

REFERATE GENERALE

Forme gastrointestinale ale alergiilor alimentare non-IgE-mediate

Gastrointestinal forms of non-IgE-mediated food allergies

Corina Marton, Camelia Elena Berghea

First published: 24 decembrie 2018

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.2.4.2018.2131

Abstract

Food hypersensitivity reactions have a major negative impact on the patient's quality of life and also on the family's and friends' quality of life. Although the prevalence of non-IgE-mediated allergies has not been established, we are more frequently encountering patients who experience food adverse reactions, especially in young and very young children, but which have a negative result at the evaluation by prick or specific IgE to suspected foods. The diagnosis is largely based on clinical history, sometimes requiring oral food challenge tests, or even intestinal biopsy. Symptoms resolution is obtained within days or weeks, depending on the type of manifestation, by avoiding the culprit food. There is a great need for non-invasive tests to confirm the diagnosis, which will probably be highlighted with the understanding of the pathophysiological mechanisms.

Keywords

food allergy, non-IgE-mediated allergy, children allergy

Rezumat

Reacțiile de hipersensibilitate la alimente au impact negativ major asupra calității vieții pacientului, dar nu numai asupra lui, ci și asupra familiei și a anturajului acestuia. Cu toate că prevalența alergiilor non-IgE-mediate nu s-a stabilit, tot mai frecvent întâlnim în practică pacienți care au reacții adverse la alimente, mai ales la vârste mici și foarte mici, și a căror evaluare alergologică prin teste cutanate sau IgE specifice pentru alimentele suspectate este negativă. Diagnosticul se bazează în mare parte pe istoricul clinic, uneori fiind necesare și testele de provocare orală sau chiar biopsie de mucoasă intestinală. Rezoluția simptomelor se obține în decurs de zile sau săptămâni, în funcție de tipul de manifestare, prin excluderea din dietă a alimentului vinovat. Este mare nevoie de teste accesibile, neinvazive, care să confirme diagnosticul, posibil de identificat prin aprofundarea mecanismelor fiziopatologice ale acestei patologii.

Cuvinte cheie

[alergie alimentară \(/reviste/alergologia?tag=alergie alimentară\)](/reviste/alergologia?tag=alergie%20alimentară)

[alergie non-IgE-mediată \(/reviste/alergologia?tag=alergie non-IgE-mediată\)](/reviste/alergologia?tag=alergie%20non-IgE-mediată)

[alergie la copii \(/reviste/alergologia?tag=alergie la copii\)](/reviste/alergologia?tag=alergie%20la%20copii)

Reacțiile de hipersensibilitate induse de alimente sunt reacții care apar din cauza alterării toleranței imune la antigeni alimentari, au caracter reproductibil, apar după expunerea la un anumit alergen și au ca mecanism de producere o sensibilizare imunologică IgE sau non-IgE-mediată⁽¹⁾. Reacțiile adverse alimentare reproductibile, dar care nu au mecanism imunologic de producere sunt numite intoleranțe (de exemplu, intoleranța la lactoză, complexul de simptome cauzate de glutamatul monosodic) și sunt produse prin mecanisme metabolice, toxice, farmacologice sau nedefinite⁽²⁾. Factorii de mediu sunt și ei importanți (microbiomul, dieta), având un efect modulator asupra răspunsului imun⁽³⁾. Se sugerează că sensibilizarea la alimente este posibil să se producă și prin căi non-orale, mai ales pe cale cutanată⁽⁴⁾. Spre deosebire de alergiile alimentare IgE-mediate, care pot avea ca manifestare clinică imediată atât reacții cutanate (flushing, urticarie, angioedem, prurit), cât și digestive (greață, vărsături, diaree, dureri abdominale), respiratorii (wheezing, inflamarea căilor aerifere) sau chiar generalizate (anafilaxie)⁽⁵⁾, reacțiile de hipersensibilitate la alimente non-IgE-mediate afectează în principal mucoasa gastrointestinală și mai rar sunt amenințătoare de viață, însă pot produce deficiență de creștere. Apariția întârziată a simptomelor (ore până la săptămâni de la momentul expunerii la alergen) și simptomele nespecifice produc dificultăți în stabilirea unei cauzalități între un anumit aliment și apariția unor simptome clinice și duc la subdiagnosticarea acestor boli, la întârzieri în diagnosticare sau chiar la diagnosticare greșită⁽⁶⁾. La acestea contribuie și lipsa unor teste de confirmare accesibile, neinvazive.

