

Hur utreder man barn med födoämnesallergi?

SAMMANFATTNING

Gastrointestinal födoämnesallergi är en vanlig orsak till besök inom barnsjukvården. Mag-tarmkanalen är ett funktionellt integrerat organsystem som sträcker sig från munnen till anus. En eller flera delar av mag-tarmkanalen kan vara involverade hos en födoämnesallergisk individ. Symtomfloran vid födoämnesallergi i mag-tarmkanalen är mångfacetterad. Att diagnostisera allergi i mag-tarmkanalen är också utmanande ur aspekten att flera andra sjukdomar kan ha en liknande klinisk bild.

Aktuell forskning har delvis vidgat vår syn på gastrointestinal födoämnesallergi. Under senare år har nya allergiska inflammationstillstånd i mag-tarmkanalen identifierats; hit hör eosinofil esofagit och FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome).

Födoämnesallergi är huvudsakligen en klinisk diagnos som baseras på elimination och provokation av misstänkt utlösande födoämne. Noggrann anamnes och kroppsundersökning är fundamentala redskap i diagnostiken.

Provtagning kan vara till viss hjälp vid utredning och uppföljning. Det är dock viktigt att reflektera över att åtminstone 60 % av de allergiska reaktionerna i mag-tarmkanalen hos barn utgörs av icke-IgE-förmedlade reaktioner. Vid strikt icke-IgE-medierad allergi har man således ingen vägledning av etablerade allergitest så som specifikt IgE mot födoämnen i blodet eller pricktest eftersom andra immunmekanismer, t.ex. T-cellsmedierade reaktioner, är involverade i den allergiska inflammationsprocessen.

Differentialdiagnostiska överväganden inkluderar celiaki, laktosintolerans, inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och Irritable bowel syndrome (IBS).

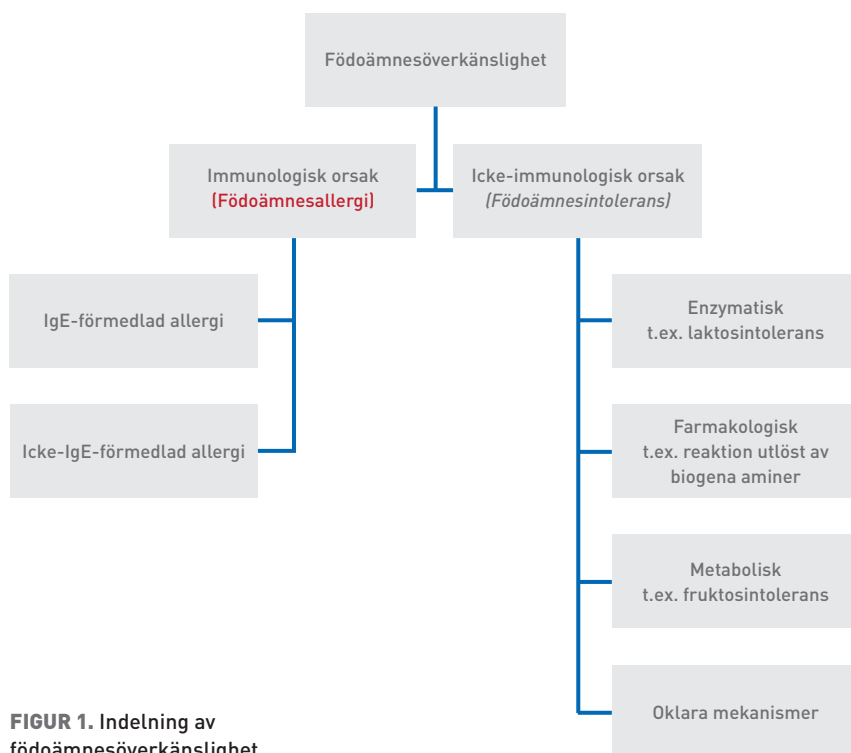
ROBERT SAALMAN

Födoämnesallergi innebär en immunologisk reaktion mot ämnen i födan och kan yttra sig som symtom från mag-tarmkanalen, huden, läppar och munhåla, och/eller luftvägarna (1). Misstänkt allergi med symtom från mag-tarmkanalen är en vanlig orsak till besök inom barnsjukvården. Födoämnesallergi drabbar idag cirka 5–8 % av barnen i Skandinavien och övriga västvärlden. Aktuella rapporter från England och USA visar att prevalensen ökar (2). Att diagnostisera allergi i mag-tarm-

kanalen är inte alldeles enkelt, då tarmen reagerar på liknande sätt vid flera olika sjukdomar. Denna artikel fokuserar på gastroenterologiska manifestationer av födoämnesallergi hos barn.

