

Το φάσμα της
τροφικής αλλεργίας τα 2 πρώτα
χρόνια της ζωής: παγίδες και λάθη



ΓΙΩΤΑ ΚΑΦΡΙΤΣΑ

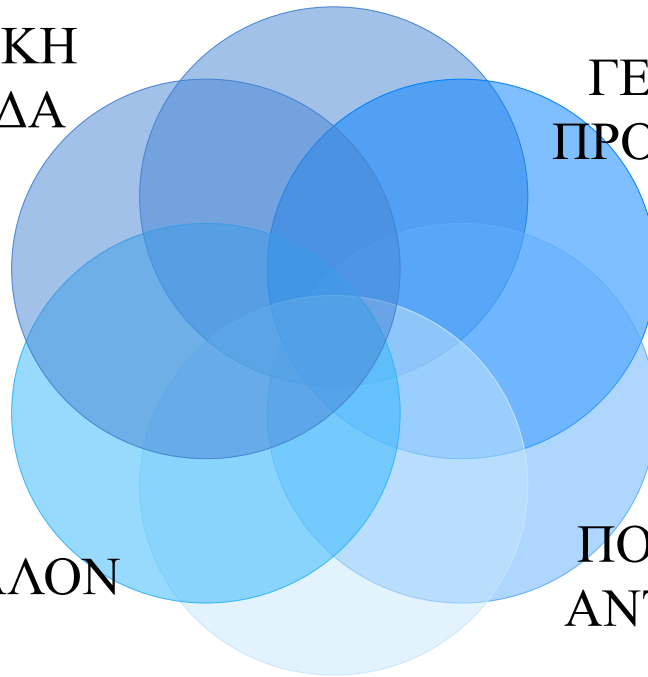
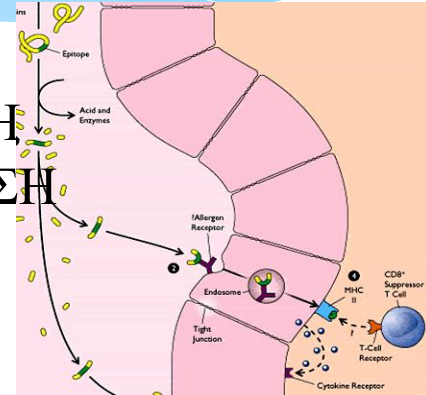
Τροφική Αλλεργία : πολύπλοκη νοσολογική οντότητα



ΗΛΙΚΙΑ

ΕΝΤΕΡΙΚΗ
ΧΛΩΡΙΔΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ



ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

ΠΟΣΟΤΗΤΑ
ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

ΕΙΔΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΑΛΛΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ.....

Και στα πρώτα 2 έτη ζωής

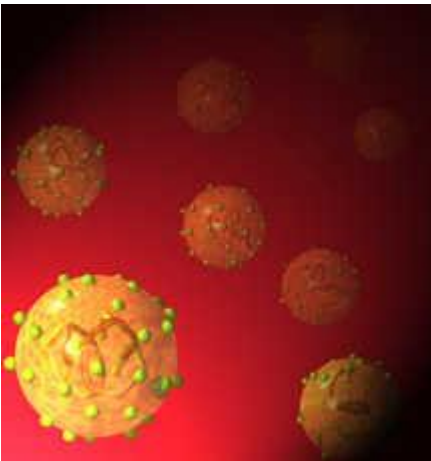
- * 5-20% έχουν συμπτώματα ύποπτα για τροφική αλλεργία
- * 2-7% συχνότητα πραγματική συχνότητα
- * Σημεία και συμπτώματα είναι μη ειδικά και είναι δύσκολη η αντικειμενική εκτίμηση
- * Οι εκδηλώσεις από το πεπτικό είναι μη ειδικές
- * Προβληματισμοί-Διχογνωμίες-Υπερβολές
- * Υπερδιάγνωση –Υποδιάγνωση



Ορισμός

Η τροφική αλλεργία (ΤΑ) είναι :

- * **φλεγμονώδης** αντίδραση στα τροφικά αλλεργιογόνα
- * δύο ή και περισσότεροι **ανοσολογικοί** μηχανισμοί οδηγούν σε διαφορετικά κλινικά σύνδρομα



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΤΡΟΦΗ

- * Ανοσολογικός μηχανισμός
 - * Τροφική αλλεργία

- * Μη ανοσολογικός μηχανισμός
 - * Μεταβολικές διαταραχές
 - * Φαρμακολογικές αντιδράσεις
 - * Τοξικές αντιδράσεις
 - * Λοιμώδεις παράγοντες



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΑΓΕΛΑΔΟΣ

- * Δυσανεξία στη λακτόζη
 - * Πρωτοπαθής (συγγενής, υπολακτασία)
 - * Δευτεροπαθής (φλεγμονή ή δομική διαταραχή του βλεννογόνου)
- * Διάγνωση : δοκιμασία εκπνεομένου H₂, αναγωγικές ουσίες κοπράνων, μέτρηση δραστηριότητας λακτάσης-βιοψία

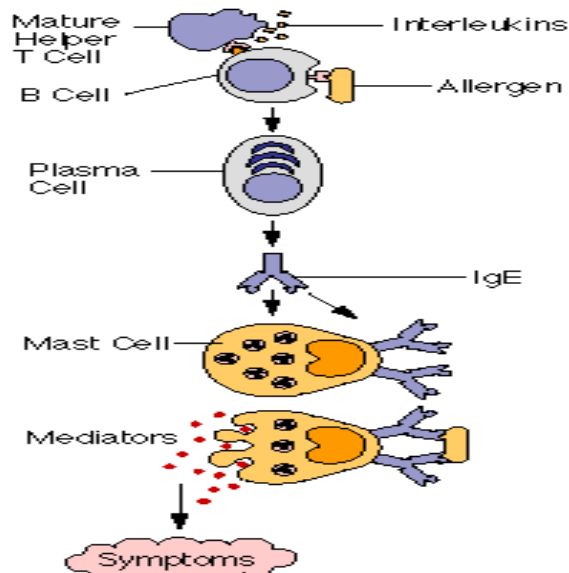


ΤΑ και χρόνος εκδήλωσης συμπτωμάτων

IgE
Άμεσες

μη IgE
Επιβραδυνόμενες

Λεπτά έως 2 ώρες



Type II	Type III	Type IV		
IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
FcγR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcγR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

ώρες έως πολλές ημέρες

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

- * Γενικευμένη αναφυλαξία
 - * Αναφυλαξία μετά από άσκηση
- * Αναπνευστικό σύστημα
- * Δέρμα
- * **Γαστρεντερικό σύστημα**



ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ

IgE

Μικτές

Μη-IgE



Γαστρεντερική αναφυλαξία
Στοματοφαρυγγικό σύνδρομο



Αλλεργική ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
Αλλεργική ηωσινοφιλική γαστρίτιδα
Αλλεργική ηωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια



Εντεροκολίτιδα (FPIES)
Πρωκτοκολίτιδα
Εντεροπάθεια



ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

- * Βρεφικοί κολικοί
- * Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- * Δυσκοιλιότητα

Ευρέθιστο έντερο –Λειτουργική διάρροια

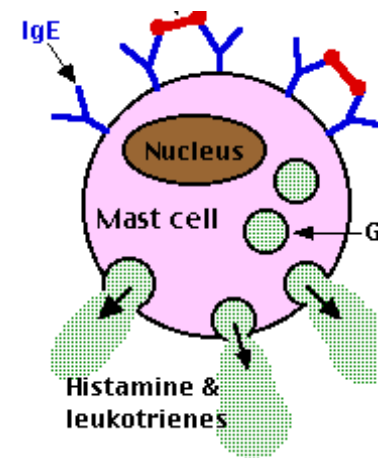
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ?



ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ

* Εκδηλώσεις

- * Έμετος, διάρροια , κοιλιακό άλγος (-2 ώρες)
- * Πιθανή συμμετοχή άλλων συστημάτων
- * Ηλικία : 1-12 μήνες
- * **Ειδικά IgE αντισώματα**



ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ

* Εκδηλώσεις

- * Μπορεί να προσβληθεί όλος ο πεπτικός σωλήνας
- * **Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους**, έμετοι, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, διάρροια, υποπρωτεϊναιμία , αιμορραγία ανωτέρου ή κατωτέρου πεπτικού
- * 50% ηωσινοφιλία και IgE
- * Βιοψία

* Ηλικία έναρξης

- * Νεογνική ηλικία μέχρι εφηβεία



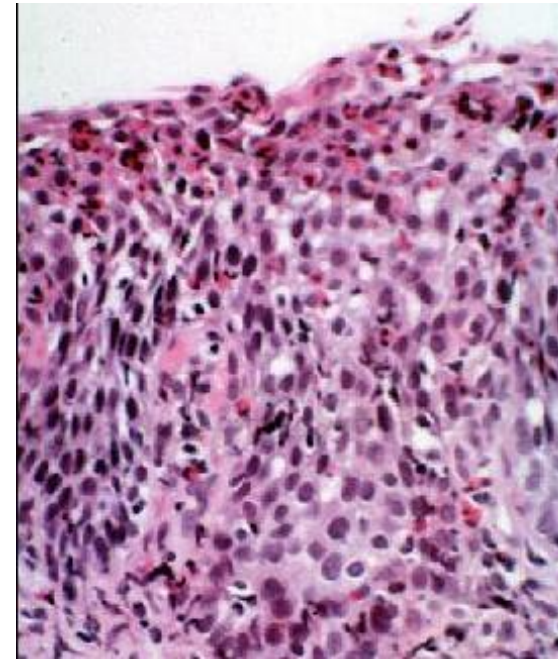
ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ

* Εκδηλώσεις

- * Συμπτωματολογία ΓΟΠ
- * Μη ανταπόκριση στην αντιπαλινδρομική αγωγή
- * >15 ηωσ/ΜΟΠ

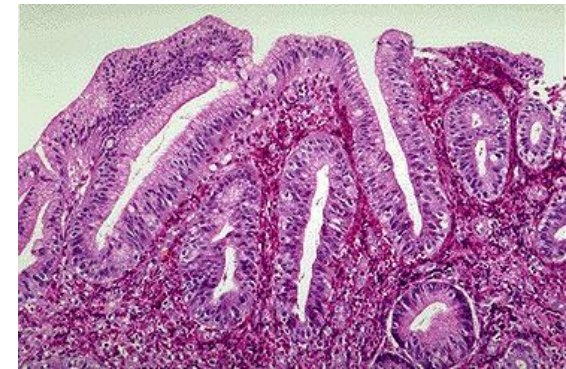
* Ηλικία έναρξης

- * Βρεφική ηλικία μέχρι εφηβεία



ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑ

- * Εκδηλώσεις
 - * Χρόνια διάρροια, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, σύνδρομο δυσαπορρόφησης με αναιμία, οίδημα και υποπρωτεϊναιμία, έμετοι, κοιλιακή διάταση
 - * Προσβάλλεται το **λεπτό έντερο**
- * Ηλικία έναρξης
 - * Συνήθως τα πρώτα 2 έτη
- * Υπεύθυνα αντιγόνα
 - * Γάλα, σόγια (μικρά βρέφη)
αυγό, ψάρι, δημητριακά
- * Βιοψία



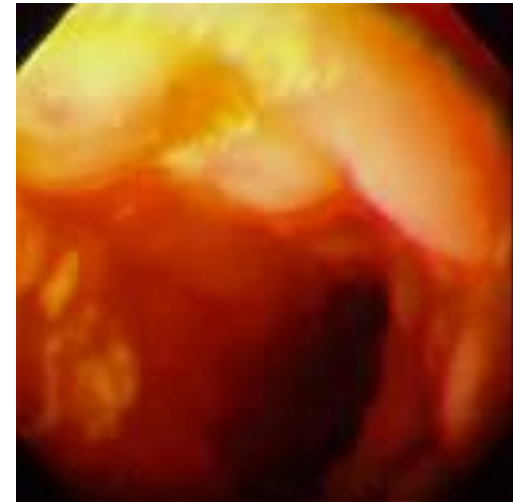
ΠΡΩΚΤΟΚΟΛΙΤΙΔΑ

* Εκδηλώσεις

- * Αριστη γενική κατάσταση
- * Θετικό κληρονομικό ιστορικό
- * Αιμορραγικές κενώσεις (μικρή απώλεια)
- * Όχι απαραίτητα διαρροϊκές κενώσεις
- * Σπάνια προκαλεί αναιμία

* Ηλικία έναρξης

- * 1 ημ- 6ο μήνα (2η - 8η εβδομάδα)
- * Ευαισθητοποίηση μέσω ΜΘ 0.5-1%
- * 60% σε θηλάζοντα
- * Αλλεργιογόνα
- * Γάλα αγελάδας, αυγό, σόγια



REVIEW ARTICLE

Food Protein Induced Proctocolitis: A Benign Condition with an Obscure Immunologic Mechanism

Sophia Tsabouri^{1,*}, Nicolaos Nicolaou², Konstantinos Douros³, Athina Papadopoulou⁴ and Kostas Priftis³

Table 1. Proposed immunologic mechanisms of food protein induced proctocolitis.

Immaturity of the gut
High infiltration of eosinophils
Antigen specificity
Strong genetic influence
Increased expression of secretory immunity
<u>Delayed maturation of intestinal microbiota</u>

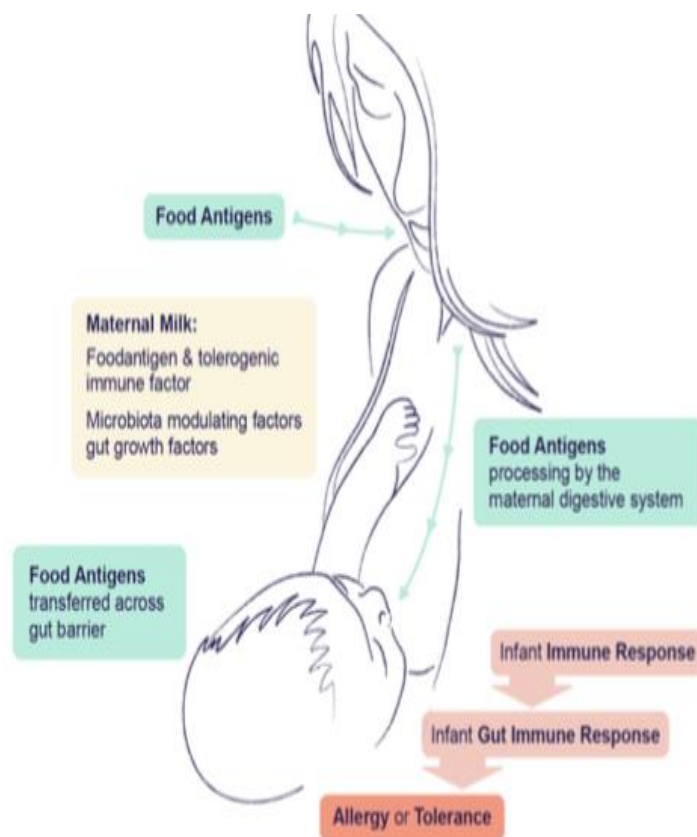
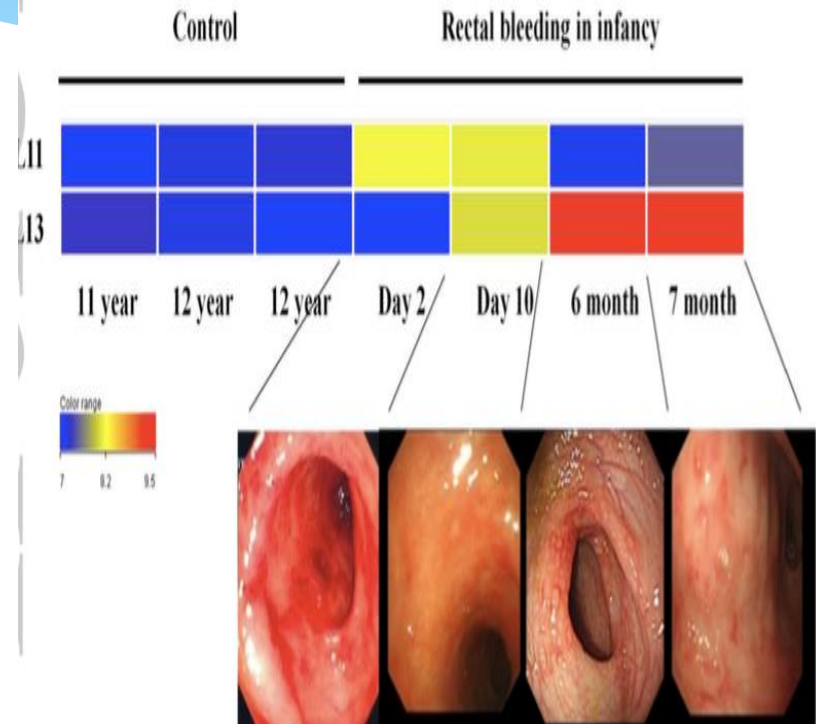
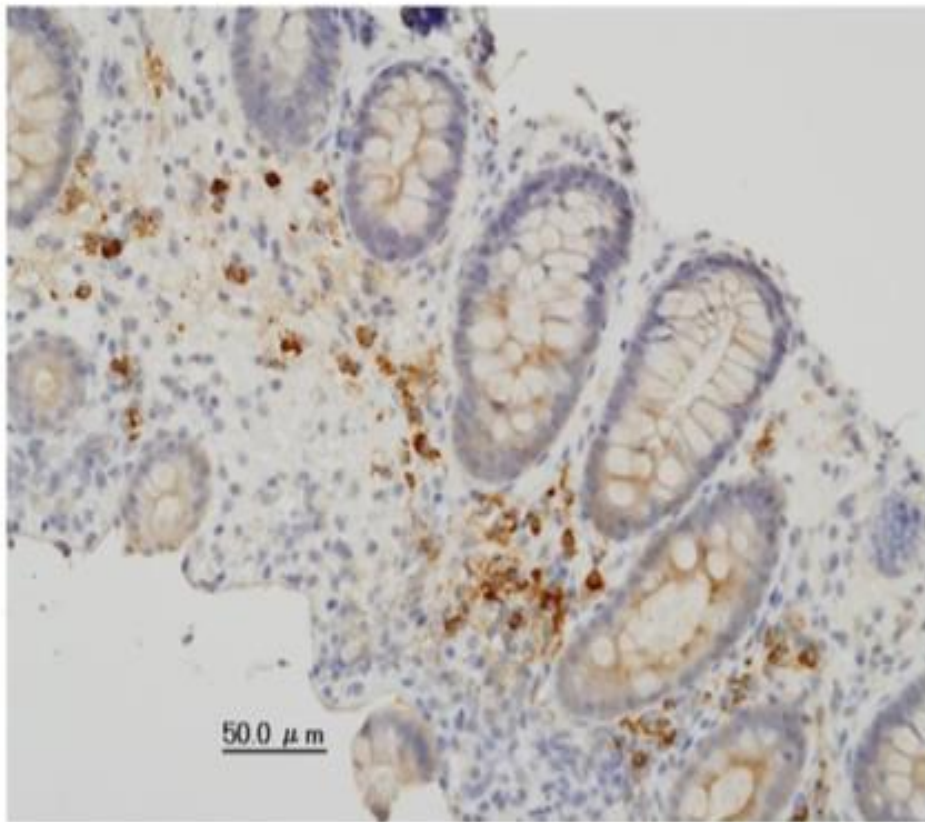


Fig. (1). The development of hypersensitivity or tolerance to food antigens in breast-fed infants. In FPIP, food causative allergenic proteins, carried via breast milk can sensitize exclusively breast-fed infant and then trigger a T-lymphocyte mediated allergen specific immune response.

