

GASTROINTESTINALNA NE-IgE ALERGIJA NA HRANU

NEDA ABERLE*

Ne-IgE (non-IgE)-posredovana preosjetljivost na hranu nije dovoljno ni klinički, ni imunološki razjašnjena, a vjeruje se da je uglavnom posredovana T-stanicama. Najčešće se javlja sindrom enterokolitisa induciran proteinima hrane (food protein-induced enterocolitis syndrome FPIES), alergijski proktokolitis, (allergic proctocolitis AP), enteropatija inducirana proteinima hrane (food protein-induced enteropathy FPE) i celijakija, celiac disease. FPIES, AP i FPE karakteristično se javljaju u dojenčadi, a najčešći trigger su proteini kravljeg mlijeka i soje. Alergijska reakcija je odgođena i najčešće se javlja 4-28 sati nakon uzimanja provocirajuće hrane. Klinička slika manifestira se profuznim povraćanjem i dehidracijom u FPIES, tračcima krvi i primjese sluzi u stolici u AP, protrahiranim proljevom sa malapsorpcijom u FPE. S obzirom da nema potvrđenih dijagnostičkih testova, dijagnoza se temelji na uvjerljivoj anamnezi i povlačenju simptoma nakon uklanjanja hrane. Glavna pomoć za FPIES, AP i FPE je izbjegavanje suspektne provocirajuće hrane nakon čega se u najvećem broju pacijenata, prosječno oko 1 do 2 godine simptomi povlače.

Deskriptori: SINDROM ENTEROKOLITISA INDUCIRAN PROTEINIMA HRANE, ALERGIJSKI PROKTOKOLITIS, ENTEROPATIJA INDUCIRANA PROTEINIMA HRANE, ALERGIJA NA HRANU, NE-IgE-POSREDOVANA ALERGIJA NA HRANU

Alergijska reakcija na hranu rezultat je neprikladnog imunog odgovora prema jednom, ili više specifičnih antigena hrane. Razlikuje se od ostalih tipova preosjetljivosti na hranu, kao npr. intolerancije ili sindroma malapsorpcije (malapsorpcija laktoze), farmakološke reakcije na komponente hrane (vazoaktivne amine) te infekcije i intoksikacije. Procijenjeno je da 10-15% djece ima simptome alergije na hranu, a prevalencija dokazane IgE-posredovane alergije je 3 do 8%. Alergija na

proteine kravljeg mlijeka iznosi 4,9% (1). Većina studija objavljivala je prevalenciju IgE-posredovane alergije na hranu, međutim, u zadnje vrijeme je zbog mogućih teških reakcija pažnja usmjerena na non-IgE-posredovanu alergiju na hranu. Gastrointestinalni trakt nema samo nutritivnu funkciju, već je i veliki imunološki organ. Do nedavno se smatralo da je primarni trigger za oštećenje sluznice ostvaren putem IgE-posredovanog mehanizma, međutim, novija istraživanja pokazuju da non-IgE mehanizam također može biti uključen u patofiziologiju alergije na hranu. Kasna dijagnostika posljedica je nedovoljnog razmišljanja o ovom poremećaju, ne samo primarnih pedijatara, već i alergologa (2). Nedostaju dijagnostički biomarkeri te se stoga nespecifične gastrointestinalne manifesta-

*Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Neda Aberle
35000 Slavonski Brod, Kneza Trpimira 24
E-mail: neda.aberle@gmail.com

cije pripisuju alergiji na hranu (3). Netočna dijagnoza može rezultirati u nepotrebnoj restriktivnoj dijeti, što negativno djeluje na kvalitetu života, a zbog nutritivne nedostatnosti i poremećaja hranjenja/averzije prema hrani, ima potencijalno teške posljedice na zdravlje. Na temelju imunoloških poremećaja i njihove povezanosti s kliničkim manifestacijama, alergija na hranu se klasificira kao IgE-posredovana i koja nije IgE-posredovana (non-IgE).

IgE-posredovana alergija na hranu

Karakterizirana je neposrednom reakcijom 1 do 2 sata nakon uzimanja hrane, a manifestira se kao urtikarija, povraćanje, angioedem i/ili anafilaksija. Simptomi najčešće počinju unutar prve 2 godine života. Proteini hrane su glikoproteini, relativno su rezistentni na digestiju i kuhanje. Identificirani su brojni alergeni hrane; među njima su beta-laktoglobulin u kravljem mlijeku, ovomukoid u jajetu, alergeni 1 i 2 *arachis hypogaea* iz lješnjaka, oraha, kikirikija. Na svakom ovom proteinu, specifični epitopi (strukturne komponente molekule antigena) mogu reagirati sa specifičnim IgE-antitijelima ili T-staničnim receptorma. Karakteristike ovih receptora biti će osnova za razvoj vakcine, ili za genetski modificiranu hipoalergenu hranu. Pretpostavlja se da će epitopi imati prognostičku ulogu u alergiji na hranu. Linearni epitopi su povezani sa dugotrajnim, perzistentnim alergijama, dok su 3-dimenzionalni epitopi povezani sa prolaznim alergijama (4). IgE posredovana reakcija razvija se kada specifična IgE-antitijela na hranu na mastocitima i bazofilima dolaze u kontakt i vežu se s cirkulirajućim alergenima hrane, aktiviraju te stanice koje potom otpuštaju medijatore i citokine. Interferon gama (INF- γ) izlučen iz T-stanica i supresorske T-stanice poboljšavaju oralnu toleranciju. Novija istraživanja ustvrdila su povećanu razinu T-regulacijskih stanica (koje izražavaju

molekule FOXP3) i TGF- β u djece s razvijenom tolerancijom prema kravljem mlijeku. Genetski defekti u razvoju funkcije T-reg. stanica, osobito deficijencija FOXP3 je povezana sa povećanom incidencijom alergije na hranu (6). Za dijagnozu je važno učiniti kožni ubodni test (u <1% je negativan) i specifična IgE antitijela.

