

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Alergia alimentară la copil-
trăsături epidemiologice, factori de risc,
modalități de diagnostic și monitorizare a evoluției**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. Ulmeanu Coriolan

Student-doctorand:

Ungureanu (căsătorie Stocklosa) Mirela Ionela

Cuprins

Lista lucrări științifice publicate

Abrevieri și simboluri

Introducere

Partea I: Date generale

Capitol 1. Noțiuni de epidemiologie și fiziopatologie a alergiei alimentare la copil

1.1 Date de prevalență, incidență.....	pg 2
1.2 Evoluția naturală a alergiilor alimentare la copii.....	pg 4
1.3 Factori de risc în alergiile alimentare.....	pg 6
1.4 Definiții ale fiziopatologiei alergiei alimentare.....	pg 9
1.5 Mecanismele fiziopatogenice ale alergiei alimentare.....	pg 11
1.6 Reactivitatea încrucișată.....	pg 17

Capitol 2. Diagnosticul alergiei alimentare

2.1 Manifestările clinice în alergiile alimentare.....	pg 18
2.2 Diagnosticul paraclinic alergiei alimentare.....	pg 24

Capitol 3. Tratamentul alergiei alimentare

3.1 Tratamentul alergiei la proteinele din laptele de vacă.....	pg 33
3.2 Tratamentul reacțiilor anafilactice.....	pg 34
3.3 Imunoterapia orală.....	pg 36
3.4 Monitorizarea pacienților cu alergie alimentară și factori de prognostic.....	pg 38
3.5 Prevenția alergiei alimentare.....	pg 41

Partea a-II-a: Contribuții personale

Capitol 4. Ipoteza de lucru și obiective.....pg 46

Capitol 5. Material și metodă de lucru.....pg 48

Capitol 6. Studiu 1: Alergia alimentară la copiii sub 5 ani- Alergia la proteinele din laptele de vacă

6.1 Premise. Obiective.....	pg 52
6.2 Material și metodă.....	pg 52
6.3 Rezultate.....	pg 52
6.3.1.Descrierea grupului de studiu în funcție de sex, mediu de proveniență, vârstă, manifestări clinice, asocieri statistice între parametrii.....	pg 52
6.3.2. Alergia la proteinele din laptele de vacă.....	pg 73
6.3.2.1Alergia la proteinele din laptele de vacă și dozarea anticorpilor IgE specifici, asocieri statistice cu manifestările clinice.....	pg 74
6.3.2.2Alergia la proteinele din laptele de vacă și valorile imunogramei.....	pg 87
6.3.2.3Alergia la proteinele din laptele de vacă și anemia.....	pg 99
6.3.2.4Alergia la proteinele din laptele de vacă și refluxul gastro-esofagian.....	pg 100
6.3.2.5Alergia la proteinele de vacă și investigațiile endoscopice.....	pg 122
6.3.2.6Alergia la proteinele din laptele de vacă și alimentația.....	pg 122
6.3.2.7Alergia la proteinele din laptele de vacă și proba de reîncărcare.....	pg 127
6.4Discuții.....	pg 135
Capitol 7.Studiu 2: Caracteristicile alergiei proteinelor din laptele de vacă la sugari versus copii cu vârstă mai mare de un an	
7.1Premise.....	pg 143
7.2Obiectivele propuse.....	pg 143
7.3Material și metodă.....	pg 144
7.4Rezultate.....	pg 144
7.5Discuții.....	pg 164
Concluzii finale și contribuții personale	
Concluzii finale.....	pg 165
Contribuții personale.....	pg 167
Bibliografie.....	pg 173
Anexe.....	pg 204

Problema fundamentală

Alergia alimentară reprezintă o patologie frecvent întâlnită în practica medicală. Studiile au evidențiat o prevalență într-o continuă creștere a alergiilor alimentare de-a rândul decadelor, fiind astăzi estimată la 2-6% în rândul populației pediatrice. Un alt aspect care augmentează problema alergiei alimentare este frecvența alergiilor alimentare raportată de părinți care este de aproximativ patru ori mai mare decât în realitate, mulți dintre părinți expunându-și copiii unor diete de excludere înainte de prezentarea la medic. Această situație impune stabilirea unor criterii clare de diagnostic.

Alergia alimentară are debutul cel mai frecvent în perioada copilăriei. Această patologie este de actualitate prin răsunetul clinico-biologic pe care îl produce asupra copiilor care se află în perioade critice de creștere și maturare, de dezvoltare cognitivă, cât și prin impactul asupra dinamicii familiale.

Deși au fost inițiate și efectuate o multitudine de studii privind epidemiologia și istoria naturală a alergiei alimentare, în prezent încă mai există loc de interpretări și de identificări de forme clinice particulare, întrucât în practică se disting diverse cazuri atipice care nu respectă criteriile de diagnostic.

Vârsta la debutul simptomatologiei depinde de momentul introducerii alimentelor. Având în vedere evoluția observată pe etape de vârstă a alergiei, a fost stabilită noțiunea „marșului alergic” care implică succesiunea diverselor forme clinice de alergie în funcție de vârstă. Astfel, în primii doi ani predomină dermatita atopică și alergia alimentară, iar odată cu înaintarea în vârstă tind să fie mai frecvente manifestările respiratorii.

Tabloul clinic al alergiilor alimentare este polimorf, cu manifestări la nivel cutanat, digestiv și respirator. Din multitudinea manifestărilor clinice nu există un simptom patognomonic. În lipsa relației de cauzalitate dintre ingestia alimentului și debutul simptomatologiei, alergia alimentară necesită un mare grad de suspiciune din partea medicului.

Manifestările digestive ale alergiei alimentare predomină tabloul clinic al alergiilor la sugar. Aceste simptome, însă, sunt nespecifice, acestea fiind de multe ori apanajul unor afecțiuni benigne și frecvente din perioada de sugar (colicile, constipația, refluxul gastro-esofagian), dar care pot constitui tabloul clinic al unei alergii alimentare. Aceste asemănări determină frecvent întârzierea diagnosticului.

Diagnosticul alergiei alimentare cuprinde o combinație de investigații, în funcție de modalitatea de prezentare: istoricul bolii, examen fizic, teste cutanate prick, teste serologice in vitro, endoscopie digestivă, dietă de excludere, test de provocare orală. Amploarea și ordinea investigațiilor paraclinice depind de vârstă, anamneză, tablou clinic, durata simptomelor, afectarea statusului nutrițional. Diagnosticul alergiei alimentare la vârsta pediatrică rămâne o provocare întrucât în practica actuală, nu există un test paraclinic patognomonic pentru alergia alimentară.

Rezultatele acestor investigații trebuie întotdeauna interpretate funcție de istoricul clinic. Rezultate pozitive ale testelor disponibile în prezent evaluează statusul alergic și nu sunt echivalente cu confirmarea alergiei. Astfel, un test pozitiv cutanat sau serologic înseamnă sensibilizare prin mecanism IgE și nu implică obligatoriu o alergie cu expresie clinică. Pe de altă parte, un test negativ confirmă absența unei reacții IgE mediate, însă nu infirmă absența alergiei alimentare.

Testul de provocare orală rămâne diagnosticul gold standard în alergia alimentară. Însă, în practică, există o tendință de evitare a utilizării acestui test, secundar riscului unei reacții alergice severe, costului, timpului alocat, cât și anxietății părinților. Totuși, această metodă de diagnostic își păstrează importanța întrucât tot mai multe studii au arătat că percepția familiei este mult mai mare decât adevărata incidență a alergiei alimentare.

Monitorizarea paraclinică prin repetarea testelor de laborator în cazul alergiilor mediate prin mecanism IgE se realizează de obicei anual, însă aceste intervalele pot fi mai lungi sau mai scurte în funcție de tipul de reacție alergică inițială, valorile testelor la debut. Nu există ghiduri standardizate.

Alergia alimentară a devenit o problemă de sănătate publică în toată lumea prin impactul la nivel individual, familial, social, financiar. În România datele epidemiologice asupra acestei patologii sunt laconice și fragmentate.

Având în vedere argumentele enumerate, am considerat oportună abordarea acestui subiect, din punctul de vedere al unui mare centru pediatric de urgență și de gastro-enterologie, considerând că rezultatele pot fi inovative și pot aduce un aport științific literaturii autohtone. Am optat pentru focalizarea cercetării asupra grupei de vârstă sub 5 ani întrucât este o perioadă cu mari transformări somatice și cognitive asupra cărora nutriția deține un rol central.

Ipoteza de lucru și obiective

La momentul actual, având în vedere creșterea accelerată a prevalenței și incidenței alergiei alimentare, există o preocupare intensă a politicilor de sănătate publică pentru intervenții timpuri care să faciliteze încetinirea acestui trend. Diagnosticul alergiei alimentare la vârsta pediatrică rămâne o provocare, întrucât această patologie este însoțită de particularități clinice, de evoluție și de diagnostic. Cea mai frecventă alergie alimentară la această vârstă este alergiia la proteinele din laptele de vacă, fiind urmată de alergiia la ou, cereale, pește.

