



ORIGINAL

Nuestra experiencia en enterocolitis inducida por proteínas de la dieta en la consulta de alergología pediátrica[☆]



Rasha Isabel Pérez Ajami^{a,*}, Silvia Karina Carrión Sari^b, Yolanda Aliaga Mazas^a, Javier Boné Calvo^a y María Isabel Guallar Abadía^a

^a Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 23 de mayo de 2019; aceptado el 30 de septiembre de 2019

Disponible en Internet el 29 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVE

Enterocolitis;
Hipersensibilidad a
alimentos;
Alergia e
inmunología;
Hipersensibilidad

Resumen

Introducción: La enterocolitis inducida por proteínas de la dieta, o también conocida como *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES), es un síndrome gastrointestinal de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE. Los desencadenantes más comunes son la leche de vaca y de soja. El pescado es una de las causas reportadas con más frecuencia en España.

El objetivo de esta investigación es describir las características clínicas de los pacientes diagnosticados de FPIES en nuestra consulta de alergología pediátrica

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, realizado mediante revisión de historias clínicas de los pacientes diagnosticados con FPIES en la Unidad de Alergología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet desde 2007 a 2017.

Resultados: Desde enero de 2007 hasta diciembre de 2017 fueron diagnosticados 135 pacientes: 45% hombres y 55% mujeres. La edad media al diagnóstico fue de $11 \pm 1,5$ meses y la edad media de superación 2 años y 6 meses $\pm 2,5$ años ($n = 83$). Un 31,9% presentó antecedentes personales de atopia. Los principales alimentos desencadenantes fueron: pescado blanco (41,4%), leche de vaca (25,1%) y huevo (15,5%). Un 4,4% presentó conversión a alergia IgE mediada.

El 81,5% de los casos presentó vómitos, con una media de $1,75 \pm 1,1$ horas de latencia; diarreas en un 41,5%, con una media de $7,86 \pm 15,16$ horas de latencia; decaimiento en el 30,4% con una media de $3,81 \pm 11,57$ horas de latencia.

Discusión: En nuestra serie el desencadenante más frecuente fue el pescado. Se manifestó principalmente por vómitos tardíos, y alcanzó una tolerancia en su mayoría hacia los 2 años 6 meses.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Presentado en el Simposio Internacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología, Clínica, del 23 al 26 de octubre de 2019.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rashaperez@gmail.com (R.I. Pérez Ajami).

KEYWORDS

Enterocolitis;
Food
hypersensitivity;
Allergy and
immunology;
Hypersensitivity

Experience in food protein-induced enterocolitis syndrome in a paediatric allergy clinic

Abstract

Introduction: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is a gastrointestinal syndrome due to a non-IgE mediated food hypersensitivity. The most common triggers are cow's milk and soy. Fish is one of the most frequently reported causes in Spain.

The objective of this study is to describe the clinical characteristics of patients diagnosed with (FPIES) in a Paediatric Allergy Clinic.

Material and methods: A retrospective descriptive study was carried out by reviewing medical records of patients diagnosed with FPIES in the Paediatric Allergy Unit of the Miguel Servet Children's Hospital from the years 2007 to 2017.

Results: A total of 135 patients were diagnosed during the study period, of whom 45% were male and 55% were female. The mean age at diagnosis was 11 ± 1.5 months and the mean age of improvement was 2 years and 6 months ± 2.5 years ($n=83$). A personal history of atopy was observed in 31.9%. The main trigger foods were: white fish (41.4%), cow's milk (25.1%), and egg (15.5%). A conversion to IgE-mediated allergy was seen in 4.4% of patients.

There was vomiting in 81.5% of the cases, with a mean of 1.75 ± 1.1 hours of latency, as well as diarrhoea in 41.5%, with a mean of 7.86 ± 15.16 hours of latency, and decline in 30.4% with a mean latency of 3.81 ± 11.57 hours.