Non-IgE-posredovana alergija na hranu

U non-IgE-posredovanom alergijskom poremećaju, nakon uzimanja određene hrane mnoge upalne stanice i njihovi medijatori sudjeluju u imunopatogenezi. Dolazi do aktivacije limfocita, pritecanja eozinofila i mastocita. Dok se u IgE-posredovanoj alergiji na hranu, reakcija razvija brzo, zahvaća kožu i može voditi prema anafilaksiji, u non-IgE-posredovanom poremećaju može nastajati satima i danima kod kuće nakon konzumacije alergena, a najčešće se manifestira na gastrointestinalnom traktu. Neke gastrointestinalne bolesti kao eozinofilni ezofagitis i gastroenteritis uključuju i IgE i non-IgE posredovani mehanizam (6).

Klasifikacija non-IgE-posredovane alergije na hranu

U različitim tipovima poremećaja non-IgE-posredovane alergije na hranu, klinička slika se često preklapa. Razlikujemo ih na temelju određenih kliničkih karakteristika, težine bolesti, dobi kada se javljaju tegobe, kao i tijeku bolesti. Non-IgE-posredovana alergija na hranu karakterizirana je subakutnim i/ili kroničnim gastrointestinalnim simptomima koji uključuju:

- proktokolitis induciran proteinima hrane (FPIAP, food protein-induced allergic proctocolitis);
- enteropatija inducirana proteinima hrane (FPE, food protein-induced enteropathy);

Tablica 1.

Znakovi i simptomi moguće alergije na hranu (prema NICE kliničkoj smjernici)

IgE-posredovan mehanizam	Non-IgE-posredovan mehanizam
Koža	
- pruritus	
- eritem	- pruritus
- akutna urtikarija (lokalizirana ili generalizirana)	- eritem
- akutni angioedem (najčešće na usnama i licu i oko očiju)	- atopijski ekcem
Gastrointestinalni sustav	
	- gastroezofagealna refluksna bolest
	- vodenaste ili česte stolice
	- krv i/ili sluz u stolici
- angioedem usana, jezika i nepca	- bolovi u trbuhu
- oralni pruritus	- dojenački grčevi (kolike)
- mučnina	- odbijanje ili odbojnost hrane
- bolovi u trbuhu, tipa kolika	- opstipacija (zatvor)
- povraćanje	- perianalna crvenila
- proljev	- bljedilo i umor
	- slabo napredovanje uz jedan ili više gastrointestinalnih simptoma navedenih iznad (sa ili bez atopijskog ekcema)
Dišni sustav (obično u kombinaciji s jednim ili više gore navedenih simptoma i znakova)	
	- simptomi gornjeg respiracijskog trakta (nazalna svrbež, rinoreja ili kongestija, sa ili bez konjunktivitisa)
	- simptomi donjeg respiracijskog trakta (kašalj, piskanje ili kratak dah)
Drugi simptomi	
	- znakovi ili simptomi anafilaksije, ili drugih sistemskih alergijskih reakcija

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu.

Preuzeto iz: Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT; Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations, Br J Gen Pract. 2016; 66 (649): 609-11.

- sindrom enterokolitisa induciran proteinom hrane (FPIES, food protein-induced enterocolitis syndrome).

Celijakija, sideropenična anemija uslijed alergije na kravlje mlijeko su također svrstani u ne-IgE-posredovan mehanizam alergije na hranu (7).

Alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (engl. protein-induced proctocolitis, FPIAP)

Alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane se još naziva:

- alergijski eozinofilni proktokolitis (allergic eosinophilic proctocolitis);

- proktokolitis izazvan proteinima (dietary protein-induced proctocolitis);
- alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (food protein-induced allergic proctocolitis);
- proktokolitis induciran majčnim mlijekom (breast-milk-induced proctocolitis);
- eozinofilni proktitis (eosinophilic proctitis);
- benigni proktitis zbog prehranbenih proteina (benign dietary protein proctitis).

Alergijski proktokolitis predstavlja umjereni spektar non-IgE-posredovane preosjetljivosti na hranu. To je alergijski upalni proces u rektosigmoidnom dijelu kolona, manifestira se mrljama i/ili tračcima krvi te sluzi u stolici. Rektalno krvarenje nije obilno, javlja se u prvih nekoliko tjedana-mjeseci (do 6 mjeseci) u zdrave dojenčadi hranjene majčnim mlijekom (publicirani radovi objavljuju 60%) ili formulom (mlijeko, soja) (9-11). Uz rektalno krvarenje, pridruženi simptomi su: neutježno plakanje, periodično povraćanje, pojačana flatulencija, bol pri defekaciji i abdominalna bol. 25% djece s alergijskim proktokolitisom te 40% do 70% djece sa sindromom enterokolitisa induciranog proteinima hrane imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za atopiju (12).