Din punct de vedere clinic, alergiia alimentară se caracterizează printr-o predominanță a manifestărilor digestive și cutanate în primii ani, după care se înregistrează un platou, urmând ca după vârsta de 4-5 ani să predomine alergiile respiratorii (marșul alergic). Varietatea și nespecificitatea manifestărilor clinice la copii îngreunează stabilirea unui diagnostic corect. Similitudinea spectrului clinic cu alte patologii conduce la tergiversarea în multe cazuri a diagnosticului. Asocierea manifestărilor digestive cu cele cutanate sau respiratorii necesită un grad mare de suspiciune a alergiei alimentare.

Un alt aspect important în managementul alergiei alimentare îl reprezintă lipsa unui test paraclinic de diagnostic care să fie patognomonic alergiei alimentare. Rezultate pozitive ale testelor disponibile în prezent care evaluează statusul alergic nu sunt echivalente cu certificarea alergiei. Pe de altă parte, rezultatele negative nu exclud o alergie alimentară întrucât sunt dovedite mecanismele non-IgE ale alergiei alimentare care încă nu au test paraclinic de evaluare. Amploarea investigațiilor paraclinice depinde de vârstă, anamneză, tablou clinic, durata simptomelor, afectarea statusului nutrițional, fiind necesară personalizarea efectuării acestor teste. În alergiia alimentară dieta de eliminare urmată de un test de provocare orală continuă să reprezinte gold standardul de diagnostic.

Obiectivele propuse în acest studiu sunt:

- Stabilirea caracteristicilor epidemiologice la pacienții cu alergie alimentară cu vârsta mai mică de 5 ani
- Identificarea factorilor implicați în dezvoltarea alergiilor alimentare (terenul atopic personal sau familial, sexul, mediul de proveniență, factori perinatali)
- Evaluarea trăsăturilor clinice specifice perioadei de sugar și preșcolar
- Stabilirea unui algoritm de diagnostic optim pentru pacienții cu vârsta sub 5 ani
- Realizarea unui protocol de monitorizare a evoluției a copilului de vârstă preșcolară cu alergie alimentară
- Identificarea dificultăților de diagnostic și tratament a alergiei alimentare în practica medicală
- Evaluarea parametrilor biochimici și imunologici
- Identificarea factorilor care favorizează dobândirea toleranței imune

Metodologia de cercetare

Această teză are la bază un studiu observațional prospectiv derulat în perioada iunie 2014-decembrie 2017 în Clinica de Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București.

Au fost incluși copii cu vârsta sub 5 ani care au prezentat simptome clinice sugestive pentru alergie alimentară. Pacienții au fost selecționați din rândul copiilor internați în Clinica de Pediatrie. Au fost studiate foile de observație ale bolnavilor internați. S-a obținut acceptul părintelui pentru monitorizarea în cadrul studiului.

Criterii de includere: vârsta la debutul simptomelor mai mică de 5 ani, simptomatologie sugestivă pentru alergie alimentară, evoluție favorabilă sub regimul de excludere a alimentului considerat alergizant, test de provocare orală pozitiv (unde a fost necesar)

Criterii de excludere: evoluție nefavorabilă sub dieta de excludere (lipsa remisiunii simptomatologiei), test de provocare orală negativ.

Pentru fiecare pacient inclus în studiu s-a întocmit un dosar de monitorizare în care a fost notat istoricul bolii, consemnându-se vârsta la debut, durata simptomatologiei, mediul de proveniență, antecedente personale fiziologice (la sugari în special descrierea în detaliu a alimentației zilnice), datele antropometrice (greutate, talie), existența antecedentelor heredo-colaterale de alergie, manifestările clinice la debut, evoluția acestora în timp până la prezentarea în clinică, rezultatul investigațiilor realizate la internare (hemograma și formula leucocitară, IgE total, IgE specifice, imunograma, endoscopie digestivă superioară și inferioară), existența comorbidităților, alte alergii alimentare asociate, evoluția sub dieta de excludere, răspunsul la testul de provocare unde a fost cazul, durata dobândirii toleranței imune (vezi anexa).

Perioada de excludere a alimentului alergizant suspiciat diferă în funcție de manifestările de la debutul bolii. Pentru reacțiile clinice imediate, cu debut la mai puțin 2 ore de la ingestia unui aliment (vărsături, dureri abdominale, urticarie acută, angioedem), durata perioadei de excludere poate fi de 3-5 zile. În cazul reacțiilor clinice întârziate (rectoragii, regurgitații, exacerbare dermatită), unde această relație temporală între ingestie și apariția simptomelor este mai mare de 2 ore și poate ajunge până la câteva zile și care nu este decelată de obicei de familie, bazându-se mai mult pe gradul de suspiciune a pediatrului, perioada de excludere poate fi de 1-2 săptămâni. În ceea ce privește alergiile alimentare cu manifestare

digestivă (diaree cronică, eșecul creșterii) dieta de excludere în scop diagnostic se poate întinde pe o perioadă de 2-4 săptămâni.

Testul de provocare deschis a fost realizat cel mai frecvent. Dacă simptomatologia este incertă după efectuarea testului de provocare deschis, se efectuează test simplu orb.

Monitorizarea pacienților s-a realizat pe parcursul a doi ani. S-au efectuat reevaluări periodice la 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni, 18 luni și 24 luni de la diagnostic. Acestea s-au realizat sub forma consulturilor în clinică sau reevaluări telefonice.

După stabilirea diagnosticului de alergie alimentară, se instituie dieta terapeutică cu excluderea alimentului alergizant. Sugarii alimentați natural vor fi în continuare alăptați, dar mama va exclude din alimentația ei alergenul. Dacă simptomatologia întârzie să se remită, se vor exclude mai multe alimente din dieta mamei. În cazul sugarilor cu alergie la proteinele din laptele de vacă care sunt alimentați artificial se va opta pentru formule cu proteinele din laptele de vacă extensiv hidrolizate. Dacă simptomatologia nu se remite în totalitate, se vor folosi formulele pe bază de aminoacizi care reprezintă a doua linie de tratament.

Durata tratamentului depinde de forma clinică de alergie alimentară. Sugarii cu alergii cu mecanism IgE și manifestări imediate severe vor fi supuși dietei de excludere timp de cel puțin 12 luni, cu monitorizarea nivelurilor anticorpilor IgE specifici. Pentru majoritatea pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă durata minimă de excludere este 6 luni. În funcție de forma clinică, evoluția clinică și paraclinică sub excludere, perioada de excludere poate ajunge până la 9-12-18 sau 24 luni.

Reîncărcarea s-a efectuat în spital sub supraveghere medicală. Înaintea efectuării reîncărcării, fiecare pacient este reevaluat clinic și paraclinic. În lipsa apariției simptomelor după reintroducerea alimentului alergizant, pacientul este considerat vindecat, având redobândită toleranța imună. În cazul apariției simptomelor după proba de reîncărcare se va continua dieta de excludere terapeutică pentru încă 6-12 luni.

Datele obținute din dosarul de monitorizare au fost prelucrate statistic în programele Microsoft Excel și SPSS versiunea 25. S-a utilizat testul chi-pătrat pentru comparații statistice (considerându-se semnificative valori $p < 0,05$), testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk pentru evaluarea distribuției normale a datelor, testul T pentru eșantioane independente, pentru diferența dintre medii (respectiv testul non-parametric Mann-Whitney U pentru variabilele care nu îndeplinesc condiția de normalitate a distribuției).