Discussion: In our series, the most frequent trigger of the FPIES was fish. It was manifested mainly by late vomiting and a tolerance was reached mostly at 2 years 6 months.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Según los mecanismos de respuesta inmunitaria, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica ha propuesto una clasificación de la alergia frente a los alimentos, agrupándolos en alergia mediada por IgE y no mediada por IgE¹.

La enterocolitis inducida por proteínas de la dieta o *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) es un síndrome gastrointestinal de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE. Es considerada como una entidad pediátrica, aunque puede darse también en adultos². Los mecanismos fisiopatológicos exactos se desconocen, pero se ha propuesto que la activación de los linfocitos T y la producción de TNF- α participan en la inflamación local y en el aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual contribuye al intercambio de fluidos, dando lugar a manifestaciones clínicas como la palidez, la hipoperfusión o la hipotermia³. El papel de la inmunidad humoral también ha sido estudiado, aunque todavía no está bien definido⁴.

Los datos de prevalencia son escasos. En el año 2011 Katz et al. publicaron un estudio prospectivo en el que se obtuvo una incidencia acumulada de 0,34% de FPIES inducida por proteínas de la leche de vaca, siendo más frecuente en el sexo masculino⁵.

Los desencadenantes más comunes de esta entidad, según la literatura, son la leche de vaca y la leche de soja en el 50% de los casos, aunque también puede ocurrir con una gran variedad de otros alimentos, como pescados, leguminosas o carnes⁶⁻⁹.

La clínica es generalmente aguda; se manifiesta entre una y 4 horas tras la ingesta del alimento y se caracteriza por vómitos repetitivos, palidez, letargia progresiva,

deshidratación y shock hipovolémico hasta en el 15% de los casos^{8,10}. En ocasiones se asocia la aparición de diarrea dentro de las 5-10 horas posteriores a la ingesta del alimento¹¹. Existe una forma crónica descrita, caracterizada por vómitos intermitentes, diarreas y crecimiento pobre con progresión hacia la deshidratación y shock hipovolémico en un periodo de días o semanas.

La determinación de IgE específica suele ser negativa, aunque un pequeño porcentaje de los pacientes puede desarrollar alergia IgE mediada^{5,8,12}. Según el consenso internacional vigente, el diagnóstico de FPIES requiere que un paciente cumpla con criterios diagnósticos (un criterio mayor y ≥ 3 criterios menores). El criterio mayor es la presencia de vómitos 1-4 horas después de la ingestión del alimento sospechoso, con ausencia de síntomas alérgicos mediados por IgE.

Los criterios menores son: 1) un segundo o más episodios de vómitos con el mismo alimento; 2) vómitos repetitivos 1-4 horas después de ingerir un alimento diferente; 3) letargo extremo; 4) palidez marcada; 5) necesidad de asistencia en urgencias; 6) necesidad de soporte con líquidos intravenosos; 7) diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas); 8) hipotensión; y 9) hipotermia. Además, se tendrá en cuenta que las reacciones agudas de FPIES generalmente se resolverán por completo en cuestión de horas y el paciente se encontrará asintomático y crecerá normalmente cuando se eliminan los alimentos nocivos de la dieta. En la forma crónica podemos encontrar 2 formas de presentación: una forma severa, donde el alimento desencadenante se ingiere regularmente (por ejemplo fórmula infantil); se producen vómitos y diarrea intermitentes pero progresivos, a veces con deshidratación y acidosis metabólica. En la

presentación más leve las dosis del alimento desencadenante son más bajas (por ejemplo alérgenos alimentarios en la leche materna) que resultan en vómitos y/o diarreas intermitentes, con poco aumento de peso, pero sin deshidratación ni acidosis metabólica. El criterio más importante para el diagnóstico crónico de FPIES es la resolución de los síntomas dentro de los días posteriores a la eliminación de los alimentos desencadenantes y la recurrencia aguda de los síntomas cuando se reintroducen los alimentos, la aparición de vómitos en 1-4 horas, diarrea en 24 horas (generalmente 5-10 horas)¹³.

