

FOOD PROTEIN INDUKÁLTA ENTEROCOLITIS SZINDRÓMA (FPIES)

(edukációs anyag orvostanhallgatók számára)

Szerző: Dr. Kadenczki Orsolya

általános csecsemő-és gyermekgyógyász, gyermek-gasztroenterológus

Rövidítések

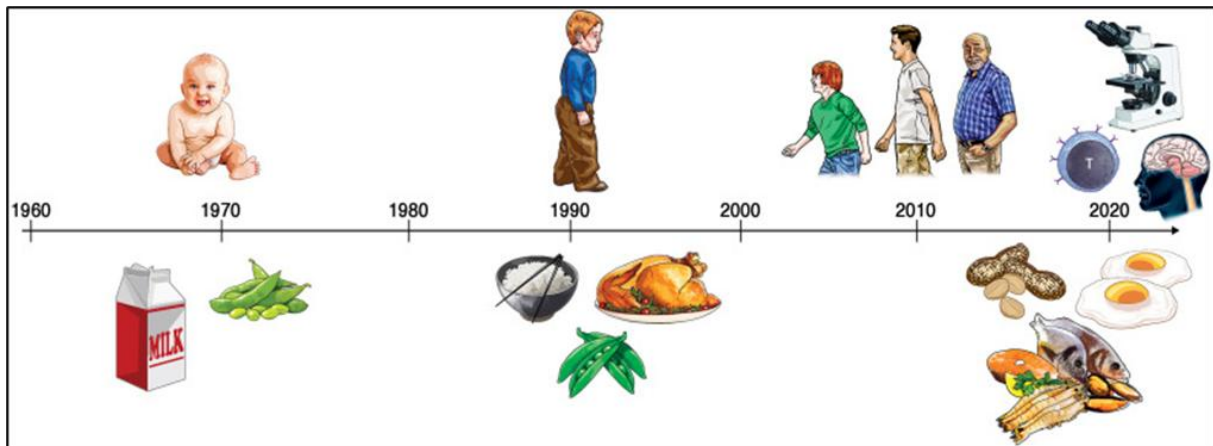
CAH	congenitalis adrenalis hyperplasia
EE	eosinophil esophagitis
EGID	eosinophil sejtes gasztrointesztinális betegség
eHF	extenzíven hidrolizált tápszer
FF	finger food
FPE	food protein indukálta enteropathia
FPIAP	food protein indukálta allergiás proctocolitis
FPIES	food protein indukálta enterocolitis szindróma
GIT	gasztrointesztinális traktus
GORB	gastro-oesophagealis reflux betegség
NEC	nekrotizáló enterocolitis
OFC	étel terhelés
TA	táplálék allergia
TT	tehéntej
VEO-IBD	very-early onset gyulladásoos bélbetegség

Általános megfontolások

Az étel fehérje által kiváltott enterocolitis szindróma egy újkeletű betegség, csupán 1970 óta ismerjük. Az első nemzetközi konszenzus guideline diagnózisával, kivizsgálásával és ellátásával kapcsolatban 2017-ben jelent meg. A betegség nemcsak gyermeket érint, kialakulhat idősebb életkorban is. Patofiziológiája egyelőre ismeretlen, intesztinális anafilaxiás reakciónak tartják, melyre sejtmediált citokin felszabadulás jellemző, melynek következtében a bélnyálkahártya permeábilissá válik. Emiatt emésztőszervi tünetek jellemzik, illetve súlyos esetben hemodinamikai instabilitás. Kialakulásában

jelenleg szerepet tulajdonítanak a megváltozott bélflórának is. Jó prognózisú betegség, azaz várható, hogy a gyermek kinövi, de súlyos, akár életveszélyes tünetekkel is járhat. Mivel ritka (prevalenciája a 18 évnél fiatalabbak között 0.015-0.7%), újkeletű betegség, sokszor nem gondolnak rá és késik a diagnózis felállítása, az allergénmentes étrend bevezetése vagy esetleg elmarad a diagnózis felállítása.

