

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ÎN
DIAGNOSTICUL ALERGIILOR ALIMENTARE LA COPIL
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Coordonator de doctorat:

PROF. DR. DOINA ANCA PLEȘCA

Student-doctorand:

ZAHARIA (căs. COSTACHE) IRINA-VERONICA

2024

Cuprinsul tezei de doctorat

Cuprins	4
Lista cu lucrările științifice publicate	7
Lista cu abrevieri și simboluri	8
Motivația alegerii temei.....	10
Introducere	11
I. Partea generală	14
1. Alergia la proteinele din laptele de vacă.....	14
1.1. Alergia alimentară - stadiul actual al cunoașterii	14
1.2. Prevalența alergiei la proteinele laptelui de vacă	17
1.3. Particularități ale manifestărilor clinice.....	18
1.4. Toleranța orală în alergia la proteinele laptelui de vacă: factori de prognostic	21
1.5. Diagnosticul în alergia la proteinele din laptele de vacă	22
1.5.1. Diagnosticul în alergia la proteinele laptelui de vacă mediată IgE.....	22
1.5.2. Diagnosticul în alergia la proteinele laptelui de vacă non-mediata IgE	25
1.6. Evoluția bolii.....	28
1.7. Abordări terapeutice în alergia la proteinele din laptele de vacă	29
1.7.1. Dieta de eliminare. Formule de lapte	29
1.7.2. Tratamentul medicamentos. Alte opțiuni de tratament	31
2. Microbiota intestinală și alergia la proteinele din laptele de vacă.....	33
2.1. Microbiota intestinală- definiție.....	33
2.2. Rolurile microbiomului intestinal	33
2.3. Modulatori ai microbiotei	34
2.3.1. Tipul nașterii.....	34
2.3.2. Alimentația sugarului	35
2.3.3. Utilizarea antibioticelor și nașterea prematură.....	36
2.3.4. Mediul și stilul de viață.....	36

2.3.5. Genetica gazdei	36
2.4. Microbiota la copiii cu alergie.....	37
2.4.1. Stadiul actual al cunoașterii	37
2.4.2. Microbiota la copiii cu alergie la proteinele din laptele de vacă	37
II. Contribuții personale	41
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	41
4. Metodologia generală a cercetării.....	42
5. Evoluția pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă versus alte cauze de curbă ponderală lentă la copil.....	43
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	43
5.2. Pacienți și metode	43
5.3. Rezultate	46
5.3.1. Caracteristici generale ale populației de studiu.....	46
5.3.2. Date clinice și paraclinice	51
5.3.3. Evoluția la vizitele de urmărire.....	57
5.4. Discuții	61
6. Impactul alăptării asupra evoluției copiilor cu alergie la proteinele din laptele de vacă	69
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	69
6.2. Pacienți și metode	69
6.3. Rezultate	71
6.3.1. Caracteristici generale ale populației de studiu.....	71
6.3.2. Evoluția pacienților cu APLV. Reveniri în clinică/accesări servicii de sănătate	83
6.4. Discuții	86
7. Microbiota intestinală în alergia la proteinele din laptele de vacă	91
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	91
7.2. Pacienți și metode	91

7.3. Rezultate	92
7.4. Discuții	95
8. Tulburări de somn în alergia la proteinele din laptele de vacă.....	100
8.1. Introducere (ipoteză de lucru și obiective specifice).....	100
8.2. Pacienți și metode	100
8.3. Rezultate	104
8.4. Discuții	118
9. Concluzii și contribuții personale	121
9.1. Concluzii generale.....	121
Studiul 1	122
Studiul 2.....	126
Studiul 3.....	129
Studiul 4.....	129
9.2. Contribuții personale.....	131
Bibliografie	134

Rezumatul tezei de doctorat
“PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ÎN DIAGNOSTICUL
ALERGIILOR ALIMENTARE LA COPIL”

Teza de doctorat este formată din două părți:

1. Partea generală care cuprinde două capitole în care sunt prezentate date actuale despre alergiile alimentare la copil, cu aplecare specială pentru alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV) și respectiv microbiota intestinală a copiilor cu alergii alimentare
2. Contribuții personale constând în 4 studii realizate pe perioada studiilor doctorale

Partea generală

Capitolul 1. Alergia la proteinele din laptele de vacă

În primul capitol am sintetizat ce provocare reprezintă alergiile alimentare ale copilului atât pentru pacienți, familiile acestora, cât și pentru medicul care îngrijește acești copii. Un accent deosebit am acordat celei mai frecvente alergii alimentare la copil, APLV pornind de la prevalența acesteia, clasificarea APLV, precum și particularitățile manifestărilor clinice în funcție de tipul mecanismului imun.[1] Am abordat cele mai importante și noi date privind diagnosticarea acestei patologii, în funcție de cele două tipuri de alergii, mediată sau non-mediată IgE. Am insistat asupra tuturor tipurilor de teste care sunt utilizate pentru diagnosticul APLV, [2] inclusiv a celor controversate, folosite frecvent mai ales pentru diagnosticarea intoleranței alimentare la proteinele din laptele de vacă (APLV non-mediată IgE).[3] Testele de provocare orală reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul APLV. Cu toate acestea în ultima perioadă testele de provocare par a fi din ce în ce mai puțin utilizate, [4] fiind consumatoare de timp și resurse materiale și par a avea o mai mare utilitate în perioada de reintroducere a alimentelor și mult mai puțină pentru stabilirea diagnosticului pozitiv.[5]

Am revizuit cele mai noi abordări terapeutice în APLV, dezvoltând informațiile despre cele mai noi formule de lapte utilizate în dieta de evicție,[6] dar și noile abordări medicamentoase. Am prezentat cele mai actuale opțiuni privind imunoterapia orală, linguală sau cutanată, precum și utilizarea anticorpilor monoclonali pentru depășirea APLV.[7]

Capitolul 2. Microbiota intestinală și alergia la proteinele din laptele de vacă

În acest capitol am detaliat cele mai noi aspecte legate de importanța și rolurile microbiomului intestinal. Informația genetică pe care o aduce microbiota este de 150 ori mai amplă decât cea oferită de întregul genom uman.[8] Am discutat despre importanța modulatorilor microbiotei și impactul pe care tipul nașterii, alimentația sugarilor, utilizarea antibioticelor, prematuritatea sau genetica gazdei o au asupra diversității microbiomului intestinal. S-a demonstrat faptul că administrarea de antibiotic imediat după naștere, chiar modifică substanțial flora intestinală a nou născutului.[9] Am prezentat, pe scurt, aspecte legate de modificările microbiotei la copiii cu alergii alimentare. Multe studii au raportat diferențe ale microbiotei intestinale în prima copilărie în cazul copiilor care vor dezvolta ulterior alergii comparativ cu cei fără alergii în viața de copil mare sau adult.[10] Am particularizat pentru copiii diagnosticați cu APLV, prezentând impactul patologiei asupra microbiomului intestinal, precum și implicarea microbiotei în patogenia bolii alergice. O analiză recentă sugerează că APLV este asociată cu disbioza intestinală și dezvoltarea altor afecțiuni alergice mai târziu. S-a observat că o floră intestinală dezechilibrată se poate observa în cazul majorității copiilor diagnosticați cu APLV. [11]

Am discutat ultimele studii terapeutice care derivă din interacțiunea microbiom-APLV, legate de modificarea microbiomului intestinal care ar putea deveni o strategie în managementul bolii alergice.

