

# ENTITĂȚI ȘI MANIFESTĂRI DIGESTIVE ÎN ALERGIA ALIMENTARĂ GASTROINTESTINALĂ LA SUGAR ȘI COPIL

**Prof. Dr. D. Moraru\*, Prof. Dr. Evelina Moraru\*\***

\**Clinica III Pediatrie UMF, Iași*

\*\**Clinica II Pediatrie UMF, Iași*

## REZUMAT

Reacțiile imunologice la alimente în tractusul gastrointestinal includ o varietate de simptome gastrointestinale. Alergia alimentară gastrointestinală are o serie de simptome care sunt rezultatul răspunsului imun la antigene alimentare. Clasificarea reacțiilor imunologice gastrointestinale la alimente și alte produse dietetice la sugar și copil se bazează pe simptomatologia complexă și pe regiunile anatomice afectate (gură, esofag, stomac, intestin subțire, intestin gros, rect). Afecțiunile care survin includ: hipersensibilitatea gastrointestinală imediată, sindromul de alergii orale, esofagita eozinofilică alergică, gastrita și gastroenterocolita, enterocolita la proteinele alimentare, proctita, enteropatia și boala celiacă. Diagnosticul acestor simptome necesită diferențierea bolilor alergice de alte cauze cu simptome similare. Terapia necesită identificarea alimentului în cauză, dietă restrictivă și urmărirea pentru dispariția acestor simptome.

**Cuvinte cheie:** Alergia alimentară, entități și manifestări digestive, sugar și copil

## ABSTRACT

### Immunologic reactions to foods in gastrointestinal tract in infants and children

Immunologic reactions to foods in gastrointestinal tract include a variety of gastrointestinal symptoms. Gastrointestinal food allergies are a spectrum of disorders that result from adverse immune responses to dietary antigens. The classification of immunologic gastrointestinal reactions to food and other dietary products in infants and children is one based on symptom complex and anatomical regions affected (mouth, esophagus, stomach, small intestine, large intestine, rectum). The disorders that appear include immediate gastrointestinal hypersensitivity, oral allergy syndrome, allergic eosinophilic esophagitis, gastritis and gastroenterocolitis, dietary protein enterocolitis, proctitis and enteropathy and coeliac disease. Diagnosis of those disorders requires differentiating allergic disorders from other causes of similar symptoms. Therapy requires identification of causal foods, includes dietary restriction and monitorisation for resolution of these disorders.

**Key words:** Food allergies, gastrointestinal reactions, infants and children

Alergia alimentară este cunoscută de la începutul secolului XX, odată cu introducerea laptelui de vacă în nutriția copilului și reprezintă o reacție clinică adversă la proteinele alimentare, mediată imunologic.

Alergia alimentară rezultă din insuficiența mecanismelor imunoreglatoare, care în mod normal evită dezvoltarea unor astfel de fenomene la trecerea alimentelor prin intestin. Această insuficiență antrenează o alergii al cărei mecanism este legat sau nu de Ig E.

Datele privind frecvența alergiei alimentare sunt controversate. Aproape o treime din populația generală are o problemă de alergii alimentară, dar aceasta este documentată obiectiv doar la 1-2%.

După alte studii, alergii alimentară este apreciată la 2-5% din populația generală, iar după studii nord-americane prevalența globală a alergiei alimentare este de 10% în populația generală. Studii cooperative americane și europene (Chandra 1997) (7)

apreciază prevalența la copil de 0,3-7,5%, iar la adulți de 1,3-2%.

Prevalența alergiei alimentare a crescut în ultima decadă; astfel, alergii la alune crește de la 0,5 la 1,5% între 1989-1994.

Prevalența alergiei alimentare la copil este de 5-8% în primele trei luni de viață, iar alergii la proteinele laptelui de vacă după un studiu prospectiv scandinav este apreciată la 2%; după alți autori, alergii față de laptele de vacă survine la aproape 2,5% dintre copii.

Luând în considerație toate perturbările legate de alergii alimentară (dermatita atopică, refluxul gastroesofagian, colicile abdominale) prevalența urcă la 20-30%. Prevalența alergiilor alimentare variază după diverse studii în funcție de vârstă și alergen. Tabloul clinic este variabil în funcție de vârstă și de mecanism (Tabelul 1).

**Tabelul 1**

*Clasificarea afecțiunilor gastrointestinale ale alergiei alimentare la sugar și copil*

- |  |
|--|
| <p><b>I. Boli mediate Ig E (Ac Ig E) cu debut acut</b><br/> A. Hipersensibilitate gastrointestinală imediată<br/> B. Sindromul de alergie orală</p> <p><b>II. Boli mixte mediate Ig E (Ac Ig E) și mediate celular (non Ig E) cu debut tardiv/cronic</b><br/> A. Gastroenteropatia eozinofilică alergică<br/> • Esofagita eozinofilică alergică<br/> • Gastrita eozinofilică alergică<br/> • Gastroenterocolita eozinofilică alergică</p> <p><b>III. Boli mediate celular (non Ig E) cu debut tardiv/cronic</b><br/> A. Enterocolita la proteine alimentare<br/> B. Proctita la proteine alimentare<br/> C. Enteropatia la proteine alimentare<br/> D. Boala celiacă</p> |
|--|

Interesarea organelor este diversă și procentajul variază după organul interesat în urma contactului cu antigenul cauzal; astfel, cele mai frecvente sunt manifestările tractului gastrointestinal (50-80%), urmate de piele (20-40%), aparat respirator (10-25%). În contextul alergiei alimentare, intestinul joacă un rol cheie. Intestinul este pe de o parte organul țintă principal în alergia alimentară, iar pe de altă parte este locul de eliberare al antigenelor către alte organe.

Tubul digestiv răspunde la boală cu un număr redus de semne și simptome ca: durere, greață, vărsături, diaree, la care se adaugă semne de malabsorbție și de hipoproteinemie (edeme, tulburări de creștere). În fața acestei simptomatologii reduse, medicul va face un diagnostic diferențial, luând în

discuție o paletă largă de boli ca: boli inflamatorii intestinale (boala Crohn, colita ulcerosă), boli anatomice (stenoza pilorică), boli maligne, boli metabolice, cât și reacțiile adverse la alimente.

Sunt numeroase componente alimentare care declanșează aceste simptome ca: toxine bacteriene (toxiinfecții alimentare), grăsimile ce declanșează simptome la bolnavii cu tulburări în digestia lipidelor (boli biliare), lactoza la cei cu deficit primar sau secundar de lactază, agenți farmacologici (cofeina). Pe lângă acestea, manifestările pot să apară în cadrul alergiei alimentare gastrointestinale atribuită unui răspuns advers la proteinele alimentare și care explică numeroase tulburări gastrointestinale la copil. Acestea se individualizează ca diverse entități clinice: hipersensibilitatea gastrointestinală imediată, sindromul de alergie orală, esofagita, gastrita și gastroenterocolita eozinofilică, enterocolita la proteinele alimentare, proctita și enteropatia la proteinele alimentare și boala celiacă.