Terminologi

Många anser sig ha någon typ av överkänslighet mot födoämnen och terminologin för dessa tillstånd har tidigare varit något oklar. Idag använder vi termen *födoämnesöverkänslighet*.



FIGUR 1. Indelning av födoämnesöverkänslighet.

Robert Saalman, Docent, Överläkare Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus.

KONTAKTADRESS:

Robert Saalman
Sektorn för Pediatrisk Gastroenterologi, Hepatologi och Nutrition
Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
SE-416 85 Göteborg
robert.saalman@vgregion.se



Födoämnesallergi drabbar idag cirka 5–8% av barnen i Skandinavien och övriga västvärlden. Aktuella rapporter från England och USA visar att prevalensen ökar. Noggrann anamnes och kroppsundersökning är fundamentala redskap i diagnostiken. FOTO: COLOURBOX.COM

lighet om alla ogynnsamma födoämnesreaktioner, vare sig de är uttryck för en immunologisk reaktion eller inte (FIGUR 1) (3). Reaktionen mot födoämnen som inte orsakas av immunsystemet benämns *födoämnesintolerans*, t.ex. laktosintolerans orsakas av brist på enzymet laktas, vilket gör det svårt att bryta ned mjölksocker.

Med *födoämnesallergi* menas således immunologiskt medierade reaktioner (FIGUR 1) mot ett eller flera födoämnesallergen. Födoämnesallergi kan orsakas av olika immunologiska mekanismer. Mekanismerna brukar delas in i de två huvudkategorierna, IgE-förmedlade och icke-IgE-förmedlade reaktioner. Vid några manifestationer är bakomliggande immunmekanismer inte fullt klarlagda.

Klinisk bild vid allergiska mag-tarmbesvär

Födoämnesallergi kan ge upphov till högst varierande symtom från olika organsystem. En viktig kategorisering

är hur snabbt symtomen i mag-tarmkanalen uppträder efter att man exponerats för födoämnet man är allergisk emot (4).

Snabba allergiska symptom uppkommer inom 2 timmar efter födointaget och orsakas oftast av IgE-medierade reaktioner. Typiska symtom från mag-tarmkanalen är kräkningar, illamående, magont och diarré. Även anafylaktiska reaktioner kan uppträda. Förutom symtom från mag-tarmkanalen utvecklas ofta allergiska besvär även i andra organsystem så som hud (urtikaria, rash, angioödem) och luftvägar (obstruktivitet). Cirka 2/3-delar av alla barn med gastrointestinal allergi har allergiska manifestationer från minst 2 organsystem om man tar upp en noggrann anamnes.

Sena allergiska symptom uppträder 2 timmar och senare efter födointaget. Om de uppkommer långt efter matintaget är det lätt hänt att man inte kopplar dem till just maten. De långsamma symtomen består ofta av magsmärtor, diarré och vikt/längd-deviation. Dessa reaktioner

orsakas vanligen helt eller delvis av icke-IgE-medierade reaktioner. Uppskattningsvis är åtminstone 60% av de allergiska reaktionerna som uppträder i mag-tarmkanalen av denna typ. Om man biopsierar slemhinnan/tarmväggen ser man ofta en infiltration med inflammatoriska celler, huvudsakligen T-lymfocyter, plasmaceller och eosinofila granulocyter. Etablerade födoämnesinducerade tillstånd av denna typ inkluderar allergisk enteropati och allergisk proktit. Det är rimligt att förmoda att det vid vissa gastrointestinala allergiska tillstånd kan vara mer än en immunmekanism involverad, d.v.s. en kombination av såväl IgE- som icke-IgE-förmedlade reaktioner. Till dessa tillstånd räknas vanligen eosinofil esofagit och allergisk eosinofil gastropati.