Contribuții personale

Capitolul 3. Scop, obiective și planificarea generală a studiilor

Obiectivul principal al tezei de doctorat a fost caracterizarea extensivă a particularităților clinico-evolutive ale copiilor diagnosticați cu APLV, tratați și urmăriți pe o perioadă de 5 ani într-un ambulatoriu de specialitate.

Obiectivele derivate din obiectivul principal au realizat studiul pacienților cu APLV, din punct de vedere al evoluției (curba de creștere staturo-ponderală, accesări ale serviciilor medicale – pediatrie, alte specialități, manifestări clinice amenințătoare de viață și/sau deces), prin prisma parametrilor clinico-paraclinici, al tipului de alimentație, al microbiotei

intestinale și al tulburărilor de somn, în scopul optimizării managementului individualizat al bolnavilor

1. Caracterizarea pacienților cu APLV din punct de vedere anamnestic-clinic, paraclinic și evoluția parametrilor somatici (talie, greutate etc) comparativ cu un grup martor de copii fără APLV, dar cu curbă ponderală lentă.
2. Verificarea ipotezelor legate de influența tipului de naștere, alăptatului, scorul Apgar, mediul de proveniență, vârsta la diagnostic, prezența altor alergii pentru APLV
3. Evaluarea în dinamică, la 5 ani a curbelor antropometrice, controalelor spitalizărilor pacienților cu APLV comparativ cu un grup fără APLV
4. Evaluarea caracteristicilor anamnestic-clinice, paraclinice și evoluția parametrilor somatici (talie, greutate etc) la copiii cu APLV, în funcție de alimentația primită, alăptați sau nu.
5. Evaluarea prevalenței alăptării la copiii cu APLV
6. Evaluarea diversității funcționale a tractului digestiv la copiii cu APLV, în particular scăderea diversității microbiotei, precum și a statusului inflamator la acești pacienți.
7. Evaluarea diversității funcționale a tractului digestiv la copiii cu APLV, în particular scăderea diversității microbiotei, precum și a statusului inflamator la acești pacienți.
8. Evaluarea tulburărilor de somn care pot apărea la copiii diagnosticați sau nu cu APLV în funcție de tipul alimentației la momentul înrolării în studiu și după trei ani.

Obiectivele 1,2 și 3 au fost îndeplinite prin efectuarea primului studiu, “Evoluția pacienților cu alergii la proteinele din laptele de vacă versus alte cauze de curbă ponderală lentă la copil”. Obiectivele 4 și 5 au fost îndeplinite prin efectuarea celui de-al doilea studiu cu titlul “Impactul alăptării asupra evoluției copiilor cu alergii la proteinele din laptele de vacă”. Obiectivul 6 a fost îndeplinit prin efectuarea celui de-al treilea studiu intitulat “Microbiota intestinală în alergii la proteinele din laptele de vacă”. Obiectivul 7 a fost realizat prin intermediul celui de-al patrulea studiu intitulat “Tulburări de somn în alergii la proteinele din laptele de vacă”

Toate cele patru studii au fost realizate pe pacienți pediatrici, diagnosticați sau nu cu APLV. APLV este o patologie comună în practica medicului pediatru, iar cele patru studii

au cuprins aspecte diferite ale evoluției acestor pacienți. Două studii au fost prospective, o serie de cazuri și un studiu transversal, după aplicarea unui chestionar.

Toate cele patru studii s-au derulat în concordanță cu prevederile Declarației de la Helsinki și au fost aprobate de Comisia de Etică și datele pacienților au fost anonimizate, conform prevederilor General Data Protection Regulation (GDPR). Acest proiect de cercetare a fost observațional și nu a influențat maniera în care pacienții au fost diagnosticați și tratați, în conformitate cu ghidurile în vigoare. De subliniat provocările în a efectua vizitele pacienților în contextul restricțiilor aferente pandemiei COVID-19. Vizitele s-au efectuat treptat, cu respectarea măsurilor stabilite de politicile de sănătate publică. Accesul la baza de date s-a realizat în mod securizat, iar documentele de hârtie sunt depozitate în spații cu acces restricționat, doar pentru personalul Policlinicii Regina Maria Lujerului, centrul unde au fost examinați toți pacienții, de către același medic pediatru, autorul tezei.

Capitolul 4. Evoluția pacienților cu alergie la proteinele din laptele de vacă versus alte cauze de curbă ponderală lentă la copil

În perioada iunie-decembrie 2016 au fost incluși în studiu pacienți consecutivi diagnosticați cu APLV mediata IgE, cu documentarea alergologică (panel, IgE specifice, prick test) a diagnosticului și copii consecutivi care s-au prezentat pentru curba ponderală lentă și la care diagnosticul de APLV mediata IgE a fost exclus. APLV s-a diagnosticat în absența testului de provocare orală, niciunul dintre părinții copiilor diagnosticați nu a dorit participarea la acest protocol recomandat de ESPGHAN pentru diagnosticul de certitudine. Pacienții au fost incluși în studiu după stabilirea diagnosticului, fiind deja în evidența pediatrului din ambulator, majoritatea din primele luni de viață. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: cu și fără APLV (lot martor).

Criteriile de includere: pacienți pediatrici cu diagnosticul de APLV mediata IgE confirmat clinic și paraclinic, indiferent de motivul de prezentare în clinică, respectiv pacienți cu curba ponderală lentă în absența APLV.

Criteriile de excludere: refuzul părinților/tutorilor cu privire la participarea în studiu a minorului, lipsa revenirii la vizitele ulterioare, lipsa acordului de a recolta analizele necesare diagnosticului

Variabile de studiu au fost:

- demografice (vârsta la includere, sex, mediu de proveniență),
- felul nașterii,

- scorul Apgar,
- tipul alimentației,
- antecedentele heredocolaterale de alergie și comorbiditățile
- vârsta introducerii alimentației diversificate,
- vârsta la care a fost stabilit diagnosticul de APLV, respectiv a constatării curbei ponderale lente în funcție de grup,
- motivele de prezentare la vizitele de includere și la diagnostic,
- dieta de evicție pentru APLV, durata, corectitudinea și eficiența acesteia,
- diagnosticul alternativ responsabil de creșterea suboptimală pentru cei fără APLV
- clinice:
 - percentile inițială de greutate și lungime,
 - modificări tegumentare,
 - sufluri cardiace,
 - raluri pulmonare,
 - edeme periferice,
 - abdomen dureros la palpare,
 - saturație în oxigen,
- analize de laborator:
 - prezența anemiei, neutrofile, limfocite, monocite, raport neutrofile/limfocite, raport neutrofile/monocite, raport limfocite/monocite, prezența eozinofiliei
 - sideremie, feritina serică,
 - IgE seric total,
 - panel de alergeni pediatric cu notarea pozitivității la lapte de vacă/cazeină/alfa-lactalbumină/beta-lactoglobulină sau Ig E specifice pentru lapte de vacă, cazeină, alfa-lactalbumină și beta-lactoglobulină
- ecografia abdomino-pelvină: cu notarea prezenței modificărilor și a detaliilor concrete despre modificările decelate
- evoluția greutății și înălțimii: percentile de greutate și înălțime la vizita finală
- reveniri în clinică indiferent de specialitate, cu defalcarea pe reveniri pediatrie, otorinolaringologie, alergologie
- spitalizări,
- șocuri anafilactice,
- decese.