## 1. CLASIFICARE

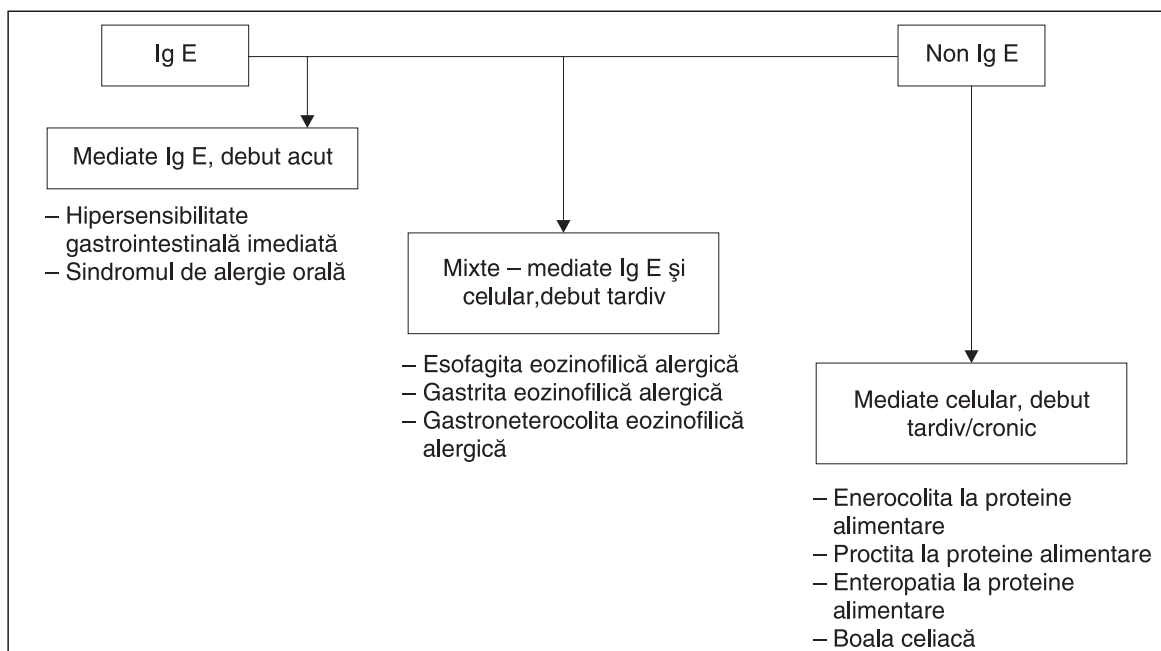
### 1.1. Entitățile gastrointestinale sunt numeroase și au fost clasificate după mecanismul patogenetic, modalitate de debut și evoluție sau după vârstă

Aceste entități sunt clasificate în trei categorii după mecanismul patogenetic, debut, evoluție:

- I. Boli mediate Ig E, cu debut acut.
- II. Boli mixte – mediate Ig E și mediate celular (non Ig E), cu debut tardiv/cronic.
- III. Boli mediate celular (non Ig E) cu debut tardiv/cronic (Tabelul 2).

**Tabelul 2**

*Clasificarea alergiei alimentare gastrointestinale la sugar și copil (H. Sampson, JA Anderson, 2000, modificat)*



## 1.2. Aceste afecțiuni gastrointestinale mai pot fi clasificate în funcție de vârstă (Tabelul 3)

**Tabelul 3**

Clasificarea alergiei alimentare gastrointestinale în funcție de vârstă

### I. Tulburări primare la sugar:

1. Proctita, proctocolita indusă de proteinele alimentare
2. Enteropatia la proteinele alimentare
3. Enterocolita la proteinele alimentare
4. Tulburări adiționale legate primar de hipersensibilitatea la laptele de vacă:
  - reflux gastroesofagian
  - colici infantile

### II. Tulburări care afectează sugarii și copiii:

1. Hipersensibilitatea gastrointestinală imediată
2. Gastroenteropatii eozinofilice (esofagita, gastrita și gastroenterocolita eozinofilică)

### III. Tulburări în afara perioadei de sugar:

1. Sindromul de alergii orale (pollen-food syndrom)
2. Boala celiacă
3. Constipația cronică.

## 2. FORME CLINICE

### 2.1. Boli mediate Ig E cu debut acut

#### 2.1.1. Hipersensibilitatea gastrointestinală imediată

Această entitate este definită ca o reacție gastrointestinală mediata Ig E care însoțește adesea manifestările alergice ale altor organe țintă ca pielea, plămân și care are o varietate de simptome. Simptomele sunt acute și se dezvoltă în minute până la 1-2 ore de la consumul alergenului alimentar responsabil și includ: grețuri, vărsături, dureri abdominale și colici. Diareea poate să apară la 2-6 ore după simptomele inițiale.

La sugarul mic, vărsătura imediată poate să nu fie un semn important; unii dintre acești sugari varsă intermitent și au falimentul creșterii.

La copiii cu dermatită atopică și alergii alimentare, ingestia repetată a alergenului alimentar induce o desensibilizare parțială a mastocitelor gastrointestinale tradusă prin reacții subclinice. Acești copii au anorexie, deficit ponderal și dureri abdominale intermitente. Aceste tulburări sunt mediate prin anticorpi Ig E pentru proteine alimentare. Reacțiile gastrointestinale mediate Ig E pot surveni fără alte simptome sistemice, dar pot fi asociate cu reacții în alte organe. În cazurile cu istoric sugestiv, *skin prick testul alergic* și RAST la proteina cauzală poate fi pozitiv. Alimentele incriminate pot fi: lapte, ou, alune, soia, grâu și alimente marine. Similar altor tulburări alergice Ig E dependente, alergiile la lapte, ou, grâu și soia în general se vindecă, pe când alergiile la alune, nuci și alimente marine cel mai probabil va persista.

#### 2.1.2. Sindromul de alergii orale (Pollen-Food Syndrome)

Acest sindrom este mediat Ig E și afectează peste 40% dintre adulții care au alergii la polen, în special la mesteacăn și polen de plante (ambrozii, pelin negru).

Reacția imună mediata Ig E provoacă un debut rapid cu prurit oral și uneori angioedem al buzelor, limbii, palatului și faringelui după ingestia unor vegetale și fructe proaspete; ocazional, senzație de prurit în ureche și/sau senzație de constricție în faringe (1,51). Obișnuit, simptomele sunt de scurtă durată. Expresia acestui răspuns alergic necesită o sensibilizare inițială pe cale respiratorie la polen care conține proteine ce sunt omologe cu acelea conținute în special în fructe și vegetale; indivizii interesați au obișnuit istoric de rinită alergică sezonieră.

Pacienții alergici la variate specii de ambrozii au sindrom de alergii acute după contactul cu pepeni proaspeți, pepene roșu, cantalup, secreția zaharoasă a afinelor (2).

Bolnavii alergici la mesteacăn pot avea simptome după ingestia de roșii crude, morcov, țelină, măr, alune și kiwi.

Reactivitatea încrucișată se datorește omologiei între variate proteine implicate în patogenie. Simptomele orale sunt descrise la multe fructe din subfamilia *Prunoideae* și apar datorită omologiei proteinei de 9 kDa găsite în aceste fructe (*piersică* «*Pru p1*», cireșe, caise și prune) și alune braziliene (*Ber c1*) (43,44).

Proteinele sunt labile, iar fructele și vegetalele coapte în general nu induc simptome; de asemenea, reacțiile sistemice nu apar datorită faptului că proteinele sunt ușor digerate.