Intestinul este locul în care se desfășoară interacțiunea crucială între alimente, sistem imunitar, floră comensală și microorganisme patogene. Bariera mucoasei intestinale are deci o sarcină dificilă de îndeplinit: digestia și absorbția nutrienților, fără a provoca un răspuns imun hiperreactiv împotriva acestora și

coabitarea cu flora comensală, în timp ce menține un răspuns imun împotriva agenților patogeni ingerați odată cu alimentele. Țesutul limfoid asociat mucoasei intestinale (GALT – gut associated lymphoid system) îndeplinește această funcție prin stabilirea toleranței la macronutrienții cu imunogenicitate mare, prin intervenția celulelor T reglatoare antigen specifice.

În primii ani de viață se dezvoltă acest echilibru complex între toleranța și reactivitatea imună în mucoasa intestinală, cu expansiunea sistemului GALT, motiv pentru care reacțiile de hipersensibilitate IgE și non-IgE-mediate se întâlnesc mult mai frecvent în această perioadă a vieții⁽⁷⁾. Diagnosticul alergiilor non-IgE-mediate este, în mare parte, bazat pe istoricul clinic.

În cadrul reacțiilor non-IgE-mediate, datorită ameliorării prin evitarea alimentului incriminat, în general nu se efectuează endoscopie digestivă și biopsie; însă chiar și atunci când se efectuează, este posibil ca examenul histopatologic să fie normal dacă procesul inflamator este „în pete”, iar numărarea limfocitelor intraepiteliale și colorarea celulelor mastocitare nu se efectuează de rutină⁽⁸⁾. De departe, cele mai incriminate alergene sunt laptele de vacă și soia, alergene recunoscute ca jucători principali și în declanșarea alergiilor IgE-mediate. Prevalența alergiilor alimentare, IgE și non-IgE-mediate, este în creștere, atât la copii, cât și la adulți⁽⁹⁾. Alergiile alimentare non-IgE-mediate cuprind un număr mare de afecțiuni gastrointestinale – boala celiacă, sindromul de gastroenterocolită indus de proteinele alimentare (SEIPA), proctocolita alergică (PA), enteropatia indusă de proteinele alimentare (EPA), anemia feriprivă indusă de laptele de vacă –, dar și afecțiuni cutanate (dermatita herpetiformă și dermatita de contact la alimente) sau pulmonare, cum este sindromul Heiner⁽¹⁰⁾. Alergiile gastrointestinale non-IgE-mediate (SEIPA, PA, EPA) sunt incluse în alergiile alimentare, dar nu este cunoscută proporția lor în cadrul acestora⁽⁸⁾. Se consideră că, din totalul alergiilor la proteinele din laptele de vacă, alergiile non-IgE-mediate reprezintă până la 40%⁽¹¹⁾.