Por lo tanto, la herramienta más importante para el diagnóstico es una historia clínica detallada^{12,13}, siendo suficiente en la gran mayoría de los pacientes. Si el diagnóstico no es concluyente se recomienda realizar una prueba de exposición oral controlada para confirmar el diagnóstico, la misma que se puede usar, además, para determinar si la FPIES ha sido superada. Los niños que presentan un historial convincente de FPIES no requieren ser sometidos a una prueba de exposición oral controlada, debido a que el riesgo podría ser mayor que sus beneficios¹³. No existe un marcador de laboratorio ni otros procedimientos diagnósticos específicos para FPIES, aunque existe una variedad de pruebas que pueden respaldar el diagnóstico o excluir otras enfermedades^{12,13}.

Los cuadros clínicos agudos similares pueden ser claramente compatibles con otras entidades, pudiendo derivar en dificultad para un diagnóstico adecuado. Por ejemplo, un episodio único, asociado a fiebre y contactos enfermos, sugiere una gastroenteritis infecciosa. Las reacciones agudas de FPIES generalmente se resolverán por completo en cuestión de horas en comparación con el curso habitual de varios días de la gastroenteritis. En el caso de la sepsis, la reanimación con líquidos por sí sola no es efectiva, requiriéndose medidas adicionales como antibióticoterapia. La enterocolitis necrosante suele darse en recién nacidos y lactantes de menor edad con progresión rápida de los síntomas, heces con sangre, shock y gas intramural en radiografías abdominales. Las enteropatías inmunitarias (enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía autoinmune o inmunodeficiencias) son raras en la infancia y no están relacionadas con la ingesta de un alimento específico. Las emergencias quirúrgicas (mala rotación, vólvulos, etc.) no están relacionadas con la ingesta específica de alimentos y se encontrará evidencia de obstrucción en los estudios radiológicos¹³.

El tratamiento se basa en la eliminación del alimento desencadenante, tras lo cual los FPIES agudos se resuelven generalmente en el plazo de 4-12 horas, mientras que los FPIES crónicos se resuelven en el plazo de 3 a 10 días; sin embargo, en casos severos, puede ser necesario el reposo intestinal y la administración de líquidos intravenosos.

La historia natural de la enfermedad es favorable y la mayoría de los niños consigue una tolerancia al alimento entre los 3 y 5 años⁸, aunque existen casos de persistencia en adultos^{2,8}. La tolerancia espontánea a alimentos, como la leche de vaca o soja, se produce a una edad más temprana que con alimentos sólidos^{8,14}. La alimentación complementaria del lactante debe seguir las mismas pautas que se aplican a cualquier lactante sano en sus mismas circunstancias, salvo en lo referente a evitar el alimento desencadenante¹².

Actualmente no existen biomarcadores ni terapia que acelere su resolución, por lo que son necesarios más estudios que permitan investigar y mejorar la clínica de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de los pacientes que han sido diagnosticados de FPIES en la práctica diaria de una consulta de alergología pediátrica.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, realizado mediante revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de enterocolitis en la unidad de alergología pediátrica de nuestro hospital desde 2007 a 2017.

Como criterios de inclusión se utilizaron los siguientes: pacientes con clínica compatible con enterocolitis (vómitos repetitivos tardíos —vómitos que aparecen a la hora o más de ingerir el alimento causante—, palidez, decaimiento-letargia y mal estado general y/o diarrea tras la ingesta de determinados alimentos con pruebas cutáneas negativas y/o síntomas reproducibles al reintroducirlas, en aquellos pacientes que se sometían a prueba de provocación oral).

Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, antecedentes personales y familiares de atopia, tipo de lactancia, alimento desencadenante, síntomas, conversión a alergia IgE mediada al mismo alimento, tolerancia previa, diagnósticos diferenciales planteados inicialmente (tanto por su pediatra de atención primaria como en el hospital en urgencias o durante el ingreso en planta de hospitalización), necesidad de asistencia en urgencias, observación y/u hospitalización, edad de resolución/superación del cuadro.

