματα FPIES μετά τον θηλασμό (πιθανώς λόγω του γάλακτος που περιέχει πρωτεΐνες από τη διατροφή της μητέρας) αναφέρθηκαν στο 10% των ασθενών σε μια ιαπωνική ομάδα και στο 5% των ασθενών σε μια αυστραλιανή ομάδα. Σε άλλες χώρες, υπάρχουν μόνο αναφορές περιπτώσεων. [23]

1.2.2 Παράγοντες Κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του συνδρόμου εντεροκολίτιδας επαγόμενου από τροφικές πρωτεΐνες (FPIES) περιλαμβάνουν ήπια υπεροχή στο άρρεν φύλο [9,11,25], ιστορικό ατοπίας [11,25] και τοκετό με καισαρική τομή. [8,24,26] Συχνά συνυπάρχουν άλλες ατοπικές καταστάσεις, με τη συννοσηρότητα να φτάνει το 40–60%. Επιπλέον, θετικό οικογενειακό ιστορικό ατοπίας αναφέρεται σε συγγενείς πρώτου βαθμού στο 80% των περιπτώσεων [12] Σε επιδημιολογική μελέτη, αναδείχθηκε συσχέτιση του FPIES συνοδά με ατοπικές διαταραχές, όπως βρογχικό άσθμα (25%), αλλεργική ρινίτιδα (38%), ατοπική δερματίτιδα (57%) και IgE-μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία (39%). [19,26] Από μελέτη κοόρτης που έγινε στο Τέξας (2018-2022) παρατηρήθηκε συννοσηρότητα με IgE μεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες στο 16,7% μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με παλαιότερες μελέτες. Αυτό πιθανώς εξηγείται λόγω της αυξημένες κλινικής υποψίας, της παραπομπής σε αλλεργιολόγο και αυξημένη έκθεση σε τροφικά αλλεργιογόνα. [27] Επίσης μια ακόμα κλινική οντότητα με ατοπικό υπόβαθρο που έχει συσχετισθεί με το FPIES είναι η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, στον παιδιατρικό πληθυσμό στο 19,1% και στους ενήλικες 13,3%. [10]

Ιδιαίτερη βαρύτητα φαίνεται να έχει το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, καθώς η πλειοψηφία των συγγενών πρώτου βαθμού παιδιών με FPIES εμφανίζουν ενδείξεις αλλεργικών παθήσεων.[24] Σε μια μελέτη που διενεργήθηκε από τη Διεθνή Ένωση FPIES(I-FPIES) καταγράφηκε σε ποσοστό 8,9% των οικογενειών να έχουν περισσότερα από 1 παιδί με τη νόσο και το 2,5% των γονέων να έχουν εμφανίσει οι ίδιοι το σύνδρομο, με τις μητέρες να είναι αυτές οι οποίες έπασχαν. Σε αντίστοιχη μελέτη στις ΗΠΑ κατέγραψαν 4,9% των οικογενειών με περισσότερα από 1 παιδιά με FPIES εκ των οποίων 1,9% είχαν εμφανίσει τη νόσο οι γονείς και συγκεκριμένα ο πατέρας.[28] Παρά ταύτα, δεν έχει τεκμηριωθεί συγκεκριμένο πρότυπο γενετικής κληρονόμησης της διαταραχής από γονέα σε τέκνο. Δεν φαίνεται να αποτελεί ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα στην εμφάνιση της νόσου το οικογενειακό ιστορικό όσον αφορά τους γονείς και αδέρφια.[24] Επιπλέον αυτό αποτυπώνεται από την επίπτωση του συνδρόμου μεταξύ αδελφών η οποία κυμαίνεται σε χαμηλά ποσοστά (έως 7%), σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη πληθυσμιακής βάσης από την Αυστραλία.[26] Δεν υπήρξε συσχέτιση με την ηλικία κύησης, την ηλικία της μητέρας, τον αριθμό των αδελφών, την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων από την μητέρα αλλά ούτε και την ηλικία εισαγωγής της πρωτεΐνης του γάλακτος αγελάδος στην διατροφή.[23,29,30] Όμως από πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση ως προς την χρήση αντιβιοτικών προγεννητικά με παιδιά που εκδήλωσαν FPIES.[9] Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία η ανεύρεση του συνδρόμου σε παιδιά με Σύνδρομο Down[10,12], υποθέτοντας ότι η ύπαρξη ιστορικού κολοστομίας και η χρήση μετεγχειρητικά γάλακτος αγελάδος αυξάνουν τον κίνδυνο σε αυτά τα παιδιά.[9]

Τέλος για την ενήλικη μορφή της νόσου παρατηρήθηκε ομοίως συννοσηρότητες με ατοπικές διαταραχές και συγκεκριμένα 7,1-28,1% με ατοπική δερματίτιδα, 5-37,4% με βρογχικό άσθμα, 31,1-64,5% με αλλεργική ρινίτιδα και 18,7-42,5% με IgE μεσολαβούμενες αλλεργίες.[31]

Η ηλικία κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, η εθνικότητα των ατόμων, η συχνότητα πρόσληψης αλλεργιογόνων και η συνυπάρχουσα IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν τον κλινικό φαινότυπο.[23] Τα βρέφη ηλικίας κάτω των 2 μηνών με FPIES από γάλα αγελάδος ή σόγια είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν έμετο, διάρροια, αίμα στα κόπρανα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα σε ηλικία. Ο έμετος χωρίς διάρροια είναι πιο συχνός σε μεγαλύτερα βρέφη.[23,30]

1.2.3 Ηλικία εμφάνισης του FPIES

Κατά βάση οι αντιδράσεις στις στερεές τροφές εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με το γάλα αγελάδος/σόγιας και αυτό πιθανολογείται ότι συμβαίνει λόγω της μεταγενέστερης εισαγωγής τους στη διατροφή.[24] Τα συμπτώματα στο FPIES οφειλόμενο στο γάλα αγελάδος ή τη σόγια συνήθως εμφανίζονται σε ηλικία 2-7 μήνες νωρίτερα συγκριτικά με τη νόσο οφειλόμενη σε στερεές τροφές (6-12 μήνες) με μέση ηλικία έναρξης τους 5-7 μήνες[17,20,30] και μέση ηλικία διάγνωσης τους 9 μήνες.[27] Το FPIES επαγόμενο από τα ρύζι, βρώμη, φιστίκι εμφανίζεται συνήθως στους 5-9 μήνες ενώ από το αυγό εκδηλώνεται στους 8-9 μήνες. Για την κατηγορία των λαχανικών και φρούτων η μέση ηλικία είναι 6-10,5 μήνες ζωής ενώ για το ψάρι συμπτωματολογία εκδηλώνεται αργότερα στους 8-12 μήνες και για το κρέας μετά το 1^ο έτος ζωής μεταξύ 11-17 μήνες.[31] Η διάγνωση της νόσου συχνά καθυστερεί με μέσο χρόνο καθυστέρησης 12 μήνες[32] και διάμεση τιμή 4 μήνες. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς πριν εκτιμηθούν σε παιδοαλλεργιολόγο ή παιδογαστρεντερολόγο είχαν κατά μέσο όρο 2 επισκέψεις σε άλλες ειδικότητες.[22]

Στο νεογνικό FPIES έχει παρατηρηθεί μέση ηλικία εμφάνισης συμπτωμάτων στις 6-9 ημέρες για τα τελειόμηνα νεογνά ενώ εκδηλώνεται λίγο αργότερα για τα πρόωρα. Επίσης αξιοσημείωτο είναι ότι από 2 μελέτες έχει παρατηρηθεί περιοχή υψηλού T2 σήματος στο γαστρεντερικό σύστημα σε Μαγνητική τομογραφία που διενεργήθηκε σε ηλικία κύησης 32-34 εβδομάδων. Αυτή η αναφορά ενισχύει τη θεωρία ότι η φλεγμονή και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενδεχομένως να ξεκινά από την κύηση.[31]

Κεφάλαιο 2. Παθογένεια του FPIES

2.1 Παθοφυσιολογία

Το FPIES φαίνεται να είναι σε μεγάλο βαθμό ένας συνδυασμός μηχανισμών της έμφυτης και κυτταρικής ανοσίας που περιλαμβάνουν αντιγονοειδικά T-λεμφοκύτταρα και κυτταροκίνες, οδηγώντας σε φλεγμονή του εντέρου στο κόλον και τον ειλεό, προκαλώντας έτσι αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος και μεταφορά υγρών στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε πρώιμες μελέτες, οι Chung και συνεργάτες παρατήρησαν αυξημένη έκφραση του TNF-α μαζί με μειωμένους υποδοχείς TGF-β1 στο εντερικό επιθήλιο, ενισχύοντας έτσι την υπόνοια ότι αυτός ο καταρράκτης της φλεγμονής μειώνει τη ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου και επιτρέπει στα αντιγόνα να εισέλθουν και να προάγουν μια φλεγμονώδη απόκριση.[5,7,33] Από μια Ιαπωνική μελέτη έχει ανευρεθεί ότι οι κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι οι IL-2, IL-5, IL-8 οι οποίες ήταν αυξημένες σε 4 θετικές δοκιμασίες πρόκλησης καθώς και σε εκδήλωση FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδος καταγράφηκε συγκεκριμένα η αύξηση της IL-8.[5] Η αύξηση της IL-8 σε θετικές δοκιμασίες ενισχύει επίσης την υποψία συμμετοχής του έμφυτου ανοσοποιητικού μέσω ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων.[33] Ο Mehr και οι συνεργάτες του στη δική τους μελέτη με 36 παιδιά με FPIES παρατήρησε ότι σημαντικό ρόλο στις θετικές δοκιμασίες πρόκλησης έπαιζαν οι μεταλλοπρωτεΐνωση 9, IL-B και ο μεταγραφικός παράγοντας STAT 3, TNF-α, η κυτταροκίνη ογκοστατίνη M (oncostatin M), παράγοντας αναστολής της Λευχαιμίας (Leukemia Inhibitory Factor), IL-10, IL-6 όπως παρατηρήθηκε και από τη μελέτη των Berin και συνεργατών.[5,34] Μια πρώιμη, διπλή-τυφλή μελέτη που περιλάμβανε τροφική δοκιμασία πρόκλησης με ρύζι στην Ιταλία αποκάλυψε ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων με αύξηση της έκφρασης της IL-4 κατά τη διάρκεια θετικής πρόκλησης. Επιπλέον μέσω περαιτέρω διερεύνησης του αντιγονοειδικού λεμφοκυτταρικού πολλαπλασιασμού και της παραγωγής κυτταροκινών σε ασθενείς με μη IgE-μεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες βρέθηκε ότι οι κυτταροκίνες Th2, όπως η IL-3, IL-5 και IL-13[33], παράγονταν σημαντικά in vitro από μονοκύτταρα περιφερικού αίματος που είχαν διεγερθεί με πρωτεΐνες γάλακτος.[5] Οι Berin και συνεργάτες εξέτασαν δείγματα περιφερικού αίματος από παιδιά που είχαν FPIES αλλά και ασθενείς οι οποίοι είχαν αποθεραπευθεί και υποβάλλονταν σε δοκιμασίες πρόκλησης.

Συγκεκριμένα, στην οξεία φάση αντίδρασης παρατηρήθηκε ενεργοποίηση του μονοπατιού της IL-17, με σημαντική αύξηση της χημειοκίνης CCL20 και των κυτταροκινών σχετιζόμενων με τα Th-17 (IL-17A, IL-22, IL-17C και CCL20). Οι κύριες πηγές IL-17 στα περιφερικά κύτταρα επιβεβαιώθηκαν ότι είναι κυρίως τα CD4+ TH17 κύτταρα. Σε αυτή τη μελέτη, η οδός IL-17 αναγνωρίστηκε ως βασικό χαρακτηριστικό της οξείας μορφής από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την αποκατάσταση, κάτι που δεν είχε προηγουμένως περιγραφεί.[5] Αξιοσημείωτο δε είναι ότι από τη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε σημαντική ρύθμιση των γονιδίων S100A8, S100A9 και της μεταλλοπρωτεϊνάσης 9(MMP9), τα οποία είναι γνωστά γονίδια-στόχοι της IL-17. Έτσι, η υπερβολική φλεγμονώδης αντίδραση τύπου 17 που παρατηρείται κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων FPIES προκαλείται στοχευμένα (στην έκθεση σε τρόφιμα *in vivo*) και όχι μέσω υπεραντιδραστικότητας σε πολυκλωνικά αντισώματα ή ερεθίσματα της φυσικής ανοσίας.[34] Ακόμη τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (Tregs) έχουν ανευρεθεί να είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια αντιδράσεων αλλά και μετά την αποδρομή της πράγμα που υποδηλώνει ότι τα κύτταρα αυτά παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ανοχής.[5]

Ο Goswami και οι συνεργάτες του ανέδειξαν μέσω μιας μελέτης την μαζική ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος καθώς σε 14 ασθενείς με FPIES καταγράφηκε ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, ηωσινόφιλων, ουδετερόφιλων και τα φυσικά κύτταρα φονείς.[5,7,32] Από τα ηωσινόφιλα που ενεργοποιούνται βρέθηκε ότι ήταν σε αύξηση η έκφραση του δείκτη ενεργοποίησης CD69, ο οποίος αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη ανοσολογικής διέγερσης και θα μπορούσε μελλοντικά να αξιοποιηθεί για τη περαιτέρω μελέτη της παθογένειας της νόσου.[33] Τέλος σε ασθενείς με FPIES έχει βρεθεί *in vitro* αυξημένη η παραγωγή της IL-9, μια κυτταροκίνη που προκαλεί την στρατολόγηση των μαστοκυττάρων αλλά και αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης υποστηρίζοντας ομοίως τη συμμετοχή των μαστοκυττάρων στην παθοφυσιολογία της νόσου.[12]

Παρ'όλο που έχουν υπάρξει αναφορές ότι στις αντιδράσεις του FPIES παράγεται η IFN γ και αυτό προκαλείται με ειδικό αλλά και μη ειδικό τρόπο από το αντιγόνο, δεν έχει αποδειχθεί ότι η Th1 απόκριση διαφέρει μεταξύ ενεργού και υποστραμμένου FPIES.[33]

Από τις περισσότερες μελέτες έως τώρα δεν φαίνεται ξεκάθαρος ρόλος της χυμικής ανοσίας στην παθογένεια της νόσου, ωστόσο έχει παρατηρηθεί σχεδόν πλήρης απουσία IgG4 αντισωμάτων στους ασθενείς.[31,35] Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να