Sindromul de enterocolită indus de proteinele alimentare (SEIPA)

Mecanismul fiziopatologic nu este nici acum pe deplin înțeles, cu toate că SEIPA a fost descris pentru prima oară de Grybosk, la un copil care reacționa la laptele de vacă, în 1967⁽¹²⁾. S-a sugerat că alergenii alimentari pot activa celulele T din epiteliul intestinal, cu inflamație locală și creșterea permeabilității intestinale⁽¹³⁾. Dar această ipoteză a fost ulterior combătută, mecanismul rămânând încă incomplet elucidat. În ultima decadă, în urma prezenței unei forme acute, cu evoluție potențial severă, și datorită trăsăturilor clinice distincte, SEIPA este cea mai studiată variantă de alergie non-IgE-mediată. Forma acută a SEIPA se manifestă la 1-4 ore după ingestia alergenului alimentar, prin vărsături profuze, repetate, cu letargie, diaree, paloare, dar fără manifestări specifice reacțiilor IgE-mediate: rash, urticarie sau simptome respiratorii. În 15% din cazuri poate evolua cu simptome sistemice: methemoglobinemie, acidoză și hipotensiune, fiind o veritabilă urgență medicală⁽¹⁾. În hemoleucogramă pot apărea modificări: leucocitoză cu neutrofilie și trombocitoză, dar acestea nu sunt specifice pentru SEIPA.

Dacă alimentul alergizant este consumat zilnic, acesta va induce forma cronică de SEIPA, formă la care se stabilește mai dificil un diagnostic de certitudine, neexistând o relație clară temporală între expunere și declanșarea simptomelor.

Manifestările clinice sunt reprezentate de vărsături (cronice sau intermitente), reflux gastroesofagian și diaree apoasă, chiar diaree sangvinolentă, scaune cu mucus și pot evolua către deficiență de creștere. Avem confirmarea diagnosticului dacă simptomele se ameliorează la evitarea alimentului incriminat și dacă testul de provocare orală la aliment este pozitiv (în forma acută de SEIPA, de exemplu, apar vărsături la 1-4 ore de la consumarea alimentului).

Vârsta de debut este, de obicei, de la o zi până la un an. La laptele de vacă și soia, de obicei, debutează în primele 6 luni, iar când alergenii sunt reprezentați de alimente solide, debutează la vârsta de 4-8 luni⁽¹⁰⁾. Alimentele cel mai frecvent implicate în declanșarea simptomelor sunt laptele de vacă și soia, dar acestea reflectă stilul de alimentație specific zonei geografice și vârsta de debut a bolii. Astfel, în SUA, SEIPA debutează în primele șase luni de viață, fiind indus de laptele de vacă și soia, iar la copiii mai mari este indus de cereale: orez, grâu, ovăz⁽¹⁴⁾. În Italia, SEIPA la soia este mai rar întâlnit, dar este mai frecvent la pește⁽¹⁵⁾. Până la 80% dintre copii dezvoltă SEIPA la un singur aliment, în general lapte de vacă sau soia. Au fost descrise totuși și reacții la ouă, carne, legume sau fructe⁽¹⁶⁾. SEIPA a fost descris și la adulți, cu simptome induse de fructe de mare, pește sau ou, fără prezența sensibilizării IgE specifice⁽¹⁷⁾. Nu există date precise privind prevalența SEIPA. Unele studii sugerează un procent de 0,34%⁽¹⁰⁾.

Diagnosticul se bazează cel mai mult pe un istoric cât mai complex al alimentației și al simptomelor. Doza ingerată nu este importantă, aceeași doză putând produce simptome de la foarte ușoare la foarte severe. Dacă din istoric nu reiese care ar putea fi alimentul vinovat, ar trebui efectuat un test de provocare orală, sub supraveghere medicală, cu linie venoasă asigurată, mai ales la pacienții cu istoric de reacții severe⁽²⁾.

Tratamentul principal al SEIPA este reprezentat de evitarea alimentului care produce simptome. Simptomele se remit în decurs de câteva zile până la două săptămâni. În formele acute poate fi necesară și hidratarea. Administrarea de ondansetron i.m. sau i.v. în forma acută a SEIPA ajută la rezoluția completă a simptomelor într-o oră⁽¹⁸⁾. Având în vedere că ondansetronul orodispersabil este eficient în tratarea gastroenteritei la copii, este posibil să fie eficient pe această cale și în SEIPA⁽¹⁹⁾.