Para el análisis estadístico descriptivo para los datos demográficos se utilizó el software SPSS v21. Los valores de las variables continuas (o numéricas, o a escala) se presentan como el valor medio y desviación típica, pudiéndose dar también el valor del error típico asociado si se precisa.

Resultados

Desde enero de 2007 hasta diciembre de 2017 fueron diagnosticados de FPIES un total de 135 pacientes; el 45% fueron hombres y el 55% mujeres.

La edad de inicio fue de media $11 \pm 1,5$ meses, con un rango de 3 meses a 10 años, y la edad de superación de la enfermedad fue de media 2 años y 6 meses $\pm 2,5$ años, con un rango entre 2 meses y 13 años y 10 meses.

Un 68,1% no presentaba antecedentes personales de atopia. Del resto destaca un 26% afecto de dermatitis atópica, un 3% con diagnóstico de alergia IgE mediada a otros alimentos y un 2,2% tenía diagnóstico de asma alérgico.

El 55,6% presentaba antecedentes familiares de primer grado de atopia.

Se analizó el tipo de alimentación que habían recibido los primeros 6 meses de vida, encontrándose este dato en un total de 36 pacientes. El 55,5% de ellos había recibido lactancia materna, el 11% lactancia artificial y el 33,5% lactancia mixta.

Tabla 1 Alimentos que produjeron síntomas de FPIES en nuestra muestra

	Frecuencia	Porcentaje
Pescado blanco	56	41,4
Leche	34	25,1
Huevo	21	15,5
Pescado azul	7	5,1
Lentejas	6	4,5
Pollo	5	3,7
Arroz	2	1,4
Avena	2	1,4
Plátano	2	1,4
Garbanzos	2	1,4
Marisco	1	0,7
Melón	1	0,7
Pera	1	0,7
Carne de vaca	1	0,7
Maíz	1	0,7
Gluten	1	0,7

La prueba de exposición oral controlada se ha realizado en un 67,6% de los pacientes, para comprobar si han superado la enfermedad.

La mayoría de los pacientes presentó clínica de FPIES únicamente por un alimento. Los alimentos implicados en nuestra muestra como desencadenantes se exponen en la [tabla 1](#). Un 11,9% de los pacientes tuvo clínica con varios alimentos; de ellos, el 86% tuvo clínica tanto con pescados blancos como azules.

De los pacientes con clínica de FPIES a un alimento solo el 4,4% tuvo conversión a alergia IgE mediada a ese alimento posteriormente.

Se analizó la clínica que predominaba en nuestros pacientes. Un 81,5% presentó vómitos con una media de $1,75 \pm 1,1$ horas de latencia (rango entre 0 y 7 horas); diarreas en un 41,5%, con una media de $7,86 \pm 15,16$ horas de latencia (rango entre 0 y 72 horas); decaimiento en el 30,4% con una media de $3,81 \pm 11,57$ horas de latencia (rango entre 0 y 72 horas) y solo el 14,1% presentó palidez con una media de $2,04 \pm 0,84$ horas (rango entre una y 4 horas).

El 38,5% de los pacientes presentó clínica con la primera ingesta del alimento. Un 15,5% se diagnosticó inicialmente de otra afección diferente, confundiendo sobre todo con gastroenteritis aguda. Acudió a urgencias el 17% de los pacientes antes de ser diagnosticado de FPIES en nuestra unidad; de ellos, el 8,9% ingresó en la unidad de observación de urgencias para hidratación intravenosa y un 9,6% ingresó en planta. El resto de pacientes fue valorado por su médico de atención primaria, que es el que remite a nuestra unidad para valoración.

Discusión

Presentamos un estudio en el que se analizan las características clínicas de pacientes pediátricos diagnosticados de FPIES, atendidos en una consulta de alergia pediátrica.

En este trabajo hemos encontrado un leve predominio del sexo femenino (55%), a diferencia de otros estudios donde el sexo predominante es el masculino (proporción de 60:40)³.