επηρεάζει την παθοφυσιολογία του συνδρόμου λόγω του μη προστατευτικού ανταγωνιστικού ρόλου που θα μπορούσαν να διαδραματίζουν τα αντισώματα.[35]

Είναι γνωστό ότι η μειωμένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου είναι κοινός μηχανισμός για τη συσχέτιση δυσβίωσης και αλλεργικών ασθενειών. Από μια προοπτική μελέτη η οποία ανέλυσε δείγματα κοπράνων ασθενών με FPIES, διαπιστώθηκε ότι η βακτηριακή ποικιλομορφία μεταξύ των 2 ομάδων εμφάνιζε διαφορές κατά τη διάρκεια της πρώιμης βρεφικής ηλικίας. Τα βρέφη με FPIES είχαν περισσότερα παθογόνα είδη που ανιχνεύθηκαν στο μικροβίωμα των κοπράνων τους, ακόμη και προτού εμφανιστούν συμπτώματα FPIES, γεγονός που συνάδει σε μια τάση προς φλεγμονή. Το μικροβίωμα κοπράνων στα παιδιά με FPIES είχε ένα ξεχωριστό πρότυπο από τη γέννηση έως την ηλικία των 6 μηνών. Τα κοινά είδη *Bifidobacterium* και *Clostridium* ήταν λιγότερο άφθονα στα παιδιά με FPIES σε ηλικία 0-6 μηνών, σε συμφωνία με την πιθανώς χαμηλότερη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Τα ρυθμιστικά T κύτταρα, σημαντικά για την ανάπτυξη ανοχής, μειώνονται όταν τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που παράγονται από κοινά αναερόβια μικρόβια είναι χαμηλότερα. Επίσης τα τροφικά αλλεργιογόνα είναι γνωστό ότι διεισδύουν στον εντερικό φραγμό ευκολότερα όταν τα κοινά αναερόβια βακτήρια, όπως το *Bifidobacterium* και το *Clostridium* μειώνονται. Η σχετική ανεπάρκεια των κοινών ειδών των *Bifidobacterium* και *Clostridium*, συμπεριλαμβανομένου του *Bifidobacterium adolescentis*, *Clostridium neonatale* και *C. butyricum*, από αυτά τα παιδιά με FPIES μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας δυσλειτουργίας του φραγμού.[36] Οι Díaz και συνεργάτες παρατήρησαν ότι βρέφη χωρίς αλλεργία με ελεύθερη διατροφή παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά *Bacteroides* σε σύγκριση με βρέφη με μη IgE μεσολαβούμενη αλλεργία. Αντίθετα, ορισμένα μέλη της τάξης *Clostridiales*, όπως οι οικογένειες *Lachnospiraceae* και *Coriobacteriaceae*, ήταν σε υψηλότερη συγκέντρωση στα αλλεργικά βρέφη.[6]

Όσον αφορά την αλληλεπίδραση του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος πρόσφατα προτάθηκε η θεωρία ότι η πουρινεργική διέγερση που ξεκινά από την εντερική φλεγμονή στο FPIES μπορεί επίσης να σηματοδοτήσει την έκκριση σεροτονίνης στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, προκαλώντας το σύμπτωμα του εμέτου,[9] που με τη σειρά του αναστέλλεται από την ονδανσετρόνη. Έτσι για πρώτη φορά προτείνεται μηχανισμός που μπορεί να συνδέει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, τα συμπτώματα του FPIES και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.[37]

2.2 Κλινικοί φαινότυποι

Το σύνδρομο που σήμερα αναγνωρίζεται ως FPIES περιγράφηκε για πρώτη φορά λεπτομερώς στις δεκαετίες του 1960 και 1970. Οι Gryboski και Powell ανέφεραν κλασικές περιπτώσεις βρεφών που σιτίζονταν με γάλα αγελάδας και εμφάνισαν παρατεταμένους εμέτους, διάρροια που περιείχε αίμα ή βλέννα, κοιλιακή διάταση και/ή σοκ. Τα συμπτώματα αυτά αποδόθηκαν αρχικά σε νεκρωτική εντεροκολίτιδα ή σήψη, και η κατάσταση των βρεφών βελτιώθηκε με τη διακοπή της φόρμουλας και την υποστηρικτική φροντίδα. Ωστόσο, μόλις επανήλθε η φόρμουλα, η κατάσταση των βρεφών επιδεινώθηκε. Η μετάβαση σε ευρέως υδρολυμένη φόρμουλα οδήγησε συνήθως σε πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Σε ηλικία 7 έως 8 μηνών, επιλεγμένα βρέφη έλαβαν φόρμουλα με βάση το αγελαδινό γάλα και εμφάνισαν καθυστερημένο εκρηκτικό έμετο και υδαρή διάρροια που περιείχε αίμα και βλέννα. Αυτές οι πρώτες αναφορές αναδεικνύουν τα βασικά χαρακτηριστικά του FPIES.[32,37] Η πρώτη φορά που περιγράφηκε συμπτωματολογία του FPIES οφειλόμενη σε στερεές τροφές και παρατηρήθηκε η άτυπη μορφή της νόσου ήταν το 1998.[21]

Λόγω της ετερογένειας του συνδρόμου έχει παρατηρηθεί ένα μεγάλο εύρος φαινοτύπων σύμφωνα με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, την βαρύτητα και την διάρκεια τους και την ύπαρξη αντισωμάτων IgE για τις εκλυτικές τροφές.[6,20,30] Αρχικά το FPIES ταξινομείται σε 2 βασικές κατηγορίες την οξεία μορφή και τη χρόνια. Η χρόνια μορφή περιλαμβάνει το 90% των ασθενών που πάσχουν από FPIES[21] και έχει αναφερθεί συχνότερα στην Ιαπωνία και την Κορέα από ό,τι αλλού.[5,21,23] Όσον αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου πρόωμης έναρξης θεωρείται όταν εμφανίζεται πριν τους 9 μήνες ενώ μετά από τους 9 μήνες θεωρείται όψιμης εκδήλωσης.[30] Επίσης ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων διακρίνονται οι ήπιες και μέτριες εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν επεισόδια εμέτου με ή χωρίς διαρροϊκές κενώσεις και συνήθως χωρίς τη συστηματική συμπτωματολογία ενώ οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται κυρίως από συστηματικές εκδηλώσεις.

Στο κλασικό FPIES δεν ανιχνεύονται IgE αντισώματα έναντι της εκλυτικής τροφής στον ορό του ασθενούς.[30] Ωστόσο υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών περί το 25% που εμφανίζουν μια ιδιαίτερη μορφή της νόσου η οποία αναφέρεται ως άτυπο FPIES και χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση IgE στον ορό με κλινική εικόνα συμβατή με FPIES.[3,21] Η μορφή αυτή συχνά παρουσιάζει μια παρατεταμένη πορεία μέχρι την

επίτευξη ανοχής και ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εξελίσσουν IgE ευαισθητοποίηση ως προς τον υπεύθυνο παράγοντα εκδηλώνοντας IgE μεσολαβούμενη αλλεργία, συμπεριλαμβανομένου της αναφυλαξίας, σε ενδεχόμενη επανέκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο.[6,7,11,12,14] Σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών αρχικά μπορεί να επιτευχθεί ανοχή στο εκλυτικό τρόφιμο το οποίο όμως στη συνέχεια δεν γίνεται ανεκτό λόγω ανάπτυξης IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας σε αυτό. Υπάρχει πάντα και το ενδεχόμενο της μη ανοχής.[9]

Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μια σπάνια οντότητα εμβρυικού FPIES, καθώς επίσης και νεογνικού λόγω ευαισθητοποίησης ενδομήτρια.[12]

Το σύνδρομο αυτό αφορά κυρίως τη βρεφική ηλικία όμως πρόσφατα παρατηρείται ολοένα και περισσότερη αύξηση της εκδήλωσης του σε μεγαλύτερες ηλικίες τόσο με την οξεία μορφή της νόσου αλλά και με τη χρόνια, με την πλειοψηφία να εκδηλώνει συμπτώματα της οξείας μορφής.[3,11,38] Μέχρι στιγμής υπάρχει 1 αναφορά σε χρόνιας μορφής FPIES σε ενήλικα[21,37] αλλά καμία για την άτυπη μορφή.[12,14] Το 2000, οι Sampson και οι συνεργάτες ανέφεραν οξέα συμπτώματα που έμοιαζαν με FPIES, όπως ναυτία, κοιλιακές κράμπες και έμετο, σε ενήλικες μετά την κατανάλωση οστρακοειδών. Το 2012, οι Fernandes και οι συνεργάτες ανέφεραν την πρώτη περίπτωση ενός ενήλικα με αποδεδειγμένο FPIES σε χτένια. Από την παρατήρηση της ενήλικης μορφής φαίνεται ότι εμφανίζει επικράτηση στο θήλυ φύλο[9] σε αντίθεση με την παιδική ηλικία.[37] Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 29 έτη[9] με ένα μέσο όρο 6-8 αντιδράσεων πριν τεθεί η διάγνωση.[38] Ακόμη παρατηρήθηκε μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ του 1^{ου} επεισοδίου της νόσου και της διάγνωσης της πράγμα που υποδηλώνει μειωμένη κλινική υποψία καθώς και αυξημένη αντίσταση της πλειοψηφίας των ασθενών στην ανάπτυξη ανοχής.[37] Οι περισσότεροι ενήλικες εκδηλώνουν κυρίως κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή διάρροια εντός 1-6 ωρών από την έκθεση στο εκλυτικό αίτιο, μόνο το 60% ίσως εμφανίσει έμετο.[38] Επομένως το σύμπτωμα του εμέτου το οποίο αποτελεί μείζον κριτήριο για να τεθεί η διάγνωση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες φαίνεται ότι στους ενήλικες δεν συναντάται σε όλους τους ασθενείς αλλά τα συμπτώματα του κοιλιακού άλγους και της διάρροιας είναι αυτά που επικρατούν.[31] Αυτός ίσως είναι ένας λόγος καθυστέρησης της διάγνωσης καθώς και η ενήλικη μορφή δεν συμπεριλήφθηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που διατυπώθηκαν το 2017. Όλοι οι ασθενείς είχαν εκτεθεί

στην εκλυτική τροφή και είχαν ήδη εμφανίσει ανοχή σε αυτήν προτού εμφανίσουν τη νόσο.[38]

2.3 Διαφορική διάγνωση

Οι εκδηλώσεις στην οξεία μορφή μπορούν να προσομοιάσουν διάφορες νόσους από τις οποίες θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί το FPIES και είναι οι λοιμώξεις του γαστρεντερικού, η σήψη, ο εγκολεασμός, η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, η πυλωρική στένωση, η συστροφή εντέρου, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αλλεργική πρωκτοκολίτιδα, IgE μεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες αλλά και αναφυλαξία.[11,24,35]

Όσον αφορά τη χρόνια μορφή της νόσου η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα ασθενειών, που αφορούν όχι μόνο το γαστρεντερικό σύστημα, με τις ακόλουθες νόσους ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, αλλεργική πρωκτοκολίτιδα επαγόμενη από τροφικές πρωτεΐνες(FIAP),πρωτοπαθή ηωσινοφιλικά νοσήματα του γαστρεντερικού σωλήνα(EGIDs),κοιλιοκάκη, μεταβολικά νοσήματα, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, την γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο, δυσανεξία στη λακτόζη, ανεπάρκεια α1 αντιθρυψίνης, νόσος Hirschsprung.[24,35]Λόγω της μειωμένης ιατρικής υποψίας σχετικά με τη νόσο παρουσιάζεται καθυστέρηση στη διάγνωση της οντότητας και οι ασθενείς συχνά υποβάλλονται σε μια σειρά εξετάσεων οι οποίες είναι περιττές.[11]

Κεφάλαιο 3. Διάγνωση και κλινική εικόνα

3.1 Τροφικές δοκιμασίες πρόκλησης

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο κλινικό ιστορικό, το οποίο πρέπει να είναι συμβατό με τα τυπικά σημεία και συμπτώματα της νόσου, καθώς και στη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την αποφυγή του ύποπτου τροφίμου, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί άλλες πιθανές αιτίες. Όταν το ιστορικό δεν είναι σαφές, απαιτείται η διενέργεια τροφικής δοκιμασίας πρόκλησης. Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα ή βιοδείκτες που να επιβεβαιώνουν τη διάγνωση· ωστόσο, ορισμένα εργαστηριακά ευρήματα μπορούν να τη στηρίξουν. [6,30,35,39]Το σημείο κλειδί στη διάγνωση είναι η υποχώρηση των συμπτωμάτων όταν αποκλειστεί από τη διατροφή το

υπεύθυνο αλλεργιογόνο και η ενδεχόμενη επανεμφάνιση τους σε διαγνωστική δοκιμασία πρόκλησης ή σε τυχαία έκθεση του ασθενούς στην εκλυτική τροφή.[40]Η διάγνωση συχνά καθυστερεί λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων, της μειωμένης κλινικής υποψίας σχετικά με τη νόσο και επειδή ορισμένα από τα τρόφιμα που προκαλούν τα συμπτώματα, όπως το ρύζι και η βρώμη, δεν θεωρούνται συνήθως αλλεργιογόνα. Πολλές φορές, η πιο συνηθισμένη εκδήλωση της οξείας μορφής FPIES εκλαμβάνεται λανθασμένα ως οξεία ιογενής γαστρεντερίτιδα ή σήψη και πολλοί ασθενείς υποβάλλονται σε μια σειρά εξετάσεων. Γι'αυτούς τους λόγους εάν η διάγνωση δεν είναι προφανής η τροφική δοκιμασία πρόκλησης είναι απαραίτητη.[23]

Η δοκιμασία πρόκλησης από του στόματος αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς μέχρι στιγμής για την διάγνωση της νόσου αλλά και το εργαλείο για να ελεγχθεί η επίτευξη ανοχής στις εκλυτικές τροφές.[3,11,41]Κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης εάν δεν αποσαφηνίζεται από το ιστορικό η εκλυτική τροφή, ή ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων(αμέσως μετά τη λήψη της τροφής και όχι το σύνθηες 1-4 ώρες αργότερα) ή όταν παραμένει η συμπτωματολογία παρά τον αποκλεισμό των υπεύθυνων τροφών.[7,23]Επίσης αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση της ανοχής στον εκλυτικό παράγοντα αλλά και σε τροφές της ίδιας κατηγορίας για τις οποίες υπάρχει υψηλή πιθανότητα διασταυρούμενης αντίδρασης και για την εισαγωγή τροφών υψηλού κινδύνου σε ασθενείς με FPIES σε πολλαπλά τρόφιμα.[7] Η δοκιμασία πρόκλησης συστήνεται να πραγματοποιείται κάθε 12-18 μήνες μετά την τελευταία αντίδραση στην υπεύθυνη τροφή παρόλα αυτά ο χρόνος διενέργειας της μεταβάλλεται ανάλογα με την βαρύτητα της αντίδρασης που εμφάνισε ο ασθενής, το είδος της τροφής και τα γεωγραφικά χαρακτηριστικά της περιοχής όπου διαμένει.[4,11,12]