Vizitele de studiu au fost:

- la includere (atunci când au fost luați în evidență pediatrului),
- cu ocazia examenelor de bilanț specifice pentru vârstă, apoi
- la nevoie, în următorii 5 ani, cu urmărirea tuturor prezentărilor în clinică, cu o atenție specială pentru consulturile alergologice și de otorinolaringologie. După vizita de confirmare a diagnosticului, toți pacienții au primit recomandare pentru efectuarea unui set de analize (hemogramă, sideremie, feritina, IgE total, IgE specifice, panel de alergeni) și o ecografie abdomino-pelvină. Anual, părinții pacienților au participat la vizite de bilanț în clinică și la o vizită telefonică unde s-au evaluat statusul vital și eventualele simptome, episoadele de șoc anafilactic sau alte decompensări apărute în intervalul scurs de la ultima vizită. La finalul perioadei de urmărire s-a efectuat o vizită finală, cu reevaluarea parametrilor clinici și a diagnosticelor apărute pe parcurs, a revenirilor în clinică, spitalizărilor și altor evenimente semnificative. Medicii curanți de orice specialitate care au examinat pacienții în perioada de urmărire nu au fost influențați în managementul specific al pacienților.

Greutatea s-a măsurat prin cântărire pe dispozitive standard în clinică, iar lungimea/înălțimea s-a măsurat de către medicul pediatru în cabinet, saturația în oxigen s-a determinat cu ajutorul dispozitivului standard (pulsximetru) din cabinet. Percentilele de greutate/înălțime s-au calculat folosind platforma <https://www.pedz.de/de/pedz/bmi.html>. Creșterea normală în greutate a fost definită ca menținerea percentilei corespunzătoare vârstei sau scăderea acesteia cu maxim 10 puncte. În cazul copiilor cu percentile sub 10, lipsa recuperării percentilei a fost notată ca și curbă ponderală nesatisfăcătoare.

Analizele de laborator s-au efectuat în aceeași unitate pentru toți pacienții, iar ecografia abdominală a fost efectuată de același operator, pentru a elimina variabilitatea inter-observator.

Statistica. Variabilele categoriale s-au raportat ca valoare absolută și procent, iar cele cantitative – ca medie și mediană. Comparațiile s-au efectuat folosind testul Chi pătrat și Fisher Exact pentru variabile calitative și ANOVA/teste neparametrice pentru cele cantitative, precum și regresie liniară, iar modelele multivariate au inclus variabilele pentru care s-au obținut rezultate semnificative în analiza univariată. Valoarea p considerată semnificativă a fost de 0.05. S-au folosit programele Epi Info versiunea 7.2.2.2 și Microsoft Excel 2016.

Rezultate:

Primul studiu, prospectiv, a prezentat comparativ evoluția pe parcursul a cinci ani a două loturi de copii, unul cu pacienți diagnosticați cu APLV comparativ cu un lot martor, fără APLV dar cu curba ponderală lentă.

Caracteristici generale ale celor două loturi (demografice, antecedente heredocolaterale, personale fiziologice, personale patologice):

- Au fost incluși în studiu 101 pacienți (cu APLV și fără APLV și curbă ponderală lentă)
- Repartiția pe sexe în cele două loturi a fost relativ similară, în primul grup predominat băieții, în grupul fără APLV fetele
- Vârsta la includere în studiu a fost mult mai mică în grupul cu APLV (5.4luni vs 12.5 luni)
- Vârsta la care a apărut suspiciunea de APLV și au fost diagnosticate cele mai multe cazuri a fost în jur de 6 luni (similar în literatură)
- Marea majoritate a pacienților au provenit din mediul urban (92%)
- Media scorului Apgar a fost mare și similară în cele două loturi (8.8 respectiv 8.9)
- Marea majoritate a copiilor au fost alăptați (58.4%), incidența alăptării în cele două loturi fiind relativ egală (59.3% vs 57.4%)
- Copiii cu APLV au avut semnificat mai multe alergii asociate decât grupul celor fără APLV (50% respectiv 19.1%), $p=0.007$
- Antecedentele heredocolaterale de alergii au fost însă relativ similare în cele două grupuri (16.7% și respectiv 8.5%), fără să existe diferență semnificativ statistic
- În cohorta copiilor care suferă de APLV majoritatea (50%) au și alte alergii documentate. Cele mai frecvente alergii concomitente cu APLV au fost la ou, alune, arahide, migdale, graminee și gluten.
- În grupul copiilor cu APLV au fost notate mai multe afecțiuni pulmonare (7,4% vs 0), digestive (18.5% vs 8.5%) sau boli infecțioase (27.8% vs 12.8%) decât în grupul de control, dar această diferență este fără semnificație statistică
- Un procent semnificativ de copii folosesc medicație zilnic. Medicația primită a fost documentată semnificativ mai mult în cazul copiilor cu APLV decât în grupul de control, $p=0.02$. O parte din pacienții primesc suplimente alimentare fără recomandare medicală (automedicație)- 3 pacienți (ulei de pește și probiotic)

- Toți pacienții din grupul APLV au avut scor Comiss mai mare sau egal cu 10 la vizita de includere în studiu

Caracteristici clinico-paraclinice:

- Percentilele înălțimilor copiilor la prezentare în cele două grupuri au fost similare, fără diferențe semnificativ statistice (49.1 comparativ cu 40.1)
- Percentilele de greutate la prezentare au fost semnificativ mai mici în grupul copiilor fără APLV comparativ cu grupul pacienților cu APLV (29.1 comparativ cu 41.1) $p=0.02$
- Lotul copiilor cu APLV a prezentat într-o proporție mult mare dermatită atopică decât în lotul martor (31% vs 16%) $p=0.02$
- Doar 2 copii în ambele grupuri au prezentat sufluri cardiace, nu s-au identificat edeme sau raluri pulmonare la prima prezentare
- Motivele prezentării la prima vizită în lotul cu APLV au fost în ordinea frecvenței bilanț de rutină (20 bolnavi), tulburări de tranzit și modificări de scaun - diaree, (10 pacienți), simptome respiratorii de tip tuse, disfonie, rinoree (6 pacienți), urticarie (5 pacienți), curba ponderală lentă (3 pacienți), vărsături (1 pacient), colici abdominale (1 pacient), inapetență (1 pacient) și altele (7 bolnavi, hipotonie posturală, febră, vaccinare și eritem genito-fesier)
- Motivele care au ridicat suspiciunea de APLV și au condus la diagnosticul de APLV au fost: tulburări de tranzit 35%, curbă ponderală lentă 31%, urticarie 11%, inapetență 9%, simptome respiratorii 6%, dureri abdominale recurente 2%, altele 6%
- Pentru grupul non APLV motivele prezentării la prima vizită au fost în ordinea frecvenței 39% realizarea unui examen de bilanț, 39% pentru creștere deficitară observată de părinți, 7% pentru inapetență, 2% pentru vărsături recurente și 11% pentru motive diverse (administrare vaccin, suspiciune displazie șold)
- Abdomenul dureros la examinare a fost prezent doar în grupul pacienților non-APLV (3 copii, 6.4%, $p=0.09$).
- Saturația în oxigen a înregistrat valori normale pentru toți copiii examinați, cu o medie de 97.8%, similară între loturi ($p=0.87$).
- 50% dintre copiii care au efectuat panelul 4 din primul grup au avut valori pozitive pentru IgE la laptele de vacă comparativ cu 10% în al doilea grup, valori semnificativ statistice, $p=0.04$