Totuși aproximativ 9% dintre indivizi au simptome în afara cavității bucale și 1-2% au reacții sezoniere.

Testele de alergii cutanate care folosesc extracte proaspete ale alimentelor implicate sunt pozitive.

#### 2.1. Boli mixte – mediate Ig E și celular (non Ig E) cu debut tardiv/cronic

Din acest grup face parte un subgrup heterogen de boli denumite gastroenteropatia eozinofilică, care cuprinde: esofagita eozinofilică alergică, gastrita eozinofilică alergică, gastroenterocolita eozinofilică alergică.

Acest grup heterogen de gastroenteropatii eozinofilice are ca factor comun inflamația eozinofilică a intestinului. Nomenclatura folosită pentru a descrie aceste entități este corelată cu localizarea eozinofiliei; simptomatologia este în funcție de profunzimea și severitatea inflamației eozinofilice.

Infiltratul eozinofilic poate interesa stratul mucos, muscular și/sau seroasa stomacului sau intestinului subțire, iar semnele clinice se corelează cu extin-

derea infiltratului eozinofilic în peretele intestinal (30,39). Implicarea intestinului subțire poate determina enteropatia exsudativă; implicarea seroasei poate induce ascita eozinofilică. Diagnosticul presupune confirmarea eozinofiliei prin biopsie intestinală și eliminarea altor cauze de eozinofilie ca: paraziți, boli inflamatorii intestinale și vasculite.

Toate grupele de vârstă pot fi afectate. Uneori se observă eozinofilia periferică la aproximativ 50% dintre bolnavi.

Fiziopatologia acestor tulburări este neclară, iar sediul alergenilor este în discuție.

Un subgrup de bolnavi cu aceste tulburări au sensibilitate la alimente și răspund la agenții cauzali obișnuiți (ou, lapte, soia), dar au un grad cunoscut de alergii alimentare multiple.

La bolnavii cu gastroenteropatie eozinofilică alergică alimentară, mecanismul fiziopatologic este mixt – mediat Ig E și non Ig E (mediat celular).

### 2.2.1. Esofagita eozinofilică alergică

Esofagita eozinofilică alergică este cel mai frecvent tip de gastroenteropatie eozinofilică, dificil de diagnosticat și tratat.

Este mai frecventă din perioada de sugar până la adolescență și implică o esofagită cronică cu sau fără reflux. Această tulburare este greu de diagnosticat deoarece simptomele se suprapun peste cele ale refluxului gastroesofagian (RGE).

Bolnavii cu esofagită eozinofilică alergică au ca semn dominant disfagia în 85% dintre cazuri, urmată de vărsături intermitente, refuzul alimentelor, durere abdominală, iritabilitate, tulburări de somn, răspuns insuficient la terapia convențională a refluxului și ocazional stricturi esofagiene.

Ig E serică totală este normală sau ușor crescută, iar eozinofilia periferică este rară.

Biopsia esofagiană relevă infiltrație a mucoasei și submucoasei cu eozinofile, alungirea papilelor și hiperplazia zonei bazale. Unii autori au evaluat numărul de eozinofile pe câmp ca o metodă de a diferenția această entitate de RGE; atunci când depășește 7 sau 24, probabil este o inflamație eozinofilică alergică și/sau intrinsecă.

Frecvent, bolnavii mai mari sunt intoleranți la anumite alimente, cu mecanism non Ig E, deoarece testele cutanate și/sau RAST sunt adesea negative.

Uneori, în aceste situații tratamentul medical pentru RGE poate eșua, iar tratamentul antiinflamator cu steroizi orali s-a dovedit eficient (37). Simptomele dispar la steroizi sistemici (2 mg/Kg/zi), dar în general revin când steroizii sunt opriți.

Simptomele determinate de unul sau două alimente (exemplu lapte) se rezolvă adesea în 1-2 ani. Steroizii orali s-au dovedit eficace, inclusiv cazurile raportate care folosesc steroizi inhalați/înghițiți în

doză mare (steroizi inhalatori sub formă de spray în gură și înghițiți) (13). Terapii adiționale antiinflamatorii ca de exemplu cromolyn (49) și antagoniști ai leukotrienelor au fost încercate, dar necesită încă studii ulterioare (41).

Un studiu la copii sub un an cu RGE a găsit că 40% dintre sugari aveau hipersensibilitate la laptele de vacă și traseu caracteristic la testul de pH-metrie pe 24 de ore (23).

Sugarii mici răspund frecvent la formulele extensiv hidrolizate pentru sugari, iar bolnavii mai mari au nevoie de formule bazate pe aminoacizi pentru rezoluția simptomelor.

Un trial cu dietă elementală (formule cu aminoacizi) a fost eficace la mulți bolnavi (54), dar încercările de identificare a alergenilor cauzali au luat timp și adesea au fost negative.

Dacă există un răspuns la dieta de eliminare (care necesită cel puțin șase săptămâni) și poate necesita o biopsie pentru confirmare – ulterior, alimentele sunt introduse treptat în dietă. Uneori, debutul simptomelor după adăugarea alimentului suspect poate fi întârziat – fapt care determină dificultăți de diagnostic.

Capacitatea măsurilor dietetice de a ameliora inflamația a fost probată (31), dar nu este curativă la toți bolnavii (49). Orenstein și colab. (49) au demonstrat *skin prick teste* pozitiv sau RAST pozitiv la 13 din 19 copii cu esofagită eozinofilică. Eliminarea din dietă a alimentelor incriminate a fost făcută la 12 din cei 13 copii cu teste pozitive. Dintre aceștia, 10 au fost complianți și au semnalat dispariția simptomelor. Șapte au avut terapii concomitente (3 steroizi, 2 medicație antireflux, 2 cromolyn și 1 fundoplicatură chirurgicală).

Nerespectarea dietei a fost însoțită de recăderea simptomelor în interval de luni după diagnostic, în ciuda altor terapii.

Kelly și colab. (31), într-un studiu privind rolul alergiei alimentare la copiii cu esofagită eozinofilică a evaluat bolnavii la care tratamentul standard al RGE sau fundoplicatura au eșuat și care aveau eozinofilie persistentă la biopsia esofagului. Bolnavii au primit o dietă strictă (unul/două alimente solide, de exemplu măr, porumb) și o formulă bazată pe aminoacizi. Simptomele au dispărut la opt din zece bolnavi, la doi simptomele s-au ameliorat mult într-un interval de 2-6 săptămâni de dietă, iar eozinofilia a scăzut de la 40 la 0,5 pe câmp. Alimentele incriminate au fost lapte, soia, alune și grâu și nu s-a găsit o corelație între alimentul cauzal și testele cutanate pozitive.

### 2.2.2. Gastrita eozinofilică alergică

Aceasta este mai frecventă de la vârsta de sugar la adolescență și are următoarele simptome: vărsă-

turi postprandiale, dureri abdominale, anorexie, sațietate precoce, hematemeză, falimentul creșterii, obstrucție în evacuarea gastrică (rar stenoză pilorică) (56), reflux gastroesofagian, rezistență la blocante H<sub>2</sub> și răspuns la eliminarea proteinelor din dietă.