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η διενέργεια της δοκιμασίας πρόκλησης θα πρέπει να γίνεται σε νοσοκομειακό περιβάλλον υπό από ιατρική επίβλεψη διότι μπορεί να χρειαστεί άμεσα φλεβική γραμμή για ενυδάτωση ή ακόμα και αναζωογόνηση του ασθενούς καθώς μπορεί να οδηγηθεί σε αντίδραση απειλητική για τη ζωή.[23,30,41]Η προτεινόμενη δόση για την δοκιμασία πρόκλησης είναι η χορήγηση 0,06-0,6 g τροφικής πρωτεΐνης/kg(συνήθως 0,3 g πρωτεΐνης/kg), με μέγιστη δόση τα 3 g τροφικής πρωτεΐνης,10 g συνολικής τροφής ή 100 ml στην περίπτωση υγρής μορφής. Χορηγούνται είτε 1 δόση ή 3 ίσες ποσότητες του συνόλου της τροφής σε διάστημα 45 λεπτών και ακολουθεί παρακολούθηση του ασθενούς για 4-6 ώρες. Η τροποποίηση της δοκιμασίας χορηγώντας μικρότερες ποσότητες ή παρακολούθηση για

περισσότερη ώρα θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις με ιστορικό σοβαρών συμπτωμάτων αλλά και στην άτυπη μορφή της νόσου.[21,30] Ωστόσο πρόσφατη μελέτη ανέφερε επιτυχής αντιμετώπιση των αντιδράσεων σε δοκιμασίες πρόκλησης με από του στόματος ενυδάτωση.[30] Συνεπώς η ανάγκη ενδοφλέβιας πρόσβασης για τη χορήγηση υγρών εξαρτάται από τις προηγούμενες αντιδράσεις του ασθενούς ωστόσο είναι συνετό να υπάρχει άμεση διαθεσιμότητα για χρήση της. Η διεξαγωγή των δοκιμασιών κατ'οίκον δεν συνίσταται λόγω της δυνητικής εξέλιξης σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση.[3,12] Οι Soro και συνεργάτες μέσω της έρευνας τους πρότειναν ότι θα ήταν πιο εύχρηστο η δοκιμασία πρόκλησης να γίνεται εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή. Αναλυτικότερα, στην κατηγορία ασθενών με ήπιες/μέτριες αντιδράσεις και ηλικία >4 ετών πρότειναν να χορηγείται η ποσότητα της εκλυτικής τροφής που είναι κατάλληλη για την ηλικία σε 1 δόση χωρίς να έχει τοποθετηθεί εκ των προτέρων φλεβική γραμμή για ενδεχόμενη αντιμετώπιση με ενδοφλέβια ενυδάτωση ενώ σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει σοβαρές αντιδράσεις στο παρελθόν συστήνεται η χορήγηση της απαιτούμενης ποσότητας σε δόσεις σε διάστημα δυο ημερών έχοντας ενδοφλέβια πρόσβαση εξ αρχής της δοκιμασίας και διατηρώντας έτσι παρακολούθηση του ασθενούς με περισσότερη διάρκεια.[16]

Το 2009, μια διεθνής ομάδα εργασίας συνέταξε ένα πρωτόκολλο για τη διενέργεια δοκιμασιών πρόκλησης, το οποίο χρησιμοποιείται πλέον ως το πρότυπο πρωτόκολλο πρόκλησης FPIES σε πολλά κέντρα στις ΗΠΑ.[26]

Πρωτόκολλο τροφικής δοκιμασίας πρόκλησης

Χαμηλού κινδύνου

1. 0,06-0,6g/kg σε 1 δόση ή 3 ίσες δόσεις σε διάστημα 45 λεπτών
2. Μεσοδιάστημα 15 λεπτών μεταξύ των δόσεων
3. Παρακολούθηση για 4 ώρες
4. Σε περίπτωση ανίχνευσης IgE στη τροφή που εξετάζεται, σύσταση για περισσότερο σταδιακή χορήγηση των επιμέρους δόσεων

Υψηλού κινδύνου

1. 0,06-0,6g/kg σε 1 δόση ή 3 ίσες δόσεις σε διάστημα 45 λεπτών
2. Μεσοδιάστημα 15 λεπτών μεταξύ των δόσεων
3. Παρακολούθηση για 4-8 ώρες
4. Συστήνεται να διενεργείται σε ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρές αντιδράσεις και έχουν ανιχνεύσιμο IgE στη τροφή που εξετάζεται[25]

Θετική τροφική δοκιμασία πρόκλησης

Μείζονα κριτήρια

1. Έμετος εντός 1–4 ωρών μετά την κατανάλωση της εκλυτικής τροφής
2. Απουσία συμπτωμάτων IgE μεσολαβούμενης αλλεργικής αντίδρασης (δερματικών ή αναπνευστικών)

Ελάσσονα κριτήρια

1. Λήθαργος
2. Ωχρότητα
3. Εμφάνιση διάρροιας συνήθως εντός 5-10 ωρών
4. Υπόταση
5. Υποθερμία
6. Αυξημένος απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων >1500 κύτταρα/ml πάνω από τη βάση

Η διάγνωση της θετικής δοκιμασίας πρόκλησης απαιτεί να πληρούνται τα μείζονα κριτήρια και τουλάχιστον 2 ελάσσονα κριτήρια [8,25,38]

Ενώ δεν είναι απαραίτητο να διεξαχθεί μια επιδερμική δερματική δοκιμασία γνωστό ως patch test και η μέτρηση ειδικών αντισωμάτων IgE στον ορό του ασθενούς για τη διάγνωση της νόσου, συστήνεται ωστόσο να γίνονται πριν την δοκιμασία πρόκλησης σε τακτικό έλεγχο λόγω της ύπαρξης ενός ποσοστού των ασθενών με FPIES που εμφανίζουν την άτυπη μορφή ή συνυπάρχει IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία και μπορεί να εμφανίσουν στη δοκιμασία πρόκλησης αναφυλαξία. [7,12,23,24,30] Η ανίχνευση ή όχι στον ορό IgE φαίνεται να είναι πιο επιτακτική στην περίπτωση όπου η πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος είναι ο υπεύθυνος παράγοντας καθώς έχουν περιγραφεί αντίστοιχες περιπτώσεις στην βιβλιογραφία αλλά όχι με άλλα αλλεργιογόνα όπως το ρύζι, τα φρούτα/λαχανικά ή το κοτόπουλο. [8] Στη περίπτωση αυτών των ασθενών οδηγούμαστε σε μερικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου δοκιμασίας πρόκλησης σχετικά με την πιο σταδιακή χορήγηση των δόσεων της εκλυτικής τροφής σε συνδυασμό με παρακολούθηση του ασθενούς για μεγαλύτερο διάστημα. [7,12,23,30] Αναλυτικότερα το πρωτόκολλο ξεκινάει με χορήγηση 10% της ποσότητας του τροφίμου με την αναλογία 0,06-0,3gr/kg σωματικού βάρους, αυξάνοντας την ποσότητα στις επόμενες δόσεις ως εξής 15%, 25%, 50% με διάστημα χορήγησης 20 λεπτά. [21] Όσον αφορά την δοκιμασία ατοπικής επιδερμικής

πρόκλησης, APT(atopy patch test), τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα λόγω της αποτελεσματικότητας του και γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου.[39] Από την πιο σωστή μεθοδολογικά μελέτη των Fogg και των συνεργατών αναδείχθηκε υψηλή ειδικότητα(100%) ωστόσο όμως η ευαισθησία ήταν χαμηλή(76,2%). Συνεπώς η χρήση του στην διάγνωση της πάθησης δεν συστήνεται.[23,42]

Παρ' όλο που ακολουθείται στην πλειοψηφία το πρωτόκολλο που μόλις περιγράφηκε δεν είναι τυποποιημένο σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες για τη δοκιμασία πρόκλησης γεγονός που δημιουργεί ανασφάλεια ως προς τη χρήση της αλλά και έλλειψη σύμπνοιας μεταξύ της ιατρικής κοινότητας για τη μέθοδο που θα ακολουθήσουν. Από μελέτη που έγινε από ομάδα εργασίας στο FPIES από την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας οι οποίοι απευθυνόταν σε αλλεργιολόγους καταγράφηκε ότι το 95,5% των συμμετεχόντων έκαναν δοκιμασίες πρόκλησης για IgE μεσολαβούμενες αλλεργίες αλλά μόνο το 58,7% διενεργούσαν μια δοκιμασία πρόκλησης για FPIES. Το 87,4% των συμμετεχόντων πιστεύουν ότι θα ήταν χρήσιμες σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη μέθοδο των δοκιμασιών οι οποίες να καθορίζουν τους αμφιλεγόμενους τομείς οι οποίοι είναι η ποσότητα της τροφής, ο ρυθμός χορήγησης, το μεσοδιάστημα χορήγησης, η διάρκεια παρακολούθησης, τα κριτήρια διακοπής ακόμα και του περιβάλλοντος διεξαγωγής τους.[43]

Ορισμένα παραδείγματα ερωτημάτων που προκύπτουν από το τρέχον πρωτόκολλο είναι η τυποποίηση της δόσης για ένα τρόφιμο όπου η πρωτεΐνη είναι θεωρητικά αμελητέα, όπως το φρούτο ή τα λαχανικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο υπολογισμός της δόσης της δοκιμής σε γραμμάρια πρωτεΐνης ενδέχεται να υποδείξει πολύ μεγαλύτερη δόση ελέγχου απ' ότι συνήθως θα κατανάλωνε ο ασθενής σε ένα γεύμα. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι ακόμα και η μέγιστη δόση πρωτεΐνης για ένα τρόφιμο με μεγάλη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη μπορεί να είναι ελάχιστη για ένα μεγαλύτερο παιδί ή ενήλικα, γεγονός που δημιουργεί ανησυχίες εάν η ποσότητα της πρωτεΐνης επαρκεί για να προκαλέσει συμπτώματα.[38] Επίσης σχετικά με το χρόνο διεξαγωγής μιας δοκιμασίας πρόκλησης καθώς για ασθενείς με ηπιότερες αντιδράσεις ενδεχομένως να μπορούσε να διενεργηθεί μια δοκιμασία πρόκλησης νωρίτερα συγκριτικά με ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρότερα συμπτώματα. Για όλους αυτούς τους λόγους χρειάζονται περαιτέρω μελέτες που θα εμβαθύνουν στα επιμέρους ζητήματα τα οποία αναδεικνύονται έτσι ώστε να προταθούν σαφέστερες

κατευθυντήριες οδηγίες.[24]Χωρίς να υπάρχει ένα διεθνές πρωτόκολλο που να απαντά στα ερωτήματα που δημιουργούνται είναι στην ευχέρεια του κλινικού ιατρού η μέθοδος που θα ακολουθήσει.[43]

Από πρόσφατες μελέτες περιγράφηκε ένα πρωτόκολλο δοκιμασίας σύμφωνα με το οποίο χορηγείται 1/3 της συνιστώμενης ποσότητας για την ηλικία υπό ιατρική παρακολούθηση και εάν δεν υπάρξει αντίδραση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο συνεχίζεται η τιτλοποίηση της δόσης κατ'οίκον. Από τις μελέτες καταγράφηκαν ήπιες αντιδράσεις των ασθενών κυρίως διαρροϊκές κενώσεις. Έτσι η πρόταση ενός πρωτοκόλλου με μικρότερη αρχικά χορηγούμενη ποσότητα και στη συνέχεια τιτλοποίηση αυτής στο σπίτι του ασθενούς ενδεχομένως να ανοίγει τον ορίζοντα στις δοκιμασίες πρόκλησης.[44]

3.2 Κλινική εικόνα και Διαγνωστικά κριτήρια

Η αρχική εκδήλωση συμπτωμάτων συμβαίνει συνήθως μετά την πρώτη ή δεύτερη έκθεση στην εκλυτική τροφή μπορεί ωστόσο να συμβεί και μετά από πολλαπλές δοκιμές της.[25]Επομένως η ανοχή ενός τροφικού παράγοντα δεν αποκλείει την εμφάνιση της νόσου. Σε γενικές γραμμές όμως εάν ο ασθενής έχει καταναλώσει το τρόφιμο περισσότερες από 4 φορές χωρίς εμφάνιση συμπτωματολογίας απομακρύνεται το ενδεχόμενο αντίδρασης.[8]Τα συμπτώματα της οξείας μορφής περιλαμβάνουν παρατεταμένα, πολλαπλά επεισόδια εμέτου 1-4 ώρες μετά τη βρώση της υπεύθυνης τροφής σε συνδυασμό συχνά με ωχρότητα, λήθαργο, υποογκαιμία, υπόταση και διαρροϊκές κενώσεις.[26]Το σύμπτωμα της διάρροιας εμφανίζεται συνήθως εντός 5-10 ωρών διάρκειας έως 24 ωρών η οποία είναι πιο συχνή στα βρέφη και στα μικρά παιδιά και γεωγραφικά συναντάται συχνότερα στην Ιαπωνία και Κορέα παρά στις ΗΠΑ, Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστραλία και Ιταλία.[29]Τα βρέφη μεταξύ των επεισοδίων της οξείας μορφής είναι σε καλή γενική κατάσταση παρουσιάζοντας φυσιολογική ανάπτυξη.[7,10]

Σε αντίθεση με τη χρόνια μορφή η οποία εκδηλώνεται με διαλείποντα αλλά προοδευτικά εξελισσόμενα επεισόδια εμέτου και διάρροιας, συνοδά με ανεπάρκεια της ανάπτυξης του ασθενούς. Οι χρόνιες διαρροϊκές κενώσεις τείνουν να κυριαρχούν στα βρέφη οδηγώντας συχνά σε στασιμότητα βάρους και υποαλβουμιναιμία. Αυτά τα χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου είναι που διακρίνουν το FPIES από άλλες μη IgE μεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες όπως η αλλεργική πρωκτοκολίτιδα και η