Također je uočeno da se alergijski proktokolitis može razviti i u djece 2-14 godina (13). Iako nedostaju studije o prevalenciji alergijskog proktokolitisa induciranog proteinima hrane, smatra se da je on najčešći gastrointestinalni poremećaj koji je induciran proteinima hrane, a koji nije posredovan IgE-mehanizmom. Procijenjena prevalencija alergijskog proktokolitisa u dojenčadi i male djece s izoliranim rektalnim krvarenjem ima široki raspon te iznosi od 0,16% do 64% (14).

Premda je egzaktan patološki mehanizam alergijskog proktokolitisa nejasan, vjeruje se da nastaje majčnim uzimanjem alergena iz hrane (najčešće proteina kravljeg mlijeka, ali mogu biti alergeni jaja, pšenice, lješnjaka, oraha, kikirikija itd.), koji se potom izlučuju putem majčinog mlijeka te mogu biti imunološki prepoznati. Smatra se da je alergijski proktokolitis antigen-inducirani kolitis, a biopsija pokazuje karakterističnu upalu u kojoj dominiraju eozinofili (15).

Simptomi alergijskog proktokolitisa se najčešće povlače 48-72 sata nakon izbacivanja suspektog antigena iz hrane (16). Većina dojene djece dobro odgovori na majčinu eliminaciju proteina kravljeg mlijeka. Međutim, neki zahtijevaju još dodatnu eliminaciju soje, ili pak uvođenje ekstenzivno hidrolizirane formule, ukoliko nema dobrog kliničkog odgovora unutar 2 tjedna. U tvrdokornim slučajevima potrebno je u prehranu uvesti formulu na bazi aminokiselina. Dijagnoza se uglavnom temelji na tipičnoj kliničkoj slici i nestanku simptoma od 1 do 10 dana nakon što se eliminirala hrana koja je bila okidač (triger). Ukoliko se dijete isključivo hrani majčnim mlijekom, provodi se izbjegavanje suspektne hrane majčinom djetom (majčnim mlijekom se izlučuju β -laktoglobulini i drugi alergeni koji mogu senzibilizirati dijete). Ove mjere su obično dovoljne za povlačenje simptoma, iako je u manjeg broja djece potrebno u prehranu uvesti ekstenzivno hidroliziranu formulu, ili formulu na bazi aminokiselina (17). Nedavna istraživanja pokazuju da i ekstenzivno hidrolizirana formula u 10% pacijenata može biti uzrok alergijskog proktokolitisa (13). Zapaženo je da rektalno krvarenje u oko 20% dojene djece spontano nestaje i bez primijenjene dijete (16). Većina djece razvije toleranciju na kravlje mlijeko do 12 mjeseci. U djece s prolongiranim simptomima potrebno je pratiti hemoglobin i razinu željeza u krvi.

Nedavno je uočeno da probiotik *Lactobacillus rhamnosus* GG upotrijebljen kao monoterapija, ili kao adjuvantna terapija hidroliziranoj formuli, može ubrzati povlačenje simptoma (18, 19). Za sada se ova terapija ne preporuča kao rutinska, jer su podaci o njoj skromni te se očekuju buduća opsežnija istraživanja. Ponovno uvođenje suspektne hrane (nakon 4 do 8 tjedana eliminacije), provodi se u kućnim uvjetima, a zapaženi simptomi bilježe u dnevnik. Endoskopija sa biopsijom se rijetko izvodi kao potvrda histološke dijagnoze, iako može biti korisna za isključenje ostalih uzroka krvarenja u slučaju pogoršanja stanja djeteta. U velikoj većini alergijski proktokolitis ima dobru prognozu i tolerancija na hranu postiže se prije prve godine života, ali može biti i duža u djece sa višestrukom alergijom na hranu.

Enteropatija inducirana proteinima hrane (engl. food protein-induced enteropathy, FPE)

Non IgE-posredovana enteropatija je karakterizirana kroničnom malapsorpcijom zbog oštećenja sitnih crijevnih resica (villi intestinales) čiji je najčešći uzrok kravlje mlijeko ili soja, ali mogu biti jaje i brašno. Prevalencija nije poznata, a čini se da je u padu, ili pak nestaje tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Ovaj poremećaj većinom se javlja u djece između 2. i 9. mjeseca života koja su hranjena formulom. Dijagnoza se temelji na karakterističnoj kliničkoj slici koju čini uporan proljev, perianalne ekzorijacije, povraćanje, abdominalna bol i slabije napredovanje. Edem i ascites mogu se javiti u teškim slučajevima zbog gubitka proteina. Sekundarna malapsorpcija laktoze i gubitak mikronutrijenata (željezo, folati, vitamini topivi u mastima) popratne su pojave. Dijagnoza može biti neprepoznata, jer se pogrešno misli na intoleranciju laktoze. Djelomično poboljšanje nastaje zbog dijete bez laktoze (formula bez laktoze utječe na smanjenje osmotskog

proljeva). Međutim, kontinuirano izlaganje proteinima kravljeg mlijeka i dalje oštećuje sluznicu crijeva. Za potvrdu dijagnoze indicirana je endoskopija sa biopsijom (gdje se vidi značajno oštećenje crijevnih resica). Potrebno je eliminirati suspektnu hranu, ali nakon 4-8 tjedana slijedi ponovno uvođenje hrane u kućnim uvjetima kako bi se potvrdilo ponavljanje simptoma (20, 21). Enteropatija inducirana proteinima hrane je prolazni poremećaj i povlači se za oko 1-3 godine.