Peste 50% dintre acești bolnavi au elemente de atopie, Ig E seric crescut și eozinofilie periferică. Proteinele implicate sunt: lapte de vacă, ou, pește (cod), soia, adesea un singur antigen; specificitatea testelor cutanate este sub 50%. Biopsia gastrică relevă marcată infiltrare eozinofilică a mucoasei și submucoasei gastrice, în special în antrul gastric.

Tratamentul este similar cu cel pentru esofagita eozinofilică: eliminarea proteinei în cauză, răspuns excelent la formulele pe bază de proteine hidrolizate în special la copiii sub doi ani, răspuns excelent la formulele pe bază de aminoacizi (Neocate); de asemenea, răspuns excelent la doze mici, adesea de lungă durată, de steroizi.

### 2.2.3. Gastroenterocolita eozinofilică alergică

Gastroenterocolita eozinofilică alergică survine la orice vârstă cu următoarele manifestări: dureri abdominale, anorexie, sațietate precoce, falimentul creșterii, obstrucția evacuării gastrice, sângerare gastrică sau colonică. Pierderea în greutate și falimentul creșterii sunt trăsăturile principale. Peste 70% dintre bolnavi sunt atopici, cu Ig E crescută și prezență de Ig E specifică diferitelor alimente, iar 50% dintre cazuri au eozinofilie periferică. Bolnavii au hipogamaglobulinemie și edeme generalizate secundare hipoalbuminemiei care apare la unii copii cu enteropatie exsudativă severă adeseori în prezența unor simptome minime gastrointestinale, ca vărsături și diaree (60).

Biopsia esofagiană, antrală și duodenală arată infiltrație eozinofilică marcată a mucoasei și a submucoasei. Biopsia colonului relevă eozinofilie și abcese criptice. Poate să apară ascită prin afectarea seroasei.

Tratament: aproximativ 50% dintre bolnavi răspund la dieta de eliminare a alergenului, dar dispariția simptomelor apare la 3-8 săptămâni de la eliminarea alergenului alimentar responsabil.

Răspunsul este excelent la formulele cu proteine hidrolizate la bolnavii sub vârsta de doi ani, ca și la dieta elementală cu formule pe bază de aminoacizi.

## 2.3. Boli mediate celular – Non Ig E

### 2.3.1. Enterocolita la proteinele alimentare

Este o tulburare cu o frecvență mai mare în primele luni de viață. Se folosește termenul de „enterocolită” deoarece sunt implicate atât intestinul subțire cât și colonul.

Vârsta de debut este de la o zi la un an.

Proteinele implicate: proteina laptelui de vacă este cea mai frecventă cauză, iar aproximativ 50% dintre bolnavi au alergii la proteinele din soia; excepțional, sunt implicate proteinele care au trecut în laptele matern. Sunt implicate și alte alimente inclusiv orez, ovăz și alte cereale, carne de pasăre, pește (3,60,46).

Un sindrom de enterocolită similar a fost raportat la sugarii mai mari și copii, determinat de: ou, grâu, orez, ovăz, alune, nuci, carne de pui, curcan și pește (55).

La adulți se descrie un sindrom similar cu greutatea severă, crampe abdominale, vărsături incoercibile dat de moluște (crab, creveți, homar).

Sugarii, după ingestia cronică sau intermitentă a proteinei cauzale, pot prezenta vărsături severe și diaree care poate determina deshidratare, letargie, acidoză și methemoglobinemie (40); sugarii pot să fie cu sepsis și neutrofilie. Vărsăturile apar în general între 1-3 ore după alimentație, iar diareea după 5-8 ore.

Expunerea în continuare la alergenul alimentar poate da diaree sanguinolentă, anemie, distensie abdominală și falimentul creșterii.

Hipotensiunea survine la aproximativ 15% dintre cazuri după ingestia de alergen (55,16).

Scaunele adesea conțin hemoragii oculte, neutrofile și eozinofile.

Diagnosticul se stabilește obișnuit fără biopsie. La bolnavii simptomatici biopsia colonului relevă abcesul criptelor și infiltratul inflamator difuz, cu predominanța plasmocitelor. Biopsia jejunală relevă clasic vili aplatizați, edem, inflamație acută cu creșterea numărului de limfocite, eozinofile și mastocite; de asemenea, în mucoasa jejunală se găsește un număr crescut de plasmocite care conțin Ig M și Ig A (55,16).

Confirmarea alergiei presupune:

- excluderea altor cauze;
- ameliorare la eliminarea din dietă a proteinei;
- test de încărcare orală pozitiv cu apariția vărsăturilor și diareei;
- prezența în scaun de sânge, eozinofile și leucocite, dovada inflamației gastrointestinale în 4-6 ore de la consum, leucocitoză periferică peste 3500 celule/mm<sup>3</sup>.

Dispariția simptomelor survine după dieta de excludere. Reintruducerea proteinei cauzale duce la debutul întârziat (aproximativ 2 ore) a simptomelor dramatice, metodă folosită pentru confirmarea diagnosticului prin testul alimentar de încărcare orală (46).

Mecanismul imunopatogenic al acestui sindrom este non Ig E, mediat celular și implică răspunsul limfocitelor T specifice la lapte, cu eliberare de TNF $\alpha$  care poate fi responsabil de diaree și hipotensiune (20).

Tratamentul se face cu formule hipoalergenice (hidrolizat de cazeină), care sunt eficiente în 80% dintre cazuri, iar simptomele dispar în trei până la zece zile; peste 20% dintre cazuri necesită formule pe bază de aminoacizi sau terapie intravenoasă temporară.

Evoluția naturală presupune la mulți copii dispariția alergiei la vârsta de doi sau trei ani; dar la unii se poate menține hipersensibilitatea și în copilărie (6). În general, cu tratament, 50% dintre cazuri se vindecă la 18 luni, iar 90% dintre cazuri se vindecă la 36 de luni. Pentru cei cu alergii la laptele de vacă, cu tratament, 50% dintre cazuri se vindecă la 18 luni și 90% dintre cazuri se vindecă la 36 de luni; la cei cu alergii la soia boala este mai persistentă.

Se recomandă introducerea tardivă a altor alergeni alimentari, în special cereale, la acești copii.

Tratamentul reacțiilor acute apărute la reexpunere la alergeni constă în reechilibrarea hidroelectrolitică și administrare de corticoizi. Testul de încărcare este cu risc crescut, iar acesta se poate manifesta cu hipotensiune și/sau șoc. Întrucât vindecarea trebuie probată prin testul de încărcare orală care poate induce reacții severe, evaluarea trebuie făcută cu grijă, în spital, cu o cale de acces intravenos.

### 2.3.2. Enteropatia la proteinele alimentare

Boala apare frecvent în primele luni de viață cu diaree și creștere ponderală deficitară (29).

Tabloul clinic include diaree rebelă, vărsături în aproximativ două treimi din cazuri, cu malabsorbție și falimentul creșterii, distensie abdominală și sațietate precoce (34,26,27,61,64). Enteropatia exsudativă poate da edeme, distensie abdominală și uneori anemie.

Ig E serică este normală, eozinofilia periferică este absentă, ca și Ig E specifică la anumite alimente; nu sunt semne de atopie.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de enteropatie: infecțioasă, metabolică, limfangiectazia, boala celiacă.