εντεροπάθεια επαγόμενη από τροφικές πρωτεΐνες.[26,29] Η χρόνια μορφή παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς οι οποίοι έχουν εκτεθεί συστηματικά στον εκλυτικό παράγοντα[11,25] Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η εξάλειψη των συμπτωμάτων με τον αποκλεισμό των ενοχοποιημένων τροφών η επανεμφάνιση τους με την έκθεση στο τρόφιμο-εκλυτικό παράγοντα μετά από μια περίοδο απόσυρσης (οξύς-σε-χρόνιο φαινότυπος).[3,11,12,26] Αυτό το χαρακτηριστικό της νόσου είναι το διαφοροδιαγνωστικό σημείο με τις εντεροπάθειες επαγόμενες από τροφικές πρωτεΐνες ,την ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα και την κοιλιοκάκη.[30] Η χρόνια μορφή έχει αναφερθεί συχνότερα στην Ασία, πρωτίστως στην Ιαπωνία και Κορέα συγκριτικά με τις ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλία.[20,29] Στην Ιαπωνία το πιο κοινό σύμπτωμα αναφέρονται οι διαρροϊκές κενώσεις με πρόσμιξη αίματος[10] κάτι το οποίο συναντάται επίσης σε βρέφη όπου εμφάνισαν συμπτώματα σε ηλικία <2 μηνών επαγόμενα είτε από γάλα αγελάδος είτε από γάλα σόγιας.[8]

Φαίνεται ότι στην μορφή που αφορά τους ενήλικες οι González-Delgado και οι συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα βασικά συμπτώματα είναι το κοιλιακό άλγος ως το συχνότερο και έπειτα η διάρροια.[11]

Πριν την καθιέρωση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2017, η διάγνωση βασιζόταν σε άλλα κριτήρια λιγότερο τυποποιημένα. Σύμφωνα με τους Powell και συνεργάτες τα κριτήρια συμπεριλάμβαναν α) έναρξη των συμπτωμάτων <9 μήνες ζωής β) έμετος ή/και διάρροια εντός 4 ωρών μετά την έκθεση στον υπεύθυνο παράγοντα αποκλείοντας άλλη πιθανή αιτία υπεύθυνη να προκαλέσει τα συμπτώματα γ) γαστρεντερολογικές εκδηλώσεις δ) υποχώρηση των συμπτωμάτων με την αποφυγή της εκλυτικής τροφής ε) επανεμφάνιση τους με την επανεισαγωγή της υπεύθυνης τροφής. Κάποια χρόνια αργότερα οι Leonard και συνεργάτες επαναδιατύπωσαν τα κριτήρια με διαφορές σε ορισμένα σημεία διευκρινίζοντας ότι πρέπει να απουσιάζουν συμπτώματα IgE μεσολαβούμενων αλλεργιών.[22] Έναν χρόνο αργότερα οι Soro και συνεργάτες πρόσθεσαν στα κριτήρια την αύξηση του ορίου της ηλικίας εκδήλωσης των συμπτωμάτων (παιδιά ηλικίας <2 ετών), συμπεριλαμβάνοντας επίσης στην κλινική εικόνα την ωχρότητα και τον λήθαργο και τονίζοντας την εμφάνιση της διάρροιας μεταγενέστερα στα πλαίσια της συμπτωματολογίας της νόσου και τέλος προσθέτοντας την παράμετρο των 2 επεισοδίων για την διάγνωση της νόσου χωρίς τη διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης.[9,20,32]

Το 2017 διατυπώθηκαν για πρώτη φορά οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχοντας έτσι στους κλινικούς ιατρούς κριτήρια τόσο για τη διάγνωση όσο και για την αντιμετώπιση του συνδρόμου.[38]

Οξεία μορφή

Μείζονα κριτήρια

1. Έμετος 1-4 ώρες μετά την κατανάλωση της εκλυτικής τροφής
2. Απουσία συμπτωμάτων IgE μεσολαβούμενης αλλεργικής αντίδρασης(δερματικά και αναπνευστικά)

Ελάσσονα κριτήρια

7. ≥ 2 επεισόδια με την ίδια τροφή
8. 1 επεισόδιο με διαφορετική τροφή
9. Λήθαργος
10. Ωχρότητα
11. Χρήζει εκτίμησης σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
12. Χρήζει ενδοφλέβιας ενυδάτωσης για αντιμετώπιση των αντιδράσεων
13. Εμφάνιση διάρροιας μέσα σε 1 24ωρο(συνήθως εντός 5-10 ωρών)
14. Υπόταση
15. Υποθερμία[12]

Για τη διάγνωση της οξείας μορφής απαιτείται να πληρούνται τα μείζονα κριτήρια και τουλάχιστον 3 ελάσσονα κριτήρια.[12,30] Σε περίπτωση ενός μόνο επεισοδίου, θα πρέπει να εξεταστεί σοβαρά η διενέργεια διαγνωστικής δοκιμασίας πρόκλησης, έτσι ώστε να διακριθεί από λοιμώξεις γαστρεντερικού οι οποίες είναι πολύ συχνές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επιπλέον, αν και δεν ανήκει στα κριτήρια διάγνωσης, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η βελτίωση έως και πλήρης υποχώρηση της συμπτωματολογίας που παρατηρείται στις οξείες αντιδράσεις FPIES σε λίγες ώρες αντί για ημέρες, όπως συμβαίνει στην πιο τυπική περίπτωση ανάρρωσης από γαστρεντερίτιδα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι απαλλαγμένος από συμπτώματα και να αναπτύσσεται όπως αναμένεται μετά την απομάκρυνση της τροφής που προκαλεί την εκδήλωση των συμπτωμάτων.[29,30]

Χρόνια μορφή

Συμπτώματα και σοβαρότητα

Ήπια/μέτρια αντίδραση(μικρότερες δόσεις με διαλείπουσα έκθεση)

1. Διαλείπων έμετος και/ή διάρροια
2. Χωρίς αφυδάτωση ή μεταβολική οξέωση

Σοβαρή αντίδραση (υψηλότερες δόσεις με τακτική έκθεση)

1. Διαλείπων αλλά προοδευτικός έμετος και διάρροια(περιστασιακά με πρόσμιξη αίματος)
2. Στασιμότητα ανάπτυξης
3. Πιθανή αφυδάτωση και μεταβολική οξέωση

Κριτήρια

1. Υποχώρηση των συμπτωμάτων μέσα σε μέρες μετά τον αποκλεισμό των υπεύθυνων τροφών
2. Οξεία επανεμφάνιση των συμπτωμάτων (έμετος σε 1-4 ώρες, διάρροια <24 ώρες, συνήθως εντός 5-10 ωρών)σε επανεισαγωγή του υπεύθυνου τροφίμου
3. Διαγνωστική τροφική δοκιμασία πρόκλησης, ή πιθανή διάγνωση αν δεν έχει γίνει τροφική δοκιμασία πρόκλησης[12,30]

3.3Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με τη νόσο δεν είναι απαραίτητα για να τεθεί η διάγνωση ωστόσο αποτελούν υποστηρικτικά μέσα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η αναιμία, θρομβοκυττάρωση, λευκοκυττάρωση και υποαλβουμιναιμία.[8]Στην οξεία μορφή της νόσου διακρίνεται κυρίως η αύξηση των ουδετερόφιλων >1500 κύτταρα/ ml με τη μέγιστη τιμή να ανέρχεται στις 6 ώρες μετά τη λήψη της εκλυτικής τροφής.[22,23]

Αντίστοιχα στην χρόνια μορφή παρατηρούνται συχνότερα η αναιμία λόγω απώλειας αίματος στα κόπρανα και η υποαλβουμιναιμία.[23] Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να αναπτύξουν μεταβολική οξέωση και υψηλά επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης.

Ένας ελπιδοφόρος διαγνωστικός δείκτης που ονομάζεται χημειοκίνη ρυθμιζόμενη από το θύμο αδένος και την ενεργοποίηση (TARC) έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα. Πρόκειται για μια χημειοκίνη Th2, που παράγεται από ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και κερατινοκύτταρα. Αν και η TARC χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση ασθενών με ατοπική δερματίτιδα, ασθενείς με συμπτώματα FPIES έχουν βρεθεί να έχουν αυξημένο επίπεδο TARC. Οι Makita και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια διαχρονική αξιολόγηση των επιπέδων TARC σε ασθενείς με

FPIES, η οποία αποκάλυψε υψηλά επίπεδα 6 ώρες μετά την πρόσληψη της τροφής και ακόμη υψηλότερα επίπεδα 24 ώρες μετά.[11,20]Επίσης οι Okura και συνεργάτες παρατήρησαν ότι ο TARC ήταν υψηλότερος στις θετικές δοκιμασίες πρόκλησης και όχι στις αρνητικές, γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελέσει το εφαλτήριο για περαιτέρω διερεύνηση ως προς την χρήση του σαν εργαλείο διάγνωσης ή/και παρακολούθησης της νόσου.[9]

Από τις υπόλοιπες εξετάσεις όπως η εξέταση των κοπράνων έχουν ανευρεθεί τα εξής: ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, αναγωγικές ουσίες, κρύσταλλοι Charcot-Leyden,ευρήματα ωστόσο μη ειδικά για τη νόσο. Σε συνδυασμό με την μη ύπαρξη επικυρωμένων τιμών αναφοράς για τη βρεφική ηλικία καθιστά τη διενέργεια αυτής της εξέτασης να είναι περιορισμένης χρησιμότητας και γι'αυτό δεν συνίσταται.[11,23,29]Επιπλέον ενδοσκοπικά από τη βιοψία εντέρου έχουν περιγραφεί ακανόνιστοι τραυματισμοί των λαχνών, προεξέχοντα ευρήματα κολίτιδας, ηωσινόφιλα και περιστασιακά διαβρώσεις του βλεννογόνου.[11]Ωστόσο από την ενδοσκόπηση του γαστρεντερικού προκύπτει ότι ο εντοπισμός της φλεγμονής είναι στον ειλεό και το κόλον οδηγώντας έτσι στην αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και τη μετακίνηση υγρών προς τον εντερικό αυλό.[26]Παρ'όλα αυτά καμία από τις παραπάνω εξετάσεις δεν χρησιμοποιούνται σε τακτική βάση για τη διάγνωση του συνδρόμου.[11,29]

Πρόσφατα γίνεται λόγος για τη μέτρηση της καλπροτεκτίνης ως ένας μη επεμβατικός δείκτης φλεγμονής του εντέρου, καθώς είναι τεκμηριωμένο ότι οι συγκεντρώσεις της σχετίζονται με τον βαθμό φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου. Η καλπροτεκτίνη είναι μια ανοσορυθμιστική πρωτεΐνη που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των μακροφάγων, στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου.Οι Beser και συνεργάτες συνέκριναν παιδιά με αλλεργία στο γάλα αγελάδος, IgE μεσολαβούμενης αλλά και μη IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας, με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας, πριν και μετά τη διατροφή αποκλεισμού. Τα υψηλότερα επίπεδα καλπροτεκτίνης ανιχνεύθηκαν σε παιδιά με μη IgE-μεσολαβούμενη αλλεργία στο γάλα αγελάδος οπότε οι συγγραφείς πρότειναν τη χρησιμότητα της ως βιοδείκτη. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις, καθώς σε άλλες μελέτες δεν αναφέρθηκαν διαφορές. Συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν καθορίσει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση της. Επίσης έχει μελετηθεί άλλη μια ομάδα βιοδεικτών συμπεριλαμβανομένου της καλπροτεκτίνης, α1 αντιθρυψίνης, β αμυντίνη(β-defensin),TNF-α, ανοσοσφαιρίνη IgA στα κόπρανα,

κατιονική πρωτεΐνη ηωσινοφίλων(ECP), ηωσινοφιλική νευροτοξίνη(EDN) σε παιδιά με αλλεργία στο γάλα αγελάδος(IgE μεσολαβούμενη και μη IgE) και παρατηρήθηκε ότι το EDN είναι ο πιο πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για τη διάγνωση της νόσου, ωστόσο είναι αναγκαίο κάτι τέτοιο να ερευνηθεί περαιτέρω.[6]Το EDN παρατηρήθηκε σε αύξηση στα κόπρανα ασθενών μετά από θετική δοκιμασία πρόκλησης.[31]Τέλος, σχετικά με τις διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στις IgE-μεσολαβούμενες αλλεργίες, όπως οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού (SPT) και ο προσδιορισμός ειδικών αντισωμάτων IgE στον ορό, δεν έχουν διαγνωστική αξία για την επιβεβαίωση του κλασικού FPIES. Ωστόσο στην περίπτωση της άτυπης μορφής παρατηρείται ανίχνευση IgE συνοδά με συμπτώματα ενδεικτικά για FPIES. Παρ'όλο που ο προσδιορισμός τους δεν είναι χρήσιμος στη διάγνωση της νόσου παρέχουν όμως πληροφορίες για την υποκατηγορία στην οποία ανήκει ο ασθενής έτσι ώστε να τροποποιηθεί αναλόγως η δοκιμασία πρόκλησης.[7,45]

Κεφάλαιο 4. Διατροφική διαχείριση συνδρόμου στην παιδική ηλικία

4.1 Αντιμετώπιση αντιδράσεων FPIES

Τα οξέα επεισόδια FPIES πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και οι παρεμβάσεις πρέπει να διαβαθμίζονται ανάλογα με την κλινική εικόνα (ήπια, μέτρια ή σοβαρή). Η αντιμετώπιση ήπιων περιπτώσεων με 1-2 επεισόδια εμέτου χωρίς λήθαργο μπορεί να γίνει και με από του στόματος ενυδάτωση ή θηλασμό/σίτιση με βρεφικό γάλα, εάν το παιδί είναι σε καλή γενική κατάσταση. Σε μέτριες περιπτώσεις με >3 επεισόδια εμέτου, συνοδά με ήπιο λήθαργο χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, απαιτείται ιατρική αξιολόγηση. Σε βρέφος άνω των 6 μηνών χορηγείται ενδομυκώς ονδασετρόνη(0,15mg/kg/δόση μέγιστη 16 mg/δόση) και είναι απαραίτητη η φλεβική γραμμή για ταχεία ενδοφλέβια ενυδάτωση με ισότονα υγρά(20 ml/kg) και επανάληψη εάν χρειαστεί συνεχίζοντας με διάλυμα γλυκόζης στις ανάγκες του ασθενούς καθώς και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Χρειάζεται τουλάχιστον 4-6 ώρες παρακολούθηση του ασθενούς και έπειτα κατ'οίκον παρακολούθηση εάν είναι ανεκτή η από του στόματος ενυδάτωση. Για πιο σοβαρές αντιδράσεις,>3 επεισόδια εμέτου με συστηματικά συμπτώματα όπως υπόταση, υποογκαιμικό σοκ ή έντονος λήθαργος, είναι ζωτικής σημασίας η άμεση έναρξη ενδοφλέβιας αναζωογόνησης με ισότονα υγρά (20 ml/kg) και επανάληψη όσες φορές