Az ábra jól szemlélteti az elmúlt 35 évben bekövetkezett változást a FPIES megjelenésében: elsőként csecsemőkben írták le, leggyakrabban tejfehérje váltotta ki a tüneteket, jelenleg számos trigger étel ismert és akár felnőtt korban is jelen lehet.



Táplálékok által kiváltott gastrointesztinális hiperszenzitivitás

IgE-mediált	Kevert (IgE és nem IgE)	Nem IgE-mediált
Azonnali GIT hiperszenzitivitás	Allergiás eosinophil esophagitis	Táplálékfehérje okozta enterocolitis (FPIES)
Orális allergia szindróma	Allergiás eosinophil gastritis	Táplálékfehérje okozta enteropathia (FPE)
	Allergiás eosinophil gastroenterocolitis	Táplálékfehérje okozta proctocolitis (FPIAP)

A FPIES fenotípusai

- Akut:
 - enyhe: 1-2 hányásos epizód +/- letargia
 - súlyos: > 3 hányás, letargia, hipotónia, hamuszürke/cianotikus megjelenés
- Krónikus:
 - napok-hetek után bontakozik ki
 - fiatal csecsemőkre jellemző (<4 hónap), bár átválthat akut formává idősebb korban, ha a krónikus miatt kora csecsemőkori időszakban felfüggesztették a tápszer (tej, szója) alkalmazását (akut a krónikuson)
 - hasonlít más nem IgE-mediált TA-hoz (pl. FPE)

- 4 hónapos kor felett nem alakul ki
 - nem társul szolid triggererekhez
- Atípusos:
- elhúzódó forma
 - 5-40%-ban IgE-mediált TA alakul ki
 - tehéntej és tojás esetében a legjellemzőbb
 - elhúzódó lefolyás jellemző (akár felnőttkorban is)

Epidemiológia

A FPIES és más típusú étel allergiák megoszlása Földünkön eltérő, egyes országokban (Ausztrália, USA, Izrael) magasabb, bár ennek részben a fokozott figyelmesség, diagnosztikai szigor is a magyarázata. Az USA-ban 6 hónapos korú gyermekek között a leggyakoribb, 3 éves kor felett incidenciája 0.008%, míg Spanyolországban 0.7%-nak tartják (a klasszikus IgE-mediált azonnali típusú allergia előfordulása ugyanitt 2.3%). Megfigyelhető komorbiditás más betegségekkel, például EE-szel, amire a serdülőkori, fiataalkori életkor és a férfi nem a jellemző. EE miatt kezelt gyerekek 19%-ban, felnőttek 13%-nak anamnézisében szerepel FPIES az anamnézisében.

Leggyakoribb trigger ételek a tej és a szója, de földrészenként eltérő. Számptalan étel kiválthatja, vannak, melyek oki szerepe gyakori, vannak, melyek szokatlanul ritkák.

Az akut és a krónikus FPIES jellemzői

AKUT	KRÓNIKUS
Csecsemőkben új étel/tápszer bevezetésekor <ul style="list-style-type: none"> • Korai megjelenés < 9 hónap (leggyakoribb) • Késői megjelenés > 9 hónap • Egészséges csecsemő növekedési zavar nélkül 	Csecsemőkben rendszeres trigger étel hatására, ált. tehéntej- vagy szójatápszer <ul style="list-style-type: none"> • Kizárólag korai csecsemőkorban < 4 hónap • Tünetek jelentkezése az új étel bevezetése után 1-4 héttel
Tünetek (75% súlyos beteg) <ul style="list-style-type: none"> • Profúz, erőteljes HÁNYÁS 1-4 órán belül (95%) • Hasmenés (50-60%-ban, 2-10 órán belül, ált. 5 óra, néha véres vagy nyákos) • Sápadtság és letargia (40-100%) • Dehidráció • Sokk, alacsony RR (15%) 	Tünetek <ul style="list-style-type: none"> • Intermittáló hányás • Gyakori, vizes hasmenés, lehet benne vér, nyák vagy mindkettő • Fogys, gyarapodási elégtelenség • Idővel irritábilissá, letargikussá válik a csecsemő, lehet hasfeszülés, dehidráció, mely alacsony RR-t és sokkot eredményezhet
Tünetek megszűnnek az etetés után néhány órán belül.	Tünetek ált. 3-10 napon belül javulnak eFH bevezetése után. Visszaterheléskor akut formában jelentkezhet!