- 55% dintre copiii care au efectuat panelul 4 din primul grup au avut valori pozitive pentru IgE la alfa-lactalbumina comparativ cu 5.9% în al doilea grup
- 42,5% dintre copiii care au efectuat panelul 4 din primul grup au avut valori pozitive pentru IgE la beta-lactoglobulina comparativ cu niciun pacient în al doilea grup
- 25% dintre copiii care au efectuat panelul 4 din primul grup au avut valori pozitive pentru IgE la cazeină comparativ cu niciun pacient în al doilea grup
- 27.5% dintre copiii care au efectuat panelul 4 din primul grup au avut valori pozitive pentru IgE la albuș de ou comparativ cu 11.8% în al doilea grup
- NLR și LMR în cele două grupuri de studiu au avut valori asemănătoare (0,4 vs 0,5 și respectiv 23.6 și 9,2), fără diferențe semnificative statistice
- La limita semnificației statistice, $p=0.05$, NMR a fost mai mare (în grupul cu APLV 2,9 comparativ cu grupul martor 3.5)
- Anemia feriprivă a fost similar documentată în ambele loturi, 26.9% vs 32.5%. Se remarcă faptul că indiferent de statusul alergic anemia este prezentă la aproximativ o treime din copii în fiecare grup
- Valorile feritinei și sideremiei sunt scăzute în valori asemănătoare în cele două loturi, fără diferențe semnificativ statistice
- Feritina este scăzută într-un procent similar cu stabilirea diagnosticului de anemie (24,5% în primul lot, 25% în al doilea lot), fiind cel mai fidel marker de diagnostic
- Ecografia abdominală a documentat diverse modificări la 28% dinre copiii din studiu. Reținem descoperirea întâmplătoare la 6 pacienți a hipotoniei pielo-caliceale unilaterale, 3 pacienți cu adenopatii mezenterice reactive. În cazul a 11 pacienți (10.9% din copii) s-a ridicat suspiciunea unui reflux gastro-esofagian

Evoluția la vizitele de urmărire:

- Pacienții au fost reevaluați anual pe parcursul a 5 ani, în cabinet dar și telefonic, anual.
- Nu s-au notat decese sau șocuri anafilactice în loturile studiate
- 18,8% din copiii urmăriți au fost spitalizați în perioada de follow-up. Internările s-au făcut pentru: infecții respiratorii de căi superioare sau inferioare în forme severe (11), infecții urinare (4 pacienți), boală de reflux gastroesofagian severă (1 pacient), inapetență (1 pacient), înghițirea unui corp străin metalic – bila de oțel (1 pacient)

- Mai multe internări s-au notat în grupul copiilor cu APLV (11) comparativ cu lotul martor (7)
- Cu o singura excepție toți pacienții au revenit la controale la pediatrie 99%
- 69.3% pacienți au avut reveniri la specialitatea ORL
- Doar 47,5% dintre copii au fost la consulturi al alergologie pe perioada urmării
- Diferența mediilor în ceea ce privește numărul revenirilor în clinică este fără semnificație statistică între cele două loturi pentru specialitatea pediatrie (22,6 media vizitelor în lotul cu APLV vs 19.8 media vizitelor în lotul fără APLV)
- Diferența mediilor în ceea ce privește numărul revenirilor în clinică este fără semnificație statistică între cele două loturi urmărite pentru specialitatea ORL (3.6 media vizitelor în lotul cu APLV vs 4 media vizitelor în lotul fără APLV)
- Diferența mediilor în ceea ce privește numărul revenirilor în clinică este fără semnificație statistică între cele două loturi urmărite pentru revenirile la alergologie (2 media vizitelor în lotul cu APLV vs 0.6 media vizitelor în lotul fără APLV), $p=0,0001$
- Numărul reevaluărilor la pediatrie s-a corelat direct cu vârsta la prima prezentare ($p=0.01$, $r=0.304$), cu prezența altor alergii concomitente ($p=0.049$), cu revenirile la ORL ($p=0.0001$) și la alergologie ($p=0.007$)
- 97,2% dintre părinți au reușit sa implementeze dieta de evicție pentru copiii cu APLV, dar numai 83% au urmat-o corect.
- Creșterea normală în greutate s-a asociat semnificativ cu greutatea la ultima prezentare ($p=0.003$, 17.9 kg în medie la cei cu creștere normală versus 13.4 kg la cei fără creștere normala)
- Creșterea normală în greutate s-a asociat semnificativ statistic cu lipsa antecedentelor heredocolaterale de alergii ($p=0.03$).
- 39 copii (38.6%) au avut o scădere mai mare de 10% a percentilei de greutate în perioada de urmărire, fără diferențe pentru curba de creștere între cele 2 grupuri de studiu ($p=0.77$)

Capitolul 5. Impactul alăptării asupra evoluției copiilor cu alergii la proteinele din laptele de vacă

Cercetarea a decurs în perioada iunie-decembrie 2016 în Policlinica Regina Maria Lujerului, în concordanță cu prevederile Declarației de la Helsinki (1964) și cu avizul departamentului de etică al centrului medical.

Criterii de includere: pacienți consecutivi deja diagnosticați cu APLV pe baza a minim unui test alergologic pozitiv (panel de alergii alimentare, Ig E specifice, prick test etc). Suspiciunea de diagnostic s-a bazat pe antecedentele heredocolaterale: istoric de atopie, frați mai mari cu patologie similară și pe istoricul medical - dureri abdominale recurente, plâns inconsolabil, tulburări de tranzit, erupție cutanată. Toate aceste aspecte au fost documentate și prin scorul Comiss având punctaj mai mare sau egal cu 10, înalt sensibil pentru suspiciunea clinică de APLV.

Criteriile de excludere din studiu au fost: lipsa diagnosticului de APLV, vârsta peste 18 ani sau refuzul de a participa la cercetare al părinților copilului.

Cei 41 de pacienți incluși au fost împărțiți în 2 loturi în funcție de alimentația pe care o primeau. În primul lot au fost incluși sugari și copii alimentați exclusiv la sân, iar în cel de al doilea lot sugari și copii care au primit o formulă de lapte asociată sau nu cu lapte de mamă. De precizat că pacienții care au fost incluși în studiu, confirmați cu diagnosticul de APLV, erau în evidența medicului pediatru din ambulator, din perioada de sugar.

Au fost analizate următoarele date:

- datele demografice,
- datele antropometrice
 - greutatea,
 - tală,
 - perimetrele cranian și abdominal,
- tipul nașterii (natural, operație cezariană),
- scorul Apgar,
- manifestările clinice,
- testele alergologice:
 - Ig E total,
 - Ig E specifice alfa lactalbumină,
 - Ig E beta-lactoglobulina
 - Ig E cazeină,

- Ig E albuș ou,
- panel alergeni alimentari,
- hemograma -prezența anemiei, eozinofiliei,
- investigații imagistice (ecografie abdomino-pelvină).
- numărul de reveniri în clinică la:
 - pediatrie,
 - alergologie,
 - ORL,
- numărul de spitalizări,
- apariția șocului anafilactic, a decesului de orice cauză etc.

Vizitele de studiu au fost structurate astfel:

- la includere (ziua 0) s-au efectuat:
 - anamneza completă,
 - examenul clinic complet,
 - investigații paraclinice generale (hemograma) și specifice (imunologice, alergologice etc),
 - investigații imagistice (ecografie abdomino-pelvină).
- la vizita de 6 luni și 12 luni s-au efectuat:
 - anamneza,
 - examenul clinic,
 - s-a notat statusul de supraviețuire și apariția evenimentelor urmărite în studiu (reveniri în clinică la pediatrie, alergologie, ORL, spitalizări, apariția șocului anafilactic).

Standardul de evaluare a constat în reluarea anamnezei, efectuarea examenului clinic complet și determinarea parametrilor somatici (G, talie)

Pacientii au fost urmăriți ulterior timp de 5 ani, iar la finalul perioadei de urmărire s-au notat din nou statusul de supraviețuire și apariția evenimentelor urmărite în studiu menționate mai sus.