κριθεί απαραίτητο, σε συνδυασμό με ενδοφλέβια ονδανσετρόνη ή ενδομυϊκή χορήγηση εάν δεν υπάρχει ή καθυστερεί η φλεβική γραμμή και κατά περίπτωση, παρεντερική χορήγηση κορτικοστεροειδών(μεθυλπρεδνιζολόνη 1mg/kg μέγιστη δόση 60 έως 80mg/δόση).[11,29,30]Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι σημαντική η επιθετική ενδοφλέβια αναζωογόνηση καθώς το 15% των ασθενών εκδηλώνουν υποβολαιμικό σοκ.[21,30] Απαιτείται η διόρθωση τυχόν ηλεκτρολυτικών διαταραχών, μεθαιμοσφαιριναιμίας, οξέωσης και στενή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Σε περίπτωση εμμένουσας υπότασης ,σοκ ή αναπνευστικής δυσχέρειας απαιτείται νοσηλεία του ασθενούς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.[11,29,30]

Σχετικά με τη διαχείριση μιας αντίδρασης από τους φροντιστές στο σπίτι σε περίπτωση ιστορικού σοβαρών αντιδράσεων ο ασθενής μεταφέρεται σε νοσοκομειακό περιβάλλον ανεξάρτητα με την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων. Ωστόσο εάν δεν υπάρχουν στο ιστορικό του παιδιού σοβαρές αντιδράσεις παλαιότερα σε ήπιες περιπτώσεις προσπάθεια από του στόματος ενυδάτωσης ενώ σε μέτριες-σοβαρές αντιδράσεις αναζήτηση ιατρικής εκτίμησης.[29,30]

Σε βρέφη άνω των 6 μηνών προτείνεται η χορήγηση της ονδανσετρόνης, ανταγωνιστή του 5-HT₃ υποδοχέα, η οποία έχει αντισεροτονινεργική δράση και ίσως επηρεάζει την γαστρεντερική έκκριση και κινητικότητα μέσω του νευρικού συστήματος. Δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμίας.[3,5]Η συνιστώμενη δόση είναι 0,1-0,15 mg/kg ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά.[11] Οι Soro και συνεργάτες δημοσίευσαν μια μελέτη ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ενδομυϊκή χορήγηση ονδανσετρόνης σε οξεία αντίδραση FPIES θετικής δοκιμασίας πρόκλησης. Τα αποτελέσματα ήταν η υποχώρηση συμπτωμάτων σε διάστημα 15 λεπτών.[19]Παρ'όλο που η ονδανσετρόνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική δεν περιγράφεται στις κατευθυντήριες γραμμές η χρήση της ονδανσετρόνης κατ'οίκον.[11,38]Πρόσφατα, στη βιβλιογραφία έχει υποστηριχθεί ο ρόλος της ονδανσετρόνης για την ελάττωση ακόμη και ήπιων συμπτωμάτων FPIES που συμβαίνουν στο σπίτι. Η χρήση της επομένως στους ασθενείς για ήπια περιστατικά μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη μείωση της συνολικής νοσηρότητας. Όμως κάτι τέτοιο δημιουργεί την ανάγκη για συστάσεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, δεδομένου ότι μπορεί να οδηγηθούμε σε πιο διευρυμένη χρήση της. Αυτού του είδους οι συστάσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο για το σύνδρομο LQTS, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης πολλαπλών παραγόντων που παρατείνουν το QTc και διαταραχής της ισορροπίας ηλεκτρολυτών(π.χ. νεφρική νόσος).[38]

Η χρήση των κορτικοστεροειδών φαίνεται ότι λειτουργεί με αντιφλεγμονώδη δράση, ωστόσο δεν έχει καθιερωθεί από μελέτες ότι βελτιώνει την έκβαση.[11,24,30] Από τη μελέτη των Soro και συνεργατών αντιπαρατέθηκε η θεραπεία με παρεντερική χορήγηση της ονδανσετρόνης με την αντιμετώπιση με υγρά και κορτικοστεροειδή και αποδείχθηκε ότι μόλις 19% των παιδιών που έλαβαν ονδανσετρόνη συνέχισαν τους εμέτους σε σύγκριση με 93% που αντιμετωπίστηκαν με υγρά και κορτικοστεροειδή.[3,26,32] Η χρήση της επινεφρίνης δεν συστήνεται στην αντιμετώπιση του FPIES εκτός και αν συνυπάρχει IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία.[11,30]

4.2 Κατάλληλη επιλογή γάλακτος

Τα βρέφη με FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδος συστήνεται να συνεχίσουν τον θηλασμό χωρίς περιορισμό στην διατροφή της μητέρας των υπεύθυνων αλλεργιογόνων καθώς οι αντιδράσεις μέσω του θηλασμού είναι σπάνιες.[3,4,30,41,46] Έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από 5% η εκδήλωση της νόσου οφειλόμενη στο μητρικό γάλα σε βρέφη αποκλειστικά θηλάζοντα κάτι που ίσως υποδηλώνει κάποιον προστατευτικό ρόλο του μητρικού θηλασμού ως προς το FPIES.[10,29,40] Η εμφάνιση συμπτωμάτων επαγόμενα από το μητρικό γάλα έχει αναφερθεί περισσότερο στην Ιαπωνία, θέτοντας έτσι την υπόνοια για πιθανή γενετική προδιάθεση.[29] Μάλιστα στην Ιαπωνία έχει καταγραφεί σε ποσοστό 20% η εμφάνιση FPIES κατά τη διάρκεια αποκλειστικού μητρικού θηλασμού.[7] Είναι γνωστό ότι οι πρωτεΐνες των τροφίμων, όπως τα αυγά, η σόγια, το αγελαδινό γάλα και το σιτάρι, είναι ανιχνεύσιμες στο μητρικό γάλα για ώρες ή ημέρες μετά την κατανάλωσή τους. Από μελέτη όπου συνέκρινε μητέρες με αλλεργία και μάρτυρες ανευρέθησαν υψηλότερες συγκεντρώσεις 8 αλληλουχιών πεπτιδίων από β-λακτοσφαιρίνη βοοειδών στο γάλα αλλεργικών μητέρων. Η β-λακτοσφαιρίνη μπορεί ενδεχομένως να μεταφερθεί μέσω του εντερικού φραγμού στο μητρικό γάλα. Αυτό φαίνεται να είναι πολύ πιο συχνό σε αλλεργικές μητέρες και υποδεικνύει μια πιθανή επίδραση στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους.[39] Η αποφυγή του γάλακτος αγελάδος από τη διατροφή της μητέρας, χωρίς να έχει αποδειχθεί αλλεργία στη πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος, δεν συστήνεται όπως επίσης και ο αποκλεισμός εκλυτικών τροφών από τη διατροφή της μητέρας κατά την εισαγωγή των στερεών τροφών στις οποίες αντέδρασε το βρέφος και συνεχίζεται ο μητρικός θηλασμός.[39,40] Επίσης δεν συστήνεται η αποφυγή δυνητικά

αλλεργιογόνων τροφίμων από τη μητέρα για την πρόληψη του συνδρόμου.[40] Στην περίπτωση όπου εκδηλώνονται συμπτώματα μετά τον θηλασμό ή παρατηρείται ανεπάρκεια της ανάπτυξης του βρέφους τότε μόνο συστήνεται η διακοπή του θηλασμού καθώς η μητέρα θα πρέπει να συμβουλευθεί αλλεργιολόγο και διαιτολόγο για την επίτευξη σωστής διατροφής αποκλεισμού της υπεύθυνης τροφής.[4,11,40,41]Στις περιπτώσεις μακράς διάρκειας διατροφής αποκλεισμού ενέχεται ο κίνδυνος θρεπτικής ανεπάρκειας γι' αυτό το λόγο η μητέρα καλό θα ήταν να λαμβάνει συμπλήρωμα ασβεστίου(1 g/ημέρα)[41] και βιταμίνης D(600IU/ημέρα).Δεν συστήνεται η αποφυγή άλλων τροφών από τη διατροφή της μητέρας εκτός από γάλα αιγός και προβάτου.[39]

Σε βρέφη που σιτίζονται με συμπλήρωμα γάλακτος συστήνεται η χρήση εκτενώς υδρολυμένης φόρμουλας.[30,39]Η εκτενώς υδρολυμένη φόρμουλα είναι πλούσια σε σίδηρο, ψευδάργυρο, ασβέστιο, βιταμίνη D και E.[39]Παρά την χρήση της ένα ποσοστό 10-20% εμφανίζει ακόμα συμπτώματα οπότε χρήζει μετάβασης σε φόρμουλα βασισμένη σε αμινοξέα.[3,11,30,33]Σε περιπτώσεις με σοβαρές αντιδράσεις καθώς και ανεπάρκεια της ανάπτυξης συστήνεται εξ αρχής η φόρμουλα βασισμένη στα αμινοξέα.[39]Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες παρατηρούνται ελάχιστες διαφορές ως προς τις συστάσεις στο FPIES οφειλόμενο στο γάλα αγελάδος. Συγκεκριμένα, η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας(EAACI) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Αλλεργιολογίας(WAO)συνιστούν φόρμουλα εκτενώς υδρολυμένη ενώ η Βρετανική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας(BSACI) φόρμουλα βασισμένη στα αμινοξέα.[4]Επίσης το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών(NIAID) αλλά και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αυστραλίας και οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την ορθολογική διαχείριση της αλλεργίας στο αγελαδινό γάλα(DRACMA guidelines) προτείνουν την φόρμουλα εκτενώς υδρολυμένης πρωτεΐνης[41],σε αντίθεση με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) η οποία συστήνει την χρήση φόρμουλας βασισμένης στα αμινοξέα.[46]Από την μελέτη των Diaz και συνεργατών παρατηρήθηκε η επικράτηση της φόρμουλας εκτενώς υδρολυμένης πρωτεΐνης ενώ η φόρμουλα βασισμένη σε αμινοξέα αναφέρεται ότι χρησιμοποιήθηκε κυρίως σε παιδιά τα οποία είχαν εμφανίσει σοβαρότερες αντιδράσεις.[15] Επομένως θα πρέπει να εστιάσουμε στα πλεονεκτήματα της εκάστοτε

κατηγορίας φόρμουλας. Σε γενικές γραμμές η εκτενώς υδρολυμένη φόρμουλα είναι αποτελεσματική στα περισσότερα πάσχοντα παιδιά ωστόσο η φόρμουλα βασισμένη στα αμινοξέα ενδεχομένως είναι καλύτερη επιλογή για ασθενείς που εμφανίζουν ανεπάρκεια ανάπτυξης, συμπτώματα σε πολλαπλά τρόφιμα ή έχουν εκδηλώσει σοβαρές αντιδράσεις ακόμα και με μικρή ποσότητα του υπεύθυνου αλλεργιογόνου.[4,24,41] Επίσης σε ασθενείς με εμφάνιση FPIES τον 1^ο μήνα της ζωής, προτείνεται το ενδεχόμενο θηλασμού ή σίτισης με υποαλλεργικές φόρμουλες κατά τους πρώτους 6 έως 12 μήνες της ζωής, αν και δεν υπάρχουν δεδομένα για την πρωτογενή πρόληψη της νόσου.[30] Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν FPIES και σε άλλες τροφές οπότε συνιστάται η διεξαγωγή δοκιμασίας για την εισαγωγή του παράγοντα που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα.[20,30]

Όσον αφορά την εκδήλωση διπλής αντίδρασης στη πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος και της σόγιας οι Nowak και συνεργάτες στις ΗΠΑ ανέφεραν ποσοστό 65% των παιδιών με FPIES, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε σε καμία άλλη χώρα.[46] Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) συνέστησαν την αποφυγή των υποκατάστατων γάλακτος που βασίζονται στη σόγια, λόγω υψηλού κινδύνου διασταυρούμενης αντίδρασης με το γάλα αγελάδας.[1,11] Στη σύσταση αυτή παρατηρήθηκε ομοφωνία και από την Αμερικανική Ακαδημία Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (AAAAI) και από την Διεθνή Ένωση για το Σύνδρομο Εντεροκολίτιδας Επαγόμενο από Τροφικές Πρωτεΐνες (I FPIES).[41] Επειδή όμως η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ του γάλακτος αγελάδος και σόγιας δεν είναι ιδιαίτερα συχνή εκτός των ΗΠΑ το γάλα σόγιας σε FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδος αποτελεί μια εναλλακτική λύση κυρίως για οικονομικούς λόγους σε βρέφη άνω των 6 μηνών.[11,39] Επίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα σε FPIES επαγόμενο στο γάλα αγελάδος αν ο ασθενής μπορεί να τρέφεται με γάλα αιγός και προβάτου, ωστόσο επειδή η δομή της πρωτεΐνης αυτών των γαλάκτων εμφανίζει μεγάλη συνάφεια με αυτή του αγελαδινού δεν συστήνεται η κατανάλωση τους.[1,7,29,30,41] Στην περίπτωση που η εκλυτική τροφή είναι το ρύζι, το καλαμπόκι και το σιτάρι είναι συνήθως καλώς ανεκτά ωστόσο στη βρώμη παρατηρείται σε ποσοστό 40% διασταυρούμενη αντίδραση.[14] Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις φόρμουλες βασισμένες σε εκτενώς υδρολυμένη πρωτεΐνη του ρυζιού ως προς τη χρησιμότητα τους σχετικά με FPIES επαγόμενο από ρύζι. Αυτές οι φόρμουλες δεν είναι συνηθισμένες στη

διατροφή των παιδιών στις ΗΠΑ ωστόσο χρησιμοποιούνται σε Ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γαλλία και η Γερμανία.[8,21] Σε παιδιά με εκλυτικό αίτιο το ψάρι, αποκλείονται από την διατροφή όλων των ειδών τα ψάρια διότι στο 50% παρουσιάζεται αντίδραση και στα οστρακοειδή. Τέλος στην περίπτωση που το κοτόπουλο είναι ο υπεύθυνος παράγοντας συνίσταται ο αποκλεισμός όλων των υπόλοιπων πουλερικών.[14]