Sindrom enterokolitisa induciran proteinima hrane (engl. food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)

U posljednjem desetljeću povećan je interes za FPIES zbog njegove potencijalno teške reakcije. Prema učestalo objavljivanim studijama vidljivo je veliko zanimanje za non-IgE-posredovanu alergiju na hranu (22-24). FPIES se obično javlja prije 6. mjeseca života te se povlači do 3. godine. Djeca imaju gastrointestinalne simptome koji uključuju recidivirajuće povraćanje (100%), letargiju (77%), proljev (25%), bljedilo (14%) (24).

U 51% djece simptomi su razvijeni već nakon prve ekspozicije sa alergenom hrane. Na jedan triger iz hrane reagira 65% djece, 20% ih reagira na dva trigera, a 12% na tri i više trigera iz hrane. U 64% djece koja reagiraju na više alergena, uključujući i kravlje mlijeko, kasnije se razvije FPIES na solidnu hranu (24). Premda se FPIES smatrao rijetkim poremećajem, prospektivne studije (u trajanju preko dvije godine) izvješćuju o kumulativnoj incidenciji FPIES na proteine kravljeg mlijeka, koja iznosi 3 na 1000 novorođenčadi. Nedavna studija provedena u Australiji izvještava o nižoj incidenciji 15,4/100.000/godinu, što je vjerojatno podcijenjeno s obzirom na metodologiju (bazirano je na izvješću volontera) (24). Incidencija non-IgE alergije na kravlje mlijeko iznosi 0,6%, a non-IgE FPIES 0,27%. Za vjerodostojnost preva-

lencije FPIES potrebni su točni epidemiološki podaci iz različitih zemalja. Epidemiološke studije su izvijestile o najčešćim triggerima za FPIES. To su: proteini kravljeg mlijeka, soja, riža, zob, ječam, piletina, puretina, jaje, pšenica, lješnjaci, orasi, grašak (zapadna Europa i SAD), riba (Španjolska, Italija), dok je u Australiji najčešća provocirajuća hrana riža (23).

Patofiziologija FPIES

Znanje o patofiziologiji FPIES je nedovoljno. S obzirom na patofiziološke procese, FPIES se klasificira kao non-IgE posredovana alergija na hranu, gdje se važnost pripisuje T-stanicama, premda novije studije preispituju njihovu ulogu (25). Tome u prilog idu objavljeni podaci o sličnom CD4+ T-stanično-proliferativnom odgovoru nakon stimulacije kazeinom u pacijenata s FPIES, u pacijenata s IgE-posredovanom alergijom na kravlje mlijeko, i onima koji toleriraju kravlje mlijeko. Nadalje, noviji radovi objavljuju rezultate istraživanja o značajnosti T-regulacijskih stanica CD4+CD25+ kojima se pripisuje odgovornost za toleranciju u FPIES. Njihovo supresivno djelovanje ostvaruje se putem stanično-staničnog kontakta i proizvodnje TGF- β (transforming growth factor-beta) i IL-10 (interleukin 10) (26).

Razina TGF- β (koji je protektivni citokin za epitel) je snižena, jer je oštećena njegova proizvodnja. Nedavno objavljeni podaci ukazuju i na veliku ulogu prirodene imunosti u patofiziologiji FPIES, gdje su uključeni neutrofilni, monociti, eozinofili. Uloga mastocita je još nejasna te njihovu potencijalnu ulogu trebaju razjasniti slijedeće studije. Povišena razina proupalnih citokina INF- γ , TNF- α u crijevnoj sluznici povezana je sa njezinim oštećenjem, a time i povećanom permeabilnosti. Suprimirana je razina IgE, IgA, IgG4 antitijela. U djece s FPIES, mehanizam sistemne upale je potpomognut sa značajno povišenom razinom

C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na djecu s FPIAP. Povišen CRP upućuje na lošu prognozu.

Patofiziološka zbivanja pokušavaju se objasniti i povezati sa izvrsnim efektom liječenja akutnog FPIES primjenom ondansetrona, 5 hydroxytryptamina, antagonista receptora serotonina 5-HT₃. On djeluje u centralnom nervnom sistemu i periferno u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta na aferentnim vlaknima vagusa. Budući reducira perifernu i centralnu aktivnost vagusa, to ukazuje na potencijalni utjecaj neuroendokrinog mehanizma. Ove spoznaje sugeriraju moguću ulogu serotonina u patofiziologiji akutnog FPIES i postavljaju pitanja o predloženom T-stanično-posredovanom mehanizmu (27, 28). Premda su učinjeni veliki napredci, potrebne su nove studije za bolje razumijevanje patofiziologije FPIES.

U 2017. godini publicirane su prve internacionalne smjernice temeljene na dokazima (evidence-based guideline) s ciljem poboljšanja dijagnoze i terapije (što je inače u praksi veoma teško) (29). Kao prvi korak, definiran je klinički fenotip FPIES. Tako, različiti klinički oblici s različitim stupnjevima težine stanja, mogu se razlikovati, i uglavnom odrediti: a) sa učestalošću i dozom hrane koja je bila okidač (trigger), b) fenotipom, c) godinama pacijenta (30). FPIES može biti akutni i kronični.