Allergiska sjukdomstillstånd i mag-tarmkanalen

Gastrointestinal födoämnesallergi kan indelas i ett antal väldefinierade kliniska entiteter som baseras på den

- **IgE-förmedlade**
 - Allergiska snabbreaktioner i form av t.ex. kräkningar eller diarré
- **Cellförmedlade**
 - Allergisk enteropati
 - Allergisk proktokolit
- **Kombinerade IgE- och cellförmedlade reaktioner**
 - Eosinofil esofagit
 - Eosinofil gastropati
- **Oklar immunmekanism**
 - FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome)
 - Dysmotilitet – t.ex. gastro-esofagal reflux utlöst av födoämne

TABELL 1. Indelning av allergiska tillstånd i mag-tarmkanalen baserad på bakomliggande immunmekanism.

allergiska inflammationens lokalisering i mag-tarmkanalen och kliniska bild (TABELL 1) (5). Forskningen har delvis vidgat vår syn på gastrointestinal födoämnesallergi under senare år. Nya allergiska inflammationstillstånd i mag-tarmkanalen har identifierats; hit hör eosinofil esofagit och FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome).

Eosinofil esofagit

Eosinofil esofagit (EoE) är en kronisk, antigen-driven inflammation i matstrupen som leder till störning i dess funktion (6). EoE förekommer ofta tillsammans med andra allergiska manifestationer, såsom astma, eksem och hörsnuva (allergisk rhino-konjunktivit). Olika studier anger att 40–90 % av barn med diagnosen EoE också har andra allergiska besvär (7).

Första gången som EoE beskrevs i den vetenskapliga litteraturen var 1995 (8). Den histologiska bilden karakteriseras av en eosinofil inflammation i matstrupens slemhinna. Symptomen hos småbarn yttrar sig typiskt som kräkningar och matvägran medan äldre barn och ungdomar oftast får buksmärta, illamående och/eller sväljningssvårigheter. Barnen anpassar snabbt sina ätvanor för att kompensera den störda motoriken i matstrupen, varför de sväljningsrelaterade besvären ofta missas om man inte specifikt frågar efter dem. Främst hos äldre barn och vuxna kan sjukdomen medföra akuta sjukhusbesök för att avlägsna matbitar som fastnat i matstrupen (s.k. födoämnesobstruk-

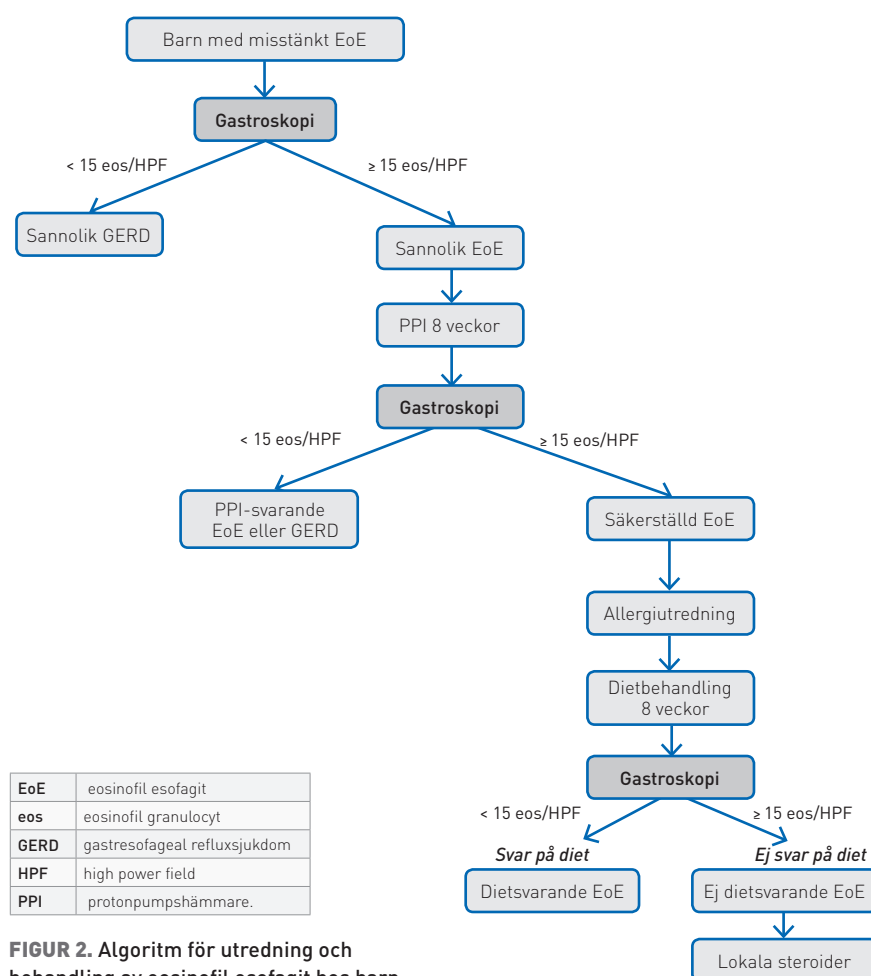
tion). Vid långvarig eller svår sjukdom kan fibros utvecklas som ger en förträngning i matstrupen.