Creșterea normală a greutateii și a taliei au fost definite ca încadrarea valorilor între percentilele corespunzătoare vârstei sau scaderea acestora cu maxim 10 puncte. În cazul copiilor care prezentau valori ale greutateii și taliei sub percentila 5 aceștia au fost considerați având curba ponderală și staturală nesatisfăcătoare. Precizăm că toate investigațiile paraclinice au fost efectuate în același laborator la toți pacienții. Investigațiile imagistice

(ecografia abdomino-pelvină) au fost efectuate de același examinator, pentru a elimina variabilitatea inter-observator.

Analiza statistică: variabilele categoriale s-au raportat ca valoare absolută și procent, iar cele cantitative – ca medie și mediană. Comparațiile s-au efectuat folosind testul Chi pătrat și Fisher Exact pentru variabile calitative și ANOVA pentru cele cantitative, precum și regresie liniară, iar modelele multivariate au inclus variabilele pentru care s-au obținut rezultate semnificative. Valoarea p considerată semnificativă a fost de 0.05. S-au folosit programele Epi Info versiunea 7.2.2.2 și Microsoft Excel 2016.

Al doilea studiu prospectiv prezentat a cuprins 41 de copii diagnosticați cu APLV împărțiți în două subloturi. Primul lot cuprinde pacienși alăptați exclusiv (24 copii), al doilea lot având 17 copii alimentați artificial sau mixt. [12]

Rezultate:

Caracteristici generale ale celor două loturi (demografice, antecedente heredocolaterale, personale fiziologice, personale patologice, clinice și paraclinice):

- Repartiția pe sexe în cele două loturi a fost relativ similară, în primul grup predominat băieții, în grupul al doilea fetele
- Vârsta la includere în studiu a fost mult mai mică în grupul cu APLV (5.4 luni vs 12.5 luni)
- Marea majoritate a pacienților au provenit din mediul urban (95.8%)
- Media scorului Apgar a fost mare și similară în cele două loturi (8.8 respectiv 8.7)
- Vârsta la care au fost diagnosticați cu APLV au fost similare în cele două loturi de pacienți (7.4 luni comparativ cu 11.6 luni)
- În cohorta luată în studiu, diagnosticul de APLV s-a stabilit în medie la 9.2 luni, în majoritatea cazurilor după vârsta diversificării
- Vârsta la diagnostic a fost semnificativ mai mare în cazul băieților (11.6 vs 6 luni, $p=0.009$)
- Vârsta la care au fost diversificați copiii celor două loturi a fost similară, 5.6 luni.
- Majoritatea mamelor ai căror copii au fost incluși în studiul de față au născut într-o maternitate privată prin operație cezariană, fără să existe diferențe semnificative statistice între cele două loturi (79.2% vs 82.4%)
- Marea majoritate a copiilor înrolați în studiu, diagnosticați cu APLV nu aveau antecedente heredo-colaterale pozitive pentru atopie (83%), fără să existe diferențe semnificative statistic între cele două grupuri.

- 58,3% dintre copiii primului lot și respectiv 52.9% dintre copiii din lotul al doilea au și alte alergii asociate
- Motivele de prezentare care au ridicat suspiciunea de APLV în urma careia s-a confirmat diagnosticul au fost: tulburări de tranzit, (15) curbă ponderală lentă, (12) dermatită atopică, (6) apetit capricios, (3) tulburări de somn, (3) simptome respiratorii (2)
- S-a observat o diferență semnificativă statistic ($p=0.04$) de medie a percentilei de greutate în favoarea copiilor alăptați din lotul 1 (percentila 49) versus lotul 2 (percentila 30.6), la prima prezentare
- Toți pacienții au beneficiat de evaluare alergologică (testare cutanată, determinarea IgE specifice, etc)
- 13 pacienți din cele două grupuri au prezentat anemie, similar în cele două grupuri
- Doar 7 copii din 41 au prezentat eozinofilie
- au fost identificați 23 de pacienți cu alergii alimentare multiple (până la 4 alergii la același pacient în populația studiată): 14 pacienți (60.8%) au prezentat alergie la albușul de ou, 5 pacienți (21.7%) alergie la alune/arahide, 4 pacienți (17.4%) au avut teste pozitive pentru grâu/graminee, 2 pacienți erau alergici la banană și câte 1 pacient (4.34%) a prezentat alergie la fistic, morcov, țelină , roșie
- panelurile pozitive la cazeina, alfa-lactalbumina sau beta-lactoglobulina au fost în ambele grupuri aflate în studiu în procente relativ similare, fără diferențe semnificative statistic. Parametrul cu cel mai mare procent de pozitivitate în grupul studiat a fost IgE la lapte de vacă (51.6%), urmat de IgE pentru alfa-lactalbumina (41.4% din probele recoltate)
- Ecografia abdominală efectuată a condus la modificări notate în cazul a 11 copii (26.8%). Dintre particularitățile ecografice identificate menționăm: meteorism abdominal (4 pacienți, 9%), suspiciunea de reflux gastro-esofagian (3 pacienți, 7%), hipotonia pielo-caliceală unilaterală (3 pacienți, 7%) și prezența unui colecist cudit (1 pacient, 2%)

Evoluția la vizitele de urmărire:

- În evoluție mediile greutateilor nu au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două loturi la 6 luni, 12 luni sau la vizita finală, după 5 ani

- Mediile taliei, perimetrului adominal și perimetrului cranian ale pacienților au fost fără diferențe semnificative statistic între cele două grupuri, atât la prima evaluare, cât și la toate vizitele ulterioare
- Mediile greutateilor și înălțimilor copiilor au fost de la prima vizită și până la finalizarea studiului mai mari în grupul copiilor alăptați decât în grupul copiilor alimentați mixt sau cu formulă
- Media greutății în ambele loturi s-a menținut sub percentila 50
- Velocitatea creșterii în greutate a fost similară în cele două loturi, fără diferențe semnificative statistic, în medie 2999,1 g/an comparativ cu 2850,5 g/an în lotul celor alimentați artificial sau mixt
- Velocitatea creșterii în înălțime a fost fără diferențe semnificative statistic între cele două cohorte studiate, dar copiii nealăptați au crescut mai mulți cm/an (20.4 cm/an vs 12.9 cm/an cei din grupul copiilor alimentați natural)
- În cazul lotului studiat durata de menținere a dietei restrictive a fost de 16.8 luni în cazul copiilor alăptați și respectiv 9,9 luni în cazul copiilor alimentați mixt sau exclusiv cu formulă
- Doar în cazul a 23 de pacienți (56.1%), aparținătorii au acceptat să efectueze un test prick la reevaluarea de la 6 luni în vederea reintroducerii în alimentație a produselor de lapte.
- În cazul a 9 pacienți (21.9%), prick testul s-a menținut pozitiv ceea ce a impus continuarea dietei de excludere a proteinelor din laptele de vacă
- Toți pacienții urmăriți au revenit la pediatrie, doar 21 (51.2%) au efectuat control la specialitatea ORL și 24 (58.5%) la specialitatea alergologie
- Numărul controalelor la pediatrie a fost influențat de mai mulți parametri: vârsta la prima prezentare ($p=0.04$), efectuarea prick testelor ($p=0.02$), rezultatul negativ ale Ig E specifice la proteinele din laptele de vacă în panelul 4 de alergeni ($p=0.02$), revenirile la specialitatea ORL ($p=0.001$) și la alergologie ($p=0.0002$).
- S-a înregistrat un număr semnificativ mai mare de reevaluări la cei cu vârsta mai mică la includere, cei care au avut rezultate negative la testările prick sau cu valori negative ale Ig E specifice la proteinele laptelui de vacă în panelul 4
- Creșterea normală în greutate s-a asociat semnificativ cu: percentila de greutate inițială ($p=0.04$), cu greutatea la ultima prezentare ($p=0.048$), cu lipsa antecedentelor

heredocolaterale de alergii ($p=0.01$) și la limita semnificației cu vârsta de diversificare ($p=0.057$)

- 17 copii (39%) au avut o scădere mai mare de 10% a percentilei de greutate în perioada de urmărire. Nu au fost diferențe de creștere între cele 2 grupuri de studiu ($p=0.73$).