Akutni FPIES

Najčešći oblik akutnog FPIES je karakteriziran ponavljajućim protrahiranim povraćanjem 1 do 4 sata nakon uzimanja hrane, uz letargiju i bljedilo, a slijedi vodeni proljev unutar 24 sata. Teški oblici dovode do dehidracije, hemodinamske nestabilnosti (do 20% pacijenata), zahtijevaju intravensku rehidraciju i hospitalizaciju. U akutnom obliku bolesti djeteta izgleda septično, klinički upućuje na infekciju ili na potrebu hitne kirurške intervencije. Međutim, simptomi se povlače brzo i potpuno

nakon pareteralne rehidracije i korekcije acidobaznog i elektrolitskog statusa, što nije karakteristično za stanja na koje se prvobitno sumnjalo. Ipak, dva su ključna znaka za akutni FPIES: povraćanje i letargija i oni trebaju biti ozbiljno upozorenje za brzu intervenciju (31). U akutnom teškom obliku može nastati methemoglobinemija jer je zbog prekomjernog izlučivanja intestinalanih nitrata reducirana aktivnost katalaze. Trombocitoza je nazočna u 24-63% pacijenta s FPIES (trombociti se otpuštaju

iz slezene zbog prekomjernog izlučivanja epinefrina). C-reaktivni protein je nepouzdan (različiti rezultati u studijama). Značajna je leukocitoza s neutrofilijom (maksimalna vrijednost nakon 6 sati), a nazočna je metabolička acidoza. Nalazi endoskopije i/ili intestinalne biopsije su različiti i nespecifični. Uključuju difuznu upalu koja sadrži limfocite, eozinofile, plazmocite i mastocite sa ili bez oštećenja i/ili hemoragije crijevne sluznice koja je mjestimično ulcerozna, a prisutan je edem i atrofija.

Tablica 2.

Akutni i kronični FPIES

Akutni FPIES	
1 veliki kriterij +	≥ 3 mala kriterija > od jedne epizode na istu hranu Ponavljajuće povraćanje na različitu hranu Letargija Bljedilo Posjet hitnoj pedijatrijskoj ambulanti Potreba za parenteralnom nadoknadom tekućine Hipotenzija Hipotermija
Povraćanje unutar 1 do 4 sata nakon ingestije pretpostavljene hrane i odsutnost IgE posredovanih alergijskih simptoma	
Kronični FPIES	
Blaži oblik : naizmjenično povraćanje i/ili proljev s nemogućnošću napredovanja, bez dehidracije	Rezolucija simptoma unutar nekoliko dana nakon eliminacije pretpostavljene hrane, s pojavom akutnih simptoma nakon ponovnog uvođenja je najvažniji kriterij. Oralni provokacijski test je potreban za potvrdu dijagnoze.
Teški oblik : naizmjenično povraćanje i proljev (moguće i s krvlju), koje vodi do potencijalne dehidracije, kada se pretpostavljena hrana konzumira redovno	
Pozitivni kriteriji za oralni provokacijski test	
1 veliki kriterij +	≥ 2 mala kriterija Letargija Bljedilo Proljev nakon 5-10 sati Hipotenzija Hipotermija Porast vrijednosti neutrofila više od 1500 iznad polazišnih vrijednosti
Povraćanje unutar 1 do 4 sata nakon uzimanja pretpostavljene hrane i odsutnost IgE posredovanih alergijskih simptoma	

Preuzeto iz: Biermé P, Nowak-Wegrzyn A, Caubet JC; Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies, *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (6): 697-703.

Kronični FPIES

Kronični FPIES je nedovoljno opisan, a obično počinje u ranom djetinjstvu najčešće 1 do 4 tjedna nakon dodavanja kravljeg mlijeka u prehranu. Kliničkom slikom dominira intermitentno povraćanje, kronični vodeni proljev, iritabilnost i malapsorpcija te slabo napredovanje. Nakon perioda izbjegavanja alergena hrane, svi simptomi se brzo povlače, ali, ponovna ekspozicija vodi prema kliničkoj slici žestokog akutnog FPIES (33). Teški simptomi koji uključuju eksplozivno povraćanje (u 100% pacijenata), letargiju (85%), bljedilo (67%), cijanozu, hipotermiju i proljev (54%) javljaju se 2 do 10 sati nakon uzimanja hrane, a u nekih pacijenata može se javiti već od 1 do 3 sata nakon uzimanja hrane (32).

KRITERIJI ZA KLINIČKU DIJAGNOSTIKU AKUTNOG FPIES (smjernice 2017. g.)

Majori kriteriji:

- Povraćanje 1-4 sata nakon konzumiranja suspektne hrane.
- Nedostajanje klasične IgE- manifestacije na koži ili respiracijskom sustavu.

Minor kriteriji:

- Dvije (ili više) epizode ponavljajućeg povraćanja nakon konzumiranja iste suspektne hrane.
- Ponavljane epizode povraćanja 1-4 sata nakon konzumiranja različite hrane.
- Ekstremna letargija koja upućuje na reakciju nakon konzumiranja suspektne hrane.
- Upadljivo bljedilo sa sumnjom na reakciju nakon konzumiranja suspektne hrane.