Prevalensen av EoE har ökat hos både barn och vuxna. Prevalensen hos barn i Sverige är okänd, men i internationella studier har incidensen hos barn rapporterats till 0.7–10/100 000 barn/år och man har kunnat hitta EoE i 2,1–4,9 % av barn som gastroskoperats med buksmärta som indikation (9).

I en normal esofagus-slemhinna förekommer inga eosinofiler. Diagnosen EoE baseras på biopsier från slemhinnan i matstrupen där man kan påvisa typisk histologisk bild med infiltration av minst 15 eosinofila granulocyter per högupplösningsfält (high power field, HPF). Eftersom inflammationen ibland kan uppträda enbart fläckvis, rekommenderas 2–4 biopsier vardera från övre och nedre esofagus. Makroskopiskt kan man ofta genom gastroskopet se långsgående fåror, koncentriska ringar (s.k. trakealisering), slemhinnesvullnad, vita exsudat och i svåra

fall även minskad diameter. Inget av dessa makroskopiska fynd är dock specifikt för EoE. Tillståndet kan ibland även uppträda med enbart tecken på en mikroskopisk inflammation utan synliga makroskopiska förändringar vid endoskopi. För eosinofil esofagit finns en etablerad algoritm för utredning, vilken illustreras i figur 2.

Den främsta differentialdiagnosen är reflux-esofagit (10). För att ställa diagnosen EoE krävs därför att eosinofilin är begränsad till matstrupen och kvarstår efter 8 veckors behandling med protonpumpshämmare. Reflux-esofagit brukar också ha betydligt färre eosinofiler (ofta 5–10 eosinofiler/HPF). Helt nyligen har en subgrupp av EoE beskrivits där den eosinofila inflammationen försvinner under behandling med protonpumpshämmare trots att det saknas tecken till gastroesofageal reflux. Tillståndet benämns «PPI-svarande EoE» (PPI=protonpumpsinhibitor). Forskning pågår för att öka kunskapen om detta tillstånd.



FIGUR 2. Algoritm för utredning och behandling av eosinofil esofagit hos barn.

Allergisk enteropati

Den kliniska bilden vid allergisk enteropati liknar den man ser vid celiaki med kräkningar, diarré, och avplanande vikt/längdutveckling (11, 12). Tillståndet kan i enstaka fall ge svår allmänpåverkan på grund av stora vattniga avföringar med påföljande elektrolyt- och proteinförluster. Metabolisk acidosis kan även uppträda. Laboratorieprover visar även ofta på lågt serumalbumin på grund av de proteinförluster i tarmen som tarminflammationen leder till. Som markör för proteinförluster i tarmen kan analys av fekalt alfa-1-antitrypsin användas. Vid endoskopi med biopsi finner man en inflammerad slemhinna med villusatrofi, liknande den vid celiaki, men man har vanligen ett betydligt större inslag av eosinofiler i slemhinnan än vid celiaki. Vanligast utlösande födoämne är mjölk följt av soja. Tillståndet debuterar vanligen under spädbarnsåret och har ofta läkt ut vid 2 till 3-års ålder.