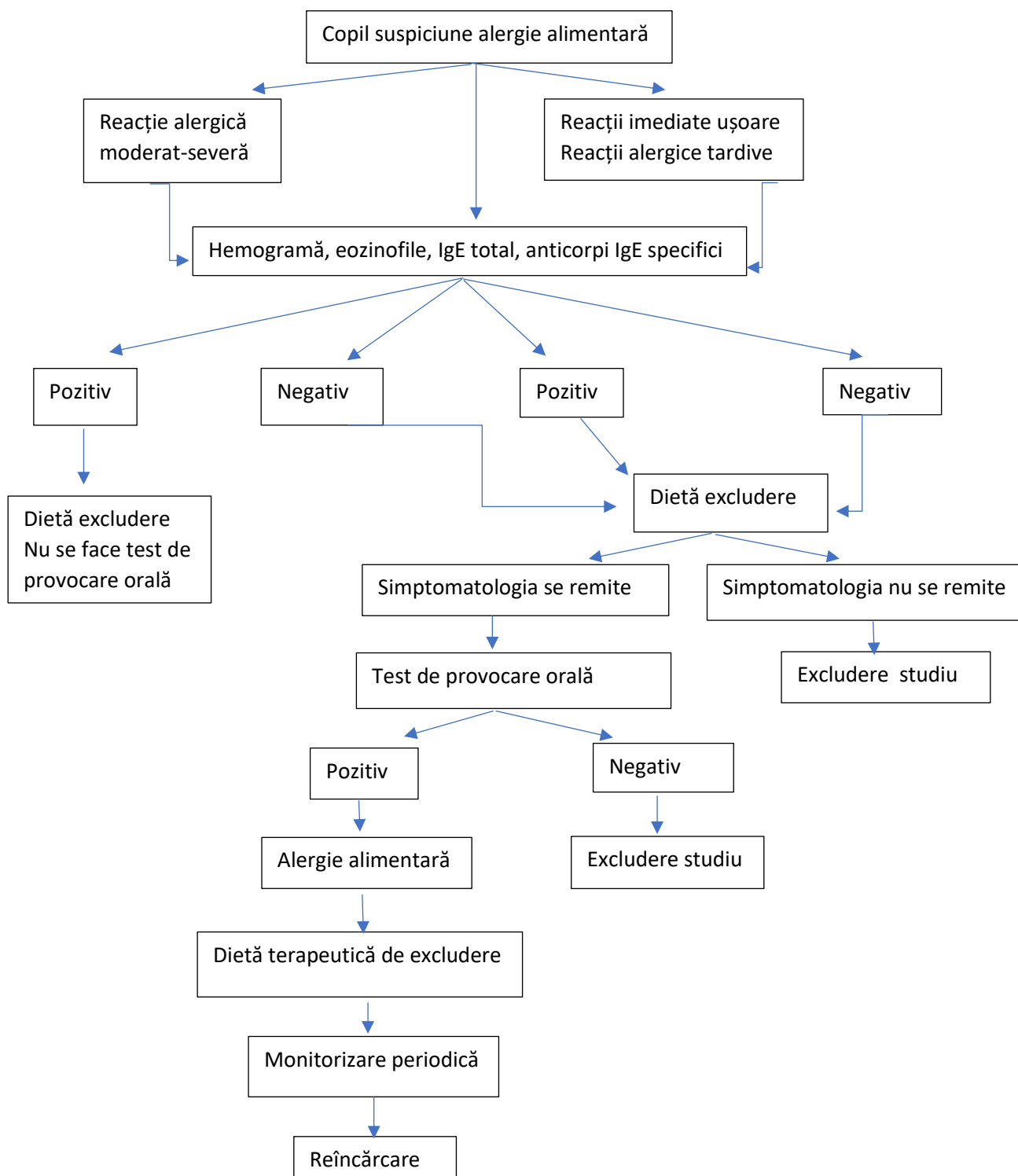


Figura nr 1 Metodologia studiului

Sinteza capitolelor

Teza este alcătuită din două părți. În prima parte am prezentat datele cele mai recente din literatură privind alergia alimentară cât și perspectivele de viitor în diagnosticul și tratamentul alergiei alimentare. Am pus accent pe datele epidemiologice și de istorie naturală existente pentru vârsta pediatrică, pe prezentarea noilor entități clinice specifice, detalierea modalităților de diagnostic actuale și aplicabilitatea lor la pacienții pediatrici, direcții de viitor pentru optimizarea diagnosticului, dificultățile și provocările unui regim de excludere la vârstă pediatrică, cât și sublinierea orientării strategiilor de prevenție către intervențiile nutriționale precoc.

În partea a doua a tezei, în cadrul părții de cercetare personală sunt prezentate rezultatele studiului realizat. Cercetarea de față este un studiu observațional prospectiv desfășurat în perioada iunie 2014 - decembrie 2017 în Clinica de Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" București, în care au fost incluși 263 copii internați în clinică cu simptomatologie sugestivă pentru alergia alimentară. În urma investigațiilor paraclinice, a evoluției sub dieta de excludere și răspunsului clinic la testul de provocare orală au fost excluși din lot 27 de copii. Astfel, grupul de studiu a cuprins în final 236 de copii cu alergie alimentară cu vârsta la debut sub 5 ani.

Respectând obiectivele propuse, studiul personal are la bază două studii: primul studiu analizează lotul întreg de 236 copii cu alergii alimentare cu debut sub vârsta de 5 ani având accentul pe alergia la proteinele din laptele de vacă, iar prin intermediul celui de al doilea studiu am urmărit compararea trăsăturilor clinice și de evoluție a alergiei alimentare între sugari și copiii cu vârste mai mari de un an.

În *primul studiu*, analiza statistică a lotului general începe cu descrierea grupului de studiu în funcție de sex, mediu de proveniență, antecedente heredo-colaterale, vârstă, manifestări clinice (tipul reacției alergice, manifestări digestive, manifestări cutanate, manifestări respiratorii), realizându-se ulterior asocieri statistice între aceste variabile.

În cadrul acestui studiu, principala alergie alimentară a fost alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV), fiind selectați 213 copii cu această afecțiune (aproximativ 90% din pacienți). Am analizat APLV în funcție de nivelul anticorpilor IgE specifici și ulterior am realizat asocieri statistice între aceștia și manifestările clinice ale APLV (reacții acute, reacții tardive, manifestări digestive, manifestări cutanate). De asemenea, am căutat asocieri statistice

între manifestările clinice ale alergiei și valorile imunogramei, prezența anemiei feriprive. Am analizat asocierea APLV-anemie feriprivă în funcție de vârsta de debut.

O atenție deosebită am acordat pacienților cu APLV și reflux gastro-esofagian (RGE), urmărind distribuția acestora în funcție de sex, mediu de proveniență, vârsta la debut, prezența antecedentelor hereo-colaterale, mecanismul alergiei alimentare, tipul reacției alergice, manifestările clinice, tipul de alimentație la debutul simptomatologiei.

Am analizat statistic importanța tipului de alimentație în alergia la proteinele din laptele de vacă în raport cu sexul pacientului, vârsta la debut, manifestările clinice, mecanismul alergiei alimentare. Am realizat o analiză de regresie logistică multinomială pentru a verifica dacă tipul de alimentație (naturală, mixtă sau artificială cu sau fără diversificare) la debutul alergiei influențează perioada până la reîncărcare.

Rezultatele cele mai importante obținute în urma primului studiu au fost:

Analiza datelor epidemiologice a evidențiat un raport al numărului de pacienți de sex masculin:pacienți de sex feminin de 0.9, constituind un grup cu distribuție echilibrată pe sexe. În literatură, sunt studii unde este citat că sexul masculin este asociat cu un risc crescut de alergii alimentare comparativ cu sexul feminin [1], [2].

Într-o majoritate covârșitoare, mediul urban a reprezentat principalul mediu de proveniență al pacienților. Acest aspect este datorat localizării spitalului în cel mai mare oraș al țării, cât și profilului de urgență.

În literatura de specialitate, este descris că cele mai multe alergii alimentare au debut în primii doi ani de viață [3]. Diverse studii din literatură au raportat vârste de debut în medie de la 2 luni de viață [4], [5]. În studiul personal, vârsta mediană la debutul simptomatologiei a fost de 3 luni, cu vârsta cea mai mică raportată la debutul simptomatologiei de 0.5 luni.

În cazul reacțiilor alergice acute adresabilitatea a fost imediată, dar pentru majoritatea cazurilor vârsta mediană la diagnostic a fost 5 luni. Astfel, durata medie de la debutul simptomelor până la diagnostic a fost de 2,6 luni cu o deviație standard de 4,8 luni. Această diferență poate fi explicată prin asocierea unei simptomatologii nespecifice a alergiei alimentare în perioada de sugar (regurgitații, vărsături, curbă ponderală nesatisfăcătoare), cât și prin predominanța reacțiilor tardive în lot. Perioada de sugar se caracterizează prin procese de creștere, maturare și adaptare fizice și cognitive încât unele simptome pot fi considerate benigne

(regurgitații, colicile, refuzul alimentației). În plus, simptomele tardive nu sunt asociate de familie cu alimentația, ceea ce scade adresabilitatea.

În studiul personal, 81,3% din pacienții incluși în studiu au avut debutul simptomatologiei sub vârsta de 1 an. Proporția semnificativă este explicată de vârsta pacienților înrolați în studiu (sub 5 ani) cât și de alimentația lactată care este baza nutriției în primul an de viață, pe parcursul căruia intervin însă și cele mai frecvente schimbări: nevoia de suplimentare sau substituția cu formulă de lapte, diversificarea alimentației.

Am cercetat influența caracteristicilor epidemiologice în dinamica alergiei alimentare și rezultatele au arătat că vârsta la debut nu este influențată statistic de sexul pacientului sau mediul de proveniență.

Existența unui părinte sau altei rude cu o afecțiune alergică reprezintă un factor de risc pentru copil în dezvoltarea alergiei alimentare [1], [6]. În acest studiu, în doar 18% din cazurile incluse în lot au fost identificate afecțiuni alergice în rândul părinților, fraților, bunicilor sau altor rude. Antecedentele heredo-colaterale pentru alergie nu au avut o pondere semnificativă în grupul de studiu, ceea ce, în practică, scade indicele de suspiciune pentru alergia la proteinele din laptele de vacă din partea pediatriului. De subliniat este prezența antecedentelor heredo-colaterale care a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților care proveneau din mediu urban ($p=0,007$).