Za dijagnozu je potrebno imati 1 majori kriterij i najmanje 3 minor kriterija

Dijagnoza FPIES temelji se na kli-

ničkim kriterijima, posebno anamnezi, uključujući karakteristične znakove i simptome koji se povlače nakon isključenja suspektne hrane. Ukoliko anamneza nije jasna, tada za potvrdu dijagnoze može koristiti oralna provokacija hranom (engl. oral food challenge, OFC). Često se povraćanje zamijeni sa virusnom infekcijom. Kada je FPIES suspektan, ne preporuča se radiološka dijagnostika, endoskopija i test stolice, a također na početku bolesti se ne preporuča kožni ubodni test i razina specifičnih IgE antitijela u krvi (32). Kožni ubodni test je negativan u 90% oboljele djece, a specifična IgE antitijela na provocirajuću hranu najčešće se nalaze na početku bolesti, kasnije su nedetektabilna. Međutim, u 30 % FPIES, specifična IgE antitijela se nalaze naknadno (atipični FPIES), a povezana su sa povećanim rizikom kasnijeg razvoja IgE-posredovane alergije na hranu i protrahiranim tijekom bolesti. Oralna provokacija hranom (oral food challenge, OFC) smatra se "zlatnim standardom" za potvrdu dijagnoze, ali u posljednje vrijeme više ju se ne smatra obvezujućom. Nasuprot, za dijagnozu kroničnog FPIES, (koji je često nedovoljno prepoznat), neophodno je učiniti oralnu provokaciju hranom. Tijekom oralne provokacije hranom pacijent dobiva u jednakim obrocima 0,06-0,3 g proteina hrane/kg tjelesne težine u tri jednake doze tijekom 30 minuta. Prije izvođenja oralnog provokacijskog testa hranom (prema adaptiranom protokolu) potrebno je učiniti kožni ubodni test i/ili specifična IgE-antitijela, posebno u djece s alergijskom podlogom. Česta je povezanost FPIES sa IgE- posredovanom reakcijom na hranu, atopijskim ekcemom.

Terapija FPIES

Blagi FPIES: (1 ili 2 epizode povraćanje, nema letargije):

- Dovoljna je oralna rehidracija s majčinih mlijekom.

Tablica 3.

Usporedba sindroma enterokolitisa induciranog proteinima hrane, alergijskog proktokolitisa, enteropatije inducirane proteinom hrane

	FPIES	FPIAP	FPE
Dob na početku bolesti	Od 1 dana do 1 godine. Mogu biti stariji u slučaju krute hrane	Od nekoliko dana do 6 mjeseci, obično 1-4 tjedna; kasniji početak kod starije djece prijavljen je kod alergije na KM, jaje, i pšenicu	Ovisno o dobi izlaganja antigenu; KM i soja do 2 godine
Proteini hrane odgovorni za alergije			
Rjede	KM, soja, riža, zob, jaje	KM, soja	KM, soja
Češće	Proteini različitih vrsta hrane je bilo opisano	Pšenica, jaje	Pšenica, jaje
Reakcija na više od 2 vrste hrane	Do 35%; u SAD-u do 40% reagira na KM i soju	Do 20% može reagirati na KM i soju ili više vrsta hrane	Rijetko
Prijelaz na IgE posredovanu alergiju	Do 35%, osobito u bolesnika s KM-induciranim FPIES-om	Nisu registrirani u dojenčadi; kod starije djece do 19% ima detektibilni specifični IgE na KM	Nema registriranih
Hranjenje u vrijeme nastanka	Formula ili majčino mlijeko kod FPIES-a induciranog krutom hranom	Majčino mlijeko ili KM ili sojina formula	KM ili sojina formula
Atopija	Promjenjiva	Promjenjiva	Promjenjiva
U obitelji	40% do 70%	Do 25%	Nepoznato
U osobnoj A.	Do 30%	Do 20%	22%
Simptomi			
Povraćanje	Ponavljajuće, upadljivo	Odsutno	Povremeno
Proljevanje	Teški u pacijenata s kroničnim FPIES	Blagi	Umjereni
Krvave stolice	Teški u pacijenata s kroničnim FPIES	Upadljivo	Rijetko
Edemi	Teški u pacijenata s kroničnim FPIES	Blagi, nisu česti	Umjereni
Šok	15%	Odsutno	Odsutno
Nemogućnost napredovanja	Umjereni do teški u pacijenata s kroničnim FPIES	Odsutno	Umjereni
Hipotermija	Prisutna (< 25%)	Odsutna	Odsutna
Laboratorij			
Anemija	Umjereni	Blaga, nije česta	Umjereni
Hipoalbuminemija	Akutna	Blaga, nije česta	Umjereni
Methemoglobinemija	Može biti prisutna	Odsutna	Odsutna
Acidoza	Može biti prisutna	Odsutna	Odsutna
Malapsorpcija	Odsutna	Odsutna	Prisutna
Leukocitoza s neutrofilijom	Upadljiva	Odsutna	Odsutna