Εντονη λεμφοζιδιακή υπερπλασία, ηωσινόφιλα, IgA, TGF- β : βλάβη βλεννογόνου

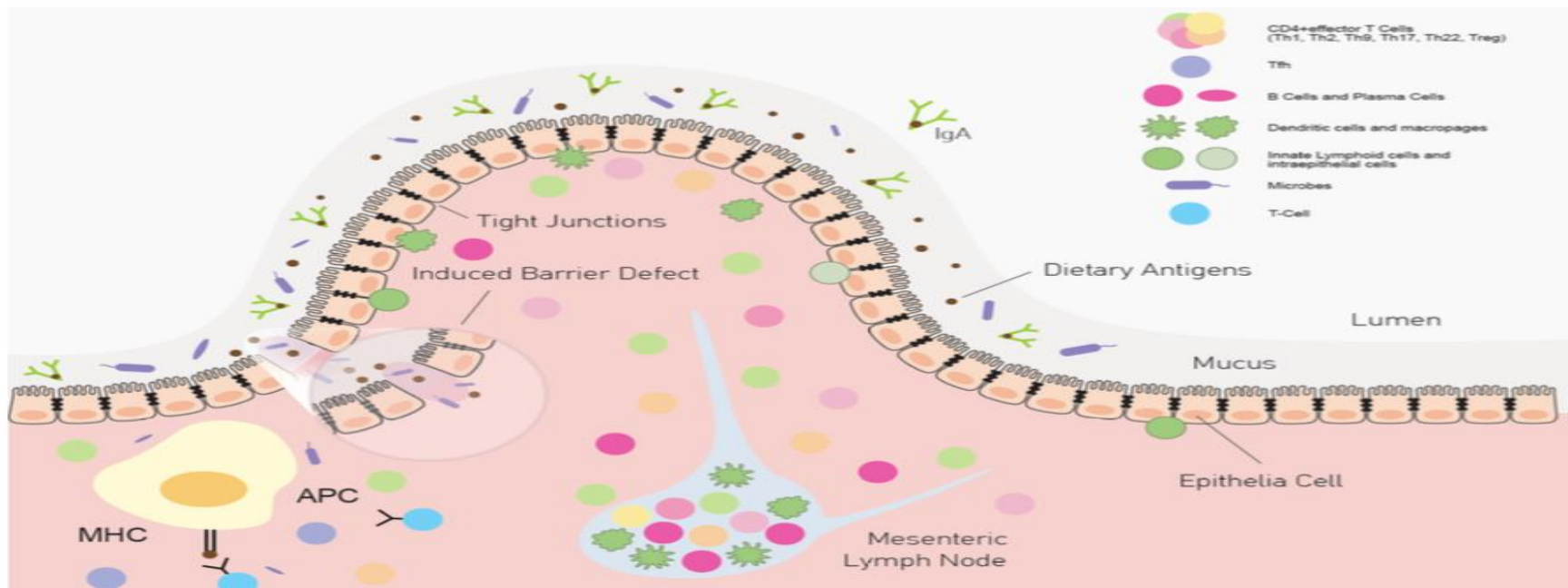


ΠΡΩΚΤΟΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η αιμορραγία του ορθού κατά τη βρεφική ηλικία μπορεί να μην προκαλείται απλώς από αλλεργική αντίδραση κατά συγκεκριμένων αντιγόνων, αλλά λόγω μετανάστευσης λεμφοκυττάρων για ανάπτυξη ανοσολογικής ανοχής. συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης IgA, στον εντερικό βλεννογόνο.

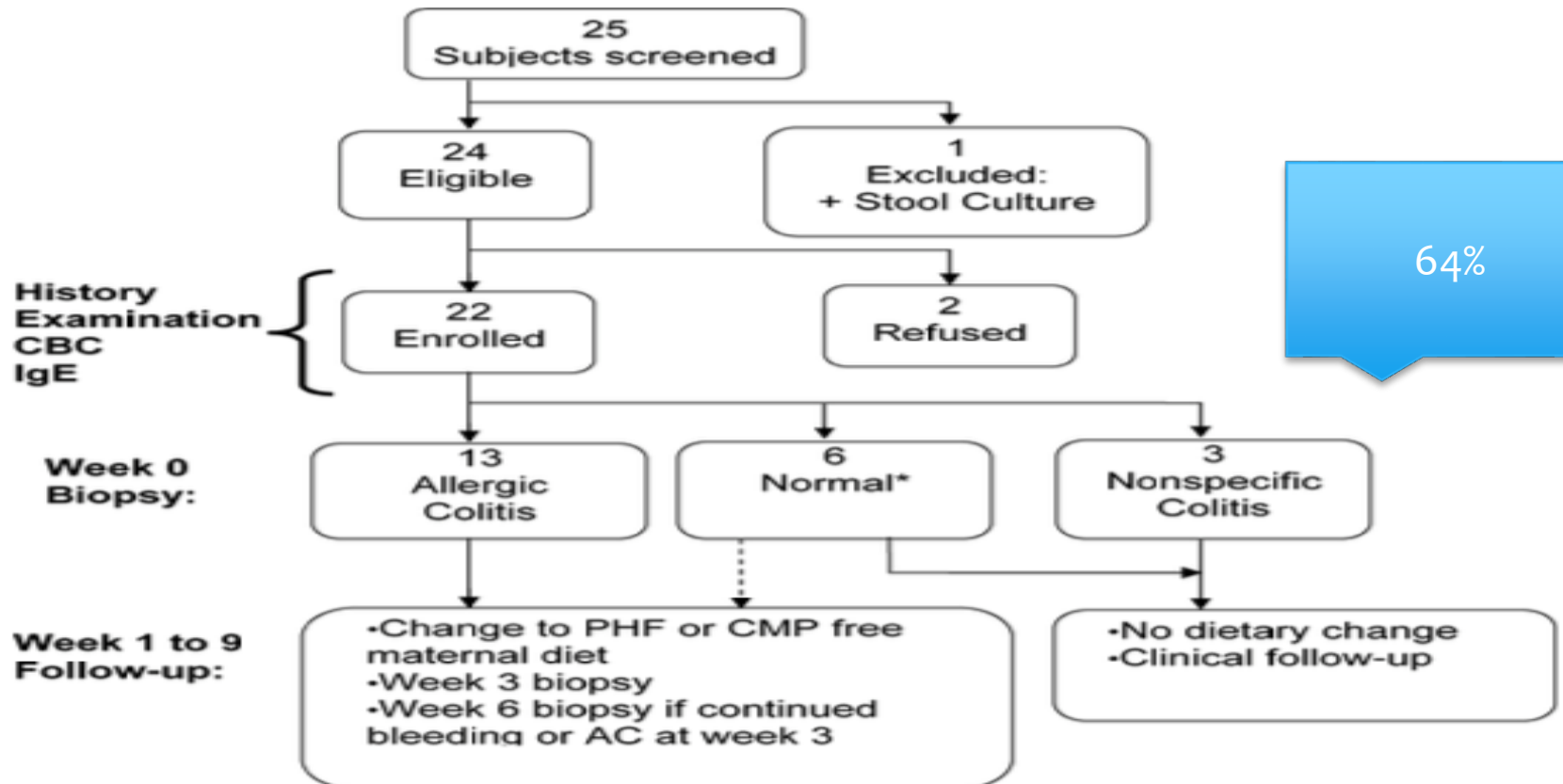
Mechanism of Food Protein Induced Proctocolitis

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 2017, Vol. 17, No. 1 3



Prevalence and Outcome of Allergic Colitis in Healthy Infants with Rectal Bleeding: A Prospective Cohort Study

*Stavra A. Xanthakos, §Jeffrey B. Schwimmer, ||Hector Melin-Aldana, ‡Marc E. Rothenberg, †David P. Witte, and *Mitchell B. Cohen

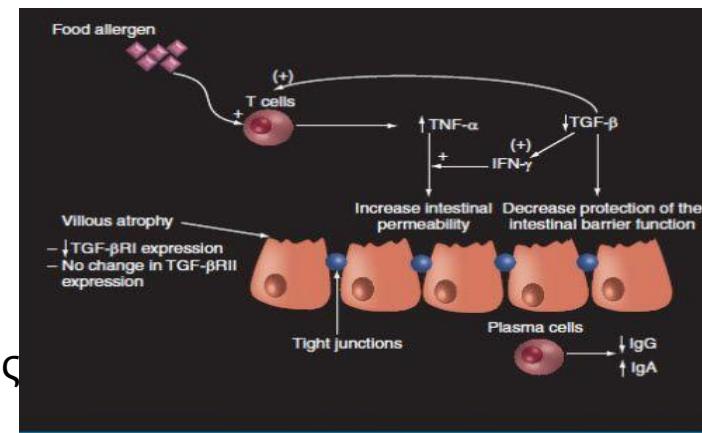


ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FRIES)

ΟΞΥ

- * Ηλικία έναρξης
 - * Νεογνική, βρεφική ηλικία
 - * 2-7 μην
 - * έμετοι (1-4 ώρες), ωχρότητα, αφυδάτωση, υπόταση (15%), λήθαργος, οξέωση, διάρροια \pm 5-10 ώρες
 - * Δεν υπάρχουν συνοδά από άλλα συστήματα