Reacțiile alergice acute la proteina din laptele de vacă la sugar au fost raportate în literatură în proporție de 58% [7]. În studiul personal, 81 de copii (aproximativ 34,3% dintre copii din studiu) au prezentat reacție alergică acută, iar 65.7% reacții tardive (155 de copii). Principala formă de manifestare a alergiei alimentare de tip imediat a fost angioedemul și, sau urticaria acută formă moderat severă. Copiii incluși în lot cu reacții alergice tardive au avut ca principală formă de manifestare simptomele digestive, rezultate apropiate celor existente în studii. Manifestările digestive sunt nespecifice, ceea ce devine o provocare identificarea sugarilor cu alergie la proteina din laptele de vacă.

Spectrul clinic al alergiilor alimentare este variat de la forme ușoare la forme severe, cu potențial fatal. În grupul studiat, manifestările digestive au fost cele mai frecvente (60,2%), urmate de cele cutanate (19,5%). În literatură manifestările clinice ale alergiei alimentare la copil sunt în 50-70% din cazuri de tip cutanat, în 50-60% din cazuri afectează tractul gastro-intestinal și doar 20-30% au răsunet la nivelul aparatului respirator [8]. Diferența de proporții

din lucrarea de față este explicată de faptul că studiul a fost realizat într-un spital de urgență pentru copii, unde criteriul de internare este reprezentat de gradul severitate, cazurile de alergie alimentară cu manifestare cutanată internate în clinică fiind forme moderat-severe de urticarii acute și angioedemul. De asemenea, frecvența crescută a cazurilor cu manifestări digestive este justificată de existența compartimentului de gastroenterologie pediatrică din cadrul SCUC „Grigore Alexandrescu”.

Într-o proporție mică, pacienții au prezentat simptome clinice combinate: în 15% din cazuri pacienții au prezentat atât manifestări digestive cât și cutanate, iar 3% din pacienții au acuzat simptome digestive asociate cu simptome respiratorii. A fost selecționat un singur caz de insuficiență respiratorie asociat cu urticarie acută după ingestie de formulă de lapte praf.

Nu există simptome patognomonice pentru alergia alimentară. Cele mai frecvente manifestări digestive ale copiilor cu alergie alimentară au inclus simptome nespecifice precum: vărsături alimentare (31,4%), regurgitații (11,9%), refuzul alimentației (25,8%), scaune cu sânge (22,9%), scaune diareice (11%). În 33% din cazuri s-a remarcat o afectare nutrițională a pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă. Perioada de sugar este o perioadă sensibilă în care tulburările de alimentație care pot apărea secundar alergiei au răsunet asupra statusului nutrițional. Recunoașterea precoce a alergiei la proteinele din laptele de vacă devine importantă pentru prevenirea deficitelor ponderale. Această problemă este recunoscută în diverse studii ale alergiei alimentare.

Manifestările cutanate au cuprins forme moderat-severe de urticarie acută (36%), angioedem (11%) și dermatită atopică (16,5%). Dermatita atopică face parte din marșul alergic. Dermatita atopică este un important factor de risc pentru alergia alimentară. Studiile efectuate au evidențiat că o treime până la 40% din copiii cu forme moderat-severe de dermatită atopică dezvoltă alergie alimentară [9], [10], [11]. Proporția la nivelul grupului studiat este mică și nu s-a identificat o semnificație statistică în raport de vârstă, sex, simptome asociate, tip de alergie, mecanismul reacției alergice, tipul de alimentație.

Am investigat posibilitatea existenței unui pattern al manifestărilor alergiei alimentare în funcție de sexul pacientului. Raportăm o frecvență semnificativ statistic mai mare a regurgitațiilor și curbei ponderale nesatisfăcătoare în rândul pacienților de sex feminin. De asemenea, copiii de sex masculin au avut o frecvență semnificativ statistic mai mare a urticariei acute.

Cea mai frecventă alergie alimentară la sugar și la copilul mic este alergia la proteinele din laptele de vacă [3]. 90% din copiii incluși în studiu au fost diagnosticați cu alergia la proteinele din laptele de vacă. În 17% din cazuri, alergia la proteinele din laptele de vacă a avut asociată o altă alergie alimentară (ou, gluten, soia). Existența alergiilor alimentare asociate este documentată în literatură într-o serie de studii. Astfel, este binecunoscută asocierea alergiei la proteinele din laptele de vacă cu alergia la ou, soia, grâu, dar și pește, arahide [12].

În lotul studiu 24 de copii (aproximativ 10%) au avut alte alergii alimentare la alimente precum: pește, alune, căpșune, ciocolată, mezeluri. Toate aceste cazuri s-au prezentat în clinică cu reacții alergice acute imediate sub forma edemului Quincke și urticariei acute forme moderat-severe. Aceste cazuri au fost identificate la copiii cu vârste mai mari. Diversificarea alimentației reprezintă o altă etapă cheie în dezvoltarea alergiei alimentare. Profilul de urgență al clinicii de pediatrie în care am efectuat studiul a determinat selecționarea unor forme mai severe, dar cu frecvență raportată mai mică față de studiile din literatură.

Alergia la proteinele din laptele de vacă a fost cel mai frecvent mediată imun prin mecanism non-IgE (52%). În literatură, sunt raportate reacțiile cu mecanism IgE în proporție de 60% [13]. Această diferență poate fi explicată prin criteriile de includere în studiu, cât și selectarea pacienților dintr-o clinică cu profil de urgență și de gastroenterologie pediatrică. Formele non-IgE mediate au avut expresie clinică în special manifestările gastrointestinale, ceea ce e în conformitate cu literatura actuală. Am analizat existența unei posibile asocieri între simptomatologia de debut și rezultatele analizei serologice de detectare a anticorpilor IgE plv. Cel mai frecvent, manifestările gastro-intestinale sunt apanajul alergiilor alimentare cu mecanism non-IgE mediat

Raportăm o frecvență înalt semnificativ statistic mai mare a scaunelor cu sânge în rândul pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediată ($p=0.000$). În schimb, durerile abdominale au fost mai frecvente în rândul pacienților cu IgE plv pozitive ($p=0.028$).

Am analizat dacă există un pattern al tipului de reacție alergică în raport cu vârsta la debutul simptomatologiei. Rezultatele analizei au arătat că vârsta la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă este mai mare în cazul copiilor cu valori pozitive pentru IgE (9,49 luni) spre deosebire de copiii cu alergie la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediată (3,65 luni) $p=0,000$. Implicit, vârsta la diagnosticul alergiilor IgE mediate a fost mai mare comparativ cu alergia la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediată (13 luni vs 6,49 luni) ($t= -4,29$,

$p=0,000$). Acest fapt poate fi explicat de gradul de maturitate al sistemului imun în raport cu vârsta.

O preocupare a cercetătorilor a fost identificarea factorilor de risc în dezvoltarea afecțiunilor alergice, cât și rolul factorilor non-genetici în patogenia acestora.

Imunologic, 37,6% au avut valori crescute ale IgE totale, aproximativ 10,2% au avut asociat deficit de IgA, iar în două cazuri s-a decelat IgE total crescut combinat cu deficit de IgA. Atopia reprezintă un risc pentru dezvoltarea alergiilor alimentare [1]. Rezultatele studiului susțin acest aspect. Am analizat posibile asocieri statistice între modificările imunologice obiectivate prin efectuarea imunogramei și tipul de reacția alergică. Raportăm o frecvență semnificativ statistic mai mare a manifestărilor acute cutanate (edem Quincke, urticarie acută) în rândul copiilor cu valori crescute ale IgE totale ($p=0,013$, respectiv $p=0,034$). În cazul pacienților cu manifestări tardive, nu s-au constatat statistic o afectare imunologică asociată. Formele de alergii alimentare non-IgE mediate cu manifestări digestive, cum este enteropatia indusă de proteinele laptele de vacă, se asociază cu hipoalbuminemie și hipoglobulinemie.

Prezența anemiei feriprive în spectrul clinic al alergiei la proteina din laptele de vacă este bine documentat în literatură. În cadrul copiilor diagnosticați cu anemie la proteinele din laptele de vacă, aproximativ 23% au asociat anemie feriprivă. Am căutat eventuale corelații particulare între simptomatologia pacienților din studiu și prezența anemiei la diagnosticul alergiei la proteinele din laptele de vacă. Nu au fost înregistrate asocieri semnificative statistice între aceste variabile.

Raportăm o pondere semnificativ statistic mai mare a anemiei asociată cu vârste mici la debut (4.2 luni versus 6.6 luni, $p=0.006$). Acest rezultat poate fi explicat prin suprapunerea perioadei de anemie fiziologică, dar și carențelor nutriționale asociate alergiei.

În studiu personal, aproximativ 26% din pacienți au avut reflux gastro-esofagian asociat. Această afecțiune s-a manifestat sub formă moderat-severă, a fost obiectivată paraclinic prin efectuarea în majoritatea cazurilor a examenului radiologic cu substanță de contrast și a fost premergătoare diagnosticului de alergii la proteinele din laptele de vacă. Studiile au raportat că în aproximativ 40-50% din cazurile de RGE la sugar este asociată APLV [14]. De asemenea, formele severe de RGE prezintă și APLV [15].

