



Dr n. med.
Anna

Zawadzka-Krajewska

Klinika Pneumonologii,
Alergologii i Pediatrii WUM
w Warszawie

Kierownik kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Marek Kulus

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm u 7-miesięcznego chłopca

Food protein-induced enterocolitis syndrome in a 7-month boy

S U M M A R Y

Food protein – induced enterocolitis syndrome /FPIES/ is a non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food hypersensitivity reaction characterized by repetitive vomiting, diarrhea, lethargy, dehydration approximately 90 minutes after feeding of the causal protein. Symptoms usually begin in early infancy, but in some cases symptoms begin within the first days of life. There are no laboratory and radiographic findings specific to FPIES. The gold standard for diagnosis of FPIES is oral food challenge. Management consists of elimination of the causal protein from the diet.

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm /FPIES/ jest IgE-niezależną postacią nadwrażliwości na pokarm, charakteryzującą się nawracającymi wymiotami, biegunką, patologiczną sennością, odwodnieniem po ok. 90 minutach po spożyciu szkodliwego pokarmu. Objawy zwykle zaczynają się w okresie wczesnoniemowlęcym, niekiedy jednak ujawniają się w kilka dni po porodzie. Brak jest badań laboratoryjnych i radiologicznych umożliwiających rozpoznanie FPIES. Złotym standardem diagnostycznym pozostaje doustna próba prowokacyjna. Leczenie polega na eliminacji z diety szkodliwego pokarmu.

Zawadzka – Krajewska A: Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm u 7-miesięcznego chłopca. *Alergia*, 2017, 3; 42-44

Opis przypadku

Wywiad

F.B. 7-miesięczne niemowlę płci męskiej zostało przyjęte do kliniki Pneumonologii, Alergologii i Pediatrii WUM w celach diagnostyczno-leczniczych. Dziecko urodzone z ciąży II, porodu II, drogą cięcia cesarskiego, w 39 Hbd, z masą ciała urodzeniową 3,270 kg, ocenione na 10 punktów w skali Agar. Po raz pierwszy chłopiec był hospitalizowany w wieku 6 tygodni w klinicznym Oddziale Neonatologii z rozpoznaniem: trudności w karmieniu piersią, zaburzenia odżywiania i infekcji w przebiegu zakażenia wirusem RSV. Dziecko karmione było głównie pokarmem matki podawanym przez butelkę, zjadało niewiele na jeden posiłek /po 30-50 ml/, nie wybudzało się na karmienie, było apatyczne, wymiotowało. Z uwagi na problemy z właściwym karmieniem piersią i krótkie wędzidełko języka wykonano wówczas frenotomię. Udzielono instruktażu na temat karmienia piersią, dziecko konsultował neurologoped. Matka nie pozostawała na diecie eliminacyjnej.

Kolejna hospitalizacja w wieku 7 tygodni, ponownie w klinicznym Oddziale Neonatologii z powodu nasilania się trudności w karmieniu mlekiem matki podawanym butelką przez smoczek. Dziecko przystawione do piersi odwracało głowę, wypluwało brodawkę, sprawiało wrażenie niezainteresowanego posiłkiem, wymiotowało. W badaniu przedmiotowym zwracało uwagę obniżone napięcie mięśniowe, zmniejszona aktywność ruchowa dziecka, nadmierna potliwość podczas i bezpośrednio po posiłku, wzdęcie brzucha. W wykonanych wówczas badaniach z odchyłami od normy stwierdzono w rozmazie krwi obwodowej trombocytozę 695 G/L i niedokrwistość mikrocytarną. Inne badania, w tym między innymi:

- wykładniki stanu zapalnego: OB, CRP, procalcitonina
 - glikemia
 - mocznik badanie ogólne
 - USG jamy brzusznej i klatki piersiowej
 - USG przeziemiążkowe
 - elektroencefalografia
- były prawidłowe.