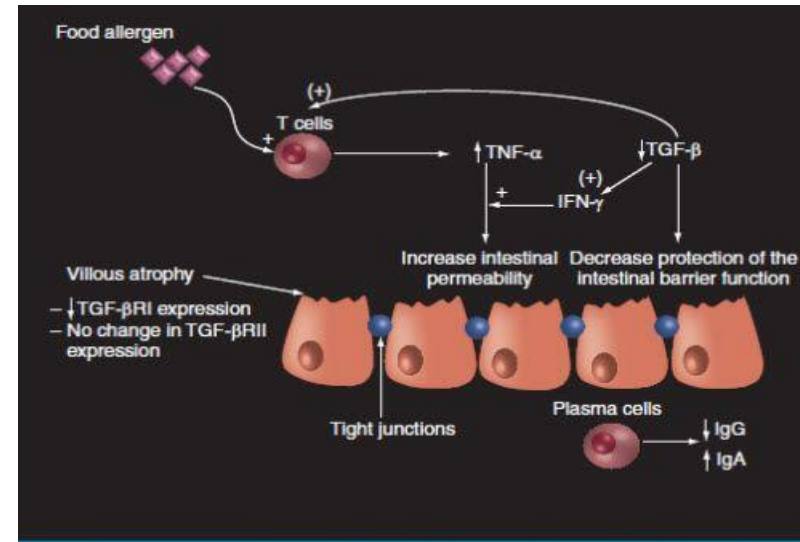
T κύτταρα
Κυττοκίνες
νευροορμόνες



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FRIES)

* Εκδηλώσεις : **Χρόνιο**

* Διαλείποντες έμετοι, διάρροια με ή αιμορραγικές κενώσεις ,υποπρωτεϊναιμία, αφυδάτωση, αναιμία ανεπαρκής ανάπτυξη.



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FRIES)

* Γάλα αγελάδας, σόγια, ρύζι, πατάτα, κοτόπουλο

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FPIES)

Leonard *et al.* *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:4
DOI 10.1186/s40413-017-0182-z

World Allergy
Organization Journal

REVIEW

Open Access

Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FPIES)

Table 3 Diagnostic criteria for patients presenting with possible FPIES [1]

Acute FPIES

Major criterion:

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

Minor criteria:

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

The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and at least 3 minor criteria. If only a single episode has occurred, a

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΛΙΤΙΔΑΣ (FPIES)

Chronic FPIES

Severe presentation: when the offending food is ingested in on a regular basis [e.g., infant formula]. Intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis.

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

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

Table 2 Differential diagnosis of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies

FPIES	FPIAP	FPE
Infections	Infections	Infections
Viral gastroenteritis	Viral gastroenteritis	Viral gastroenteritis
Sepsis	Bacterial enteritis (<i>Salmonella</i> ,	Sepsis
Bacterial enteritis (<i>Salmonella</i> ,	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>)	Bacterial enteritis (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ,
<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>)	Parasites	<i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>)
Parasites		Parasites
Allergic disorders	Allergic disorders	Allergic disorders
Other non-IgE-mediated	Other non-IgE-mediated	Other non-IgE-mediated gastrointestinal
gastrointestinal food allergy	gastrointestinal food allergy	food allergy disorders (i.e., mainly
disorders (FPE and eosinophilic	disorders (i.e., mainly FPIES)	chronic FPIES)
gastrointestinal disorders)		Eosinophilic gastroenteropathy
Acute IgE mediated allergy		
(anaphylaxis)		
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal disorders
Gastroesophageal reflux disease	Anal fissure	Celiac disease
Hirschsprung disease		Autoimmune enteropathy
Intussusception		Protein losing gastroenteropathy
Volvulus		Pancreatic insufficiency
Pyloric stenosis		Primary immunodeficiency
Celiac disease		Lymphangiectasia
Meckel's diverticulum		Inherited epithelial defects
Necrotizing enterocolitis		(e.g., microvillus inclusion disease)
Others	Others	Others
Neurologic disorders (i.e., seizure,	Swallowed maternal blood	Neurologic disorders (i.e., seizure,
encephalopathy, or bleeding)		encephalopathy, or bleeding)
Heart defects (i.e., congenital		Intoxication
heart disease, cardiomyopathy,		Metabolic disorders
or arrhythmia)		
Congenital methemoglobinemia		
Intoxication		
Metabolic disorders		

ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

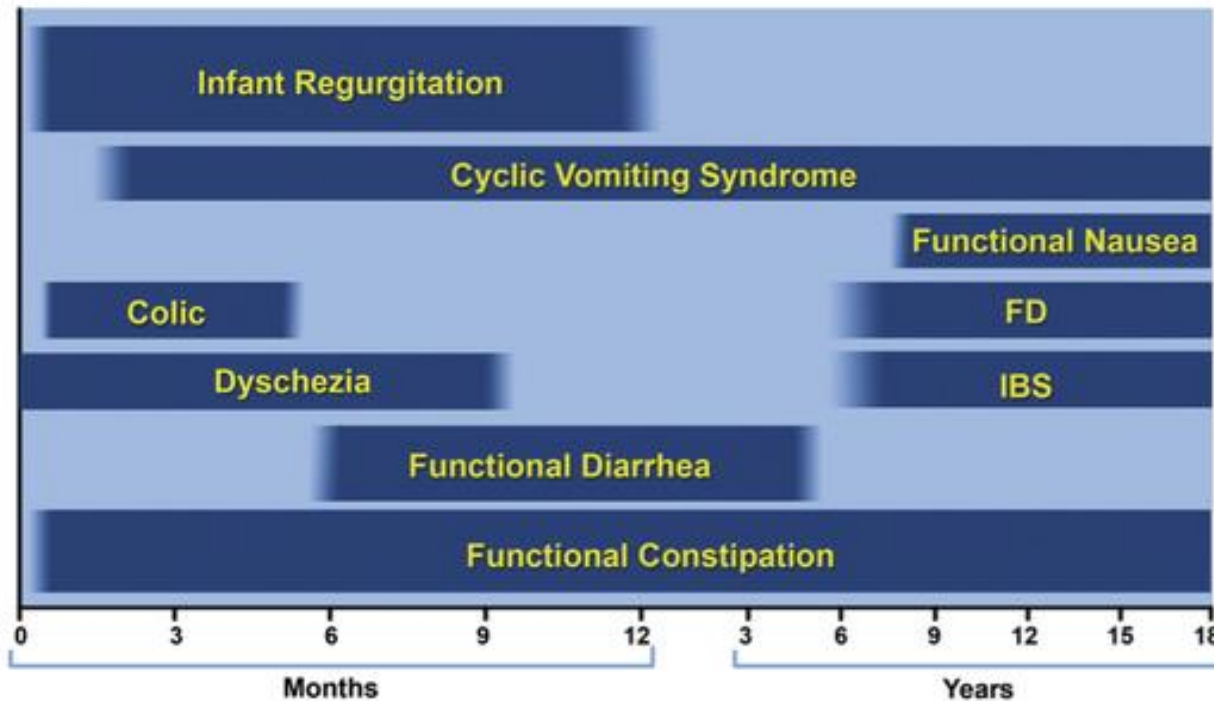


Figure 1. Age of presentation of FGIDs in pediatric patients. The bars show each diagnosis. Symptoms might begin earlier, as there is a time requirement to fulfill diagnostic criteria. IBS, irritable bowel syndrome; FD, functional dyspepsia.

- Τροφική αλλεργία μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση
- Παθοφυσιολογία (φλεγμονή, διαταραχή κινητικότητας)