Majoritatea cazurilor de alergii la proteinele din laptele de vacă asociată cu refluxul gastro-esofagian (89%) au avut debutul în perioada de sugar. Nu am constatat diferențe

semnificativ statistice în funcție de sex, mediul de viață. Am identificat un istoric familial pozitiv pentru alergii în doar 16% din cazurile de alergie la proteinele din laptele de vacă asociat cu refluxul gastro-esofagian. Nu am constatat o asociere statistică semnificativă între aceste variabile.

De subliniat faptul că 84% din pacienții cu alergie la proteinele din laptele de vacă și reflux gastro-esofagian au asociat manifestări clinice de alergie cu debut tardiv cu semnificație statistică ($p=0.034$). Am înregistrat o frecvență semnificativ statistic mai mare a cazurilor cu simptome precum refuzul alimentației și pacienții cu alergie la proteinele din laptele de vacă și reflux gastro-esofagian ($p=0,007$). Rezultatele indică o pondere semnificativ statistic mai mare a cazurilor cu scaune cu sânge la debut și pacienții cu alergie la proteinele din laptele de vacă fără reflux gastro-esofagian ($p=0,003$) față de cei care au asociat reflux, ceea ce ne face să acceptăm ipoteza cercetării și anume că există diferențe clinice între proporțiile pacienților cu reflux gastro-esofagian.

Rezultatele studiului evidențiază o frecvență nesemnificativ statistic între pacienții cu alergie la proteina din laptele de vacă și reflux gastro-esofagian și manifestările respiratorii. Mecanismul alergiei alimentare nu a avut o influență semnificativ statistică în cazul copiilor cu APLV și reflux gastro-esofagian.

Raportăm că ponderea cazurilor severe, cu potențial fatal a fost foarte mică în cadrul grupului de studiu (aproximativ 1%). Am identificat un caz de insuficiența respiratorie acută după administrarea formulei de lapte și un caz de enterocolită indusă de proteile din laptele de vacă, care în evoluție a asociat șoc anafilactic

Este binecunoscut impactul alimentației în patogeneza alergiei la proteinele din laptele de vacă [16], [17]. Raportăm că sugarii care au primit formulă de lapte au prezentat o frecvență semnificativ statistică mai mare a refluxului gastro-esofagian ($p=0.001$).

În aproximativ 4% din cazuri a fost necesară efectuarea endoscopiei digestive superioară și s-au decelat 3 cazuri de esofagită eozinofilică, incidența în grup fiind de 1,4%. Studiile actuale raportează o incidență a esofagitei eozinofilice variază de la 1 la 20 cazuri/100000/an [18].

În cazul a 8 copii cu alergie la proteinele din laptele de vacă a fost necesară efectuarea de endoscopii inferioare pentru diagnosticul diferențial cu boala inflamatorie intestinală. La vârste mai mari tabloul clinic al alergiei se suprapune acestei patologii. În 3 cazuri s-a asociat tratamentului alergiei la proteinele din laptele de vacă și tratament pentru colită nespecifică.

Am constatat că aproximativ 46% dintre copii au fost exclusiv alăptați în momentul debutului alergiei, majoritatea fiind însă alimentați mixt sau artificial. Cele mai recente cercetări în cadrul alergiei la proteinele din laptele de vacă s-au focalizat asupra intervențiilor nutriționale care se pot realiza pentru prevenția alergiei alimentare la copil. Alimentația naturală reprezintă pilonul central în managementul alergiei alimentare. Studiile au evidențiat că alergia la proteinele din laptele de vacă are o incidență mai mică în rândul sugariilor exclusiv alăptați [19], iar durata alimentației exclusive la sân influențează riscul bolilor alergice [16], [20].

În studiul personal, în cazul celor care au primit formulă de lapte sub formă de completare sau alimentație artificială, 60% au primit formula de lapte de la naștere, procentul ridicându-se la 87% după primele 3 luni de viață. Aceste raportări sunt alarmante, dar accentuează totodată ideea de necesitate de prevenție a alergiei alimentare. Ghidurile actuale europene recomandând utilizarea formulelor HA pentru prevenția alergiei la proteina laptelui de vacă la sugarii cu risc documentat crescut de alergii, atunci când alăptarea nu este posibilă [17], [21].

Tot în sprijinul acestei idei, rezultatele studiului au evidențiat că 10,3% din copiii cu alergie la proteinele din laptele de vacă au avut reacție alergică de tip imediat după introducerea în alimentație a formulei de lapte. Se poate sugera practica introducerii treptate a proteinelor din laptele de vacă folosind inițial formule de lapte hipoalergenice.

Am analizat dacă introducerea formulei de lapte în alimentația copiilor a influențat vârsta de debut a alergiei la proteinele din laptele de vacă. Raportăm că pacienții care au avut o dietă mixtă sau artificială au avut vârste mai mici la debutul simptomatologiei (în medie 4.69 luni) spre deosebire de cei alăptați la care manifestările clinice au apărut în medie la 10,2 luni ($p=0,000$). Diferența medie de vârstă la debutul alergiei la proteinele laptelui de vacă este de 5,5 luni între copii care au primit formulă de lapte și cei alăptați și este înalt semnificativ statistic ($p=0,000$). Această diferență este una importantă, marimea efectului fiind una medie (Cohen's $d = 0.53$).

Am analizat relația statistică dintre influența alimentației mixte sau artificiale și tipul de reacție alergică asociată. Am înregistrat o frecvență înalt semnificativ statistic mai mare a formelor de alergii cu debut tardiv și cu mecanism non-IgE mediate în cadrul pacienților care au primit formulă de lapte în alimentație ($p=0,001$).

Analiza datelor a evidențiat că durata medie a perioadei de excludere terapeutică a proteinelor din laptele de vacă a fost în medie de 12,3 luni. Doar 10% dintre copii au necesitat prelungirea terapiei de excludere peste 2 ani. Studiile realizate pe baza evoluției naturale a APLV raportează diferit redobândirea toleranței imune la proteinele din laptele de vacă: primele studii de cohortă au evidențiat că durata APLV este de aproximativ 1 an [22], însă date mai recente au obiectivat o rată de remitere a alergiei mult mai lentă- aproximativ 50% la vârsta de 1 an, la 3 ani 75% din copii devin toleranți la proteinele din laptele de vacă, iar 90% din copii și-au depășit alergia la 6 ani [23].

Durata medie a perioadei de excludere a fost mai mică în rândul celor alăptați (8,5 luni), comparativ cu cei alimentați artificial (12,3luni), diferență care nu a avut semnificație statistică în studiul nostru ($p=0.499$). Astfel, putem afirma că în acest studiu durata de redobândire a toleranței imune la proteinele din laptele de vacă nu a fost influențată semnificativ statistic de tipul de alimentație[24].

Totodată, datele din literatura actuală au dovedit că alergiile non-IgE mediate se vindecă mult mai repede decât cele IgE mediate. Raportăm ca nu am identificat o influență statistică tipului de mecanism al alergiei la proteinele din laptele de vacă și durata excluderii terapeutice ($p=0.115$). Această situație poate fi limitată de procentul scăzut de pacienți (aproximativ 30%) rămași sub monitorizare pe toată durata studiului.

Raportăm că vârsta la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă în formele persistente de alergii (durata>2ani) a fost mai mare decât în cazurile în care vindecarea alergiei s-a produs (8,4 luni versus 6 luni), însă această diferență nu s-a dovedit a fi semnificativ statistică ($p=0.306$). De asemenea, analiza statistică nu a evidențiat o relație de semnificație între rezultatul probei de reîncărcare (vindecare/alergie persistentă), sexul, simptomatologia de debut, a modificărilor paraclinice asociate.

Rezultatele analizelor au evidențiat că în 16% din cazuri a fost necesară administrarea formulelor pe bază de aminoacizi (linia a doua de tratament al alergiei la proteinele din laptele de vacă).

Recomandările preventive care se desprind din studiul personal, pentru a gestiona „epidemia de alergii” pot fi reprezentate de:

1. Alimentație exclusiv naturală în primele 4-6 luni de viață. Identificarea nou-născuților și sugarilor cu „încărcătură genetică” și monitorizarea lor în primul an de viață.
2. În cazul alimentației mixte, folosirea obligatorie cu laptele de mamă a unui preparat parțial hidrolizat (HA). Sunt studii clinice din ultimii zece ani în care a fost demonstrat un avantaj cert în prevenirea alergiei la proteina din laptele de vacă.

În cel de-al doilea studiu, am împărțit pacienții diagnosticați cu alergie la proteinele din laptele de vacă în două grupuri: grupul A care a cuprins 31 de pacienți cu vârstă mai mare de un an la debutul simptomatologiei și grupul B care a inclus 182 pacienți cu alergie la proteinele din laptele de vacă cu debut în perioada de sugar. Am cercetat să identificăm diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește influența mediului de proveniență și a sexului, modalitatea de debut a simptomatologiei, rezultatele investigațiilor paraclinice, tipul de alimentație și durata până la reîncărcare.