Słowa kluczowe:

zapalenie jelita
cienkiego i okrężnicy
wywołane przez
pokarm, dzieci

Key words:

food protein-induced
enterocolitis syndrome
/FPIES/, children



Dziecko ponownie było konsultowane przez neurologopedę:

-stwierdzono widoczną poprawę w sposobie karmienia, zalecono dalszą opiekę laktacyjną, nie wprowadzono ograniczeń dietetycznych dla matki.

Dziecko nieprawidłowo przybierało na masie ciała, jadło niechętnie, oddawało nieprawidłowe, luźne stolce, stałe obficie ulewało do 1-3 godzin po posiłkach, okresowo obficie wymiotowało – również po 1-3 godzinach po posiłku co skutkowało odwodnieniem i koniecznością nawodnienia parenteralnego zwykle w oddziale SOR-u /kilkakrotne pobyty/.

Od 1,5 miesiąca życia chłopiec pozostawał pod ambulatoryjną opieką gastroenterologa. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano refluks żołądkowo-przełykowy, zlecono inhibitor pompy protonowej, bez spodziewanego efektu terapeutycznego. Z powodu w dalszym ciągu obserwowanych objawów klinicznych, nieprawidłowego przyrastania na masie ciała, wymiotów kilka godzin po posiłku, stałe nieprawidłowych stolców, chłopca w wieku 2,5 miesiąca ponownie hospitalizowano, tym razem w oddziale pediatrycznym zajmującym się alergią pokarmową. Wykonano wówczas 24-godzinną pH-metrię przełyku, nie stwierdzając cech patologicznego refluksu żołądkowo-przełykowego /RI =2,7%. Wysłunięto podejrzenie alergii pokarmowej, włączono do leczenia hydrolizat kazeiny o wysokim stopniu hydrolizy, założono sondę żołądkową w celu systematycznego karmienia. Nadal jednak występowały okresowe wymioty, wygląd stolców polepszył się.

Od marca do maja 2017 roku /to jest od 3. m.ż. do 6. m.ż./ dziecko było czterokrotnie hospitalizowane z powodu odwodnienia i kwasicy w przebiegu wymiotów. Jedną z hospitalizacji miała miejsce po świadomej, przeprowadzonej w warunkach domowych przez rodziców, prowokacji mlekiem krowim. Po upływie 1 godziny po spożyciu około 10 ml mieszanki mlecznej obserwowano niepowściągliwe wymioty, biegunkę, szybko narastające odwodnienie, nadmierną senność, a w badaniach laboratoryjnych kwasicę metaboliczną i leukocytozę we krwi obwodowej, wykładniki procesu zapalnego – OB, CRP były w normie.

W wykonanych podczas kolejnych pobytów w szpitalu badaniach stwierdzono:

- prawidłowe stężenie całkowitego IgE - 6.01 KUA/L
- sIgE: mleko krowie, alfa-laktoalbumina, beta-laktoglobulina, kazeina < 0,1 KUA/l /w normie/
- niedokrwistość mikrocytarną
- krew utajona w kale – wynik dodatni
- stężenie kalprotektyny w kale – 2098,0 $\mu\text{g/g}$ /norma 0-50 $\mu\text{g/g}$ /.

Wobec stale utrzymujących objawów klinicznych ustalono przyjęcie dziecka do Kliniki Pneumonologii, Alergologii i Pediatrii WUM. W dniu przyjęcia dziecko było w stanie dobrym, pogodnym, łatwo nawiązujące kontakt. Badaniem przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego poza słabo rozwiniętą tkanką tłuszczową. Masa ciała według siatek centylowych WHO była na 3 centylu, długość na 72 centylu. W czasie czterodniowej hospitalizacji wykonano między innymi atopowe testy płatkowe, które były dodatnie, mleko ++ +

seler ++

białko jaja kurzego +

żółtko jaja kurzego +.

Włączono do diety mieszankę elementarną, którą chłopiec bardzo chętnie jadł, nie obserwowano po niej wymiotów.