Los pacientes con FPIES por leche de vaca y soja suelen estar presentes a una edad más temprana (<6 meses) en comparación con aquellos con FPIES inducidos por alimentos sólidos (6-12 meses)¹³. La edad media de inicio de los síntomas en nuestra serie resultó ser de $11 \pm 1,5$ meses, que puede ser debido a que el desencadenante más frecuente fue el pescado.

Un 30% de los pacientes con FPIES desarrollan enfermedades atópicas como dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica³, notificándose la presencia de dermatitis atópica entre un 9% y 57%^{6,14,15}. Similares resultados hemos podido encontrar en nuestro estudio, donde un 31,9% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades alérgicas, correspondiendo un 26% a aquellos que presentaban dermatitis atópica.

Los antecedentes familiares de atopia según varias publicaciones varían entre un 20-77%⁸. En nuestros resultados un 55,6% de los pacientes tenían antecedentes de alergia en familiares de primer grado.

El alimento sólido implicado más frecuentemente fue el pescado, y el alimento líquido más frecuente la leche de vaca, hallazgos parecidos a lo publicado por Nowak et al.⁸, quienes encuentran también estos resultados en cohortes españolas e italianas a diferencia de otras áreas geográficas. Según el Consenso internacional para el diagnóstico y manejo del FPIES, publicado en 2017, este contraste podría explicarse por múltiples factores como las diferencias en las series estudiadas, presencia de enfermedad atópica, lactancia materna, prácticas dietéticas y factores genéticos que aún están por descubrir¹³. Díaz et al., en su estudio multicéntrico publicado en 2019, observaron que el alimento desencadenante más frecuente fue la leche de vaca, seguido del pescado y el huevo⁹.

En una cohorte italiana de FPIES el 95% fueron amamantados con una mediana de duración de 4 meses (rango 0,5-12), mientras que la tasa de lactancia materna en una gran cohorte de Estados Unidos fue del 47%⁶. En nuestro estudio de los 36 pacientes en los que disponíamos de este dato, el 55,5% habían tomado lactancia materna durante los primeros 6 meses, el 11% lactancia artificial y el 33,5% lactancia mixta.

En cuanto al tiempo de latencia entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas, Katz et al. informaron de un rango de entre 30 minutos a 5,25 horas, apareciendo la sintomatología pasadas 2 horas en el 60% de los casos⁵. Por nuestra parte, hemos podido observar que la clínica principal de vómitos apareció con una media de horas de latencia de $1,75 \pm 1,1$ (rango entre 0 y 7 horas). En la bibliografía disponible se describe el vómito como síntoma predominante de FPIES⁹, mientras que la diarrea se ha descrito típicamente en el 50% o menos^{6,11}. Los datos que hemos encontrado son similares, presentándose clínica de vómitos en el 81,5% de los casos y diarreas en un 41,5%.

En el estudio de Sopo et al. un 47% de reacciones agudas asociaron diarrea y un 27% no la presentaban, requirieron hospitalización y tratamiento con líquidos intravenosos¹⁴. Además, se ha notificado hipotensión en un 5% a 77% de diferentes cohortes⁶. Nosotros hemos encontrado que un 17% de los pacientes precisaron de asistencia a urgencias, un 8,9% precisó observación de urgencias para hidratación intravenosa, requiriendo hospitalización un 9,6%.

Todos los pacientes derivados a esta consulta presentan una clínica de inicio agudo tras la ingesta de un alimento, ya que si la clínica tiene una forma de presentación crónica, son derivados a consultas de gastroenterología pediátrica.

Por otro lado, es importante mencionar que actualmente se recomienda considerar la coexistencia de sensibilización mediada por IgE al alimento desencadenante¹³, puesto que este estado puede inferir en una mayor probabilidad de enfermedad persistente¹⁵. En este sentido, en nuestra muestra un 4,4% de los pacientes con FPIES frente a un alimento presentó conversión a alergia IgE mediada.