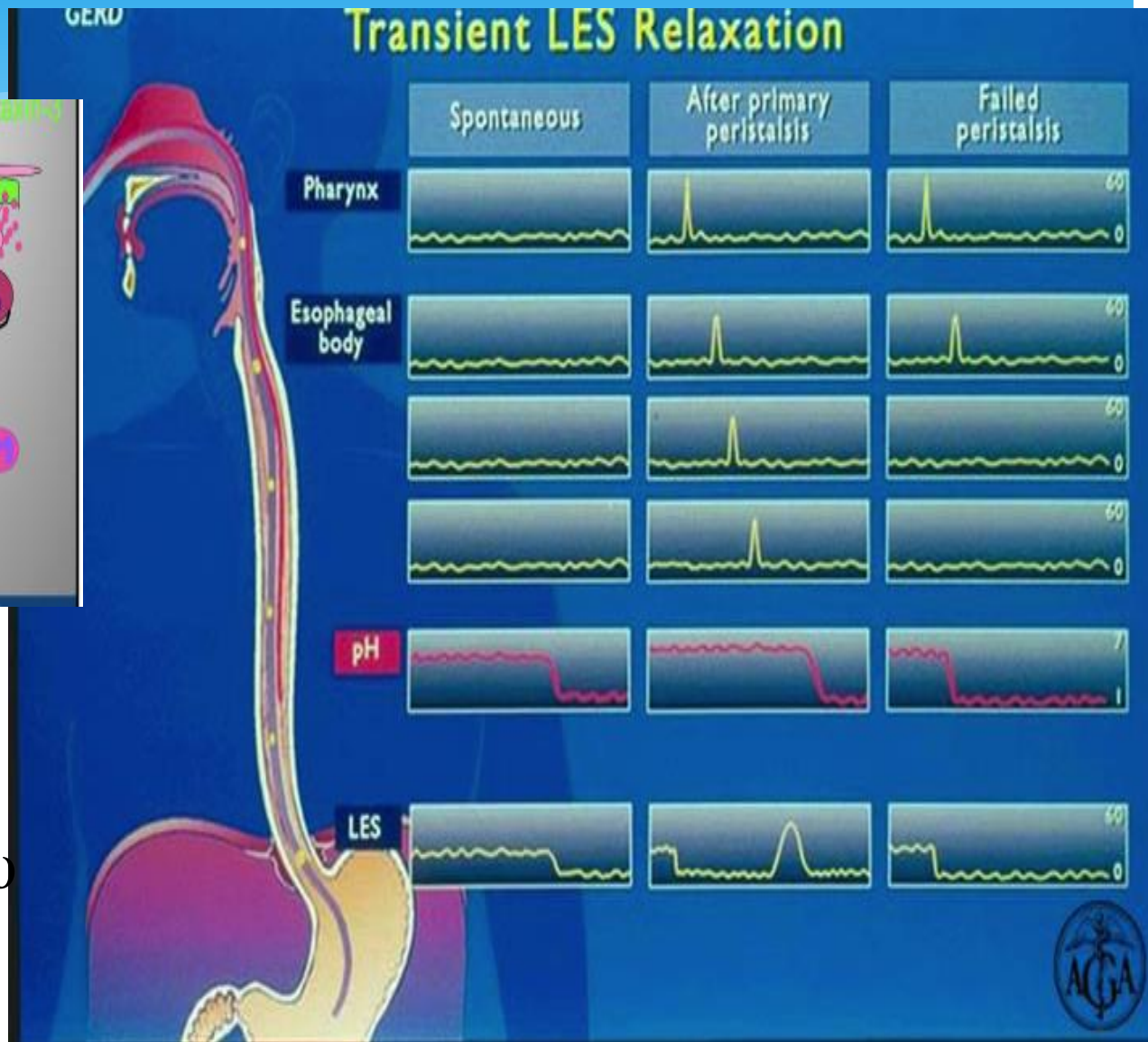
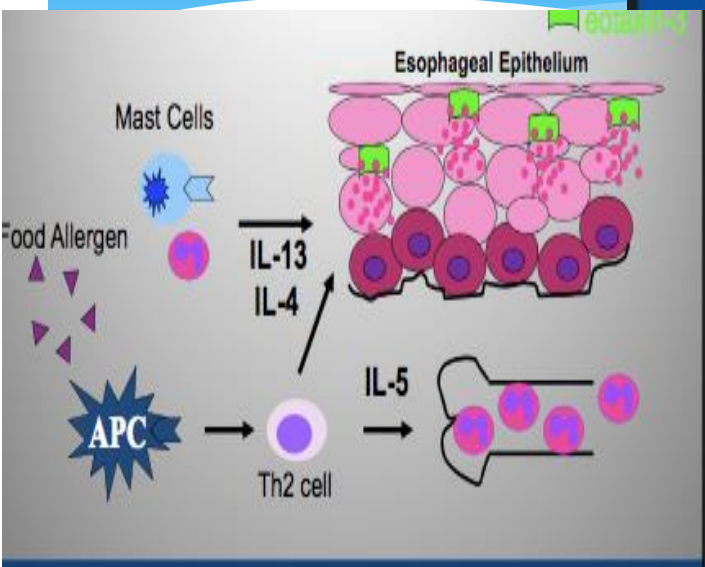
VIEWPOINT ARTICLE

Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility

Yvan Vandenplas (yvan.vandenplas@uzbrussel.be)¹, Frederic Gottrand², Gigi Veereman-Wauters¹, Elisabeth De Greef¹, Thierry Dewreker¹, Bruno Hauser¹, Marc Benninga³, Hugo SA Heymans³

- Αλληλοεπικάλυψη ΓΟΠ(N) και αλλεργίας στο γάλα
- Συνύπαρξη ή αποτέλεσμα
- Συμπτώματα
- Χρόνος εκδήλωσης και ίασης
- 5-10% έως και 56 % συχνότητα ΑΓ στα βρέφη με ΓΟΠ

Διαταραχή κινητικότητας οισοφάγου και αλλεργία



- Σώμα οισοφάγου
- ΚΟΣ

Διαταραχή κινητικότητας στομάχου και αλλεργία

Γαστρική δυσρυθμία

Παρατεταμένη γαστρική κένωση

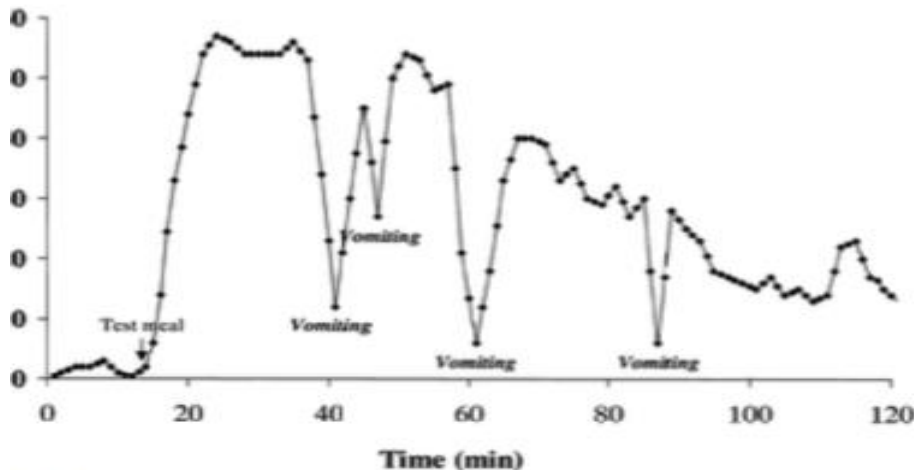
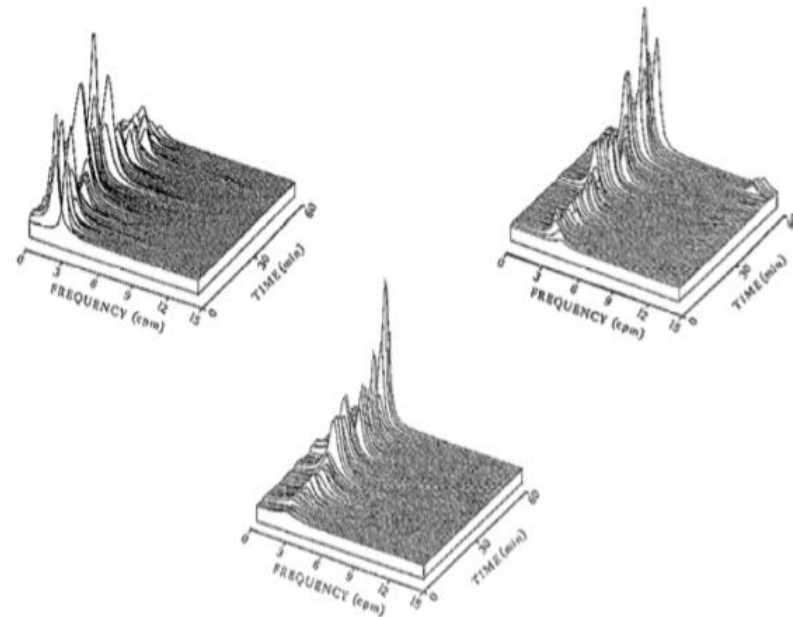


Fig. 3. Electrical impedance tomography gastric emptying profile in an infant with cow's milk protein allergy who vomited repeatedly during the challenge with a cow's milk for a meal. Vomiting episodes appear as sharp peaks of decreased conductivity (subtraction of meal from the stomach). In the presence of vomiting, gastric emptying in this infant was delayed (90 minutes).

62

A. M. RAVELLI ET AL.



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Systematic review of the impact of feed protein type and degree of hydrolysis on gastric emptying in children

Rosan Meyer^{1*}, Ru-Xin Melanie Foong¹, Nikhil Thapar^{2,1}, Stamatiki Kritas³ and Neil Shah^{1,2}

Table 3 Key summary points

1. Breast milk empties the stomach faster than whole protein infant formula.
2. Predominant whole casein feeds empty slower when compared to predominant whey feeds in children with CP and GOR.
3. Differences in GE data exists between healthy children and those with underlying conditions.
4. Whole versus hydrolysed protein may affect children differently depending on their underlying diagnosis and age.
5. No data exists on the GE of extensively hydrolysed casein versus partially hydrolysed casein formulas.
6. Studies utilise a variety of different feeds, with varying compositions in different populations, it is therefore not possible to draw firm conclusions on GE for all children in regard to feed protein type and hydrolysis.



available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

<http://intl.elsevierhealth.com/journals/clnu>



ORIGINAL ARTICLE

Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula

Sofie Staelens^a, Mieke Van Den Driessche^b, Denis Barclay^c,

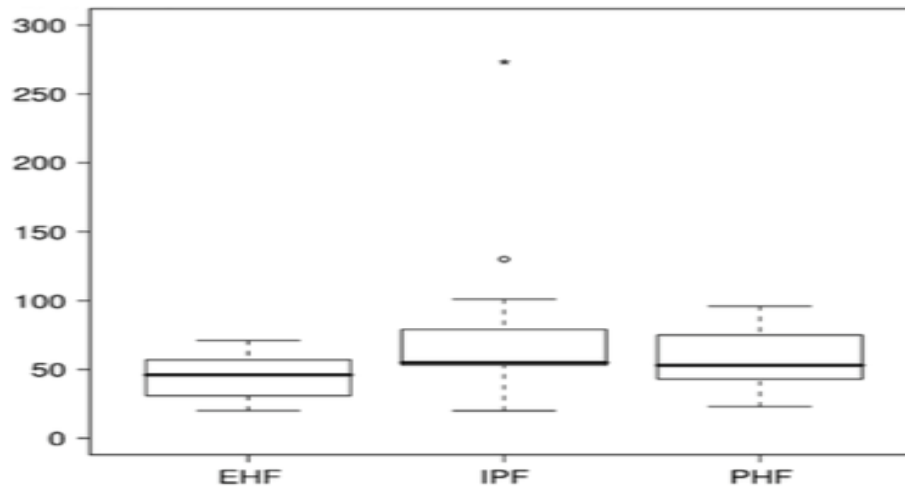


Figure 1 Box plot showing $t_{1/2}$ of infants fed extensively hydrolysed formula (EHF), intact protein formula (IPF), and partially hydrolysed protein formula (PHF). Boxes show interquartile range (25–75%). The horizontal lines inside the boxes show median values, whiskers indicate the range ($\pm 1.5 \times$ IQR), and \circ and $*$ indicate outliers.

Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy

Y. Vandenplas (yvan.vandenplas@uzbrussel.be), E. De Greef, ALLAR study group[†]

Department of Paediatrics, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

- Δεν έχουν όλα τα βρέφη που βελτιώνονται αλλεργία αλλά μειώνεται ο χρόνος γαστρικής κένωσης και βελτιώνεται η ΓΟΠ
- Πάντοτε χρειάζεται πρόκληση

Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

^aRachel Rosen, ^{†a}Yvan Vandenplas, [‡]Maartje Singendonk, [§]Michael Cabana, ^{||}Carlo DiLorenzo, [¶]Frederic Gottrand, [#]Sandeep Gupta, ^{}Miranda Langendam, ^{††}Annamaria Staiano, ^{‡‡}Nikhil Thapar, ^{§§}Neelesh Tipnis, and [‡]Merit Tabbers*



(*JPGN* 2018;66: 516–554)

Recommendations:

4.1 The working group suggests to use thickened feed for treating visible regurgitation/vomiting in infants with GERD (Algorithm 1).

Voting: 6, 7, 7, 8, 8, 8, 9, 9, 9, 9. (weak recommendation)

4.2 Based on expert opinion, the working group suggests to modify feeding volumes and frequency according to age and weight to avoid overfeeding in infants with GERD (Algorithm 1).

Voting: 7, 7, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9. (weak recommendation)

4.3 Based on expert opinion, the working group suggests a 2 to 4 week trial of formula with extensively hydrolyzed protein (or amino-acid based formula) in formula fed infants suspected of GERD after optimal non-pharmacological treatment has failed (Algorithm 1, or see ESPGHAN 2012 CMPA guidelines).

Voting: 4, 6, 7, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9. (weak recommendation)

Nutrients **2015**, *7*, 2015-2025; doi:10.3390/nu7032015

OPEN ACCESS

nutrients

ISSN 2072-6643

www.mdpi.com/journal/nutrients

Review

The Controversial Role of Food Allergy in Infantile Colic: Evidence and Clinical Management

**Rita Nocerino ¹, Vincenza Pezzella ¹, Linda Cosenza ¹, Antonio Amoroso ¹, Carmen Di Scala ¹,
Francesco Amato ¹, Giuseppe Iacono ² and Roberto Berni Canani ^{1,*}**

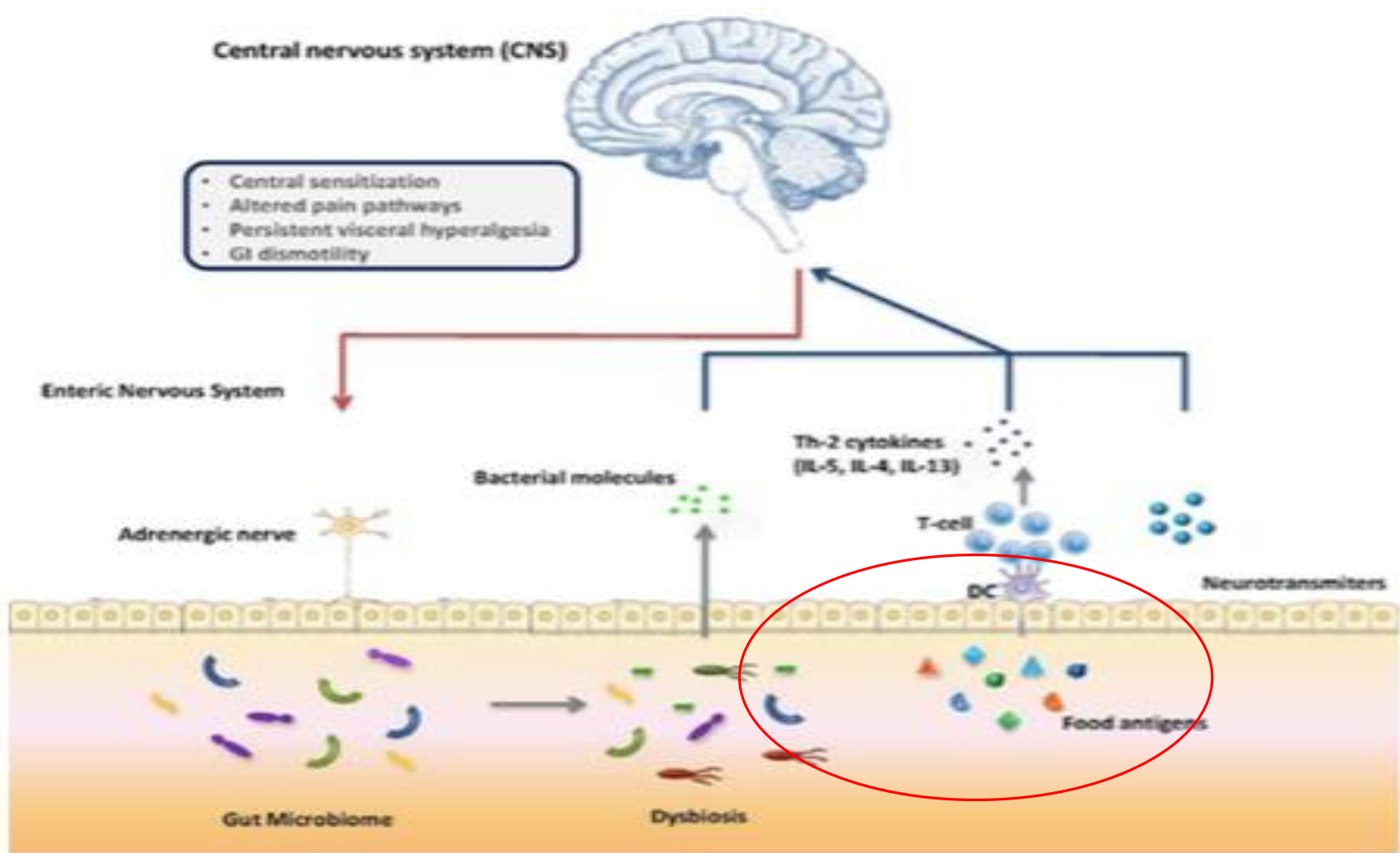


Figure 1. Gut-brain axis interactions in food allergy-induced infantile colic.

Φλεγμονή- Διαταραχή κινητικότητας-
 Σπλαχνική υπερευαισθησία-Δυσβίωση-Τροφικά αλλεργιογόνα


ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

- * Εντονοι κολικοί

Παροδικό φαινόμενο, ανωριμότητα

- * Ιστορικό οικογενιακό, έκζεμα, συνυπάρχουσα διάρροια η έμετοι





Published online 2016 August 3.

Review Article

Allergy in Children with Functional Constipation and Irritable Bowel Syndrome

Carlo Caffarelli,^{1,*} Dora Di Mauro,¹ Marilena Garrubba,¹ and Carla Mastroiilli¹

¹Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, University of Parma, Parma, Italy

Λειτουργική διάρροια

G5. Diagnostic Criteria for Functional Diarrhea

Must include all of the following:

1. Daily painless, recurrent passage of 4 or more large, unformed stools
2. Symptoms last more than 4 weeks
3. Onset between 6 and 60 months of age
4. No failure to thrive if caloric intake is adequate

- Αμφιλεγόμενη σχέση με αλλεργία
- FODMAPS ?

Δυσχεσία- Δυσκοιλιότητα

G7. Diagnostic Criteria for Functional Constipation

Must include 1 month of at least 2 of the following in infants up to 4 years of age:

1. 2 or fewer defecations per week
2. History of excessive stool retention
3. History of painful or hard bowel movements
4. History of large-diameter stools
5. Presence of a large fecal mass in the rectum

In toilet-trained children, the following additional criteria may be used:

6. At least 1 episode/week of incontinence after the acquisition of toileting skills
7. History of large-diameter stools that may obstruct the toilet

G6. Diagnostic Criteria for Infant Dyschezia

Must include in an infant <9 months of age:

1. At least 10 minutes of straining and crying before successful or unsuccessful passage of soft stools
2. No other health problems

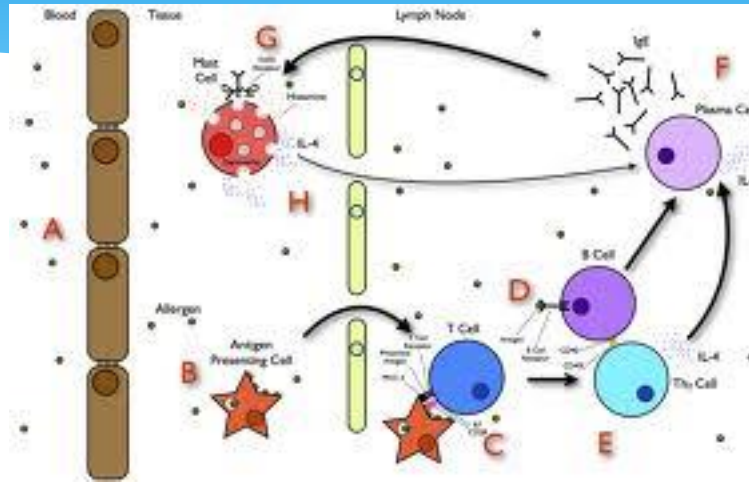
Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN

M.M. Tabbers, C. DiLorenzo, M.Y. Berger, C. Faure, M.W. Langendam, S. Nurko, A. Staiano, Y. Vandenplas, and M.A. Benninga

- * Ιστορικό αλλεργίας στο γάλα συνδέεται με λειτουργική δυσκοιλιότητα στην παιδική ηλικία

- (11) Routine allergy testing to diagnose cow's-milk allergy is not recommended in children with constipation in the absence of alarm symptoms.
- (12) Based on expert opinion, a 2- to 4-week trial of avoidance of CMP may be indicated in the child with intractable constipation.