Capitolul 6. Microbiota intestinală în alergia la proteinele din laptele de vacă

Acest studiu observațional descriptiv este organizat sub forma unei mini-serii de cazuri, cu scopul de a evalua funcțional tractul intestinal în APLV prin markeri de digestie/absorbție, de inflamație/status imunologic și microbiota intestinală.

Seria de cazuri a inclus 6 copii examinați în regim ambulator în Policlinica Regina Maria Lujerului în perioada ianuarie – iulie 2021 și care au efectuat investigațiile solicitate prin recoltarea corectă a unei probe de scaun în condițiile recomandate. Pacienții au efectuat investigația prin mijloace financiare proprii și nu au fost restricții cu privire la laboratorul acreditat ales pentru analiză, însă toate probele incluse în analiză au fost efectuate la același laborator, cu același interval de referință.

Criterii de includere: copii diagnosticați cu APLV, cu vârsta maximă de 2 ani, ai căror părinți/tutori sunt de acord să efectueze analiza microbiotei – de evaluare funcțională a tractului digestiv.

Criterii de excludere:

- refuzul părinților/tutorilor cu privire la participarea în studiu a minorului,
- vârsta peste 2 ani,
- prezența contraindicațiilor de recoltare (efectuarea unei colonoscopii cu maxim 4 săptămâni înainte, tratamentul cu AINS, antibiotice, antiparazitare, antifungice, enzime digestive, laxative, probiotice),
- probe recoltate incorect sau respinse de laborator.
- probe recoltate la alt laborator decât cel ales de majoritatea

Variabilele de studiu colectate au fost:

- date demografice, conform buletinului de analiză: vârsta la momentul recoltării probei de scaun, sex
- prezența alergiilor asociate sau a antecedentelor heredocolaterale de alergie

- date funcționale și despre profilul imunologic, în materii fecale, conform buletinului de analiză:

- pH (valori normale 5.8-6.5),
- alpha-1-anti trypsina (normal <268 μg/g),
- Ig A (normal 510-2040 μg/mL),
- calprotectină (normal <119 μg/g),
- elastaza pancreatică (normal >200 μg/g),
- zonulină (normal 14-108ng/mL),
- proteina X eozinofilică (normal <1700ng/mL),
- beta-defensina (normal 8-60ng/mL),
- histamină (normal <800 ng/g).

- date despre microbiota intestinală, conform buletinului de analiză: flora aerobă și anaerobă, inclusiv mucegaiuri, fungi, cu menționarea speciilor în afara intervalului de referință și a valorii obținute.

Părinților pacienților li s-a făcut instructajul cu privire la tehnica de recoltare corectă a probei de scaun necesară.

Prelucrarea statistică a datelor: s-au raportat exclusiv elemente de statistică descriptivă (variabile cantitative raportate ca medie, mediana și variabile categoriale raportate ca procente), dimensiunea lotului nepermițând testarea de asocieri statistice.

Rezultate:

Analiza microbiotei din materiile fecale a devenit un subiect de interes în ultimii ani. Prețul prohibitiv a determinat o serie de cazuri atât de redusă, dar realitatea clinică este că tot mai mulți părinți accesează această investigație fie din inițiativă proprie, fie la recomandarea unor medici.

- 2 din 6 pacienți au pH crescut, alcalin
- 2 din 6 pacienți au beta defensina scăzută
- 3 din 6 pacienți valori crescute pentru proteina X eozinofilică
- Jumătate din pacienții studiați au calprotectina crescută
- Histamina a fost crescută la 4 din 6 pacienți
- În lotul studiat, pH mediu a fost în intervalul normal, la fel ca și restul parametrilor biochimici, cu excepția zonulinei, care a fost în medie la limita superioară a normalului
- Toți copiii studiați au avut elastaza pancreatică în limite normale

- Pacienții incluși în cercetare au prezentat rezultate foarte diverse în ceea ce privește microbiota, având însă cu toții o formă de disbioză, cu scăderea/creșterea a cel puțin uneia din componentele studiate
- Toți copiii au avut valori scăzute ale speciilor de Bacteroides
- Toți copii au valori crescute sau la limita superioară pentru E. coli (inclusiv cei 12 care au efectuat analiza, dar nu au intrat în studiul final)

Capitolul 7. Tulburări de somn în alergia la proteinele din laptele de vacă

Acest studiu observațional descriptiv transversal este organizat sub forma administrării unui chestionar cu privire la tulburările de somn care pot apărea la copiii diagnosticați sau nu cu APLV în funcție de tipul alimentației la momentul înrolării în studiu și după trei ani.

Lotul studiat a inclus sugari examinați în regim ambulator în Policlinica Regina Maria Lujerului în perioada ianuarie – iulie 2021, cu prezentări consecutive, ai caror părinți au completat chestionarul de studiu, cu posibilitatea de a primi la orice moment explicații din partea investigatorului. La 3 ani de la consultul inițial a existat o vizită telefonică în care părinții au completat din nou chestionarul.

Criterii de includere: copii diagnosticați sau nu cu APLV, cu vârsta maximă de 2 ani, ai căror părinți/tutori sunt de acord să completeze chestionarul standard.

Criterii de excludere:

- refuzul părinților/tutorilor cu privire la participarea în studiu a minorului,
- vârsta peste 2 ani.

Variabilele de studiu colectate:

- date demografice, curba ponderală
- date legate de tipul nașterii, complicații, greutatea la naștere
- date despre tipul de alimentație, diversificare
- date despre stilul de viață al pacientului – configurație facilități de somn în locuință, modalități de adormire/readormire, somn peste zi, mese nocturne, metoda cry-it-out (CIO)
- date despre tulburările de somn – treziri nocturne, dacă sunt treziri cu durată peste 30 minute până la readormire.

Rezultate:

În studiul 4 a fost folosit un chestionar care s-a adresat părinților unei cohorte de copii cu și fără APLV, cu vârste de până la 2 ani. Chestionarul a fost aplicat la includerea în studiu

pentru întreaga populație inclusă și din nou după 3 ani exclusiv pentru copiii diagnosticați anterior cu APLV.