Boala este cauzată de un răspuns imun, cel mai frecvent la laptele de vacă, dar poate fi asociată cu sensibilitatea la soia, cereale graminee, ou și alimente marine, ca și grâu, ovăz, pui la copilul mai mare. Biopsia relevă la nivelul intestinului subțire leziuni vilozitare variabile (atrofie vilozitară parțială) cu creșterea lungimii criptelor, limfocite intraepiteliale și punți eozinofile.

Mecanismul este imun, mediat celular, este implicat răspunsul limfocitelor T și nu este asociat cu anticorpi Ig E.

Unele simptome sunt asemănătoare cu cele din boala celiacă, dar această enteropatie se deosebește de boala celiacă întrucât se vindecă în general în 1-2 ani și nu are tendință la malignitate în evoluția ulterioară (61). Diagnosticul se stabilește pe baza aspectului examenului endoscopic și bioptic, eliminarea alergenului și proba de încărcare.

Tratamentul constă în eliminarea strictă a alergenului alimentar responsabil, care duce la dispariția simptomelor în 3 până la 21 de zile.

Proba de încărcare și eventual o altă biopsie se poate face la 1 până la 2 ani, existând un risc scăzut de apariție a simptomelor acute severe – la mulți bolnavi hipersensibilitatea dispare la 2-3 ani. Enteropatia la proteinele alimentare poate persista în perioada copilăriei (33).

### 2.3.3. Proctita/proctocolita indusă de proteinele alimentare

Boala survine în primele luni de viață, între 2-8 săptămâni, cu vârstă medie la diagnostic de 2 luni (48, 62), cu scaun cu striuri de sânge amestecat cu mucus la un copil aparent sănătos. Sângerarea este minimă, iar anemia este rară, ocazională. Hipoalbuminemia și eozinofilia periferică medie survin rareori. Proteinele laptelui de vacă și mai rar proteinele din soia sunt *triggerii* obișnuiți. Peste 60% dintre cazuri apar la sugarii alimentați la sân (35, 47, 4, 45) care sunt simptomatici ca rezultat al proteinelor ingerate de mamă și excretate prin laptele matern, iar în rest, la copii alimentați cu formule de lapte sau pe bază de soia. Tulburarea poate să apară și la sugarii alimentați cu hidrolizate de cazeină (58) și care necesită folosirea formulilor pe bază de aminoacizi pentru rezolvarea simptomelor.

Leziunile apar în colonul distal, iar endoscopia relevă aspect de colită focală până la colită difuză, cu eroziuni lineare și edem al mucoasei. Examenul microscopic relevă colită eozinofilică, cu infiltrat eozinofilic peste 20 eozinofile/câmp, iar în 20% dintre cazuri poate să apară hiperplazia nodulară limfoidă (63,16).

Mecanismul acestor tulburări este mediat non Ig E; anticorpii Ig E sunt absenți; *skin prick testul* și RAST sunt negative.

Diagnosticul diferențial se face cu infecțiile digestive sau fisurile anale.

Tratamentul constă în eliminarea din dietă a proteinei cauzale. Pentru sugarii alimentați la sân este necesară restricția ingestiei materne de lapte de vacă și mai rar pentru alte alimente ca soia, ou. În caz de eșec al restricțiilor dietetice materno se va încerca o formulă hipoalergică (hidrolizat de cazeină). La copiii alimentați cu lapte de vacă sau soia, acestea se vor înlocui cu formule hidrolizate care vor duce la încetarea sângerării, iar în caz de eșec, când sângerarea continuă, se vor folosi formule pe bază de aminoacizi pentru dispariția simptomelor (20).

Eliminarea alergenului alimentar responsabil, obișnuit, duce la dispariția sângerărilor evidente în 72 de ore, iar dispariția completă a sângerărilor oculte în câteva săptămâni. La testul de încărcare simptomele apar în 6 până la 72 de ore.

Istoria naturală arată că boala se vindecă la vârsta de 1-2 ani, iar proteina în cauză poate fi introdusă treptat în dietă cu supravegherea hemoragiilor în scaun.

#### 2.3.4. Boala celiacă

Este bine cunoscută și descrisă.

Boala celiacă reprezintă un răspuns imun la o proteină alimentară (gluten) și de aceea poate fi considerată o alergie alimentară (12,14).

Este o enteropatie la proteinele alimentare (gluten) caracterizată prin pierderea excesivă a vililor absorbanți și hiperplazia criptelor care duce la malabsorbție, diaree cronică, steatoree, distensie abdominală, flatulență și pierdere în greutate sau falimentul creșterii. Simptomele includ vărsături, diaree, anorexie și falimentul creșterii. Debutul poate surveni în primul an de viață, dar tabloul caracteristic apare după vârsta de un an – simptomele includ enteropatia exudativă și falimentul creșterii.

Boala celiacă este asociată cu dermatita herpetiformă, diabet zaharat, tiroidită, sindrom Down și deficit de Ig A.

Pot să apară ulcere orale și alte simptome extra-intestinale secundare malabsorbției.

Bolnavii cu boală celiacă sunt sensibili la gliadină, o fracțiune solubilă în alcool a glutenului, care se găsește în grâu, seară, orz și posibil în ovăz.

Boala este determinată de răspunsul celulelor T specifice la gliadina deamidată produsă de transglutaminaza tisulară.

Boala celiacă este asociată cu haplotipul HLA DQ2 și DQ8 și aproximativ 90% dintre bolnavii cu boală celiacă care au ingerat gliadină posedă anticorpi Ig A anti gliadină și antiendomisium (17). Aspectul tipic histologic relevă atrofiie vilozitară totală și infiltrat celular extensiv.

Studii histopatologice au arătat că în spațiul intraepitelial predomină limfocitele supresor CD8 citotoxice; limfocitele T g/d sunt crescute în mucoasa jejunală și sângele periferic (32).

Prevalența bolii celiace este între 1 la 3700, până la 1 la 300 de persoane (9).

Not T și colab. (42) în SUA, într-un studiu la donori de sânge normali, au detectat anticorpi Ig A antiendomisium la 1 din 250 de indivizi.

Studii recente arată că severitatea bolii celiace variază de la sindrom de debut de malabsorbție până la boală subclinică, silențioasă.

Bolnavii cu boală celiacă ce continuă ingestia de gluten au un risc crescut de boală malignă, în special limfom cu celule T.

#### 2.4. Tulburări adiționale primare legate de hipersensibilitatea la lapte

Intoleranța la laptele de vacă poate fi o cauză a unor tulburări adiționale care apar la sugar sau la copilul mai mare.

Perioada de sugar:

- refluxul gastroesofagian indus de lapte
- colici abdominale

Perioada de copil mic, preșcolar și școlar:

- constipația.

#### 2.4.1. Perioada de sugar

##### 2.4.1.1. Refluxul gastroesofagian indus de lapte

În studiul lui F. Cavataio se apreciază că aproape la jumătate dintre cazurile cu RGE la sugari există o asociere cu alergia la laptele de vacă, iar în alte studii se consideră că la aproximativ 16-40% dintre sugari refluxul gastroesofagian se datorează alergiei la laptele de vacă (57,8,23).