Rozpoznanie

Na podstawie:

- wywiadu • obrazu klinicznego • wyników laboratoryjnych z poprzednich hospitalizacji
- dodatknej próby prowokacyjnej szkodliwym pokarmem (mlekiem)

rozpoznano u dziecka zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm / **food protein-induced enterocolitis syndrome FPIES/**.

Dziecko wypisano do domu w stanie dobrym z zaleceniem karmienia mieszanką elementarną i wskazaną kontrolą za 4 tygodnie.

W czasie kontrolnej wizyty ambulatoryjnej oceniono stężenie kalprotektyny w kale - 67 $\mu\text{g/g}$ /norma 0-50 $\mu\text{g/g}$ /. Chłopiec zaczął systematycznie przybierać na masie ciała. Masa ciała po miesiącu stosowania mieszanki elementarnej była na 13 centylu według siatek centylowych WHO.

Dziecko pozostaje pod dalszą systematyczną opieką alergologiczną.

Dyskusja.

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez białka pokarmowe /food protein-induced enterocolitis syndrome - FPIES/ jest IgE-niezależną postacią nadwrażliwości na pokarm.

Dane epidemiologiczne są skąpe. Z badań Katz i wsp. (1) wynika, że w 1 roku życia FPIES występuje u 0,34% dzieci. Wydaje się, że częstość występowania choroby u dzieci jest większa, a tak mały odsetek wynika z jej niedodiagnozowania.

Patogeneza FPIES nie jest w pełni jasna. Przypuszcza się, że uczulający pokarm powoduje w obrębie jelit miejscowy stan zapalny mediowany przez swoiste antygenowo limfocyty T. Cytokiny prozapalne modyfikują przepuszczalność błony śluzowej jelit. Wzrost aktywności czynnika martwicy guza α /TNF $_{\alpha}$ / i zmniejszenie ekspresji receptorów dla transformującego czynnika wzrostu β /TGF $_{\beta}$ /, który działa protekcyjnie na barierę nabłonkową, jest powodem wzrostu jej przepuszczalności (2,3).

Do najczęstszych pokarmów odpowiedzialnych za występowanie objawów FPIES należą: białka mleka krowiego i soja.

Ponad 50% dzieci chorych na FPIES prezentuje objawy po spożyciu mleka i soi (4). Rzadko FPIES występuje u dzieci wyłącznie karmionych naturalnie mlekiem matki. Wynika to z obecności w mleku matki IgA i TGF $_{\beta}$, jak również z trawienia białek spożywanych przez matkę (5).



TERAPIA

FPIES często jest następstwem spożywania stałych pokarmów: ryżu, owsa, jęczmienia, mięsa ssaków i ptaków, jajek, jarzyn, owoców i ryb. Obserwowano wystąpienie objawów po leczeniu probiotykiem *Saccharomyces boulardii* (6,7,8,9).

Objawy kliniczne FPIES

Objawy FPIES zwykle pojawiają się w pierwszych miesiącach życia, w nielicznych przypadkach zmiany obserwowane są w pierwszych dniach życia.

Objawy pojawiają się w późniejszym wieku, gdy czynnikiem odpowiedzialnym za ich wystąpienie są pokarmy stałe.

Rozróżnia się ostrą i przewlekłą postać FPIES. Przewlekła występuje u pacjentów regularnie karmionych szkodliwym pokarmem, ostra u karmionych okazjonalnie.

Podstawowym kryterium diagnostycznym rozpoznania ostrej postaci FPIES są wymioty po 1 do 3 godzinach po spożyciu szkodliwego pokarmu (1,6,10).

Do pozostałych mniejszych kryteriów należą:

- nadmierna senność
- nadmierna bledźć skóry
- biegunka zwykle po 5 do 10 godzinach po spożyciu szkodliwego pokarmu
- obniżenie ciśnienia tętniczego
- obniżenie ciepłoty ciała
- konieczność nawadniania drogą parenteralną.