La includerea în studiu:

- Băieții au prezentat semnificativ mai multe somnuri diurne decât fetele
- Media trezirilor nocturne este 2.5 treziri
- Din 70 de copii aproape jumătate adorm exclusiv la sân și doar 8 pot adormi singuri
- Adormirea inițială se face la sân în cazul a 48% dintre copii
- În cazul trezirilor nocturne readormirea se face în mod particular la sân, 70% dintre copii adorm doar astfel. Suzeta și legănatul sunt alternative foarte folosite
- 54% dintre copii dorm împreună cu părinții în același pat, co-sleeping
- Există o diferență semnificativă statistic între numărul de treziri pe noapte la copiii care au fost sau nu alăptați: 2.9 treziri la cei alăptați versus 1.6 treziri nocturne la cei alimentați artificial sau mixt ($p=0.003$),
- S-a înregistrat o asociere semnificativă statistic între alăptat și numărul de mese nocturne, asocierea fiind similară între alăptat și numărul de treziri nocturne ($p=0.003$)
- Copiii cu mai multe treziri nocturne au avut și treziri cu durată de peste 30 de minute (3.5 treziri/noapte vs 1.7 treziri/noapte, $p<0.0001$)
- Băieții au avut mai multe somnuri diurne față de fete (2.9 vs 2.5 somnuri, $p=0.03$)
- Co-sleepingul nu se asociază semnificativ statistic cu trezirile nocturne prelungite, $p=0,7$
- Cry-it out este o metodă nepopulară de adormit copiii, doar 10% dintre părinți au încercat-o în rutina de somn
- Nu s-a identificat nicio corelație semnificativă statistic între APLV și numărul de treziri nocturne (media numărului de treziri nocturne este 2.44 pentru cei cu APLV vs 2.45 pentru cei fără APLV)
- S-a observat o minimă corelație pozitivă la limita semnificației statistice între greutatea la naștere și numărul de treziri nocturne ($p=0.09$, $r^2=0.04$)
- Adormirea se întâmplă la ore târzii. Cei mai mulți dintre copii adorm în intervalul 21.30-22
- 22% dintre copii adorm după ora 21.30, 17% chiar după 22.30

- Cu creșterea vârstei, numărul de somnuri peste zi ale copiilor a fost mai mic, identificându-se o anticorelație la limita semnificației statistice în acest sens ($p=0.07$, $r=-0.05$)
- 66% dintre părinți nu au comunicat un moment de la care somnurile devin mai fragmentate (regresia somnului)
- Dintre cei care descriu regresia somnului majoritatea au notat vârsta de 4 luni

În evoluție:

- Niciunul dintre cei 27 copii nu mai este diagnosticat la acest moment cu APLV
- În evoluție majoritatea pacienților au o greutate normală, 7 dintre ei fiind subponderali, în absența oricărei diete restrictive
- Co-sleepingul este la fel de întâlnit ca și dormitul în altă cameră. 13 dintre cei 27 copii dorm împreună cu părinții în același pat
- Media vârstelor copiilor este de 4.9 ani
- Marea lor majoritate (20 din 27) nu mai au treziri nocturne
- 20 dintre cei 27 de copii adorm singuri, se remarcă faptul ca 2 copii adorm la sân, iar 1 copil adoarme legănat
- Marea majoritate a copiilor incluși în studiu adorm la ore târzii, cel mai frecvent interval fiind între orele 21.30 -22. Se remarcă faptul că 8 dintre cei 27 de copii adorm după ora 22.30

Concluzii finale si contribuții personale

Lucrarea de față a abordat APLV din perspectiva medicului pediatru care își desfășoară activitatea într-un ambulatoriu de specialitate din multiple unghiuri. În acest sens, au fost elaborate patru studii, două dintre ele fiind prospective.

Primul studiu a înrolat un număr semnificativ de copii care au fost urmăriți pe parcursul a cinci ani. În această perioadă pandemia de COVID-19 a fost o perioadă dificilă în care consultațiile nu s-au desfășurat cu frecvența obișnuită și au făcut complicată colectarea datelor. Rezultatele obținute în studiile prezentate în teza de doctorat conduc la următoarele aspecte practice:

- Deși este cunoscută incidența mare a operațiilor cezariene în țara noastră, studiul prezent cuantifică la valori poate neașteptat de mari incidența acestora. Acest aspect, cu toate că nu a făcut parte din obiectivele inițiale ale studiului, reprezintă una dintre puținele statistici realizate în România și poate fi un punct de plecare pentru dezvoltarea unor strategii care să conducă la promovarea nașterilor naturale în țara noastră.

- Alăptarea este relativ frecventă în cohorta urmărită, demonstrând astfel importanța sfaturilor educaționale pe care medicul pediatru le oferă, dar este totuși la valori semnificativ mai mici decât ar fi de dorit sau decât se înregistrează în țări din vestul Europei. Acest aspect poate fi un punct de plecare pentru implementarea unor planuri care să ajute concret la creșterea alimentației naturale în România.

- Supradiagnosticarea APLV este o problemă în țara noastră, mai ales în condițiile în care testul de provocare orală este constant refuzat de către părinți și nu se poate efectua în condiții de ambulator. Toți copiii cu analize sangvine specifice care sugerau APLV au fost îndrumați către alergolog și diagnosticul a fost confirmat prin prick teste, indiferent de vârsta acestora. Copiii cărora li s-au recomandat analize aveau un grad înalt de suspiciune clinică și anamnestică. Confirmarea prin teste prick și IgE specifice sunt investigații care se completează reciproc și care se pot efectua încă de la vârsta de sugar. Lucrarea de față aduce ridică un semnal de alarmă privind realizarea a numeroase investigații paraclinice inutile și costisitoare și aduce în prim plan ultimele recomandări ale ghidurilor ESPGHAN.

- Medicul de familie sau medicul pediatru care își desfășoară activitatea în

ambulator au la dispoziție un instrument valoros, extrem de ușor de folosit scorul Comiss, recomandat de ESPGHAN pentru ridicarea suspiciunii de APLV. Studiul prezent a arătat cum acest chestionar adresat părinților își demonstrează utilitatea pentru ridicarea suspiciunii diagnosticului de APLV Consider că o popularizare mai mare a acestui chestionar ar ajuta la diagnosticarea corectă a APLV, fiind extrem de valoros din ambele perspective: pacienții cu suspiciune înaltă pentru diagnostic ar putea fi îndrumați spre teste suplimentare, iar pacienții cu scor Comiss mai mic decât 10 ar putea evita multe investigații inutile.

- Dermatita atopică nu se asociază semnificativ statistic cu APLV, contrar așteptărilor părinților și popularizării acestui aspect. Copiii cu APLV au dezvoltat dermatită atopică într-o măsură similară lotului de control. Dermatita atopică nu trebuie să fie tratată cu regimuri extensive inutile atunci când APLV nu este demonstrată cu certitudine.

- Pe lângă APLV, copiii dezvoltă nenumărate alte alergii, cea mai des întâlnită fiind cea la ou. Cele 2 studii prospective au demonstrat faptul că, în ciuda absenței antecedentelor hereo-colaterale de atopie, copiii diagnosticați cu APLV pot dezvolta multiple alergii alimentare. Este nevoie de o monitorizare atentă și investigații suplimentare pentru stabilirea exactă a întregului spectru de reacții alergice în vederea unui diagnostic corect și complet.

- Pe parcursul întregii cercetării s-a demonstrat faptul că, în ciuda regimului alimentar corect instituit, mulți pacienți cu APLV au avut o scădere mai mare de 10% a percentilei curbe ponderale. Monitorizarea mai atentă a acestor pacienți poate conduce la un status nutrițional mai bun. Absența specialistului nutriționist din echipa multidisciplinară precum și lipsa de la controalele de rutină în contextul pandemiei au condus la observația surprinzătoare că, la cinci ani de la stabilirea diagnosticului, copiii care au urmat corect dieta de evicție au percentile ale greutateii mai scăzute decât inițial. Acest aspect demonstrează necesitatea existenței unei echipe multidisciplinare pentru diagnosticarea și urmărirea copiilor diagnosticați cu APLV, care să cuprindă obligatoriu pe lângă pediatru, gastroenterolog, alergolog și nutriționist.

- Este nevoie de o monitorizare atentă a copiilor cu APLV deoarece am demonstrat faptul că această patologie asociază mai frecvent infecții acute respiratorii și necesită multiple reevaluări la pediatrie sau specialitatea ORL. O direcție de cercetare viitoare ar putea fi identificarea agenților infecțioși și dezvoltarea unor strategii de monitorizare și prevenție, inclusiv prin vaccinare, dacă rezultatele o impun.