Tablica 3. - Nastavak

Trombocitoza	Umjerena	Blaga	Odsutna
Evaluacija alergije			
Kožni prick test	Može biti pozitivan u 4% do 30%	Negativan	Negativan
sIgE na hranu	Može biti pozitivan u 4% do 30%	Negativan	Negativan
Ukupni IgE	Uredan ili povišen	Uredan ili povišen	Uredan
Nalaz biopsije u dojenčadi s kroničnim simptomima			
Atrofija vilusa	Nejednako, Promjenjivo	Odsutno	Promjenjivo
Kolitis	Upadljivo, rektalne ulceracije	Fokalno	Odsutno
Erozije mukoze	Povremeno prisutne	Povremeno prisutne linearne	Odsutne
Hiperplazija limfnih čvorova	Odsutna	Uobičajena	Dvanaesterac i debelo crijevo
Eozinofili	Značajni	Povišeni >60 eo na 10 velikih polja u lamini propriji, vrlo suspektno na FPIAP	Nekoliko, povećani IEL brojevi
Oralni provokacijski test pod nadzorom	Povraćanje, letargija, bljedilo unutar 1-3 sata, proljev unutar 5-8 sati	Obično nije potreban, makroskopsko ili okultno krvarenje u stolici unutar 12 sati do nekoliko dana nakon testa	Obično nije potreban, Povraćanje i/ili proljev unutar 40-72 sata
Liječenje	Eliminacija hrane, simptomi se povlače unutar nekoliko sati kod akutnog FPIES, a unutar 3-10 dana kod kroničnog FPIES, 80% odgovara na hidrolizate, formula soje može biti uvedena po nadzorom. Ponovno uvođenje hrane može se pokušati za 12-24 mjeseca.	Eliminacija provocirajuće hrane iz majčine prehrane ili hipoalergena formula, oko 10% treba elementarnu formulu. Ponovni pokušaj uvođenja hrane se može probati nakon 12 mjeseci.	Eliminacija hrane, simptomi se povlače unutar 1-3 tjedna, Ponovni pokušaj uvođenja hrane i biopsija se može probati za 1-2 godine.
Prognoza	Varira u različitim populacijama. Alergija na KM prolazi za 3-5 godina, alergija za rižu nestaje do 5 godina (50%).	Većina prolazi do dobi od 12 mjeseci	Većina prođe unutar 24-36 mjeseci
Ponovno uvođenje	Oralni provokacijski test pod nadzorom u kontroliranim uvjetima	U kućnim uvjetima, postupno	U kućnim uvjetima, postupno
Patofiziologija			
T-stanični odgovor	Neuverljiv, Th2 skretanje	Nepoznato	Povećanje intestinalnih intraepitelnih supresorskih/citotoksičnih CD8+ T stanica
B-stanični odgovor	Odsutnost IgE, IgG 4, IgA odgovora	Nepoznato	Odsutan
Citokinska neravnoteža	Smanjene razine TGF- β , povišene TNF- α i IFN- γ	Nepoznato	Povećana razina IFN- γ i IL-4 u uzorcima biopsije jejunuma

Preuzeto iz: Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S, Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy, J Allergy Clin Immunol 2015; 135 (5): 1114-24.

Umjereni FPIES: (3 ili više epizoda povraćanja i blaga letargija):

- Zahtijeva medicinsku pažnju i savjetovanje s Jedinicom intenzivne njege.
- Ukoliko je dijete starije od 6 mjeseci, daje se intramuskularno ondansetron (0,15 mg/kg, maksimalna doza 16 mg).
- I.v. infuzija (bolus, 0,9% NaCl, 20 mg/kg).
- Potrebno monitorirati vitalne funkcije.
- Ukoliko tolerira oralno uzimanje tekućine, može se otpustiti kući.

Teški FPIES: (3 ili više epizoda povraćanja, teška letargija, hipotonija, ili bljedilo, ili cijanoza):

- Potrebna intenzivna njega.
- Iv. Ondansetron (0,15 mg/kg, maksimalna doza 16 mg).
- Iv. metilprednisolon (1 mg/kg, maksimalna doza 60-80 mg).
- Monitoriranje funkcije vitalnih organa.
- Korekcija elektrolita.
- Intenzivna njega se nastavlja u slučaju perzistentne ili teške hipotenzije, šoka, ekstremne letargije, ili sekundarnog respiracijskog distresa.

Potrebno je strogo isključivanje okidača (trigera) iz hrane. Kod alergije na kravlje mlijeko zbog križne reakcije kravljeg sa ovčjim mlijekom, preporuča se isključiti iz prehrane sva mlijeka. Mnoga djeca ne reagiraju na trigere hrane iz majčinog mlijeka (reagira samo 5% djece), stoga se u tim slučajevima ne preporuča majčina djeta. Ukoliko dijete nije hranjeno majčinim mlijekom, preporuča se hraniti ga ekstenzivnom hidroliziranom formulom, a u 10-20% djece potrebna je formula na bazi aminokiselina (34).