Do rozpoznania wymagane jest spełnienie kryterium głównego i co najmniej trzech kryteriów mniejszych.

Po spożyciu szkodliwego pokarmu około 15% dzieci prezentuje ostrą postać FPIES i wymaga hospitalizacji z powodu odwodnienia i kwasicy (2).

Przewlekła postać FPIES, wówczas gdy pacjent regularnie karmiony jest szkodliwym pokarmem, przebiega pod postacią:

- przewlekłych wymiotów
- przewlekłej wodnistej biegunki niejednokrotnie z domieszką krwi
- odwodnienia
- wzdęcia brzucha
- ubytku masy ciała
- nadmiernej senności
- zmniejszonej aktywności fizycznej
- bledźć powłok skórnych.

U około 30% niemowląt chorych na FPIES stwierdza się choroby atopowe, takie jak atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, astmę. Dodatni alergiczny wywiad rodzinny ma 40-80% pacjentów (2, 6).

W badaniach diagnostycznych zwykle obserwowana jest (6):

- niedokrwistość mikrocytarna spowodowana stratami żelaza w wyniku krwawienia z przewodu pokarmowego
- hypoalbuminemia
- podwyższona leukocytoza
- neutrofilia spowodowana prawdopodobnie wzrostem stężenia cytokin głównie TNF α i chemokin, pojawiająca się po około 6 godzinach po spożyciu szkodliwego pokarmu
- trombocytoza, która występuje w odpowiedzi na stres i wzrost stężenia adrenaliny. Czynniki te powodują uwolnienie trombocytów ze śledziony
- kwasica metaboliczna
- methemoglobinemia
- ujemne punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi
- ujemne swoiste IgE przeciw alergenom pokarmowym
- atopowe testy płatkowe bywają dodatnie, a ich wynik często koreluje z testami prowokacyjnymi z pokarmem (11).

W badaniu endoskopowym dolnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzone są zmiany zapalno-obrzękowe błony śluzowej. W biopsjach z jelita cienkiego występuje zwiększona liczba limfocytów, eozynofili, komórek tłuszcznych, komórek plazmatycznych zawierających immunoglobuliny A i immunoglobuliny M (12).

- **Nie ma żadnych badań laboratoryjnych i radiologicznych, które w sposób jednoznaczny umożliwiłyby rozpoznanie FPIES.**
- **Jedynym badaniem i złotym standardem w rozpoznawaniu FPIES jest doustna próba prowokacyjna pokarmem podejrzanym o spowodowanie objawów klinicznych. Ustąpienie objawów po eliminacji szkodliwego pokarmu i ich gwałtowny nawrót po ponownym wprowadzeniu pokarmu potwierdza rozpoznanie FPIES.**

Istnieje sugestia, żeby dzieci chore na FPIES były prowokowane szkodliwym pokarmem co 12-18 miesięcy celu potwierdzenia tolerancji pokarmowej. Leczenie przewlekłej postaci FPIES oparte jest na eliminacji z diety szkodliwego pokarmu. Ostra postać FPIES wymaga hospitalizacji i nawodnienia drogą parenteralną. W przypadku objawów wstrząsu konieczne jest podanie epinefryny i dożylnie glikokortykosteroidów. ■

**Prace nadesłano
13.07.2017
Zaakceptowano do
druku 03.08.2017**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo. 1. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N et al. 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;127:647-653. 2. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curry Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371-377. 3. Berin CM. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1108-1113. 4. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC et al. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:40-45. 5. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111:829-833. 6. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-e464. 7. Hwang JB, Kang KJ, KangYN, et al. Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:87-88. 8. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:731-736. 9. Gonzales-Delgado P, Caparros E, Moreno MV et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome /FPIES/ to fish. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:269-275. 10. Caubet JC, Ford LS, Sickles L et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-389. 11. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy path test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-355. 12. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD et al. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1195-1201.