- A fost cuantificată durata dietei de evicție care a fost net superioară în grupul

cu copii cu APLV. Durata dietei a fost mult mai mare și comparativ cu recomandările ESPGHAN. Acest rezultat cuantificat va trebui să conducă la măsuri suplimentare, de educație, de popularizare în rândul părinților a efectelor nocive ale dietelor prelungite inutile. Efectele se cuantifică atât prin parametri somatici, dar și din punct de vedere emoțional. (dietele stricte la copilul care merge în comunitate, participă la evenimente sociale sunt frustrante și ele trebuie menținute câtă vreme este necesar).

- Aderența la tratamentul recomandat, dieta de evicție, nu este 100% sau este realizată incorect. Acest aspect este extrem de important și se datorează de multe ori considerentelor financiare (formulele de lapte extensiv hidrolizate sau total hidrolizate sunt scumpe și nu sunt suportate financiar de sistemele de asigurări de sănătate, private sau de stat). Dezvoltarea unor programe naționale extinse care să acopere și să susțină financiar tratamentul dietetic este unul dintre aspectele de luat în considerare pentru viitor.

- Seria de cazuri din studiul 3 a avut ca punct de plecare analiza microbiotei, investigație extrem de scumpă, dar în care mulți părinți investesc mari speranțe privind ameliorarea simptomatologiei polimorfe ale APLV pe care fiecare copil le are. Analizele efectuate au arătat un polimorfism al rezultatelor. Majoritatea au demonstrat existența inflamației cronice și un dismicrobism intestinal în diverse grade. Nu există un ghid național sau internațional care să reglementeze interpretarea și aplicabilitatea clinică a acestei investigații în practica medicală, în acest moment, aspect care este de așteptat în viitor.

- Co-sleepingul este o realitate în țara noastră, iar ora de culcare este foarte târzie la majoritatea copiilor urmăriți. Igiena somnului reprezintă un aspect important care ar putea necesita o aplecare mai mare în cabinetul medicului pediatru și al medicului de familie pentru găsirea de soluții pentru ca ora de culcare să fie una potrivită vârstei, iar dormitul în camera separată să poată fi implementat cât mai repede după perioada de sugar.

- Întreaga teză este o radiografie a pacienților dintr-un ambulatoriu de pediatrie, pacienți care nu sunt preselecțaiți în vreun fel. Pacienții nu sunt înscriși într-o listă, cum se întâmplă la medicina de familie, ei revin la consult la același pediatru doar dacă doresc. Acest aspect este unul care rămâne dificil în medicina primară, care trebuie să creeze canale de comunicare optime cu familia pentru a putea urmări pe termen lung pacienții. Colaborarea interdisciplinară este una mai dificilă în ambulatoriu, decât în spital. Pacienții au libertatea de a consulta orice alt coleg din orice alt serviciu, sistemul neintegrat conducând la dificultatea de a culege date. Pentru realizarea acestei teze și culegerea întregii baze de date a fost nevoie de concursul activ al părinților care au prezentat documentele solicitate și au revenit la evaluările necesare, au fost urmăriți telefonic sau prin telemedicină și au arătat

seriozitate și disponibilitate. Este necesar un registru național personal care sa poată oferi oricărui medic din oricare tip de sistem acces la fișa electronică a pacientului.

Consider că aspectele demonstrate în studiile efectuate în prezenta teză pot contribui în mod semnificativ la îmbunătățirea calității vieții copiilor diagnosticați cu APLV, prin aplicarea unor strategii de diagnosticare corecte, evitându-se investigațiile scumpe și inutile, prin susținerea unei diete corecte pentru o perioadă de timp adecvată, o igiena corectă a somnului, cu ajutorul unei echipe multidisciplinare, care sa includă obligatoriu nutriționist pediatru.

Bibliografie

1. https://www.bsaci.org/wp-content/uploads/2020/02/pdf_Early-feeding-guidance-for-HCPs-2.pdf accesat in 9 aprilie 2024
2. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr.* 1990 Oct;117(4):561-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80689-4.
3. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J; EAACI Task Force. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008 Jul;63(7):793-6. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01705.x. Epub 2008 May 16. PMID: 18489614.
4. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1260-74. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017.
5. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Jan;97(1 Pt 1):9-15. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70277-4.
6. Li X, He T, Duan S, Liang J, Feng G, Li F, Shen Z, Ye W, Liu B, Jiang B, Chen Y, Liu N, Szeto IM, Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2024 Apr 4;15(5):100217. doi: 10.1016/j.advnut.2024.100217. Epub ahead of print. PMID: 38579971; PMCID: PMC11063603

7. Sampath V, Sindher SB, Alvarez Pinzon AM, Nadeau KC. Can food allergy be cured? What are the future prospects? *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1316-1326. doi: 10.1111/all.14116. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31733120
8. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, Dorrestein PC, Turnbaugh PJ, Knight R. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1470-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.001. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24631493; PMCID: PMC4102302.
9. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5811-20. doi: 10.1128/AAC.00789-12. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22948872; PMCID: PMC3486619.]
10. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, Labellie C, Nicolis I, Berger B, Mercenier A, Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012 Jan;79(1):192-202. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x. PMID: 22029421.
11. Fischbach MA. Microbiome: Focus on Causation and Mechanism. *Cell*. 2018 Aug 9;174(4):785-790. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.038. PMID: 30096310; PMCID: PMC6094951
12. **Costache IV**, Plesca DA. Clinical and paraclinical characteristics and the evolution of children with cow's milk protein allergy: data from an outpatient clinic. *Pediatru.ro (MEDICHUB MEDIA Editorial Group)*. 2023 Apr 30/Year XIX;69(1/2023). DOI: 10.26416/Pedi.69.1.2023.7982.

Articole publicate din cadrul tezei de doctorat

1. **Costache IV**, Plesca DA. Diagnosis of cow's milk protein allergy in the pediatrician's view: the current state of knowledge and potential challenges. *Pediatru.ro (MEDICHUB MEDIA Editorial Group)*. 2023 Dec 21/Year XIX;72(4/2023). DOI: 10.26416/Pedi.72.4.2023.9263. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru->

ro/diagnosis-of-cow-s-milk-protein-allergy-in-the-pediatrician-s-view-the-current-state-of-knowledge-and-potential-challenges-id-9263-cmsid-64

2. **Costache IV**, Plesca DA. Clinical and paraclinical characteristics and the evolution of children with cow's milk protein allergy: data from an outpatient clinic.

Pediatru.ro (MEDICHUB MEDIA Editorial Group). 2023 Apr 30/Year XIX;69(1/2023).

DOI: 10.26416/Pedi.69.1.2023.7982. [https://www.medichub.ro/reviste-de-](https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro/clinical-and-paraclinical-characteristics-and-the-evolution-of-children-with-cow-s-milk-protein-allergy-data-from-an-outpatient-clinic-id-7982-cmsid-64)

[specialitate/pediatru-ro/clinical-and-paraclinical-characteristics-and-the-evolution-of-](https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro/clinical-and-paraclinical-characteristics-and-the-evolution-of-children-with-cow-s-milk-protein-allergy-data-from-an-outpatient-clinic-id-7982-cmsid-64)

[children-with-cow-s-milk-protein-allergy-data-from-an-outpatient-clinic-id-7982-cmsid-64](https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro/clinical-and-paraclinical-characteristics-and-the-evolution-of-children-with-cow-s-milk-protein-allergy-data-from-an-outpatient-clinic-id-7982-cmsid-64)