Η βασική αντιμετώπιση της χρόνιας μορφής, γενικά του FPIES, είναι ο αποκλεισμός της υπεύθυνης τροφής. Κατόπιν αποκλεισμού στην οξεία μορφή τα επεισόδια υποχωρούν σε 4-12 ώρες ενώ στη χρόνια σε 3-10 ημέρες.[3]

4.3 Εισαγωγή στερεών τροφών

Η εισαγωγή των στερεών τροφών σύμφωνα με το αναπτυξιακό στάδιο δεν θα πρέπει να καθυστερεί μετά τους 6 μήνες ούτε να ξεκινά πριν τους 4, ιδιαίτερα εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας.[1,11,41] Δεν έχει παρατηρηθεί ότι η καθυστερημένη εισαγωγή των στερεών τροφών προλαμβάνει αντιδράσεις FPIES οπότε δεν συστήνεται η διαδικασία της εισαγωγής τους να ξεκινάει πέραν των 6 μηνών.[1] Η ηλικία 4-7 μηνών είναι η περίοδος εισαγωγής και αποτελεί θεμελιώδη περίοδο για τη διατροφή του βρέφους τόσο για την ανάπτυξη του όσο για την εκμάθηση και ανοχή νέων τροφών με καινούριες υφές, γεύσεις και ανάπτυξη των στοματοκινητικών δεξιοτήτων.[35]

Όσον αφορά τη διαχείριση της εισαγωγής των στερεών τροφών στη σίτιση των βρεφών συστήνεται η έναρξη με τροφές χαμηλού κινδύνου όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά. Προτείνεται επίσης μετά την εισαγωγή μιας νέας τροφής οι φροντιστές να περιμένουν περίπου 4 ημέρες προτού περάσουν σε επόμενο τρόφιμο έτσι ώστε να γίνει ορθά η παρατήρηση για οποιαδήποτε αντίδραση[11,41] Οι τροφές που θεωρούνται μετρίου ή υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εισάγονται σταδιακά σύμφωνα με το αναπτυξιακό στάδιο του παιδιού.[Πίνακας 1][12,26]

Πίνακας 1.Κατηγορίες τροφών με βάση τον κίνδυνο πρόκλησης FPIES[30]

Κατηγορία Τροφίμων	Τρόφιμα Χαμηλού Κινδύνου	Τρόφιμα Μετρίου Κινδύνου	Τρόφιμα Υψηλού Κινδύνου
Λαχανικά	Μπρόκολο, κουνουπίδι, παστινάκι,γογγύλι, κολοκύθα	Κολοκύθα, καρότο,λευκή πατάτα, φασολάκι	Γλυκοπατάτα, πράσινος αρακάς
Φρούτα	Μύρτιλα, φράουλες, δαμάσκηνο, καρπούζι, ροδάκινο, αβοκάντο	Μήλο,αχλάδι, πορτοκάλι	Μπανάνα
Τροφές πλούσιες σε σίδηρο	Αρνί, εμπλουτισμένη κινόα, κεχρί	Μοσχάρι, εμπλουτισμένες κρέμες (καλαμπόκι, σιτάρι, κριθάρι)	Ειδικές εμπλουτισμένες παιδικές κρέμες με ρύζι ή βρώμη
Λοιπά	Ξηροί καρποί & σπόροι (σουσάμι, ηλιόσπορος), αραιωμένος πουρές	Φιστίκια,όσπρια (εκτός από πράσινο αρακά)	Γάλα,σόγια, πουλερικά, αυγό, ψάρι

Πρακτικά συστήνεται η εισαγωγή στην διατροφή του βρέφους αρχικά με φρούτα και λαχανικά και έπειτα προσθέτοντας τις υπόλοιπες τροφές σύμφωνα με το αναπτυξιακό στάδιο, όπως κρέας και δημητριακά.[Πίνακας 2][,30,32, 35, 41]

Πίνακας 2.Εμπειρικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Επιλογή Εισαγωγής Τροφών Απογαλακτισμού σε Βρέφη με FPIES[30]

Ηλικία	Διατροφικές Συστάσεις
4–6 μηνών (σύμφωνα με AAP)	- Εφόσον είναι αναπτυξιακά κατάλληλο, μπορεί να ξεκινήσει η εισαγωγή ασφαλών και θρεπτικών τροφών. - Έναρξη με αραιές, λείες τροφές και σταδιακή μετάβαση σε πιο πηχτές (πουρές). - Προτίμηση σε τροφές πλούσιες σε σίδηρο. - Εισαγωγή λαχανικών και φρούτων.
6 μηνών (σύμφωνα με ΠΟΥ)	- Η συμπληρωματική διατροφή πρέπει να ξεκινήσει το αργότερο μέχρι τους 6 μήνες. - Σε θηλάζοντα βρέφη προτείνεται τροφή πλούσια σε σίδηρο ή συμπλήρωμα σιδήρου (1 mg/kg/ημέρα). - Συνέχιση της εισαγωγής ποικιλίας φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών, κρεάτων και άλλων τροφών, ανάλογα με την ανοχή.
8 μηνών ή όταν είναι αναπτυξιακά κατάλληλο	- Προσφορά μαγειρεμένων τροφών με υφή που λιώνει στο στόμα (bite-and-dissolve), εφόσον το ανέχεται το βρέφος.
12 μηνών ή όταν είναι αναπτυξιακά κατάλληλο	- Προσφορά τροποποιημένων ανεκτών τροφών από το οικογενειακό τραπέζι: ψιλοκομμένα κρέατα, μαγειρεμένα λαχανικά, δημητριακά και φρούτα.

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του FPIES, οι ξηροί καρποί, το φιστίκι και το αυγό συστήνεται να εισάγονται γύρω στους 12 μήνες. Σχετικά με τον κίνδυνο πρόκλησης του συνδρόμου οι ξηροί καρποί χαρακτηρίζονται ως τρόφιμα χαμηλού κινδύνου, τα φιστίκια τρόφιμα με μέτριο κίνδυνο και τα αυγά υψηλού κινδύνου. Η εισαγωγή αυτών των τροφίμων σε ηλικία 12 μηνών, αντί για τα 4-6 μήνες, ενδεχομένως να μειώνει τον κίνδυνο για FPIES για αυτά τα τρόφιμα, αλλά η καθυστερημένη εισαγωγή αυξάνει τον κίνδυνο IgE μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας. [38]Αντίστοιχο συμπέρασμα προκύπτει από μελέτη που έγινε το 2018-2022 και παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις FPIES επαγόμενο από φιστίκι και αυγό κάτι το οποίο ίσως είναι απότοκο από τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 σύμφωνα με τις οποίες προτείνεται η εισαγωγή αυτών των τροφίμων στη διατροφή στους 4-6 μήνες έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης IgE μεσολαβούμενης τροφικής

αλλεργίας.[27]Οι Soro και συνεργάτες μέσα από την έρευνα τους παρατήρησαν ότι δεν είναι απαραίτητο να αποκλείονται τροφές υψηλού κινδύνου στις οποίες όμως δεν έχει αντιδράσει ο ασθενής με FPIES επαγόμενο από στερεή τροφή. Στις περιπτώσεις αυτές οι συγγραφείς πρότειναν τη διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης για τη διαχείριση των τροφών υψηλού κινδύνου με έναν πιο ασφαλή τρόπο εισαγωγής τους στη διατροφή.[16]

Η επανεισαγωγή των υπεύθυνων τροφών θα πρέπει να γίνεται με ιατρική παρακολούθηση μέσω δοκιμασίας πρόκλησης.[11]Από τη στιγμή που ο ασθενής δεν εμφανίζει πια αντιδράσεις στις εκλυτικές τροφές τότε συνεχίζεται η διατροφή του με αυτή τη προσθήκη καθώς και τις υπόλοιπες τροφές, με τη μέθοδο εισαγωγής 1 τροφής αναμονή και παρακολούθηση 4 ημερών και έπειτα προσθέτουμε την επόμενη.[8,26,41]Γενικά εάν 1 τροφή από μια κατηγορία τροφίμων είναι ανεκτή από το παιδί τότε θεωρείται ότι ανέχεται και τις υπόλοιπες τροφές της ομάδας.[8,23,35]Είναι σημαντικό ότι η αντίδραση στην εκλυτική τροφή μπορεί να μην συμβεί με την πρώτη έκθεση στο αλλεργιογόνο καθώς έχουν καταγραφεί περιστατικά από μελέτη της Γερμανίας αλλά και της Αυστραλίας τα οποία εμφάνισαν συμπτωματολογία μερικές μέρες μετά τη δοκιμασία πρόκλησης αφού είχαν εισάγει την τροφή στη διατροφή τους. Δεν έχει δοθεί εξήγηση σ' αυτή την παρατήρηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι υποθέτοντας ότι οι διατροφικές συνήθειες ανά εκάστοτε χώρα επηρεάζουν το προφίλ των δυνητικά εκλυτικών τροφών προτείνεται διαφορετική κατηγοριοποίηση των τροφών χαμηλού-μέτριου-υψηλού κινδύνου. Για παράδειγμα οι πιο συχνές εκλυτικές τροφές στη Γερμανία όπως η πατάτα, το μοσχάρι, η κολοκύθα θεωρούνται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες χαμηλού ή μέτριου κινδύνου δημιουργώντας έτσι το ερώτημα πως είναι συνετό να γίνει η εισαγωγή των στερεών τροφών σ' αυτές τις περιπτώσεις.[17]

Δεν συστήνεται η αποφυγή προϊόντων όπου στη διατροφική ετικέτα τους αναφέρουν πιθανά ίχνη της εκλυτικής τροφής εκτός και αν το παιδί έχει εμφανίσει στο παρελθόν αντιδράσεις ακόμα και με ίχνη της τροφής.[24,29]Επί του παρόντος, δεν επαρκούν τα δεδομένα από τις μελέτες για τον καθορισμό αξιόπιστων κατώτατων ορίων των υπεύθυνων τροφών που μπορεί να καταναλώσει ο ασθενής χωρίς να εμφανίσει συμπτώματα. Οι Katz και συνεργάτες ανέφεραν ότι στο 82% των παιδιών 50 ml γάλακτος αγελάδος γινόταν καλώς ανεκτά πριν εμφανιστεί αντίδραση. Επίσης και οι Soro και συνεργάτες κατέγραψαν σε ποσοστό 78% των ασθενών τους παρουσίασαν αντίδραση μόνο μετά την κατανάλωση μιας πλήρους μερίδας του

υπεύθυνου τροφίμου. Αλλά και οι Fogg και συνεργάτες ανέφεραν εμφάνιση αντίδρασης σε ποσότητα 0,15 g πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους. Οδηγούμαστε έτσι στο συμπέρασμα ότι οι φροντιστές χρειάζεται να εκπαιδευτούν επαρκώς για να αναγνωρίζουν τους εκάστοτε κινδύνους που αναφέρονται στις διατροφικές ετικέτες έτσι ώστε να αποκλείεται ο εκλυτικός παράγοντας ικανοποιητικά αλλά όχι επιζήμια για την διατροφή του πάσχοντος.[4] Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι ψημένες μορφές της τροφής(πχ γάλα αγελάδος, αυγό) που επάγουν τη νόσο στον ασθενή θα πρέπει να αποφεύγονται εκτός και αν έχουν γίνει ήδη ανεκτές προτού εμφανίσει τη συμπτωματολογία και φαίνεται ότι δεν προκαλούν αντιδράσεις ούτε μειωμένη ανάπτυξη.[7,21,26,30]

4.4 Παρακολούθηση θρέψης και ανάπτυξης

Οι σιτιστικές δεξιότητες αρχίζουν να αναπτύσσονται σε βρεφική ηλικία. Η διαταραχή της κανονικής ανάπτυξης δεξιοτήτων σίτισης λόγω του FPIES ή λόγω διαιτητικών επεμβάσεων όπως δίαιτες αποκλεισμού μπορεί να δημιουργήσει δυσκολίες σίτισης που περιλαμβάνουν αποστροφή σε διάφορες γεύσεις και υφές και καθυστέρηση εξέλιξης των στοματοκινητικών δεξιοτήτων οδηγώντας στην απόκτηση συμπεριφορικών διαταραχών στην σίτιση συχνά με άρνηση λήψης διαφόρων τροφών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θα ήταν χρήσιμο να ζητηθεί μια λογοθεραπευτική εκτίμηση έτσι ώστε να υπάρξουν κατάλληλες παρεμβάσεις.[35] Μια αναδρομική μελέτη 203 ασθενών με FPIES υποδεικνύει υψηλότερα ποσοστά αποστροφής από τους ασθενείς με ≥ 3 εκλυτικά τρόφιμα σε σύγκριση με 1-2 και μεγαλύτερο κίνδυνο μειωμένης πρόσληψης βάρους σε FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδας ή μπανάνα.[14,47] Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η άμεση και έγκαιρη διαιτολογική παρέμβαση μπορεί να αποτρέψει διάφορες σιτιστικές διαταραχές και κυρίως την αποφυγή διαφόρων τροφίμων.[47] Επομένως η εισαγωγή τροφίμων με ποικιλία σε χρώματα, υφή και γεύση φαίνεται να είναι απαραίτητη.[41]

Σημαντική είναι επίσης η διατροφή με φαγητά πλούσια σε σίδηρο λόγω της ενδεχόμενης ανάπτυξης αναιμίας λόγω της νόσου.[11] Παρά την απουσία αναφερόμενων περιπτώσεων ανεπαρκούς ανάπτυξης σε παιδιά με FPIES τα οποία ακολουθούν διατροφές αποκλεισμού πιστεύεται ότι η καθυστερημένη εισαγωγή τροφών ή η απομάκρυνση τροφών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπαρκούς

ανάπτυξης και ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών.[39] Επομένως, η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς με FPIES, όπως και σε όλους όσους πάσχουν από τροφική αλλεργία. Πρέπει να πραγματοποιούνται συχνότερες αξιολογήσεις εάν ένας ασθενής παρουσιάζει στασιμότητα ανάπτυξης, προβλήματα διατροφής, διατροφικές ανεπάρκειες ή έχει ιστορικό έκθεσης σε τροφές που θα έπρεπε να έχουν αποκλειστεί. Οι διατροφικές ανεπάρκειες που συναντώνται συχνά στην FPIES είναι η βιταμίνη D, ο ψευδάργυρος και ο σίδηρος με την αποφυγή γαλακτοκομικών και δημητριακών.[4,39,46] Στις περιπτώσεις θρεπτικής ανεπάρκειας μπορούν να χορηγηθούν συμπληρώματα ασβεστίου 500mg/ημέρα στη βρεφική ηλικία και 1000mg/ημέρα στη νηπιακή και βιταμίνης D(400-1000 IU/ημέρα για βρέφη <1 έτους και 600-1000 IU/ημέρα για 1-18 έτη)[35,39]Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής(AAP) συστήνει τη χορήγηση σιδήρου (1 mg/kg/ημέρα) σε βρέφη άνω των 6 μηνών στην διατροφή των οποίων δεν υπάρχει πηγή σιδήρου.[4,24].