Comparând caracteristicile alergiei la laptele de vacă și ale RGE în primul an de viață se notează că cele două boli au caracteristici comune: epidemiologie – ambele au o incidență asemănătoare și afectează un procentaj important de sugari între 1-10%; clinic – au simptome de debut care adesea se suprapun, iar istoria naturală relevă că pentru ambele boli majoritatea cazurilor se vindecă în al doilea an de viață. Asocierea RGE și alergia la laptele de vacă poate releva două situații:

1. RGE primar asociat cu alergia la laptele de vacă;
2. RGE indus de alergia la laptele de vacă sau altfel spus RGE secundar alergiei la laptele de vacă.

„The ESPGHAN Working Group on Gastroesophageal Reflux” a sugerat posibilitatea RGE secundar.

RGE secundar poate fi dependent de factori diferiți ca:

- infecții (ITU, gastroenterite);
- alergie la laptele de vacă;
- boli metabolice și alte boli.

În aceste cazuri, refluxul reprezintă mai mult un simptom decât o simplă entitate de boală.

Frecvența acestei asocieri trebuie să determine pediatrul să facă un *screening* pentru o posibilă asociere a alergiei la laptele de vacă la toți sugarii cu RGE.

În majoritatea cazurilor, simptomele RGE asociate cu alergia la laptele de vacă sunt aceleași cu cele din RGE primar; fac excepție cazurile cu manifestări tipice de alergie la laptele de vacă.

Factorii de risc având drept cauză laptele ar fi: esofagita, malabsorbția, diareea și dermatita atopică.

Uneori, cele două entități, RGE și alergia la laptele de vacă, coexistă. Acest fapt este probat de existența unui grup de sugari la care simptomele RGE nu dispar complet după eliminarea laptelui de vacă și la care este necesară terapia farmacologică antireflux.

Aceste date reflectă marea varietate a mecanismelor implicate în patogeniza RGE privind ca-

zurile cu RGE primar asociat cu alerggia la lapte comparativ cu cazurile de RGE indus de alerggia la laptele de vacă (RGE secundar).

Fiziopatologia acestor forme diferă; astfel, pentru RGE primar principalul mecanism patogenetic constă în prezența relaxărilor tranzitorii și inadecvate ale sfincterului esofagian inferior. Pentru RGE secundar la alerggia la laptele de vacă pare să fie o incapacitate funcțională persistentă a sfincterului esofagian inferior, probabil datorată inflamației alergice. În acest sens, pH-metria în RGE secundar alergice la laptele de vacă are un aspect caracteristic „un model fazic” – o scădere postprandială progresivă și prelungită a pH-ului gastric după ingestia laptelui, neconfirmat de toți autorii – acest traseu fiind deosebit de cel din RGE primar tipic – în care există scăderi ale pH-ului multiple, ascuțite, neregulate. În unele cazuri s-a demonstrat că ingestia de lapte de vacă la pacienții alergici induce un răspuns inflamator al mucoasei, consecința fiind apariția perturbărilor activității mioelectrice gastrice normale, care determină simptome de dismotilitate intestinală. Din această cauză, în cazurile cu reflux indus de lapte, dieta de excludere a laptelui de vacă rezolvă insuficiența funcțională a sfincterului esofagian inferior. În RGE primar asociat cu alerggia la laptele de vacă ameliorarea survine numai după terapia farmacologică a RGE adăugată la excluderea laptelui.

#### 2.4.1.2. Colicile sugarului

Sunt dovezi că în cazul colicilor infantile, acestea ar fi asociate cu alerggia la laptele de vacă. Sugarii care au simptome de alerggia la laptele de vacă au o rată ridicată, de 44%, a colicilor, iar alimentația acestora cu formule hipoalergenice este mai eficace pentru colici decât antiacidele sau laptele delactozat (21,38).

Pentru substituție, în unele studii, s-a sugerat o formulă pe bază de hidrolizat întrucât sunt date puțin convingătoare privitor la folosirea formulelor pe bază de soia sau formule delactozate. Se sugerează de asemenea excluderea laptelui de vacă din dieta mamei în timpul perioadei de alăptare.

### 2.4.2. Perioada de copil mic, preșcolar și școlar

#### 2.4.2.1. Constipația cronică

Pentru unele cazuri de constipație la sugarul mare și copilul mic se consideră că laptele de vacă este elementul cauzal (11,24,25,59), adică o constipație alergică. Constipația este considerată un simptom al alergice la laptele de vacă, necunoscându-se încă proporția reală a acestor cazuri. Unele studii (Iacono, Doher) apreciază numărul de cazuri între 28-68%.

În sprijinul originii imunologice, unele studii au demonstrat la grupul cu alerggia la laptele de vacă o

rată crescută de boli atopice, inflamația mucoasei rectale și anticorpi Ig E. De regulă, nu se fac recomandări specifice, dar în cazurile de constipație refractară la alte terapii se recomandă eliminarea din dietă a laptelui de vacă.

### 3. DIAGNOSTICUL POZITIV AL ALERGIEI ALIMENTARE GASTROINTESTINALE

Diagnosticul pozitiv presupune:

1. Diagnostic clinic
2. Diagnostic de laborator

#### 3.1. Diagnosticul clinic

Sindroamele clinice care implică reacții gastrointestinale mediate imun sunt identificate adesea pe baza criteriilor clinice și/sau de laborator și pe criteriile histologice care se suprapun cu alte tulburări gastrointestinale nelegate de dietă sau de un mecanism dovedit imunologic.

Referitor la mecanismul imunologic implicat, simptomele de hipersensibilitate gastrointestinală sunt asemănătoare, dar în general variază ca moment de debut, severitate și persistență.

Există o serie de circumstanțe clinice care sugerează o alerggia alimentară, astfel:

- răspuns gastrointestinal imediat (prurit oral, vărsături, diaree) după ingestia de alimente particulare;
- scaune mucosanguinolente la sugar;
- sindrom de malabsorbție sau enteropatie exsudativă;
- vărsături subacute sau cronice, diaree sau disfagie;
- falimentul creșterii;
- simptome gastrointestinale la un bolnav cu atopie (dermatită atopică);
- boală de reflux gastroesofagian refractară la terapia specifică;
- colici abdominale la copil, care nu răspund la tratamentul medical;
- constipație cronică refractară la măsurile de îngrijire curente.

La Workshop-ul de consens din 1998 (*Workshop on the Classification of Gastrointestinal Disease of Infants and Children* – November 1998, Washington DC) s-a stabilit că diagnosticul de reacție imunologică la produse dietetice a tractusului gastro-intestinal la sugar și copilul mic se face pe baza unor criterii care sugerează alerggia alimentară (H.A. Sampson, A. Anderson, Sicherer):

1. Relația temporală între apariția simptomelor caracteristice și alimentul cauzal.
2. Excluderea cauzelor anatomice, metabolice, infecțioase și inflamatorii.



3. Aspecte patologice compatibile cu o cauză alergică (eozinofilie).
4. Confirmarea relației între ingestia unei proteine alimentare specifice și apariția simptomelor, prin test de încărcare clinică sau prin expuneri repetate.
5. Dovada anticorpilor specifici alimentari în cadrul bolii mediate Ig E.
6. Boală atopică asociată (dermatită atopică, astm).
7. Eșec al răspunsului la terapia convențională pentru cauze anatomice, funcționale, metabolice sau infecțioase.
8. Ameliorarea simptomelor după eliminarea din dietă a proteinelor alimentare cauzale.
9. Răspuns clinic la tratamentul inflamației alergice (corticosteroizi).
10. Aspecte similare cu sindroame clinice probate sau presupuse a fi cauzate de mecanisme imune.
11. Lipsa altei explicații pentru reacția clinică alergic-like.