Analiza celor două grupuri de pacienți selecționată în lotul studiu (grup A copii cu vârste mai mari de 1 an și grupul B-sugari) a reușit să identifice diferențe semnificative statistic între cele două grupuri. Raportăm faptul că sexul sau mediul de proveniență nu au fost factori de influență în cele două grupuri.

Așa cum în studiile din literatură s-a demonstrat că formele clinice ale alergiei alimentare cu manifestări gastro-intestinale au vârste de debut și manifestări diferite și pornind de la prezumția că odată cu creșterea copilului, tabloul clinic al alergiei alimentare se schimbă am analizat cele două grupuri din punct de vedere al simptomatologiei de debut, formei de alergie pe etape de vârstă și anomaliilor metabolice asociate. Manifestări clinice la debut precum durerile abdominale sau constipația cronică au avut o frecvență semnificativ statistic mai mare în rândul copiilor cu vârstă mai mare de un an. Pe de altă parte, regurgitațiile au avut o pondere semnificativ statistic în rândul sugarilor comparativ cu grupul copiilor cu vârste peste un an. Deși, reacțiile alergice acute de tip angioedem au fost constatate doar în grupul sugarilor, această situație nu a avut o susținere statistică.

Atât în studiul personal 1 cât și în studiul celor două grupuri, am constatat predominanța formelor non-IgE mediate la sugari și frecvența semnificativ statistic mai mare a formelor IgE mediate la vârste mai mari, ceea ce este în conformitate cu studiile existente în literatura actuală.

Tipul de alimentație nu a înregistrat diferențe semnificativ statistice la nivelul celor două grupuri. Analizele statistice efectuate între cele două grupuri și proba de reîncărcare după excluderea terapeutică a proteinelor din laptele de vacă nu a indicat o diferență cu semnificație statistică.

Concluzii și contribuții personale

Concluzii finale

1. Studiul personal a inclus 236 de pacienți cu alergii alimentare cu vârstă mai mică de 5 ani la debutul simptomatologiei. Vârsta mediană la debutul afecțiunii alergice a fost de 3 luni, cea mai mică vârstă raportată la debut fiind de 0.5 luni. Mediul urban a reprezentat principalul mediu de proveniență al pacienților. Grupul studiu a fost omogen din punct de vedere al repartiției pe sexe. Rezultatele analizei statistice au evidențiat că vârsta la debut nu este influențată statistic de sexul pacientului sau mediul de proveniență.

2. În studiul personal, în doar 18% din cazurile incluse în lot au fost identificate afecțiuni alergice în rândul părinților, fraților, bunicilor sau altor rude. Antecedentele heredo-colaterale pentru alergie nu au avut o pondere semnificativă în grupul de studiu, dar prezența acestora a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților care proveneau din mediu urban.

3. Alergia la proteina din laptele de vacă a fost principală alergie alimentară decelată în rândul pacienților cu alergie alimentară din lot (90%). Restul de 10% de alergii alimentare (ou, grâu, soia, arahide) s-au prezentat în clinică exclusiv ca reacții acute moderat-severe cu manifestare preponderent cutanată. În cadrul celor 121 de pacienți cu alergie la proteinele din laptele de vacă, s-au diferențiat 36 de copii care au avut asociată o altă alergie alimentară (ou, gluten, soia).

4. În grupul de studiu, aproximativ 34,3% dintre copii au prezentat reacție alergică acută, iar 65,7% reacții tardive. Principala formă de manifestare a alergiei alimentare de tip imediat au fost manifestările cutanate (angioedemul și, sau urticaria acută formă moderat severă). Copiii cu reacții alergice tardive au avut ca principală formă de manifestare simptomele digestive (60,2%).

5. Cele mai frecvente manifestări digestive ale copiilor cu alergie alimentară au inclus simptome nespecifice precum: vărsături alimentare (31,4%), refuzul alimentației (25,8%), scaune cu sânge (22,9%), regurgitații (11,9%), scaune diareice (11%). O treime din cazurile cu alergie la proteina din laptele de vacă a asociat o afectare nutrițională. Sexul feminin a prezentat mai frecvent semnificativ statistic simptome precum regurgitațiile și curbă ponderală nesatisfăcătoare, în timp ce sexul masculin s-a asociat statistic cu o frecvență mai mare cu urticaria acută.

6.Dermatita atopică a fost prezentă în proporție de 16.5% și nu s-a constatat o predilecție statistică în raport de vârstă, sex, simptome asociate, tip de alergie, mecanismul reacției alergice, tipul de alimentație.

7.Alergia la proteinele din laptele de vacă a fost cel mai frecvent mediată imun prin mecanism non-IgE (52%). Majoritatea manifestărilor digestive au avut mecanism non-IgE, scaunele cu sânge având o frecvență semnificativ statistic mai mare în rândul pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediată. În schimb, durerile abdominale au fost mai frecvente în rândul pacienților cu IgEplv pozitive.

Prelucrarea statistică a evidențiat că vârsta la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă este mai mare în cazul copiilor cu valori pozitive pentru IgE (9,49 luni) spre deosebire de copiii cu alergie la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediată (3,65 luni).

8.Atopia a fost dovedită în 37,6% din cazuri care au avut valori crescute ale IgEtotale și care s-au asociat statistic cu debutul simptomatologiei cu urticarie acută. În cazul pacienților cu manifestări tardive, nu s-au constatat statistic o afectare imunologică asociată.

9.În cadrul copiilor diagnosticați cu anemie la proteinele din laptele de vacă, aproximativ 23% au asociat anemie feriprivă, fiind mai frecventă la sugarii sub 6 luni.

10.Refluxul gastro-esofagian s-a asociat cu alergia la proteinele din laptele de vacă în cazul a 26% din pacienți, fiind manifestat sub formă moderat-severă. Nu am constatat diferențe semnificativ statistice a acestui grup de pacienți în funcție de sex, mediul de viață, prezența antecedentelor hereo-colaterale, mecanismul alergiei alimentare. Alergia la proteina din laptele de vacă asociată cu refluxul gastro-esofagian a fost mai frecventă statistic în rândul copiilor cu manifestările alergice de tip tardiv. Nu am remarcat asociere statistică cu manifestările respiratorii. Raportăm că sugarii care au primit formulă de lapte au prezentat o frecvență semnificativ statistică mai mare a refluxului gastro-esofagian.

11.În studiul personal, raportăm că doar 46% dintre copii au fost exclusiv alăptați în momentul debutului alergiei, restul primind formulă de lapte sub formă de completare sau alimentație artificială. Am remarcat proporția destul de mare de aproximativ de 60% de nou-născuți care au primit formula de lapte de la naștere. Raportăm că 10,3% din copiii cu alergie la proteinele din laptele de vacă au avut reacție alergică de tip imediat după introducerea în alimentație a formulei de lapte. Prelucrarea datelor statistice au evidențiat că pacienții care au avut o dietă mixtă sau artificială au avut vârste mai mici la debutul simptomatologiei alergice

(în medie 4.69 luni) spre deosebire de cei alăptați la care manifestările clinice au apărut în medie la 10,2 luni. De asemenea, alimentația artificială a fost statistic mai frecventă asociată cu manifestări clinice cu debut tardiv.

12. Analiza datelor a evidențiat că durata medie a perioadei de excludere terapeutică a proteinelor din laptele de vacă a fost în medie de 12,3 luni, doar 10% dintre copii prezentând forme persistente de alergie (peste 2 ani). Am constatat că durata medie a perioadei de excludere a fost mai mică în rândul celor alăptați (8,5 luni), comparativ cu cei alimentați artificial (12,3 luni), dar diferența nu a avut semnificație statistică în studiul personal. În studiul personal, tipul mecanismului de alergie la alergii proteinelor din laptele de vacă nu a avut o influență semnificativ statistică în raport cu durata perioadei de excludere sau intervalul necesar redobândirii toleranței digestive.

13. Am constatat că vârsta la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă în formele persistente de alergie a fost mai mare decât în cazurile în care vindecarea alergiei s-a produs (8,4 luni versus 6 luni), însă această diferență nu a fost semnificativă statistic în studiu.

Datele de analiză au evidențiat că în 16% din cazuri a fost necesară administrarea formulelor pe bază de aminoacizi.

14. Analiza celor două grupuri de pacienți selecționată în lotul studiu (grup A copii cu vârste mai mari de 1 an și grupul B cu sugari) nu a reușit să identifice diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri din punct de vedere al distribuției pe sexe, mediului de viață, frecvenței manifestărilor clinice, evaluării paraclinice, tipului de alimentație. Singura particularitate cu semnificație statistică decelată între cele două grupuri a fost că proba de reîncărcare (după excluderea terapeutică a proteinelor din laptele de vacă) a avut o pondere mai mare de succes în cazul sugarilor comparativ cu copii cu vârstă mai mare de un an.