Σ'αυτή τη προσπάθεια μιας ισορροπημένης διατροφής που να συνδυάζεται η αποφυγή των εκλυτικών αιτιών αλλά να είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και σε γεύσεις, υφές[41] για να αποφευχθούν ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών αλλά και συμπεριφορικές διαταραχές σίτισης απαιτείται η συμβολή ενός διαιτολόγου. Έτσι θα υπάρχουν διαθέσιμες συστάσεις για την κατάλληλη αντικατάσταση των αποκλεισμένων τροφών, συμπεριλαμβανομένων συμβουλών για συνταγές χωρίς αλλεργιογόνα και σωστή ερμηνεία των διατροφικών ετικετών των τροφίμων.[4,39,46]Επίσης μέσω της κατάλληλης εκπαίδευσης θα πρέπει να δοθεί έμφαση και στη διατροφή όταν ο ασθενής βρίσκεται εκτός σπιτιού έτσι ώστε να μην εκτίθεται τυχαία στα αλλεργιογόνα αλλά και να μην περιορίζεται ο τρόπος ζωής του. Γενικά όσο περισσότερα τρόφιμα αποκλείονται από την διατροφή τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος να μειωθεί η θρεπτική αξία της διατροφής αν δεν ακολουθείται στενή παρακολούθηση με συνεργασία των κατάλληλων ειδικοτήτων του παιδίατρου, παιδοαλλεργιολόγου και εξειδικευμένου διαιτολόγου.[46]

Το αντίκτυπο αυτής της πάθησης στην ποιότητα της ζωής τόσο των ασθενών αλλά και των φροντιστών τους είναι μεγάλο. Οι Maciag και συνεργάτες διεξήγαγαν μια έρευνα σχετικά με την ψυχοκοινωνική λειτουργία των παιδιών με FPIES και των φροντιστών τους. Συμπερασματικά διαπίστωσαν μέτριο άγχος και υψηλή ψυχοκοινωνική επιβάρυνση μεταξύ των φροντιστών και των προσβεβλημένων παιδιών. Επίσης, το αίσθημα ασφάλειας των γονέων στην ικανότητα διαχείρισης της τροφικής αλλεργίας του παιδιού τους ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους φροντιστές

παιδιών με FPIES σε σύγκριση με την IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία.[14,38] Οι Flom και συνεργάτες χρησιμοποιώντας την Κλίμακα Διατροφής του Παιδικού Νοσοκομείου του Μόντρεαλ (MCH-FS), μια επικυρωμένη κλίμακα διατροφής παρατήρησαν μεγάλες διαφορές στους εξής τομείς τροφής : στοματοαισθητηριακά προβλήματα, επίπτωση στις οικογενειακές σχέσεις και ανησυχίες της μητέρας σχετικά με τη διατροφή. Ακόμη διαπιστώθηκε αυξημένη πιθανότητα και συχνότητα διατροφικών δυσκολιών στους ασθενείς με FPIES, συγκριτικά με την IgE μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία και μακροπρόθεσμες συνέπειες σχετιζόμενες με την αρνητική αλληλεπίδραση μεταξύ γονέα-παιδιού λόγω της διατροφής που ακολουθείται στο FPIES, οδηγώντας ενδεχομένως σε καθυστέρηση της ανάπτυξης των στοματοκινητικών διαταραχών.[38]

4.5Πρόγνωση του FPIES

Η φυσική πορεία της νόσου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η πληθυσμιακή ομάδα στην οποία ανήκει ο ασθενής, η τροφή η οποία ενοχοποιείται για τη νόσο, και η συσχέτιση με ατοπικές διαταραχές, παρ'όλα αυτά η πλειοψηφία των παιδιών θα ξεπεράσουν το σύνδρομο έως την ηλικία των 3-4 ετών.[11] Οι Caubet και συνεργάτες βρήκαν μέσω μιας αναδρομικής μελέτης ότι η μέση ηλικία ανάπτυξης ανοχής στο γάλα αγελάδος είναι τα 5,1 έτη και για τη σόγια 6,7 έτη.[25] Σε αντίστοιχη μελέτη, ανέφεραν υποστροφή του συνδρόμου σε στερεές τροφές, όπως το ρύζι και η βρώμη, σε μέση ηλικία 4,7 και 4 ετών αντίστοιχα. Όσον αφορά το ψάρι και το αυγό, ο τερματισμός συμπτωμάτων επιτυγχανόταν περίπου στους 60 μήνες.[26] Τα αποτελέσματα για το ψάρι ανέδειξαν ότι μόνο το 30% των ασθενών κατάφεραν ανοχή στα 4 έτη.[21] Σχετικά με άλλες στέρεες τροφές όπως τα φρούτα, λαχανικά, η ανάπτυξη ανοχής είναι περίπου στους 42 μήνες.[7,29]Ενώ για τα σιτηρά παρατηρείται ανοχή περί τους 35 μήνες.[7]

Στο Ισραήλ, οι Katz και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι έως την ηλικία του ενός έτους, το 50% των παιδιών με FPIES που οφείλεται σε πρωτεΐνες αγελαδινού γάλακτος παρουσίαζαν ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ έως τα δύο έτη το ποσοστό αυτό ανερχόταν στο 88,9% και το 90% έως την ηλικία των 3. [21,26]

Η μελέτη των Soro και συνεργατών στην Ιταλία ανέδειξε ότι το 63% των παιδιών έχοντας εκλυτική τροφή το γάλα αγελάδος κατάφεραν ανοχή σε αυτό σε ηλικία

18-24 μήνες επομένως οι συγγραφείς πρότειναν τη διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης για την διαπίστωση ή όχι της ανοχής σε ηλικία 18 μηνών ενώ για τις στερεές τροφές παρατηρήθηκε ανοχή σε ηλικία περίπου 53 μηνών.[16] Επιπρόσθετα στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρήθηκε ότι ένα ποσοστό ασθενών 25% εμφάνιζαν συμπτώματα επαγόμενα από την πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος μέχρι και την ηλικία των 8 ετών.[29] Από μελέτες που διεξήχθησαν στην Ισπανία[9] και Ιταλία παρατηρήθηκε η επίτευξη της ανοχής στο ψάρι περίπου στα 5,5 έτη.[29] Τα αποτελέσματα της Γερμανίας ανέδειξαν γρηγορότερη ανάπτυξη ανοχής στα δημητριακά παρά στο ψάρι και το κρέας. Για το αυγό τα παιδιά στη Γερμανία συνήθως χρειαζόταν περισσότερο από 5 έτη για να καταφέρουν να το ανεχθούν.[17]

Αντιθέτως, στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι Ruffner και συνεργάτες περιέγραψαν λιγότερο ευνοϊκή πορεία, καθώς μόνο το 35% των παιδιών σταμάτησε να εμφανίζει αντιδράσεις στο αγελαδινό στα 2 έτη, το 70% έως τα 3 έτη, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δεν εμφάνιζε πλήρη υποστροφή της νόσου πριν την ηλικία των πέντε ετών (85%).[26,29,48] Τα αποτελέσματα στον Καναδά ανέδειξαν επίτευξη ανοχής σε ποσοστό 35% μέχρι τα 2 έτη, 70% έως τα 3 έτη και 85% έως την ηλικία των 5 ετών και φάνηκε ότι η υποχώρηση των συμπτωμάτων που επάγονται από στερεές τροφές καθυστερεί συγκριτικά με το FPIES από γάλα αγελάδος ή σόγιας.[19]

Στην Ιαπωνία τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 90% των ασθενών ανέπτυσσαν ανοχή έως την ηλικία των 2 ετών.[20] Στην Κορέα από μελέτες αναδείχθηκε ότι τα βρέφη που είχαν FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδος και σόγια εμφάνισαν ανοχή στους 6 μήνες ζωής σε ποσοστό 27 και 75% αντίστοιχα, στους 8 μήνες 42 και 91% και στους 10 τα ποσοστά ανερχόταν στο 66 και 92%. [25] Τα ευρήματα αυτά εγείρουν σκέψεις σχετικά με την έναρξη των δοκιμασιών πρόκλησης νωρίτερα, ωστόσο αυτό χρειάζεται να ερευνηθεί περαιτέρω.[9,26,29,48] Από Ιαπωνικές μελέτες καταγράφηκε σε ποσοστό 64% ανοχή στο αυγό έως τα 2 έτη σε αντίθεση με την Αυστραλία όπου μόνο το 12,5% ανέχεται το αυγό έως τα 3 έτη.[20]

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Soro και συνεργάτες παρατήρησαν μέσω της έρευνας τους ότι η ανοχή στις ψημένες μορφές του αυγού επιτυγχάνονταν γρηγορότερα από τους ασθενείς σε σύγκριση με την ωμή εκδοχή του. Η εξήγηση που δόθηκε από τους συγγραφείς ήταν ότι μέσω των αυξημένων θερμοκρασιών προκαλείται τροποποίηση στην δομή της πρωτεΐνης και αυτό αλλάζει την αλλεργιογονικότητα της τροφής.[13]

Τα παιδιά με αντιδράσεις οφειλόμενες σε πολλαπλά τρόφιμα δεν εμφάνισαν καθυστέρηση στην επίτευξη της ανοχής, συμπεραίνοντας έτσι ότι ο αριθμός των τροφών δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανοχή αλλά η ίδια η τροφή είναι αυτή που παίζει σημαντικότερο ρόλο.[17] Από τη μελέτη των Ruffner και συνεργατών δεν φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο ο χρόνος εισαγωγής των εκλυτικών τροφών καθώς δεν καταγράφηκε διαφορά στην ηλικία επίτευξης ανοχής στις τροφές αυτές τόσο για τα υγρά όσο και για τα στερεά.[26]

Οι Caubet και συνεργάτες ανέφεραν ότι στην άτυπη μορφή της νόσου που οφείλεται στην πρωτεΐνη του γάλακτος αγελάδος καθυστερούν να καταφέρουν την ανοχή ακόμα και μετά τα 3 έτη συγκριτικά με FPIES επαγόμενο από γάλα αγελάδος χωρίς όμως IgE ευαισθητοποίηση.[30] Από την ομάδα των ενήλικων ασθενών <50% επιτυγχάνει να ανεχτεί την εκλυτική τροφή στα 2,5-3,5 έτη.[21] Από μελέτη της Ισπανίας φάνηκε ότι η μέση ηλικία απόκτησης της ανοχής ως προς την εκλυτική τροφή είναι τα 7 έτη.[31]

Συμπεράσματα

Το FPIES είναι μια σοβαρή μορφή μη IgE-μεσολαβούμενη τροφικής αλλεργίας, που χαρακτηρίζεται από κλινική ετερογένεια και προκλήσεις στη διάγνωση και τη διαχείριση. Παρά την υψηλή κλινική υποψία που έχει αναπτυχθεί, η διάγνωση συχνά καθυστερεί λόγω έλλειψης ειδικών βιοδεικτών, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη χρήση δοκιμασιών πρόκλησης. Η έγκαιρη αποφυγή του υπεύθυνου τροφίμου είναι η βασική αντιμετώπιση του συνδρόμου, η οποία σε συνδυασμό με κατάλληλη, σύμφωνα με το αναπτυξιακό στάδιο του ασθενούς, διατροφική υποστήριξη είναι ουσιώδεις για την ανάπτυξη του παιδιού. Οι μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ανεύρεση αξιόπιστων βιοδεικτών, την καλύτερη κατανόηση των ανοσολογικών μηχανισμών, στη διατύπωση επικαιροποιημένων πρωτοκόλλων δοκιμασιών πρόκλησης και τη δημιουργία εξατομικευμένων και εύχρηστων διατροφικών οδηγιών ανά ηλικιακή ομάδα. Η στενή συνεργασία παιδιάτρου, παιδοαλλεργιολόγου και εξειδικευμένου διαιτολόγου θεωρείται καθοριστική για την επιτυχή διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου.

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Κατηγορίες τροφών με βάση τον κίνδυνο πρόκλησης FPIES[19]

Κατηγορία Τροφίμων	Τρόφιμα Χαμηλού Κινδύνου	Τρόφιμα Μετρίου Κινδύνου	Τρόφιμα Υψηλού Κινδύνου
Λαχανικά	Μπρόκολο, κουνουπίδι, παστινάκι, γογγύλι, κολοκύθα	Κολοκύθα, καρότο, λευκή πατάτα, φασολάκι	Γλυκοπατάτα, πράσινος αρακάς
Φρούτα	Μύρτιλα, φράουλες, δαμάσκηνο, καρπούζι, ροδάκινο, αβοκάντο	Μήλο, αχλάδι, πορτοκάλι	Μπανάνα
Τροφές πλούσιες σε σίδηρο	Αρνί, εμπλουτισμένη κινόα, κεχρί	Μοσχάρι, εμπλουτισμένες κρέμες (καλαμπόκι, σιτάρι, κριθάρι)	Ειδικές εμπλουτισμένες παιδικές κρέμες με ρύζι ή βρώμη
Λοιπά	Ξηροί καρποί & σπόροι (σουσάμι, ηλιόσπορος), αραιωμένος πουρές	Φιστίκια, όσπρια (εκτός από πράσινο αρακά)	Γάλα, σόγια, πουλερικά, αυγό, ψάρι

Πίνακας 2.Εμπειρικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Επιλογή Εισαγωγής Τροφών Απογαλακτισμού σε Βρέφη με FPIES[19]