Datele din literatură sugerează că, în până la 90% din cazuri, SEIPA este depășit până la vârsta de 3-5 ani^(11,14). Un factor predictiv pentru persistența SEIPA la laptele de vacă poate fi și prezența de IgE specifice (demonstrate în ser și prin teste cutanate prick pozitive) la laptele de vacă, dezvoltate ulterior diagnosticării SEIPA. Aceste forme sunt considerate atipice⁽¹¹⁾.

Proctocolita indusă de proteinele alimentare (PA)

Cunoscută și sub denumirile de proctocolită alergică, proctită alergică alimentară, proctită la proteine alimentare, proctită eozinofilică, colită indusă de proteinele alimentare sau proctocolită indusă de alăptare, PA reprezintă forma cea mai ușoară a reacțiilor de hipersensibilitate incluse în spectrul alergiilor alimentare non-IgE-mediate.

Prevalența PA pare să fie mai mare în țările unde alergiile alimentare IgE-mediate au o prevalență mai mică. Istoricul familial pozitiv de atopie este

prezent la 25% dintre copiii cu PA și la 40-70% dintre copiii cu SEIPA⁽⁸⁾. Mecanismul fiziopatologic este necunoscut. Se presupune că un alergen ingerat de mamă trece în laptele matern și este recunoscut de sistemul imunitar al copilului alăptat⁽¹⁰⁾. Între 49% și 60% dintre copiii cu PA sunt alăptați⁽²⁰⁾.

Tabloul clinic este reprezentat de prezența sângelui în scaun (striații de sânge, pete de sânge sau sânge amestecat cu mucus) la copii altfel sănătoși, cu curbă de creștere ponderală normală. Totuși, unii copii pot prezenta rar vărsături, creștere a cantității de gaze intestinale, durere în cursul defecației ori dureri abdominale. Vârsta de debut este de zile până la 6 luni, dar s-au descris cazuri de PA și la vârste mai mari, chiar și la adolescenți⁽²¹⁾.

Alimentele din dieta maternă care produc mai frecvent PA la copiii alăptați sunt: lapte de vacă, soia, ouă și porumb, mai rar carne, pește, măr, morcov, grâu și susan⁽²²⁾. La copii alimentați cu formulă de lapte, cauza este în general laptele de vacă și soia; formulelor de lapte extensiv hidrolizate li se datorează 10% dintre cazurile de PA⁽¹⁰⁾.

Diagnosticul este clinic și nu sunt necesare alte tipuri de investigații. Dacă totuși se investighează mai departe, se pot găsi: anemie, teste de hemoragie ocultă pozitive și biopsie de mucoasă a colonului cu infiltrat eozinofilic (> 60 eozinofile/hpf).

Tratamentul este reprezentat de dieta de evicție strictă a alimentului incriminat sau excluderea alimentului din dieta mamei, până la vârsta de 12 luni, ori schimbarea formulei de lapte. Dacă în decurs de 48-72 de ore scaunele cu sânge se remit, dar reapar la testul de provocare orală, se consideră confirmat diagnosticul de PA. Uneori se pot identifica și alte cauze de scaune cu sânge: infecții virale sau bacteriene⁽²⁾. În majoritatea cazurilor, PA se remite în decurs de un an.

Enteropatia indusă de proteinele alimentare (EPA)

EPA este un sindrom neobișnuit, cauzat de anomalii ale mucoasei intestinului subțire, cu producere secundară de malabsorbție, cât timp laptele este prezent în dietă. Enteropatia este similară celei din boala celiacă, dar cu severitate mai redusă. Factorii predispozanți sunt: vârsta sub 3 ani, deficitul tranzitoriu de IgA, atopia și alimentația pe bază de formule de lapte⁽²³⁾.