Contribuții personale. Originalitatea tezei

Alergia alimentară la sugar și copilul mic reprezintă un subiect intens cercetat în literatură, însă mai puțin abordat în studii de amploare în țara noastră. Astfel, studiul de față vine în completarea datelor cu privire la alergii alimentară la copil în România, fiind un studiu prospectiv, observațional, regional care oferă o imagine reală a patologiei alergice din București și cel puțin șase județe limitrofe. Am încercat să identificăm imaginea reală la nivel populațional

unde în cadrul „marșului alergic”, există diverse tipuri de manifestări care încep cu dermatita atopică și alergiile alimentare, continuând cu evoluții către rinita alergică și astmul bronșic.

Datele rezultate din studiul personal reprezintă reflexia experienței unui mare centru pediatric de urgență, dar și perspectiva unei clinici de gastroenterologie pediatrică. Astfel, grupul de studiu a cuprins cazuri internate în urgență, cât și cazuri dificile, cronice cu prezentări atipice ale alergiei alimentare. Putem afirma că principalele caracteristici epidemiologice și trăsături clinice ale alergiei alimentare la copii sub vârsta de 5 ani incluși în studiu sunt dictate atât de caracterul de urgență și de gravitate al alergiei, cât și de aspectul cronic al acestei afecțiuni.

Pornind de la aceste considerente, am stabilit existența unei diferențe semnificativ statistice între sexe din punct de vedere al simptomatologiei de debut. În studiul personal, sexul feminin prezintă mai frecvent manifestări tardive precum refuzul alimentației sau curbă ponderală nesatisfăcătoare spre deosebire de sexul masculin care a fost asociat mai frecvent cu reacții de tip acut manifestate sub formă de urticarie acută.

În studiul personal, în urma analizei statistice, vârsta la debutul afecțiunii a avut un impact statistic asupra asocierii anemiei feriprive sau ratei de vindecare. Astfel, o vârstă la debutul alergiei alimentare sub șase luni se asociază mai frecvent cu anemia feriprivă. Totodată, debutul alergiei la o vârstă mică se însoțește de rată de vindecare rapidă, spre deosebire de cazurile cu debut tardiv care s-au dovedit a fi forme persistente de alergie alimentară.

În studiul de față au predominat reacțiile alergice tardive, având ca expresie clinică cel mai frecvent manifestările digestive nespecifice. Dermatita atopică, cealaltă manifestare a marșului alergic specifică grupei de vârstă studiate, în studiul personal nu a fost identificată statistic cu impact semnificativ asupra pacienților cu alergie alimentară.

Din evaluarea statistică a parametrilor biochimici și imunologici, raportăm că 52% din cazuri au fost alergii alimentare non-IgE mediate. Reacțiile alergice tardive s-au asociat cu mecanisme non-IgE, iar manifestarea clinică care a avut o relevanță statistică cu acest tip de alergie au fost scaunele cu sânge. În urma prelucrării statistice nu am putut evidenția o legătură între durata alergiei în funcție de mecanismul fiziopatogenic implicat. Atopia, decelată la aproximativ o treime din pacienți, a avut o influență semnificativ statistic pentru cazurile cu reacții acute manifestate ca urticarie acută.

În studiul personal propunem o monitorizare a pacientului pediatric cu alergie alimentară la o lună, 3 luni, 6 luni, 9 luni, 12 luni, 18 luni, 24 de luni. Sunt urmărite remiterea simptomelor sub dietă, prezența accidentelor alergice, evoluția curbei ponderale acolo unde se instalase deficitul nutrițional, evoluția în dinamică a parametrilor biochimici. Principala dificultate identificată în studiul personal a fost lipsa de consecvență a pacienților în prezentarea la consulturile de reevaluare, cu repercursiuni asupra datelor privind factorii care influențează durata de vindecare, cât și a factorilor implicați în redobândirea toleranței imune.

O atenție deosebită am acordat cercetării alimentației sugarului și copilului mic în momentul debutului alergiei. În urma analizei statistice am constatat că introducerea unei formule de lapte s-a asociat cu debutul alergiei alimentare la vârste mult mai mici în comparație cu pacienții alăptați. De asemenea, introducerea unei formule de lapte este un factor de risc pentru cazurile de alergie la proteinele din laptele de vacă asociat cu refluxul gastro-esofagian.

Ca urmare a rezultatelor din studiul personal, formulăm recomandări utile în managementul preventiv al alergiei alimentare:

1. Încurajarea alăptării prin realizarea unor programe de informare încă din maternitate a gravidelor, proaspetelor mame. Alăptarea exclusivă este ideală până la 4-6 luni de viață.
2. Identificarea și monitorizarea sugarilor cu risc alergic de către pediatru
3. În cazul necesității suplimentării dietei unui sugar alăptat sau adoptării unei alimentații artificiale, să fie utilizat obligatoriu o formulă de lapte cu proteine parțial hidrolizate (hipoalergenică-HA)
4. Informarea părinților permanentă în timpul monitorizării pacientului cu alergie alimentară a riscurilor expunerii accidentale, cât și importanța monitorizării periodice asupra stării de nutriție a copiilor
5. Modularea compoziției microbiotei intestinale este esențială în dezvoltarea sistemului imun. Factorii de mediu pot să fie asociați cu prezența disbiozei intestinale, care afectează dezvoltarea unui sistem imun optim. Este necesar, mai ales în alimentația artificială, suplimentarea alimentației cu pro și prebiotice pentru a realiza o imunomodulare eficientă.
6. În concluzie, factorii de risc care influențează și determină creșterea în evoluție a alergiilor alimentare sunt:

- a. Descoperirea și monitorizarea istoricului familial de alergii
- b. Factorii de mediu reprezentați de standarde înalte de igienă
- c. Utilizarea abuzivă de antibiotice
- d. Expunerea la poluare
- e. Nașterile prin operație cezariană

De asemenea, propunem un algoritm de diagnostic și monitorizare a copiilor cu alergie alimentară în funcție de tipul de reacție alergică.