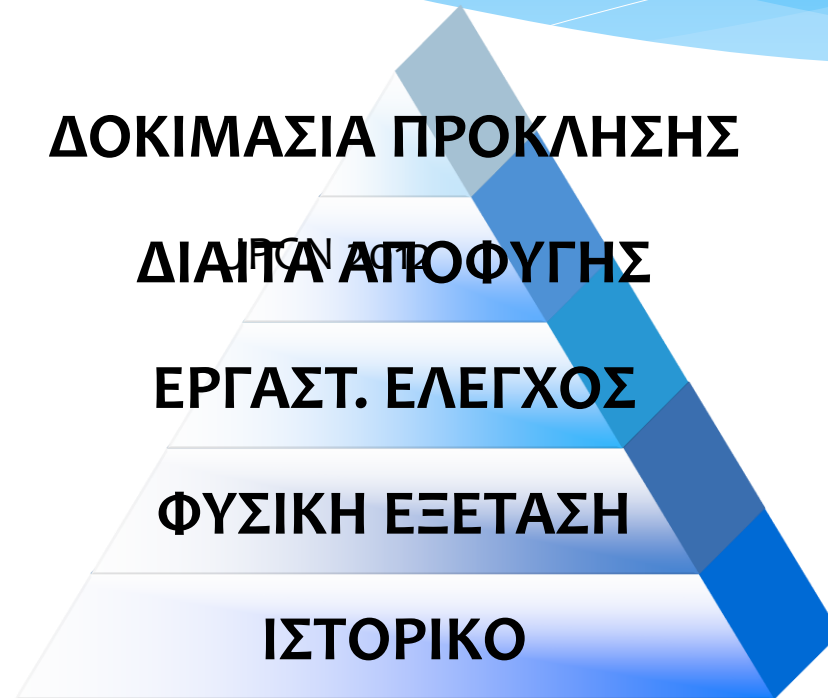
Διαφορετικοί μηχανισμοί



Διαφορετική προσπέλαση στη διάγνωση και θεραπεία

Υψίστης σημασίας η σωστή διάγνωση
αλλά δέν είναι εύκολη στις μη IgE
διαταραχές

ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Diagnostic Approach and Management of
Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children:
ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines

JPGN 2012

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- * Πιθανολογείται η ύποπτη τροφή και η ποσότητα που προκάλεσε την αντίδραση
- * Εκτιμάται ο χρόνος που μεσολάβησε από τη λήψη της τροφής μέχρι την εκδήλωση της αντίδρασης
- * Περιγραφή συμπτωμάτων και βαρύτητα
- * Καταγράφεται αν έχει επαναληφθεί παρόμοια αντίδραση
- * Οικογενειακό ιστορικό ατοπίας
 - * Γονέας ή αδελφός 20-40%
 - * Δύο γονείς 40-60%

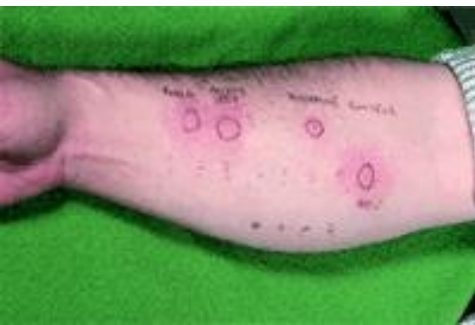


ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

IgE

Μικτές

Μη-IgE



Δερμοεπιδερμικές δοκιμασίες (patch test)
Ενδοσκόπηση-Βιοψία

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- * Δερματικές δοκιμασίες-μέθοδος ενδοεπιδερμικού νυγμού (skin prick test)
- * Ειδικά IgE αντισώματα ορού (RAST-CAP FEIA)

Table 2

Suggested predictive values of sIgE and SPT for selected food allergens

	-50% react (62)	-95% react (> 2 years of age) (61, 62)	-95% react (≤ 2 years of age) (63-65)
Milk	sIgE = 2 kU _A /l	sIgE = 15 kU _A /l SPT = 8-mm wheal ^A	sIgE = 5 kU _A /l SPT = 6-mm wheal
Egg	sIgE = 2 kU _A /l	sIgE = 7 kU _A /l SPT = 7-mm wheal	sIgE = 2 kU _A /l SPT = 5-mm wheal
Peanut	sIgE = 2 kU _A /l (convincing history) sIgE = 5 kU _A /l (unconvincing history)	sIgE = 14 kU _A /l PST = 8-mm wheal	- SPT = 4-mm wheal

^ASPT, dependent upon extracts and technique utilized.



APT

Δερμοεπιδερμικές δοκιμασίες (atopy patch test)

Atopy Patch Test, Total IgE, and Intradermal Tests

Although there may be a role for the atopy patch test in the future in children with negative CMP-specific IgE (36–38), there is no agreement on standardization on the preparation and application of antigen. In addition, reading the test is difficult and remains subjective. For this reason, the atopy patch test cannot be recommended at the present time (1).

Neither the determination of total IgE nor the ratio of specific IgE to total IgE offers a benefit over specific IgE alone in the diagnostic workup of CPMA (39). Intradermal testing should not be performed because it carries a risk of systemic allergic reaction in highly sensitized individuals (1).

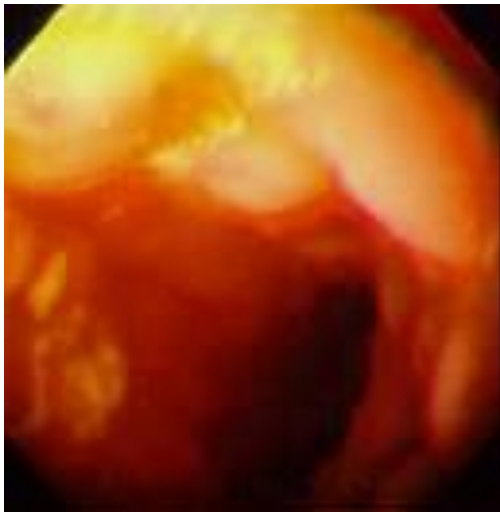


ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ- ΒΙΟΨΙΑ

- * Επίμονα συμπτώματα
- * Ανεπαρκή ανάπτυξη
- * Αναιμία

Endoscopy and Histology

In patients with otherwise unexplained significant and persistent gastrointestinal symptoms, failure to thrive, or iron-deficiency anemia, upper and/or lower endoscopies with multiple biopsies are appropriate; however, macroscopic lesions and histological findings, such as mucosal atrophy or eosinophilic infiltrates, are neither sensitive nor specific for CMPA (41), and these should be interpreted in the context of medical history and oral challenges. The diagnostic yield of these procedures is higher for finding diagnoses other than CMPA.

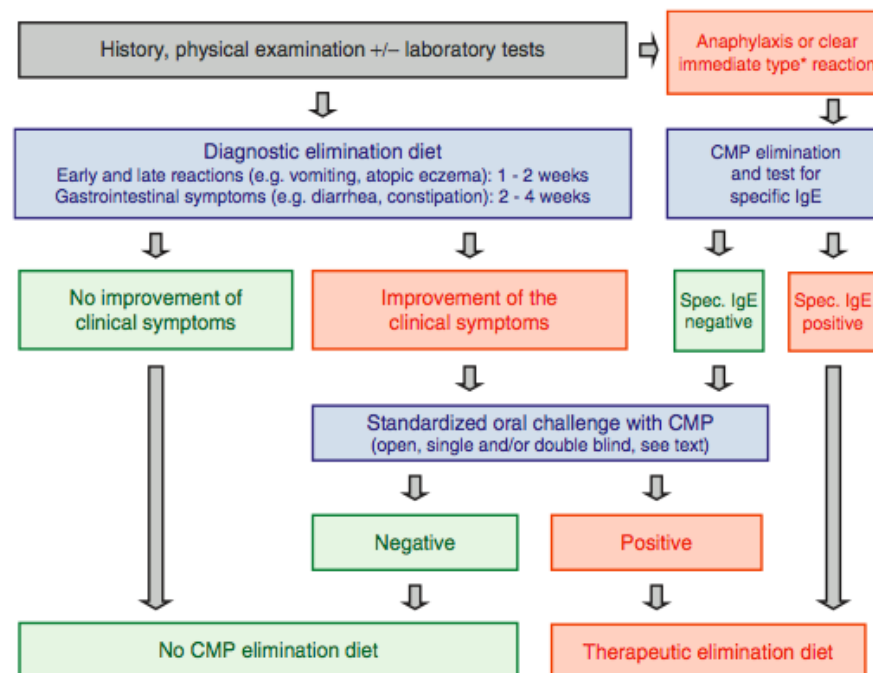


Δίαιτα αποφυγής

- * Δίαιτα αποφυγής
- * IgE διαταραχές : 1-2 εβδομάδες
- * Μη IgE : 2- 4 εβδομάδες

Koletzko et al

JPGN • Volume 55, Number 2, August 2012



ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Δοκιμασία πρόκλησης

- * Πρωτόκολλο
- * Επανεμφάνιση συμπτωμάτων μετά από μερικά λεπτά έως και μερικές εβδομάδες
- * ΟΧΙ σε παιδιά με σοβαρή για τη ζωή αναφυλακτική αντίδραση

Type of Milk and Dose

- * 1,3, 10, 30, 100ml
- * 0.1,0.3,1,3,10,30,100ml
- * 200ml/ ημ για 2 εβδ

stepwise to 100 mL (eg, in children with a delayed reaction, stepwise doses of 1, 3.0, 10.0, 30.0, and 100 mL may be given at 30-minute intervals (51,52)). If severe reactions are expected, then the challenge should begin with minimal volumes (eg, stepwise dosing of 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0, and 100 mL given at 30-minute intervals). If no reaction occurs, then the milk should be continued at home every day with at least 200 mL/day for at least 2 weeks. The parents should be contacted by telephone to document any late reactions.