Djeca s FPIES trebaju biti hranjena majčinim mlijekom 6-12 mjeseci, osim ako proteini hrane iz majčine prehrane doprinose akutnim i kroničnim simptomima. Glavnina FPIES pacijenata (65-80%) reagira na jednu vrstu hrane, a 10% djece reagira na više vrsta hrane. 40% djece ima kombiniranu reakciju na kravlje mlijeko i soju (35). Jedna trećina djece s FPIES zbog kravljeg mlijeka i/ili soje, reagirati će kasnije i na solidnu hranu. Pacijenti koji imaju FPIES na solidnu hranu, imaju visok rizik za razvoj FPIES na više vrsta solidne hrane (posebno kombinacija riža/zob koja je učestala u SAD i Australiji). Preporuča se preventivno ne uvoditi kravlje mlijeko i/ili soju prije 6 mjeseci života, a također i ne uvoditi solidnu hranu. Nakon 6 mjeseci života treba se dodavati komplementarna hrana (početi sa voćem, povrćem) (36). U djece s teškom inicijalnom reakcijom prije uvođenja nove hrane treba primijeniti oralni provokacijski test hranom. Pacijenti s FPIES zbog kravljeg mlijeka i/ili soje, ranije će razviti toleranciju u odnosu na djecu s FPIES zbog solidne hrane. Simptomi se povlače prosječno oko 1. do 2. godine života, ali opsežne studije izvještavaju da mogu trajati puno dulje (37). FPIES se razlikuje od proktokolitisa i IgE-posredovane alergije u djece koja se isključivo hrane majčinim mlijekom, jer tijekom njihovog liječenja majka ne mora biti na dijeti i izbjegavati alergene (38).

Zaključak

Porast alergija na hranu, vjerojatno je vezan s čimbenicima modernog stila života. Istraživanja trebaju rasvijetliti zašto neka djeca razvijaju IgE-posredovanu alergiju na hranu, a neka non-IgE-posredovanu alergiju na hranu te razjasniti mehanizme oštećenja oralne imune tolerancije u prvoj godini života.

Non-IgE alergija s gastrointestinalnim simptomima, dijagnosticiranim u dojenčadi predstavljaju prolazno stanje s

dobrim ishodom. U ranoj školskoj dobi gotovo sva djeca imaju dobru kvalitetu života i redovitu prehranu. Premda non-IgE-posredovana alergija na hranu obuhvaća širok raspon poremećaja, FPIES je najteži. Nedavno su publicirane prve internacionalne smjernice koje se temelje na dokazima, a daju preporuke za dijagnozu i liječenje koje je često veoma teško. U budućnosti su potrebne opsežne multicentrične studije u svrhu poboljšanja dijagnoze i liječenja. Nadalje, potrebno je bolje razumijevanje patofiziologije radi razvoja novih biomarkera koji će eventualno voditi razvoju novih dijagnostičkih testova i terapijskih modaliteta.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 992-1007.
2. Greenhawt M, Bird JA, Nowak-Węgrzyn AH. Trends in provider management of patients with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1319-24.
3. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 343-9.
4. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1599-606.
5. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 43-52.
6. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7 (3): 264-8.
7. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29 (6): 697-703.
8. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 765-9.
9. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36 (3): 172-84.
10. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 54-62.
11. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S et al. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: single centre experience. *Allergol Immunopathol* 2017; 45: 212-9.
12. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H, Lori Connors. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Practical guide for allergy and immunology in Canada* 2018. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2018; 14 (2): 56.
13. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-aldana H et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 16-22.
14. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 765-9.
15. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 58-60.

16. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergiceosinophilic gastroenteritis with proitin-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (4): 360-7.
17. Nowak-Wegrzyn A, Czerkies LA, Collins B et al. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino acid-based formula. *Clin Pediatr (Phila)* 2015; 54: 264-72.
18. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010; 156: 397-401.
19. Martin VJ, Shreffler WG, Yuan Q. Presumed allergic proctocolitis resolves with probiotic monotherapy: a report of 4 cases. *Am J Case Rep* 2016; 17: 621.
20. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-6.
21. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-18.
22. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 6-17.
23. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: a population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (5): 1323-30.
24. Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy *Pediatr Allergy and Immunol* 2013; 24: 212-21.
25. 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: 87-94.
26. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory t cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004; 199: 1679.
27. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (5): 1108-13.
28. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1219-20.
29. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME 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.
30. 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: 382-9.
31. Savina A, Summit S. Non IgE-mediated food allergies. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2010; 24 (2): 99-106.
32. Giubas GV, Tsaouri S, Makris M, Priftis KN. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (7): 622-9.
33. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
34. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D 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 J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1111-26.
35. 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: 40-5.
36. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 29-36.
37. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 486-8.
38. 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: 647-53.

Summary

NON-IgE-MEDIATED GASTROINTESTINAL FOOD ALLERGY

Neda Aberle

Non-IgE-mediated reactions are poorly defined both clinically and biologically, and that are believed to be generally T-cell-mediated. More common non-IgE-mediated food hypersensitivity syndromes are food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), allergic proctocolitis (AP), food protein-induced enteropathy (FPE) and celiac disease. FPIES, AP and FPE typically present in infancy and are most commonly triggered by cow's milk protein or soy. They are typically delayed in onset, occurring 4 to 28 h after ingestion of the offending food(s). The usual presenting features are profuse emesis and dehydration in FPIES; blood-streaked and mucousy stools in AP; and protracted diarrhea with malabsorption in FPE. Since there are no confirmatory noninvasive diagnostic tests for most of these disorders, the diagnosis is based on a convincing history and resolution of symptoms with food avoidance. The mainstay of management for FPIES, AP and FPE is avoidance of the suspected inciting food, with periodic oral food challenges to assess for resolution, which generally occurs in the first few years of life.

Descriptors: FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME, ALLERGIC PROCTOCOLITIS, FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROPATHY, FOOD ALLERGY, NON-IgE-MEDIATED FOOD ALLERGY