Diagnózis

1. Anamnézis (kiemelkedő jelentősége van a részletes kórtörténetnek):
 - lehetséges reakciók részletezése
 - specifikus tünetek
 - tünetek jelentkezésének ideje az étkezéshez képest

- gyanúsított trigger étel?
 - ismétlődés volt-e?
2. Laboratóriumi vizsgálat azonnali típusú allergia irányában:
- specifikus IgE vizsgálat/Prick-teszt nem mutat eltérést, ezért felesleges elvégezni mindenkinél
 - azoknál a betegeknél javasolt, akiknél IgE-mediált allergia tünetei is észlelhetők
 - azoknál a betegeknél javasolt, akiknél élelmiszer által súlyosbodó atópiás dermatitis is jelen van
 - (felállított diagnózis esetén szükség lehet specIgE meghatározásra, mert kialakulhat valódi azonnali típusú étel allergia a FPIES miatt tartott diéta mellett:
 - egyes országokban az atípusos FPIES gyermekek 41%-nál jelenik meg IgE-mediált tehéntejfehérje allergia a diétát követően
 - tehéntej által provokált FPIES esetén visszaterhelés előtt javasolt specIgE vizsgálat)
3. Vértkép, vérélektrolit, szérumban a protein szint, CRP, székletvizsgálatok elvégzése kórházi ellátás során megtörténik, az akut és krónikus FPIES-ben látható eltéréseket a táblázat mutatja be.

AKUT	KRÓNIKUS
<ul style="list-style-type: none"> • >1.5G/L neutrofil <ul style="list-style-type: none"> – csúcs 6 órával az étkezés után • CRP ↑ 6 órával az étkezés után • Trombocitózis • Methemoglobinémia • Metabolikus acidózis • Széklet analízis (Di-CH maradványok) • Látható vagy okkult vérzés • Széklet leukocita vagy eozinofil ↑ • Széklet kalprotektin ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Emelkedett FVS szám, balra tolt vértkép és eozinofília • <u>Anémia</u> • Hipoalbuminémia • Methemoglobinémia • Metabolikus acidózis • Elektrolitzavar • Széklet analízis (Di-CH maradványok) • UH: esetleg tágult bélkacsok +/- levegőfolyadék és intramuralis gáz

4. Képpalkotó vizsgálat: alapvetően nem szükséges, krónikus FPIES-ben előfordulhatnak tágult bélkacsok, intramurális gázképződés.
5. Ételteljesítés: az anamnézis általában elegendő a diagnózis felállításához, OFC bizonytalanság vagy nem egyértelmű kórtörténet esetén szükséges lehet
- Mikor:
 - súlyos, akut, ismételt jelentkező FPIES esetén nem szükséges
 - 1 akut epizód esetén javasolt
 - krónikus FPIES gyanú esetén javasolt (túl sok a túldiagnosztizálás)
 - Hol:
 - biztonságos környezetben
 - sürgősségi ellátásra alkalmas környezetben

- enyhe esetben esetleg otthon - közös megegyezés a szülővel
 - Hogyan:
 - trigger étel 3 egyenlő adagban 30 perc különbséggel eszi meg a gyermek
 - súlyos reakció lehetősége esetén iv. kanül behelyezés a terhelés megkezdése előtt
 - atípusos FPIES: előtte specIgE vizsgálat
 - Ellátás:
 - enyhe esetben orális rehidráció
 - súlyos esetben: iv. folyadékpótlás
 - Pozitív kritérium (ezek teljesülése esetén felállítható a FPIES diagnózis):
 - 1 major + hányás 1-4 órán belül és nincs specIgE jelen VAGY
 - ≥ 2 minor kritérium:
 - letargia
 - pallor
 - hasmenés 5-10 órával később
 - hipotenzió
 - hipotermia
 - $>1.5G/L$ neutrofil
6. Kritériumok teljesülése:

AKUT FPIES	
<p>Major kritérium: Hányás 1-4 órán belül, spec IgE-mediált bőr/légúti tünetek hiánya Az életkor nem kritérium, mivel idősebb gyermekben, felnőttben is kialakulhat.</p> <div style="background-color: red; color: white; text-align: center; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>Major+≥ 3 minor kritérium</p> </div>	<p>Minor kritérium:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. > Repetitív hányás epizódja a gyanús étel elfogyasztása után 2. 1-4 órán belül repetitív hányás 3. Extrém letargia egyéb ok nélkül 4. Súlyos sápadtság ok nélkül 5. SBO igénybevétele a súlyosság miatt 6. Iv. folyadékpótlás igénye más ok nélkül 7. Hasmenés 24 órán belül (ált. 5-10 óra) 8. Hipotenzió 9. Hipotermia
KRÓNIKUS FPIES	
<p>Súlyos: ismételt allergén bevitelnél intermittáló, progresszív hányás és hasmenés (esetleg véres), esetleg dehidrációval és metabolikus acidózissal Enyhe: alacsonyabb dózis (pl. anyatejben) intermittáló hányás és/vagy hasmenés, elégtelen súlygyarapodás, nincs dehidráció, acidózis</p>	<p>A legfontosabb kritérium: allergén megvonással tünetmentessé válik napokon belül, akut tünetek ismételt bejutás esetén (hányás 1-4 óra, hasmenés 5-10 óra). Terheléssel igazolható.</p>

Differenciál diagnózis

- Fertőzés:
 - gastroenteritis
 - szepszis
 - NEC

- Immunmediált allergia:
 - FPA
 - FPIAP
 - EGID
 - IgE-mediált azonnali típusú allergia (anafilaxia)
- Emésztőszervi betegség:
 - GORB
 - Hirschsprung-kór
 - obstrukcióval járó állapotok:
 - pylorus stenosis
 - bélatrénia
 - invagináció
 - volvulus
 - malrotáció
 - coeliakia
 - VEO-IBD
 - primer immundeficiencia
- Egyéb:
 - anyagcsere veleszületett rendellenességei
 - laktáz-hiány
 - autoimmun enteropathia
 - intracranialis nyomásfokozódás
 - CAH

Kezelés

1. Akut ellátás:

- ondansetron megpróbálható profúz hányás esetén intézeti ellátás során, de nincs bizonyíték akut FPIES-ben
- iv. folyadékpótlás:
 - 10-20ml/kg Salsol
 - fenntartó dextróz
- szupportáció
 - oxigén
 - légzéstámogatás
 - vazopresszorok
 - bikarbonát
 - sz.e. methylprednisolon (mg/kg, maximum 80 mg) – bizonyíték nincs róla
- enyhe FPIES (1-2 hányás): ellátása megtörténhet otthon is:
 - ORS
 - anyatejes táplálás

- Epinefrin, po. antihisztamin nem hatékony, csak társuló IgE-mediált allergiában, ezért felesleges a javaslata és a használata is
2. Trigger étel megvonása az étrendből – diéta:
- trigger étel teljes kizárása az étrendből – „nyomokban” ételt sem, mert ismeretlen az allergén tartalmuk és nem ismert, hogyan reagál az egyik gyermek a másikkal szemben
 - minden egyéb ételt ehét a gyermek
 - anyatejes táplálás:
 - szoptatás esetén nem szükséges első lépésben anyai diéta (jelentéktelen mennyiségű élelmiszer fehérje jut át az anyatejen keresztül a gyermekbe)
 - anyai diéta akkor szükséges, ha van tünet
 - anyatejes táplálás felfüggesztése nem indokolt
 - ha fentiek ellenére tünetes, akkor eHF-ra kell váltani
 - tápszerez baba:
 - extenzíven hidrolizált tápszert kell adni
 - szójatápszert 6 hónapos életkor alatt semmiképp sem javasolt, utána sem, mert gyakori a tej+szója allergia együttes jelenléte, illetve hazánkban nem is kapható
 - aminosav bázisú tápszert
 - ha az eHF mellett is tünetes (10-20%-ban fordul elő)
 - súlyos formában
 - gyarapodási elégtelenség esetén
 - növényi alapú tápszerek: nem ismert a szerepük, nincs róluk ajánlás. Rizs alapú tápszerek elérhetők Európában, de Ázsiában gyakoribb a rizs trigger szerepe.
3. Edukáció:
- házi orvos tájékoztatása
 - cselekvési terv adása a szülőnek