Test Conditions in In- and Outpatient Settings

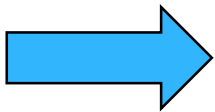
The following conditions are mandatory when performing oral challenges:

1. The patient must be under medical supervision.
2. Severe anaphylaxis can be treated effectively at any time.
3. Patients should be observed for at least 2 hours following the maximum dose (if there are any clinical reactions, then medical supervision should be continued as appropriate).
4. Infants should only be tested 2 to 3 hours after their last meal, that is, not on a full stomach and not after overnight fasting, because the latter can cause distress as only small amounts of milk are given in the first titration steps.
5. Intravenous access is only necessary in selected cases, but always if a severe or systemic reaction is likely.

Challenges should be preferably carried out in a hospital setting under the following circumstances:

1. A history of immediate allergic reactions (9)
2. Unpredictable reaction (eg, infants with positive specific IgE who have never been exposed to cow's milk or have not been given cow's milk for a long time)
3. Severe atopic eczema (due to the difficulty in accurately assessing a reaction)

Νοσοκομείο



Αλγόριθμος για βρέφη με ΑΓΑ και **άμεσες/σοβαρές** εκδηλώσεις

- * Δίαιτα αποφυγής (1-2 εβδομάδες)
- * Ειδική IgE(RAST) ή SPT
- * Αν εργαστηριακά θετικά **δίαιτα και πρόκληση στο έτος**
- * Αν αν τα εργαστηριακά είναι αρνητικά αποφυγή γάλακτος για 1-2 εβδομάδες
- * Μετά την περίοδο αποφυγής πρόκληση με πρωτόκολλο σε **νοσοκομείο**
- * Αν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν υποαλλεργικό διαιτολόγιο μέχρι 12 μήνες

Αλγόριθμος για βρέφη με ήπιες ή ασαφείς εκδηλώσεις

- * Δίαιτα αποφυγής 2-4 εβδομάδες
- * Μετά την περίοδο αποφυγής επανεισαγωγή γάλακτος με πρόκληση
- * Ειδική IgE(RAST) ή SPT
- * Αν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν υποαλλεργικό διαιτολόγιο μέχρι 12 μήνες

In cases of nonspecific symptoms with a low risk of CMPA or a high likelihood for non-IgE-mediated immune response due to CMPA (eg, frequent regurgitation, constipation, bloody stools), allergy tests for CMPA are not cost-effective as part of the primary diagnostic workup (22,24,55,56). If, however, diagnostic allergen elimination is effective and a subsequent CMP challenge is positive, then an allergy test may be carried out to assess the risk of an immediate reaction at later challenges and offer a prognosis for the development of tolerance. If the oral challenge test is


Αλγόριθμος για αποκλειστικά θηλάζοντα και

ΑΓΑ

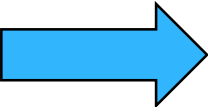
- * Συνεχίζουμε τον ΜΘ
- * Αποφυγή γαλακτοκομικών προϊόντων
- * Αν υπάρξει βελτίωση μετά την περίοδο αποφυγής (2-4εβδ) επανεισαγωγή για επιβεβαίωση
- * Αν δεν υπάρξει βελτίωση αποφυγή αυγού ,σόγιας ξηρών καρπών
- * 1000 mg Ca στη μητέρα
- * Αν δεν υπάρξει βελτίωση η σοβαρά συμπτώματα (υποθρεψία, αναιμία) παραπομπή για έλεγχο

ΒΡΕΦΗ ΜΕ ΞΕΝΟ ΓΑΛΛΑ

Non-breast-fed Infants



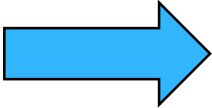
In non-breast-fed infants, cow's-milk-based formula and supplementary foods containing CMP or other unmodified animal milk proteins (eg, goat's milk, sheep's milk) should be strictly avoided (48,49). If the first feeds with cow's-milk-based formula in a breast-fed infant cause symptoms, the infant should return to exclusive breast-feeding without any elimination in the maternal diet. An elimination diet in formula-fed infants usually starts with an extensively hydrolyzed infant formula (eHF) with proven efficacy in infants with CMPA (9,48). In infants with extremely severe or life-threatening symptoms, an AAF may be considered as



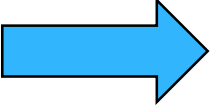
1. Σε θηλάζοντα που εμφανίζουν συμπτώματα με την εισαγωγή του ξένου γάλακτος , διακόπτουμε το ξένο γάλα χωρίς να αποκλείουμε τα γαλακτοκομικά στη μητέρα
2. Εκτενώς υδρολυμένο γάλα και μόνο σε σοβαρές-αναφυλακτικές αντιδράσεις γάλα με αμινοξέα

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Substitute Formulae That Are Considered to Be Unsafe or Not Nutritionally Adequate in Infants With CMPA



Partially hydrolyzed formulae based on CMP or other mammalian protein are not recommended for infants with CMPA (48,49). There is no evidence that probiotics and prebiotics have a role in the treatment of CMPA (72). Although there may be a role in the primary prevention of allergy, this is not the focus of this article.



Industrial juices made of soy, rice, almond, coconut, or chestnut are improperly called “milks.” They are totally unsuitable to meet infant nutritional needs and should therefore not be used.

1. ΟΧΙ γάλατα ΗΑ
2. ΟΧΙ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΆ για θεραπεία
2. Οχι γάλατα άλλων θηλαστικών, σόγιας (φυτοφάγους), ρυζιού, αμυγδάλου, καρύδας

«Υποαλλεργιογονικά γάλατα»

σκευάσματα υδρολυμένης πρωτεΐνης που είναι ανεκτά από το 90% τουλάχιστον των ατόμων με αλλεργία

- Εκτεταμένη υδρόλυση πρωτεΐνης (πεπτίδια MB<3000 Da)
 - Ορολευκωματίνη
 - Καζεΐνη
- Τα γάλατα μπορεί να περιέχουν ή όχι λακτόζη , μαλτοδεξτρίνες, άμυλο πατάτας, άμυλο αραβοσίτου.
- Μπορεί να περιέχουν λιπίδια μεσαίας αλύσου (MCT) και μακράς αλύσου (LCT)
- Στοιχειακά (αμινοξέα) : σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση υποθρεψία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- * Αποφυγή τροφής
 - * Περιοριστική διαίτα ↔ συνταγογραφία φαρμάκου
 - * Ενημέρωση, εκπαίδευση ασθενούς-οικογένειας
 - * «Κρυμμένα αλλεργιογόνα» σε βιομηχανοποιημένα
 - * Διασταυρούμενη ευαισθησία μεταξύ τροφών συγγενικών ομάδων
 - * Συχνή παρακολούθηση
 - * Επιπλοκές: υποθρεψία, διαταραχές σίτισης, ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων



REVIEW

Open Access



Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines

Alessandro Fiocchi^{1*}, Lamia Dahda¹, Christophe Dupont², Cristina Campoy^{3,4}, Vincenzo Fierro¹ and Antonio Nieto⁵

Table 1 General characteristics of infant formulas for CMA

CMA infant formula composition

Energy	Similar to HM
Proteins	Within normal recommended ranges, but CMP are hydrolysate, or whole proteins different than human milk proteins; some supplemented with lysine, threonine or tryptophan
Fats	Only 15 % have α -linolenic acid in similar amounts than HM; 31 % have more linoleic acid than HM; 46 % do not include DHA; one includes 25 % palmitic acid in beta position.
Carbohydrates	70 % of special formulae are without lactose; all have a content of carbohydrates higher than HM
Micronutrients	Fe \leq than in HM (risk of iron-deficiency). Content of other minerals should be reviewed considering other factors.
Vitamins A, E, D	Need to be reviewed the doses depending on other factors (>25 % of children consumed <2/3 of the RDI of Ca, Vitamins D and E).
Nucleotides	77 % have nucleotides
Choline	Big variability in choline levels between different formulae.
Taurine	92 % have taurine
Carnitine	92 % have carnitine
Prebiotics	15 % include FOS/GOS
Probiotics	8 % include probiotics

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ-ΕΚΒΑΣΗ

- * Δοκιμασία πρόκλησης στο έτος
- * Σε σοβαρές IgE μπορεί να περιμένουμε μέχρι 12-18 μήνες
- * Η παραμονή ειδικών IgE δεν σημαίνει πάντα παραμονή της κλινικής ευαισθησίας
- * Η αλλεργία στο γάλα συνήθως υποχωρεί μέχρι το 3^ο έτος (75%) και στο 25% συνυπάρχει πολλαπλή τροφική αλλεργία
- * Η αλλεργία στο αυγό παραμένει μέχρι το 3^ο έτος στο 50% , ενώ στο ψάρι, ξηρούς καρπούς, οστρακοειδή μπορεί να είναι μόνιμη



Συμπεράσματα

- * Σαφή διαγνωστικά κριτήρια θα πρέπει να εφαρμόζονται
- * Η δοκιμασία αποφυγής και σε 4 εβδομάδες η δοκιμασία πρόκλησης αποτελούν τον βασικό μας διαγνωστικό εργαλείο για τη σωστή διάγνωση ιδίως στα συμπτώματα από το πεπτικό.