În mecanismul fiziopatologic sunt implicate eozinofile, limfocite TH2 și producerea localizată de IgE în mucoasa intestinului subțire. Histologic se poate evidenția atrofie viloză ușoară până la moderată, cu aspect de mucoasă neuniformă. Din punct de vedere clinic, EPA se prezintă ca diaree prelungită, în primele nouă luni de viață (tipic în primele două luni), la săptămâni de la introducerea formulei de lapte de vacă⁽²⁴⁾. EPA poate fi provocată și de alte alimente, dintre care mai frecvent soia, ouă și grâu. La mai mult de jumătate dintre copii apar și vărsături, deficiență de creștere, distensie abdominală și sațietate precoce, dar fără scaune cu sânge⁽¹⁰⁾.

Ca și în cazul altor alergii alimentare non-IgE-mediate, prevalența EPA nu este cunoscută, dar este considerată a fi rară.

Tratamentul este dieta de evicție, cu trecerea pe formule pe bază de aminoacizi, când EPA se datorează alimentelor precum soia ori lapte de vacă. Simptomele se remit de obicei în 1-2 săptămâni, deși uneori este necesar și suport nutritiv i.v.

dacă pierderea în greutate a fost mare.

De obicei, EPA se remite în 1-3 ani⁽²⁾.

Concluzii

Diagnosticul alergiilor gastrointestinale non-IgE-mediate se bazează pe istoricul clinic, cu necesar de confirmare în anumite cazuri prin test de provocare orală efectuat sub supraveghere medicală strictă, eventual endoscopie digestivă cu prelevarea de biopsie, acolo unde este nevoie. Tratamentul cel mai important este de fapt evitarea alimentului incriminat, care are ca urmare remisiunea simptomelor în decurs de zile sau săptămâni. Este importantă colaborarea cu un nutriționist, în vederea gestionării corecte a evicției alimentare, mai ales acolo unde trebuie evitat mai mult de un aliment.

Bibliografie

1. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1016-25.
2. Ruffner MA, Spergel JM. Non-IgE-mediated Food Allergy Syndromes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Nov; 117(5): 452-454.
3. Lozano-Ojalvo D, Berin C, Tordesillas L. Immune basis of food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Nov; 20:0.
4. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol*. 2013 May 6;23(9):R389-400.
5. Sampson HA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006;117:391-397.
6. Katza Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun; 14(3): 229-239.
7. Jyonouchi H. Non-IgE-mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008 Sep; 7(3):173-80.
8. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1114-24.
9. Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*. 2017 Mar; 47(3):256-261.
10. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14(Suppl 2): 56.
11. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug; 134(2):382-9.
12. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics*. 1967;40(3):354-62.
13. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome, allergic proctocolitis, and enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):50.
14. Ruffner MF, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013, Volume 1, Issue 4 , 343-349.
15. Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, et al. A multicenter retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 43:1257-1265.
16. Mehr S, Kakakios A, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009; 123:e459-e464.
17. Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*. 1993; 122:90-92.
18. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):137-139.
19. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1698-1705.
20. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015 May-Jun; 36(3): 172-184.
21. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2605-12.
22. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):212-219.

23. Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: predisposing factors and treatment. J Pediatr. 1992;121(5 Pt 2):S111-S115.
24. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):6-17.

MedicHub

Acasă (/acasa)

Misiunea noastră (/misiunea-noastra)

Știri (/stiri)

Reviste (/reviste)

Contact (/contact)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 75 801 23 26 (tel:+40758012326)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro

(mailto:office@medichub.ro)

MedicHub.ro (<https://www.facebook.com/MedicHub.ro/>)

Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România

CUI: 16136719

Nr. Reg. Com. J40/2001/2004



Europe Sponsoring Members List (<https://www.crossref.org>)

/community/sponsors/)

[Politica de confidențialitate \(/politica-de-confidentialitate\)](#)

[Termeni și condiții \(/termeni-si-conditii\)](#)

[Politica publicitară \(/politica-publicitara\)](#)