Trigger élelmiszerek

- típusa:
 - függ a földrajzi elhelyezkedéstől
 - leggyakoribb: tehéntej, hal, tojás, rizs, zab, szója (általában azok, amiket elsőként kap a baba)
- többségnek 1 trigger étel (65-80%)
- ritka a 2 vagy több étel
- > 3 étel 5-10%-ban
- nagyon kevés beteg reagál > 6 ételre
- < 5 hónaposan jelentkező FPIES:
 - zöldség, gyümölcs – multiplex ételre adott reakció fokozott
 - segítségre lehet szükség a szolid ételek bevezetése során
- **tej és szója (folyékony triggerek):**
 - leggyakoribb trigger ételek, különösen krónikus FPIES-ben

- típusosan 1 hónapos korban alkalmazott tápszeres táplálás esetén jelentkezik
 - 20-40%-ban kombinált: tehéntej és szója
 - szója USA-ba, Dél-Koreában jellemző, máshol elsősorban a szójatápszerek miatt
 - TT-re adott reakció – szójaterhelést javasolt végezni orvosi felügyelet mellett
 - TT-re adott reakció → kecsketejet sem kaphat!
 - terhelés 1 éves kor felett (ha nem volt reakció eközben)
 - 30% TT és szója FPIES-ben megjelenik szolid ételekkel szemben is FPIES
- **szolid triggerek**
- 65-80%-ban csak egyetlen szolid étellel szemben
 - 5-10% reagál >3 ételre
 - 5% reagál 6 ételre
 - korai jelentkezés + reakció gyümölcsre/zöldségre = magasabb rizikó multiplex trigger ételre
 - 1 étellel szembeni tolerancia megjelenése jó indikátora a további tolerancia kialakulásának
 - a táblázatban felsoroltakon kívül egyéb élelmiszerek is okozhatnak FPIEST, de ritkán. Ha a tünetek típusosak, akkor el kell fogadni, hogy a betegnek pl. sárgabarack vált ki FPIEST.

	TENGERI ÉTELEK	FÖLDIMOGYORÓ/DIÓ	GYÜMÖLCS, ZÖLDSÉG	HÚS
<ul style="list-style-type: none"> • RIZS és ZAB a leggyakoribb GABONA • Rizs 46%-ban kórházi ellátást igényel • +rizs: ↑ valószínűség multiplex FPIES-re • 1 gabona: 40-50% esély más gabonával szemben is • Rizs és zab mellett búza/quinoa FPIES eddig nincs 	<ul style="list-style-type: none"> • Gyakori Spanyolo., Görögo., Olaszó. • Kagyló gyakrabban, mint hal • Nyelvhal, tőkehal a leggyakoribb • Ritkán nővi ki iskoláskorra • Leggyakoribb trigger idősebb gyermekben, felnőttben 	<ul style="list-style-type: none"> • Nem gyakori triggerek • FM korai bevezetésével emelkedik 	<ul style="list-style-type: none"> • Leggyakoribb: alma, banán, avokádó • Édesburgonya, zöldborsó, zöldbab, sütőtök • Korai jelentkezés – magas rizikó multiplex FPIES-re 	<ul style="list-style-type: none"> • csirke • pulyka

Prognózis

- a kimenetel függ a trigger ételtől és a földrajzi elhelyezkedéstől
- tehéntej által okozott FPIES-t átlagosan 3 éves korra nővik ki a gyermekek
- szója által okozott FPIEST-t átlagosan 12 hónapos korra (6-22 hónap) nővik ki a gyermekek
- tej és szója által (2 trigger egyidőben) okozott FPIES-t 2 éves korra 35%, 3 éves korra 70%, 5 éves korra 85% nővi ki
- gabona által okozott FPIEST átlagosan 35 hónapos korra nővik ki a gyerekek
- rizs által okozott FPIEST átlagosan 4.7 éves korra nővik ki a gyerekek
- zab által okozott FPIEST átlagosan 4 éves korra nővik ki a gyerekek