La edad media de superación en nuestro estudio fue de 2 años y 6 meses, con un rango entre 2 meses y 13 años y 10 meses. La edad media reportada para desarrollar la tolerancia a leguminosas son 35 meses; la tolerancia a otros sólidos (hortalizas, frutas, carnes) se desarrolla en 42 meses. Estudios realizados en Italia y España han observado la resolución del FPIES inducida por pescados en 5,5 años⁸. En el estudio de Katz et al. se evidenció un 50% de tolerancia desarrollada a leche de vaca al año de edad, el 75% a los 18 meses, el 88,9% a los 2 años y el 94,4% de los 36 a los 30 meses⁵.

También hemos podido observar que la mayoría de los pacientes han presentado clínica de FPIES a un alimento, con un 88,1%, similar a lo observado por Mehr et al. en estudios en poblaciones de Italia y España, donde también sobrepasa el 80%⁷. Resultados parecidos se encontraron en el estudio de Diaz et al., donde el 84,2% de los pacientes presentó también FPIES frente a un solo alimento⁹.

Las limitaciones de nuestro trabajo son las propias de un estudio retrospectivo. Incluir casos de 10 años, sin criterios diagnósticos claramente establecidos aplicados a cada diagnóstico, durante todo este periodo de tiempo, puede resultar en diagnósticos erróneos, que podrían falsear el número de casos. La falta de disponibilidad de todos los datos de los pacientes es también una limitación importante.

Otro de los puntos débiles de nuestro estudio es el hecho de que, en la unidad de alergología pediátrica, no se hace prueba de exposición oral controlada para comprobar el diagnóstico. Esta prueba se realiza solo para confirmar su resolución, por lo que el diagnóstico de FPIES en todos aquellos pacientes con clínica dudosa, pudo no haber sido del todo preciso, lo que implicaría la existencia de diagnósticos erróneos o no confirmados que sobreestimarían el número de casos y darían resultados poco fiables, como, por ejemplo, una edad de superación muy precoz. Dicha edad de superación, podría adicionalmente estar sesgada por la ausencia de datos de los pacientes que no acudieron a la prueba de exposición (32,4%) para determinar la superación del FPIES.

En conclusión, el alimento desencadenante más importante en nuestro medio ha sido el pescado, seguido en frecuencia por la leche y el huevo. La gran mayoría de los casos han sido desencadenados por un solo alimento, en comparación con aquellos que presentan manifestaciones con 2 o más; por este motivo, es importante no limitar la alimentación complementaria, dado que este hecho puede suponer un menoscabo para la nutrición y adecuado crecimiento de estos niños.

Quizás la principal aportación de este trabajo es el presentar una importante serie de casos, aunque pudieron estar

falsamente diagnosticados. Es por ello que creemos en la importancia del conocimiento de los criterios internacionales vigentes, por parte de los profesionales de la salud, para mejorar la precisión tanto en el diagnóstico como en el manejo de una enfermedad todavía mal diagnosticada en nuestro medio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-6.
2. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:355-7, e1.
3. Davila I JI, Olagibel J, Zubeldia J. Tratado de alergología. 2.ª ed. 2015.
4. Gonzalez-Delgado P, Caparros E, Moreno MV, Clemente F, Flores E, Velasquez L, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:269-75.
5. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:647-53, e1-3.
6. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:1463-77.
7. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:208-16.
8. Nowak-Wegrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:1-18.
9. Diaz JJ, Espin B, Segarra O, Dominguez-Ortega G, Blasco-Alonso J, Cano B, et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome: Data from a multicenter retrospective study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:232-6.
10. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1114-24.
11. Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, Caubet JC. Food protein-induced enterocolitis syndrome-a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy.* 2017;10:197-207.
12. Espin Jaime B, Diaz Martin JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzon A, Hernandez Hernandez A, Garcia Burriel JI, et al. [Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHNP), the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP)]. *An Pediatr (Barc).* 2019;90:193, e1- e11.
13. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. 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*. 2017;139:1111–26.
14. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1257–65.
 15. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:382–9.