Prezentarea acestor criterii ia în considerare variabilitatea manifestărilor clinice ale tulburărilor alergice alimentare și uneori suprapunerea cu tulburările non-alergice alimentare.

### 3.2. Diagnosticul de laborator

a) Pentru reacții imediate – mediate Ig E sunt utile:

- *skin prick test*;
- RAST;
- testul de încărcare orală alimentară – util pentru verificări adiționale.

b) Pentru reacții mediate celular non IgE:

Majoritatea tulburărilor de hipersensibilitate alergică gastrointestinală nu sunt mediate Ig E. Evaluarea se face prin:

- diete de eliminare;
- probă de încărcare orală la alimentele selectate;
- biopsii.

Asemănător evaluării alergiei alimentare cutanate sau respiratorii, pentru alergia alimentară gastrointestinală sunt necesare o serie de teste, administrate adesea de gastroenterolog și alergolog.

Testele pentru anticorpi Ig E specifici pentru alimente particulare sunt:

- RAST (*radioalergosorbent test*);
- *prick/puncture skin test*.

Teste ajutătoare:

- Endoscopie;
- Teste pentru absorbție;
- Analiza scaunului (sânge, leucocite, eozinofile);
- pH scaun.

Pentru entitățile clinice distincte descrise în alergologia alimentară gastrointestinală sunt utile o serie de teste principale și o serie de teste adjuvante, care pot fi folosite pentru diagnostic și în urmărirea bolnavilor.

- Sindromul de alergie orală:
  - Teste de diagnostic principal: *skin prick test*
  - Teste adjuvante: RAST; test de încărcare orală alimentară
  - Teste folosite pentru urmărirea evoluției bolnavului, cu repetare: *skin prick test*/RAST; test de încărcare orală alimentară

Evoluția naturală depinde de natura alimentului.

- Hipersensibilitatea gastrointestinală imediată:
  - Teste de diagnostic principal: *skin prick test*/RAST;
  - Teste adjuvante: test de încărcare orală alimentară; RAST
  - Teste în evoluție: *skin prick test*; RAST; test de încărcare orală alimentară când se presupune vindecarea

Evoluție naturală prelungită

- Gastropatia eozinofilică:
  - Teste de diagnostic principal: biopsii; dietă de eliminare
  - Teste adjuvante: *skin prick test*; RAST; test de încărcare orală alimentară
  - Teste în evoluție: biopsii; test de încărcare orală; *skin prick test*/RAST
  - Evoluție naturală prelungită
- Enterocolita la proteinele alimentare:
  - Teste de diagnostic principal: dieta de eliminare; test de încărcare orală la nevoie
  - Teste adjuvante: *skin prick test*/RAST; test de încărcare orală; evaluare infecție
  - Teste în evoluție: test de încărcare orală
  - Evoluția naturală 2 ani
- Proctita la proteinele dietetice:
  - Teste de diagnostic principal: dieta de eliminare
  - Teste adjuvante: obișnuit nu sunt necesare; la nevoie biopsie, coprocultură
  - Teste în evoluție: reintroducerea treptată a alimentelor
  - Evoluția naturală este de 1-2 ani
- Enteropatia la proteine alimentare:
  - Teste de diagnostic principal: dieta de eliminare; biopsii
  - Teste adjuvante: *skin prick test*/RAST; test de încărcare orală alimentară
- Refluxul gastroesofagian indus de lapte, colicile sau constipația:
  - Teste de diagnostic principal: dieta de excludere; test de încărcare orală alimentară
  - Teste adjuvante: pH-metrie esofagiană; biopsie; medicație antireflux
  - Teste în evoluție: test de încărcare orală

- Evoluția naturală: refluxul și/sau colicile dispar după vârsta de 1-2 ani
- Boala celiacă:
  - Teste de diagnostic principal: serologie; biopsie
  - Teste în evoluție: vizite de rutină
  - Evoluția naturală permanentă.

### 3.3. Principii de tratament

Tratamentul alergiei alimentare la proteinele laptelui de vacă presupune folosirea dietei restrictive cu o formulă dietetică specială, alternativă.

Pentru tratamentul sugarilor cu intoleranță la proteinele laptelui de vacă, formele cu mecanism mediat celular non Ig E, se vor folosi formule de lapte extensiv hidrolizate, care sunt tolerate în 95% dintre cazuri. Pentru restul de copii (5%) care continuă să prezinte simptome, probabil datorită aler-

genilor reziduali, se vor folosi formule pe bază de aminoacizi (Neocate).

Acești copii nu tolerează formulele parțial hidrolizate, nici formulele de lapte delactozate, și nici laptele de la alte mamifere (oi, capre), de aceea toate acestea nu reprezintă o bună alternativă. De asemenea, copiii cu alergii la laptele de vacă mediate celular non Ig E au o toleranță scăzută sub 50% la produse din soia, de aceea nici acestea nu vor fi folosite.

Există o categorie de copii care au alergii la laptele de vacă la care se demonstrează că aceasta este mediată Ig E și care pot tolera în proporție de 86% formulele din soia. De reținut că majoritatea copiilor cu simptomatologie gastrointestinală au mecanism non Ig E (celular) - deci nu tolerează preparate de soia.