- egyéb szolid étel: 42 hónapos korra (67% zöldségeknél 3 éves korra)
- a megszűnés hosszabb ideig tart szolid ételeknél és/vagy együttesen fennálló IgE pozitivitásnál

Triggerek bevezetése az étrendbe

- Mikor: 12-18 hónappal az első reakciót követően:
 - első reakció idejének pontos dokumentálása
 - előtte specIgE vizsgálat (IgE-mediált allergia kialakulásának fokozott kockázata miatt)
 - ha a család nyitott a terhelésre és sikeres visszaterhelés esetén is nyitottak arra, hogy a gyermeket a trigger étellel a későbbiekben táplálják
- Mivel:
 - 0.06-0.6g allergén protein/ttkg, átlag 0.3g allergén protein/kg 3 egyenlő részben elosztva 30 percenként, max 3 g (max 10 g össz protein/100ml folyadék)
 - 4-6 órás megfigyelés
 - súlyos reakció esetén alacsonyabb kezdő dózis, hosszabb megfigyelés (alacsony kezdő dózis után 2-3 órával a maradék teljes adag)
 - sikertelenség esetén 12-24 havonta ismétlés (triggertől függ)
- Hol:
 - közepesen súlyos vagy súlyos FPIES esetén kórházban
- Hogyan:
 - általában étkezési szokásoknak megfelelően, azaz olyan formában, ahogy otthon kínálnák neki

Gondozás során fellépő kockázatok

- Tápanyaghiány – dietetikai konzultációra lehet szüksége
 - sokféle ételt kell mellőzni, ezért magasabb a kockázat
 - kalória, A-, D-vitamin, kalcium, vas, cink hiánya is kialakulhat
 - sok kisdednek továbbra is tápszert kell fogyasztania > 12 hónap felett a tápanyaghiány (elsősorban fehérje, kalcium bevitel biztosítása érdekében)
- Ételaverzió, evészavar kialakulásának kockázata – pszichológiai konzultációra lehet szükség
 - bármely megvonásos diéta esetén fokozott a kialakulás kockázata
 - elkerülése, megelőzése érdekében nem javasolt a szolid ételek bevezetésének késleltetése (a szülőt biztatni kell erre, félelmeit mérsékelni szükséges)
- Gyarapodási elégtelenség kockázata - rendszeres orvosi kontrollra, követésre van szükség
 - tehéntej, banán allergia esetén
- IgE-mediált allergia kialakulásának kockázata – specIgE vizsgálatra van szükség a visszaterhelés előtt
 - 41%-ban kialakul/konvertálódik

Hozzáétaplálási javaslat FPIES-ben szenvedő csecsemők szülei számára

Életkor	Alacsony rizikójú étel	Közepes rizikójú étel	Magas rizikójú étel
4-6 hónap	zöldség		
Ha a fejlődés megfelelő és elérhetőek a tápláló ételek. <ul style="list-style-type: none"> • Pürével kezdeni • Vasban gazdag ételek választása • Zöldség, gyümölcs használata 	brokkoli, karfiol, paszternák, fehérrépa, sütőtök	répa, burgonya, zöldbab	édesburgonya, zöldborsó
6 hónap	gyümölcsök		
Az elválasztás kezdődjön el 6 hónaposan! <ul style="list-style-type: none"> • Magas vastartalmú ételek anyatejes babánál • Folytassa a változatos táplálást: zöldség, gyümölcs, gabona, hús 	áfonya, eper, szilva, görögdinnye, barack, avokádó	alma, körte, narancs	banán
8 hónap	magas vastartalmú ételek		
Puhára főzött FF ételek	bárány, dúsított quinoa, köles	marha, dúsított búza és kukoricadara, búza, dúsított árpa	dúsított rizs, zabpehely
12 hónap	egyéb		
Családi tányérról, puha zöldség, gabonák, gyümölcsök.	diófélék, magok (szezámmag, napraforgó, stb) - pürésítve	földimogyoró, egyéb hüvelyes (kivéve zöldborsó)	tej, szója, baromfi, tojás, hal