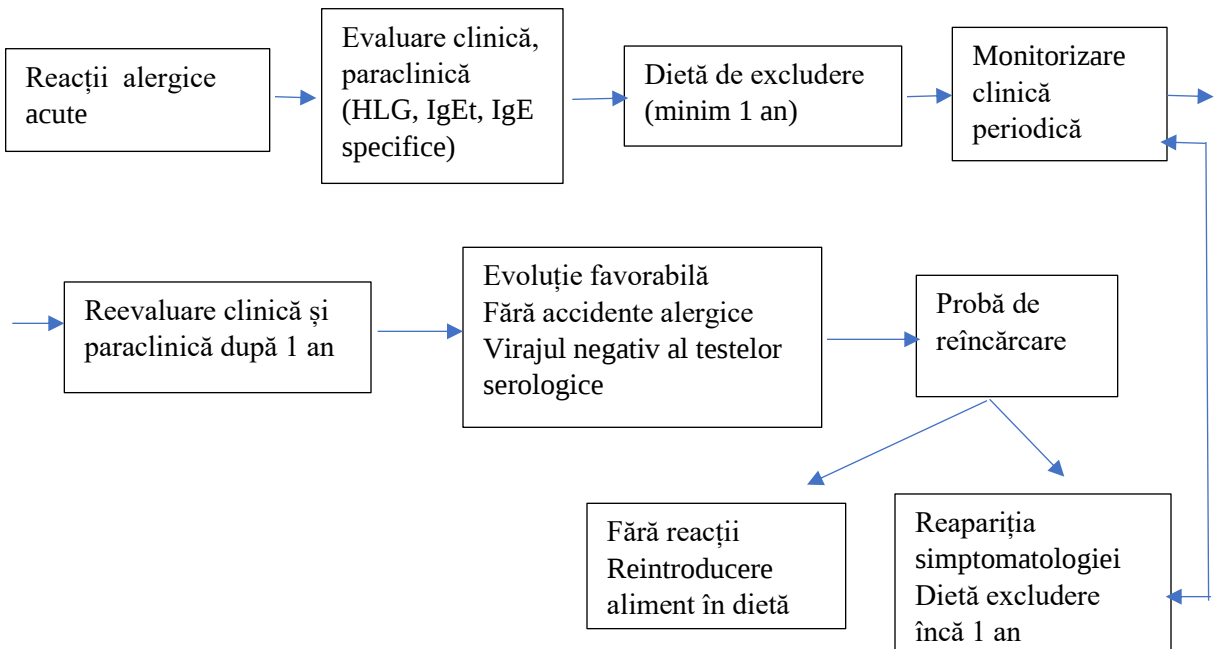
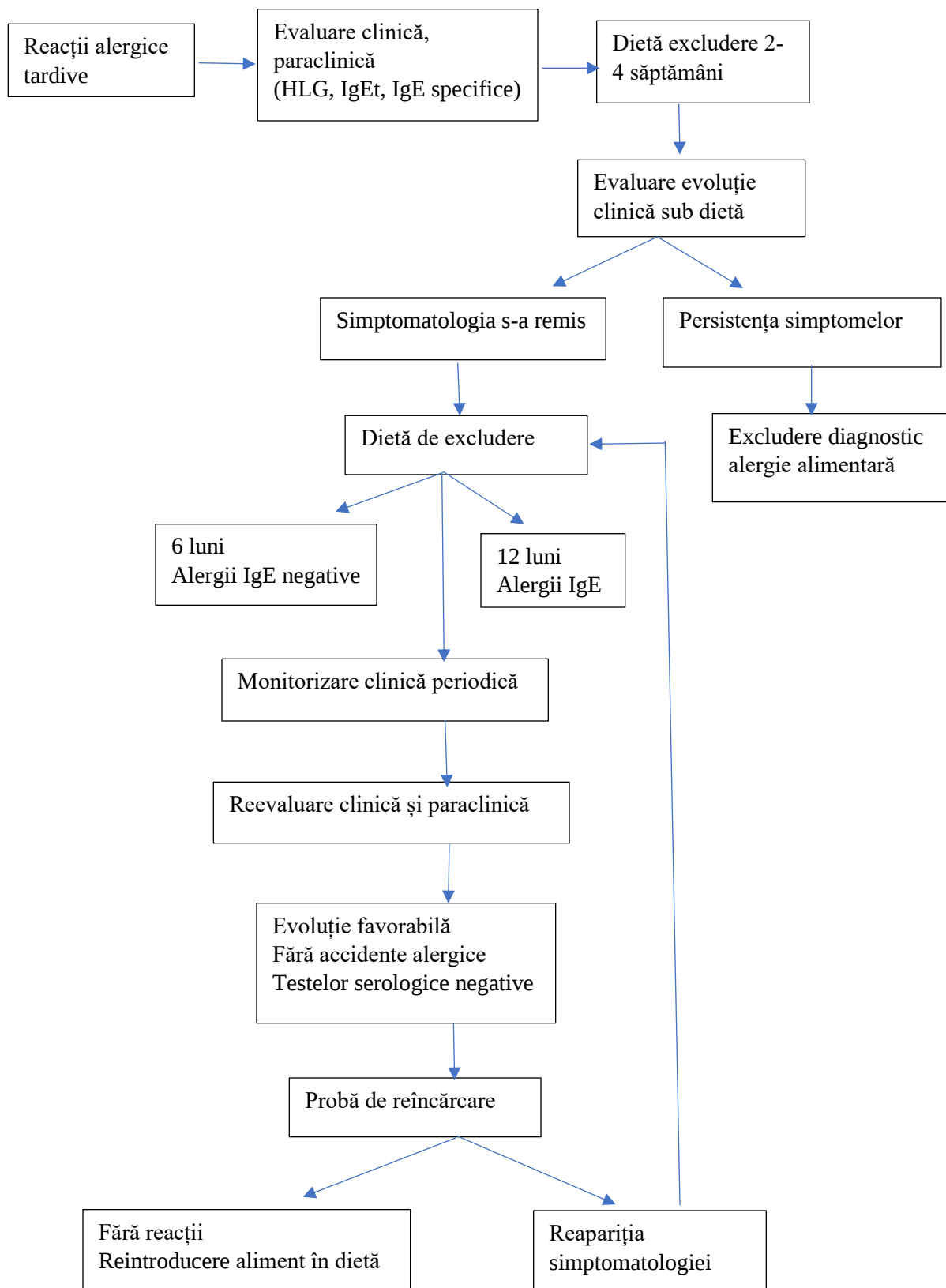


Figura nr. 2 Algoritm de diagnostic și monitorizare a pacienților cu reacție alergică acută



Bibliografie

- [1] Pyrhönen K, Hiltunen L, Kaila M, Näyhä S, Läärä E. 2011 Feb. „Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland.” *Pediatr Allergy Immunol* 22(1 Pt 2):e124–32.
- [2] Kotz D, Simpson CR, Sheikh A. 2011. „Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorder diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005.” *J Allergy Clin Immunol* 127:623-630.
- [3] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. 2014 Aug. „Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis.” *Allergy* 69(8):992-1007.
- [4] AM, Lake. 2000. „Food-induced eosinophilic proctocolitis.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 (Suppl.):S58-60.
- [5] Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Spergel JM. 2013. „Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population.” *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:343-9.
- [6] Gelincik A, Buyukozturk S, Gul H, Isik E, Issever H, Ozseker F. 2008. „Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population.” *Clin Exp Allergy* 38:1333-1341.
- [7] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall K. 2010. „Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel.” *J Allergy Clin Immunol* 126(6 Suppl):S1-58.
- [8] Sampson, H.A. and Anderson, J.A. 2000. „Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children.” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30, S87-S94.
- [9] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkoski TA, Cohen BA, Sampson HA. . 1998. „Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis.” *Pediatrics* 101:E8.
- [10] HA, Sampson. 2003. „The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis.” *Clin Dermatol* 21(3):183–92

- [11] Sicherer SH, Sampson HA. 1999. „Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management.” *J Allergy Clin Immunol* 104(3 Pt 2):S114–22.
- [12] Keet CA, Savaje JH, Seopaul S, Peng RD, Wood RA, Matsui EC. 2014. „Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in United States.” *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(3):222-229. e 223.
- [13] Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S. 2010. „World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines.” *World Allergy Organ J* 3:57-161.
- [14] Ho MH, Wong WH, Chang C. 2014. „Clinical spectrum of food allergies a comprehensive review.” *Clin Rev Allergy and Immunol* 46:225-40. [146] Nielsen RG et. all 2004. „Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease asociation and evaluation of a new challenge procedure.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:383-91.
- [15] Nielsen RG et. all 2004. „Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease asociation and evaluation of a new challenge procedure.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39:383-91.
- [16] Saarinen UM, Kajosaari M. 1995. „Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old.” *Lancet* 346: 1065–1069.
- [17] von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grubl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D. 2013. „GINIplus study group: Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow’s milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study.” *J Allergy Clin Immunol* 131: 1565–1573.
- [18] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. 2017. „Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. .” *United European Gastroenterol J* 5(3):335–58.

- [19] Høst, A., și S. and Østerballe, O. (1988) ., 77, 663-670 Husby. 1988. „A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants.” *Acta Paediatr. Scand* 77, 663-670.
- [20] Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. 2001. „Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.” *J Am Acad Dermatol* 45: 520–527.
- [21] Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Høst A, Lack G, O’Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A. 2014. „EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy.” *Allergy* 69: 590–601.
- [22] A., Host. 1994. „Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects.” *Pediatr Allergy Immunol* 5:1-136.
- [23] Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. 2002. „Clinical course of cow’s milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood.” *Pediatr Allergy Immunol* 13(suppl 15):23–8. 191
- [24] Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, Penders J, van Ree R, van den Brandt PA. 2007. „Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study).” *J Pediatr* 151: 347–351.e1–e2.

Lista lucrări cercetare

1. **Mirela Stocklosa**, Cristina Becheanu, Raluca Vlad, Irina Dijmărescu, Alexandra Moraru, Daniela Păcurar, Gabriela Leșanu: Nutritional status of children up to 3 years with food allergies – a concern for the pediatrician; Nutrition and Growth, Viena, Austria, Mar.2016 (poster)
2. **Mirela Stocklosa**, Gabriela Leșanu, Dumitru Orășeanu, Raluca Vlad, Cristina Becheanu, Ioana Oprescu, Daniela Păcurar: Diagnosticul alergiei la proteinele din laptele de vacă la copil- dificultăți și provocări; Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică, Cluj-Napoca, Romania, Sept 2016 (poster)
3. **Mirela Stocklosa**, Raluca Vlad, Alexandra Moraru, Cristina Becheanu, Daniela Păcurar, Dumitru Orășeanu, Gabriela Leșanu: Diagnosis of cow's milk protein allergy with gastrointestinal symptoms in Romanian children younger than three years- challenges and concerns; European Academy of Pediatric Societies (EAPS), Geneva, Elveția, Oct 2016 (poster)
4. **Mirela Stocklosa**, Raluca Vlad, Alexandra Moraru, Ioana Oprescu, Cristina Becheanu, Daniela Păcurar, Dumitru Orășeanu, Gabriela Leșanu: Why is the diagnosis of cow's milk protein allergy so difficult in infants with gastrointestinal symptoms; 8thEuropaediatrics Congress, Bucuresti, Romania, Jun 2017 (poster)
5. **Mirela Stocklosa**, Coriolan Ulmeanu: Istoria naturală a alergiilor alimentare la copil- analizând factorul timp; Romanian Medical Journal; 2019;LXVI(2):99-102
<https://rmj.com.ro/rmj-vol-lxvi-nr-2-an-2019/>
6. **Mirela Stocklosa**, Irina Dijmărescu, Gabriela Leșanu, Cristina Becheanu, Daniela Păcurar, Coriolan Ulmeanu: Alergia alimentară în primele 6 luni de viață- considerații clinice; Ro J Pediatr; 2020; 69(2):114-119
https://rjp.com.ro/articles/2020.2/RJP_2020_2_RO_Art-07.pdf