### BIBLIOGRAFIE

1. **Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C et al** – Oral allergy syndrome (OAS): Symptoms of Ig E-mediated hypersensitivity to foods. *Clin. Allergy*, 1987, 17, 33-42.
2. **Anderson L, Dreyfuss E, Logan J et al** – Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollenosis. *J Allergy Clin Immunol* 1970, 45, 310-19.
3. **Andersen K, Lowenstein H** – An investigation of the possible immunological relationship between allergen extracts from birch pollen, hazelnut, potato and apple. *Contact Dermatitis* 1970, 4, 73-78.
4. **Anveden HL, Finkel Y, Sandstedt B et al** – Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr* 1996, 155, 464-467.
5. **Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P et al** – The time-course of milk antigen-induced TNF-alpha secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104, 863-869.
6. **Busse P, Sampson HA, Sicherer SH** – Non resolution of infantile food-protein induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, S129 (abstr.).
7. **Chandra RK, Singh G, Shridhara B** – Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy*, 1989, 102-106.
8. **Cavataio F, Iacono G, Montalto G et al** – Clinical and PH-metric characteristics of gastroesophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996, 75, 55-56.
9. **Cavell B, Stenhammar L, Ascher H et al** – Increasing incidence of coeliac disease in Sweden: results of a national study. *Acta Paediatr*, 1992, 81, 589-592.
10. **Chung HL, Hwang JB, Park JJ et al** – Expression of transforming growth factor beta 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109, 150-154.
11. **Daher S, Tahan S, Sole D et al** – Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001, 12, 339-342.
12. **Farrell RJ, Kelly CP** – Celiac sprue. *N Engl J Med*, 2002, 346, 180-188.
13. **Faubion WAJ, Perrault J, Burgart LJ et al** – Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 27, 90-93.
14. **Ferguson A** – Mechanisms in adverse reactions to food. The gastrointestinal tract. *Allergy*, 1995, 50, 32-38.
15. **Goldman AS, Anderson DW, Sellers WA et al** – Milk allergy: I Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatric*, 1963, 32, 425-43.
16. **Goldman H, Proujousky R** – Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10, 75-86.
17. **Grodzinski E, Jansson G, Skogh T et al** – Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: A clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr*, 1995, 84, 194-8.
18. **Gryboski J** – Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics*, 1967, 40, 354-362.
19. **Halpin TC, Byone WJ, Ament ME** – Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr*, 1977, 91, 406-407.
20. **Heyman M, Darmon N, Dupont C et al** – Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1514-23.
21. **Hill DJ, Hosking CS** – Infantile colic and food hypersensitivity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(suppl) S67-S76.
22. **Halmes G, Prior P, Lane M et al** – Malignancy in coeliac disease: Effect of a gluten-free diet. *Gut*, 1981, 30, 333-8.
23. **Iacono G, Carroccio F, Cavataio F et al** – Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97, 822-7.
24. **Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al** – Chronic constipation as a symptom of cow's milk allergy. *J Pediatr*, 1995, 126, 34-39.
25. **Iacono G, Cavataio F, Montalto G et al** – Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*, 1998, 339, 1100-1104.
26. **Iyngkaran H, Robinson MJ, Prathap K et al** – Cow's milk protein sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child*, 1978, 53, 20-26.
27. **Iyngkaran H, Yadav M, Boey C et al** – Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 8, 667-674.
28. **Jenkins H, Pincott J, Soothill J et al** – Food allergy: The major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child*, 1984, 59, 326-329.
29. **Kasnai I, Kuitunen P, Savilahti E et al** – Mast cells and eosinophilia in the jejunal mucosa of patients with intestinal cow's milk allergy and coeliac disease of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1984, 3, 368-74.
30. **Katz A, Goldman A, Grand R** – Gastric mucosal biopsy in eosinophilic (allergic) gastroenteritis. *Gastroenterology*, 1977, 73, 705-9.
31. **Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC et al** – Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino-acid based formula. *Gastroenterology*, 1995, 109, 1503-1512.
32. **Klemola T, Tarkkanen J, Ormela T et al** – Peripheral gamma/delta cell receptor-bearing lymphocytes are increased in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994, 18, 435-9.
33. **Kokkanen J, Haapalahti M, Laurila K et al** – Cow's milk protein-sensitive enteropathy at school age. *J Pediatr*, 2001, 139, 797-803.

34. Kuitunen P, Visacorpi J, Savilahti E et al – Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 1975, 50, 351-356.
35. Lake AM – Food protein-induced colitis and gastroenteropathy in infants and children in: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Food and Food Additives*, Boston MA, Blackwell Scientific Publications, 1997, 91, 404-407.
36. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR – Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. *J Pediatr*, 1982, 101, 906-910.
37. Liacouras CA, Weuner WJ, Brown K et al – Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 26, 380-385.
38. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW et al – Effectiveness of treatments for infantile colic systematic review. *Br Med J*, 1998, 316, 1563-1569.
39. Moon A, Kleinman R – Allergic gastroenteropathy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995, 74, 5-12.
40. Murray K, Christie D – Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhoea. *J Pediatr*, 1993, 122, 90-92.
41. Neustrom MR, Friesen C – Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104:506.
42. Not T, Horvath K, Hill ID et al – Celiac disease risk in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33, 494-8.
43. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L et al – Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy syndrome: in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 94, 699-707.
44. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V et al – New allergens in fruits and vegetables. *Allergy*, 1998, 53, 48-51.
45. Pittschieler K – Cow's milk protein induced colitis in the breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 10, 548-549.
46. Powell GK – Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr*, 1976, 88, 840-4.
47. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W – Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J*, 2001, 77, 252-254.
48. Odze RD, Bines J, Leichtner AM et al – Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol*, 1993, 24, 668-674.
49. Orenstein SR, Shalaby TM, DiLorenzo C et al – The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95, 1422-1430.
50. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al – Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1989, 83, 683-90.
51. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L et al – Ig E-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*, 1993, 71, 470-476.
52. Osterlund P, Jarvinen KM, Laine S et al – Defective tumor necrosis factor alpha production in infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 1999, 10, 186-190.
53. Sampson HA, Anderson JA – Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30, S87-S94.
54. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB et al – Hypoallergenicity and efficacy of an aminoacid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr*, 2001, 138, 688-693.
55. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA – Clinical feature of food protein induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*, 1998, 214-9.
56. Snyder JD, Rosenblum N, Wershil B et al – Pyloric stenosis and eosinophilic gastroenteritis in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987, 6, 543-7.
57. Staiano A, Troncone R, Simeone D et al – Differentiation of cow's milk intolerance and gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child*, 1995, 73, 439-442.
58. Vanderhoof JA, Murray MD, Kaufmann SS et al – Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr*, 1997, 131, 741-744.
59. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, et al – Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr (Phila)*, 2001, 40, 399-402.
60. Waldman T, Wochner R, Laster R et al – Allergic gastroenteropathy: a cause of excessive gastrointestinal protein loss. *N Engl J Med*, 1967, 276, 761-9.
61. Walker-Smith JA – Cow milk sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. *J Pediatr*, 1922, 121, S111-S115.
62. Wilson NW, Self TW, Hamburger RN – Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast-fed neonate. Case report and clinical review of cow's milk allergy. *Clin Pediatr (Phila)*, 1990, 29, 77-80.
63. Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N et al – Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol*, 1990, 3, 5-10.
64. Yssing M, Jensen H, Jarnum S – Dietary treatment of protein-losing enteropathy. *Acta Paediatr Scand*, 1967, 56, 173-181.

## BANCA TRANSILVANIA SUSȚINE SECTORUL MEDICAL DIN ROMÂNIA

**BANCA TRANSILVANIA a lansat, special pentru sectorul medical românesc, o divizie care îi este dedicată în exclusivitate – DIVIZIA PENTRU MEDICI, cu scopul de a sprijini și încuraja inițiativa de privatizare a acestuia.**

**DIVIZIA PENTRU MEDICI înseamnă produse și servicii financiare concepute astfel încât toți medicii să aibă acces la finanțare, o echipă formată din MEDICI ȘI CONSULTANȚI FINANCIARI, unități dedicate, precum și consultanță juridică și asistență economico-fiscală.**

**Pachetele de produse și servicii financiare sunt diferențiate în funcție de gradul profesional al medicilor – Rezident, Specialist și Praxis – fiind acordate pe baza unor criterii socio-profesionale. Astfel, medicii vor putea accesa credite imobiliare pentru achiziția de locuințe, sedii de birouri, cabinete medicale, credite pentru nevoi nenominallzate cu ipotecă, credit pentru nevoi profesionale fără garanții materiale, respectiv, exclusiv pentru pachetele Specialist și Praxis, credite pentru achiziția de echipamente medicale și credite pentru achiziția de autovehicule.**

**Pentru mai multe informații, apelați 0800.8.BTMED (28633); \*BTMED (\*28633) serviciu disponibil în rețelele Vodafone și Orange sau accesați [www.diviziapentrumedici.ro](http://www.diviziapentrumedici.ro).**