Ηλικία	Διατροφικές Συστάσεις
4–6 μηνών (σύμφωνα με AAP)	- Εφόσον είναι αναπτυξιακά κατάλληλο, μπορεί να ξεκινήσει η εισαγωγή ασφαλών και θρεπτικών τροφών. - Έναρξη με αραιές, λείες τροφές και σταδιακή μετάβαση σε πιο πηχτές (πουρές). - Προτίμηση σε τροφές πλούσιες σε σίδηρο.
6 μηνών (σύμφωνα με ΠΟΥ)	- Εισαγωγή λαχανικών και φρούτων. - Η συμπληρωματική διατροφή πρέπει να ξεκινήσει το αργότερο μέχρι τους 6 μήνες. - Σε θηλάζοντα βρέφη προτείνεται τροφή πλούσια σε σίδηρο ή συμπλήρωμα σιδήρου (1 mg/kg/ημέρα). - Συνέχιση της εισαγωγής ποικιλίας φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών, κρεάτων και άλλων τροφών, ανάλογα με την ανοχή.
8 μηνών ή όταν είναι αναπτυξιακά κατάλληλο	- Προσφορά μαγειρεμένων τροφών με υφή που λιώνει στο στόμα (bite-and-dissolve), εφόσον το ανέχεται το βρέφος.
12 μηνών ή όταν είναι αναπτυξιακά κατάλληλο	- Προσφορά τροποποιημένων ανεκτών τροφών από το οικογενειακό τραπέζι: ψιλοκομμένα κρέατα, μαγειρεμένα λαχανικά, δημητριακά και φρούτα.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- 1.Domenico Corica, Tommaso Aversa, Lucia Caminiti, Fortunato Lombardo, Malgorzata Wasniewska, Giovanni Battista Pajno, Nutrition and Avoidance Diets in Children With Food Allergy, *Frontiers in Pediatrics*, September 2020, Volume 8, Article 518
- 2.Adriana Chebar Lozinsky, Rosan Meye, Claire De Koker, Robert Dziubak, Heather Godwin, Kate Reeve, Gloria Dominguez Ortega, Neil Shah, Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies, *Pediatric Allergy and Immunology* 2015,26 403–408
- 3.Angela Mulé, Catherine Prattico, Adnan Al Ali, Pasquale Mulé, Moshe Ben-Shoshan, Diagnostic and Management Strategies of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Current Perspectives, *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2023;14 337–345
- 4.Marion Groetch, MS, RDN, Mary Grace Baker, MD, Raquel Durban, RDN, Rosan Meyer, PhD, RD, Carina Venter, PhD, RD, Antonella Muraro, MD, The practical dietary management of food protein-induced enterocolitis syndrome, *Ann Allergy Asthma Immunol* 127 (2021) 28–35
- 5.Shouling Zhang Scott Sicherer, M Cecilia Berin, Amanda Agyemang, Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy, *ImmunoTargets and Therapy* 2021;10 431–446
- 6.Elisa Zubeldia-Varela, Tomás Clive Barker-Tejeda, Frank Blanco-Pérez, Sonsoles Infante, José M. Zubeldia, Marina Pérez-Gordo, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Protein-Induced Allergic Disorders. Clinical Perspectives and Analytical Approaches, *Foods* 2021, 10, 2662
- 7.Mauro Calvani, Caterina Anania, Annamaria Bianchi, Enza D’Auria, Fabio Cardinale, Martina Votto, Alberto Martelli, Mariangela Tosca, Elena Chiappini, Ilaria Brambilla, Michele Miraglia Del Giudice, Carlo Caffarelli, Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), *Acta Biomed* 2021; Vol. 92, Supplement 7
- 8.Sam Mehr, Dianne E Campbell, Food protein-induced enterocolitis syndrome: guidelines summary and practice recommendations, *MJA* 4 February 2019, 210 (2)
- 9.Mehr Mathew, Stephanie Leeds, Anna Nowak-Węgrzyn, Recent Update in Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022 Nov;14(6):587-603
- 10.Mary Grace Baker, Anna Nowak-Węgrzyn, Food protein-induced enterocolitis syndrome: epidemiology and comorbidities, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020, 20:168–174
- 11.Montaha AL-Iede, Lena Sarhan, Mohammad A Alshrouf, Yazan Said, Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy in Pediatrics: A Review of Current Evidence and Guidelines, *Journal of Asthma and Allergy* 2023;16 279–291

- 12.Roxane Labrosse, François Graham, Jean-Christoph Caubet, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update *Nutrients* 2020, 12, 2086
- 13.Catherine Prattico, Pasquale Mulé, Moshe Ben-Shoshan, A Systematic Review of Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184:567–575
- 14.Lisa M. Bartnikas, MD, Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD, Fallon Schultz, MSW, LCSW, CAM, Wanda Phipatanakul, MD, MS, Theresa A. Bingemann, MD, The Evolution of FPIES: From a Diagnosis That Did Not Exist to a Condition in Need of Answers, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 May ; 126(5): 489–497
- 15.Juan J. Diaz, Beatriz Espin, Oscar Segarra, Gloria Dominguez-Ortega, Javier Blasco-Alonso, Beatriz Cano, Ana Rayo, Ana Moreno, Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data From a Multicenter Retrospective Study in Spain, *JPGN* February 2019, Volume 68, Number 2
- 16.S. Miceli Sopo, V. Giorgio, I. Dello Iacono, E. Novembre, F. Mori, R. Onesimo, A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes, *Clinical & Experimental Allergy* 2012, 42, 1257–1265
- 17.Sunhild Gernert, Antje Finger, Lars Lange, FPIES: Data for Germany in international comparison, *Allergologie* 2022, Vol. 6 (233-240)
- 18.Sam Mehr, MD, FRACP, Katie Frith, MD, FRACP, Elizabeth H. Barnes, BAppSc, MStat, Dianne E. Campbell, MD, PhD, Food protein–induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012–2014, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* NOVEMBER 2017 VOLUME 140, NUMBER 5
- 19.Elissa M. Abrams, Kyla J. Hildebrand, Edmond S. Chan, Non-IgE-mediated food allergy: Evaluation and management, *Paediatrics & Child Health*, 2021, Vol. 26, No. 3
- 20.Masayuki Akashi, Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome, *Keio J Med* 2023; 72 (1): 1–10
- 21.Sohini Shah, MD, Rebecca Grohman, DO, Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD, Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Beyond the guidelines, *Food Allergy* 2023;5:55–64
- 22.Siân Ludman, MBBCh, Mark Harmon, BSc, MBBS, Danielle Whiting, BSc (Hons), George du Toit, FRCPCH, Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 113, 290-294
- 23.Stephanie A. Leonard, Valentina Pecora, Alessandro Giovanni Fiocchi, Anna Nowak-Węgrzyn, Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines, *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:4
- 24.Marine Michelet, Dominique Schluckebier, Laetitia-Marie Petit , Jean Christoph Caubet, Food protein-induced enterocolitis syndrome – a review of the literature with focus on clinical management, *Journal of Asthma and Allergy* 2017:10

25. Stella Hartono, MD, PhD, Elena Zidan, MD, Prasiksha Sitaula, MD, Joel P. Brooks, DO., MPH, Pearls and pitfalls in food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), *Allergy Asthma* 2023, Proc 44:368–373
26. Amanda Agyemang, Anna Nowak-Węgrzyn, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review, *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019;57(2):261-271
27. Cynthia Haddad, MD, Ankona Banerjee, MSc, Joshua Eubanks, MD, Ruchit Rana, MD, Nicholas L. Rider, DO, Lisa Pompeii, PhD, Sara Anvari, MD, MSc, A Second Slice of FPIES: A Single-Center Reappraisal of Pediatric FPIES, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* AUGUST 2024 PRACT VOLUME 12, NUMBER 8
28. Michelle C. Maciag, MD, Lisa M. Bartnikas, MD, Scott H. Sicherer, MD, Linda J. Herbert, PhD, Michael C. Young, MD, Fallon Matney, MSW, LCSW, CAM, Amity A. Westcott-Chavez, MA, MFA, Carter R. Petty, MA, Wanda Phipatanakul, MD, MS, Theresa A. Bingemann, MD, A Slice of Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Insights from 441 Children with FPIES as Provided by Caregivers in the International FPIES Association, *ALLERGY CLIN IMMUNOL* MAY 2020 PRACT VOLUME 8, NUMBER 5
29. Nowak-Węgrzyn, Jarocka-Cyrta, Moschione Castro APB, Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome, *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(1): 1-18
30. Anna Nowak-Węgrzyn, MD, Mirna Chehade, MD, Marion E. Groetch, MS, RDN, Jonathan M. Spergel, MD, PhD, Robert A. Wood, MD, Katrina Allen, MD, PhD, Dan Atkins, MD, Sami Bahna, MD, PhD, Ashis V. Barad, MD, Cecilia Berin, PhD, Terri Brown Whitehorn, MD, A. Wesley Burks, MD, Jean-Christoph Caubet, MD, Antonella Cianferoni, MD, PhD, Marisa Conte, MLIS, Carla Davis, MD, Alessandro Fiocchi, MD, Kate Grimshaw, PhD, RD, RNutr, Ruchi Gupta, MD, Brittany Hofmeister, RD, J. B. Hwang, MD, Yitzhak Katz, MD, George N. Konstantinou, MD, PhD, MSc, Stephanie A. Leonard, MD, Jennifer Lightdale, MD, Sean McGhee, MD, Sami Mehr, MD, FRACP, Stefano Miceli Sopo, MD, Giovanni Monti, MD, PhD, Antonella Muraro, MD, PhD, Stacey Katherine Noel, MD, Ichiro Nomura, MD, Sally Noone, RN, MSN, Hugh A. Sampson, MD, Fallon Schultz, MSW, LCSW, CAM, Scott H. Sicherer, MD, Cecilia C. Thompson, MD, Paul J. Turner, MD, Carina Venter, RD, PhD, A. Amity Westcott-Chavez, MA, MFA, and Matthew Greenhawt, MD, MBA, MSc, International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* APRIL 2017, VOLUME 139, NUMBER 4
31. Masayuki Akashi, Sachiko Kaburagi, Naoki Kajita, Hideaki Morita, Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), *Allergology International* 73 (2024) 196-205
32. Vila Sexto L, Latest Insights on Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome: An Emerging Medical Condition, *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018; Vol. 28(1): 13-23

33. Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD, M. Cecilia Berin, PhD, Sam Mehr, MD, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT JANUARY 2020 VOLUME 8, NUMBER 1
34. M. Cecilia Berin, PhD, Daniel Lozano-Ojalvo, PhD, Charuta Agashe, MS, Mary Grace Baker, MD, J. Andrew Bird, MD, Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD, Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature, J ALLERGY CLIN IMMUNOL SEPTEMBER 2021 VOLUME 148, NUMBER 3
35. Sheeba Cherian, Pooja Varshney, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Review of Recent Guidelines, Current Allergy and Asthma Reports 2018, 18: 28
36. Kuan-Wen Su, Murat Cetinbas, Victoria M. Martin⁴, Yamini V. Virkud, Hannah Seay, Renata Ndahayo, Rachael Rosow, Michael Elkort, Brinda Gupta, Eileen Kramer, Tetiana Pronchick, Susan Reuter, Ruslan I. Sadreyev, Jing-Long Huang, Wayne G. Shreffler, Qian Yuan, Early infancy dysbiosis in food protein-induced enterocolitis syndrome: A prospective cohort study, Allergy. 2023 June ; 78(6): 1595–1604
37. Mary Grace Baker, MD, Hugh A. Sampson, Recent trends in food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), J ALLERGY CLIN IMMUNOL JANUARY 2023 VOLUME 151, NUMBER 1
38. Sara Anvari, Melanie A. Ruffner, Anna Nowak-Węgrzyn, Current and future perspectives on the consensus guideline for food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), Allergology International 2024, 73 188e195
39. Yvan Vandenplas, Ilse Broekaert, Magnus Domellöf, Flavia Indrio, Alexandre Lapillonne, Corina Pienar, Carmen Ribes-Koninckx, Raanan Shamir, Hania Szajewska, Nikhil Thapar, Rut Anne Thomassen, Elvira Verduci, Christina West, An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition February 2024 Volume 78, Issue 2
40. Rosan Meyer, Adriana Chebar Lozinsky, David M. Fleischer, Mario C. Vieira, George Du Toit, Yvan Vandenplas, Christophe Dupont, Rebecca Knibb, Pinar Uysal, Ozlem Cavkaytar, Anna Nowak-Węgrzyn, Neil Shah, Carina Venter, Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper, Allergy. 2020;75:14–32
41. Agata Strózyk, Marek Ruszczynski, MD, Andrea Horvath, MD, Lamia Dahdah, MD, Alessandro Fiocchi, MD, Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD, Raanan Shamir, MD, PhD, Jonathan Spergel, MD, PhD, Yvan Vandenplas, MD, PhD, Carina Venter, PhD, RD, Hania Szajewska, MD, on behalf of the WAO DRACMA guideline group, World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – IV – A quality appraisal with the AGREE II instrument, World Allergy Organization Journal 2022, 15:100613
42. Barbara Cuomo, Caterina Anania, Enza D'Auria, Fabio Decimo, Giovanni Cosimo Indirli, Enrica Manca, Gian Luigi Marseglia, Violetta Mastroianni,

Valentina Panetta, Angelica Santoro, Marco Ugo Andrea Sartorio, Elisabetta Veronelli, Mauro Calvani, The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review, *European Journal of Pediatrics* 2023,182:3419–3431

43.Rory Nicolaidis, MD, J. Andrew Bird, MD, Antonella Cianferoni, MD, PhD, Terri Brown-Whitehorn, MD, Anna Nowak-Wegrzyn, MD, PhD, Oral Food Challenge for FPIES in Practice—A Survey: Report from the Work Group on FPIES Within the Adverse Reactions to Foods Committee, FAED IS, AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT MONTH* 2021;9(10):3608–14.e1

44.Hugh A. Sampson, Stefania Arasi, Henry T. Bahnson, Barbara Ballmer-Weber, Kirsten Beyer, Carsten Bindslev-Jensen, J. Andrew Bird, Katarina Blumchen, Carla Davis, Motohiro Ebisawa, Anna Nowak-Wegrzyn, Nandinee Patel, Rachel L. Peters, Scott Sicherer, Jonathan Spergel, Paul J. Turner, Noriyuki Yanagida, Philippe A. Eigenmann, AAAAI–EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges—2024 Update, *Pediatric Allergy Immunology* 2024;35:e14276

45.Jennifer A. Dantzer, MD, MHS, Edwin H. Kim, MD,MS,R. Sharon Chinthrajah, MD, Robert A. Wood, MD, Treatment for food allergy: Current status and unmet needs, *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1)

46.Carina Venter, Marion Groetch, Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2014,14(3),255-262

47.Kuan-Wen Su, MD, Sarita U. Patil, MD, Jennifer L. Stockbridge, MSN, CNP, FNP-BC, Victoria M. Martin, MD, MPH, Yamini V. Virkud, MD, MA, MPH, Jing-Long Huang, MD, Wayne G. Shreffler, MD, PhD, Qian Yuan, MD, PhD, Food aversion and poor weight gain in food protein-induced enterocolitis syndrome: a retrospective study, *Allergy Clin Immunol.* 2020 May ; 145(5): 1430–1437

48.Anna Nowak-Wegrzyn, M.D, Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis, *Allergy Asthma* 2025,Proc 36:172–184