Allergisk prokto-kolit

Vid allergisk prokto-kolit uppvisar den allergiska inflammationen i ändtarmen och tjocktarmen en stor variation i utbredning och intensitet (13, 14). Typiska symtom utgörs av magont, diarré, och slem- och blodtingerad avföring. Vikten brukar inte påverkas. Symtomen kan vara mycket diskreta; i de lindrigaste fallen med enbart proktit kan de bara bestå av blodstrimmor i avföringen hos ett i övrigt välmående barn som tillväxer väl. Tillståndet debuterar ofta under spädbarnsåret och har god prognos med utläkning före två års ålder. Komjölksprotein är ofta det utlösande antigenet. Diagnosen ställs ofta preliminärt på den kliniska bilden, men i oklara eller svåra fall kan endoskopi vara indicerad; makroskopiskt ses då en proktit/kolit-bild med inflammerad slemhinna och den mikroskopiska bilden karakteriseras av förhöjt antal eosinofiler i slemhinnan.

FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome)

Vid FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome) uppträder symtomen vanligen 1-4 timmar efter

intag av det utlösande födoämnet (15, 16). Symtomen är akuta med ofta plötsligt debuterande kräkningar, blekhet och allmänpåverkan. I upp till 20 % av fallen utvecklas hypovolemisk chock. Laboratorieprover kan visa på elektrolytrubbningar och metabolisk acidosis. I vissa fall har insjuknandet i FPIES ett 2-fasigt förlopp där mer smygande symtom i form av diarré och dålig viktuppgång kan föregå FPIES-reaktionen. FPIES debuterar oftast under det första eller andra levnadsåret. Tillståndet läker ofta ut under baronaåren.

De vanligaste allergenerna vid FPIES är mjölk och soja, men även havre, kyckling, potatis och ris kan vara utlösande. Barn med FPIES har ofta multipel födoämnesallergi.

Allergisk dysmotilitet

Allergisk inflammation i mag-tarmkanalen leder ofta till förändrad tarmmotilitet. Dessa störningar i motiliteten ger inte bara upphov till kräkningar och diarré, utan kan även ge obstipation och gastro-esofagal reflux (17). Mekanismen bakom motilitetsförändringarna är ofullständigt kända, men inbegriper antagligen en interaktion mellan inflammatoriska celler såsom mastceller och eosinofiler, och det enteriska nervsystemet (18, 19).

Gastroesofagal refluxsjukdom (GERD) brukar man som regel inte tänka på som en allergisk manifestation. Hos spädbarn och småbarn som utvecklar GERD med samtidig esofagit, kan så många som 40 % ha födoämnesallergi som bakomliggande orsak (20).

Obstipation är ett vanligt symtom som oftast har funktionell orsak. Det finns dock ett växande stöd i litteraturen för att förstoppning kan vara ett symtom på allergi hos barn (21), t.ex. komjölksallergiska barn med obstipation har ibland en samtidig eosinofil-dominerad inflammation i rektalslemhinnan.

Aspekter på diagnostik av gastrointestinal födoämnesallergi

Mag-tarmkanalen är ett funktionellt integrerat organsystem som sträcker sig från munnen till anus. En eller

flera delar av mag-tarmkanalen kan vara involverade hos en födoämnesallergisk individ (22). Den kliniska bilden vid födoämnesallergi i mag-tarmkanalen är mångfacetterad, framför allt vid icke-IgE-medierad allergi (TABELL 2) (23).

Födoämnesallergi är huvudsakligen en klinisk diagnos som baseras på elimination och provokation av misstänkt utlösande födoämne. En noggrann anamnes och kroppsundersökning är vidare fundamentala redskap i diagnostiken. Många barn med allergiska mag-tarmsymtom har också allergisymtom från andra organ, t.ex. huden eller luftvägarna. Sådana symtom ökar sannolikheten att en födoämnesreaktion har allergisk grund (4).

Provtagning kan vara till viss hjälp i diagnostiken. Det är dock viktigt att reflektera över att majoriteten av de allergiska reaktionerna i mag-tarmkanalen hos barn utgörs av icke-IgE-förmedlade reaktioner, vilket begränsar nyttan av IgE-test. Här följer en kommentarer till några prover som man kan utgöra ett stöd i diagnostiken:

- **Specifikt IgE i blodet och pricktest mot födoämnen.** Dessa test påvisar sensibilisering mot födoämnesproteiner, men är inte bevisande för allergi. De kan utgöra ett stöd i diagnostiken av IgE-förmedlad

TABELL 2. Klinisk bild vid icke-IgE-förmedlad allergi.

| |
|--|
| Svullnad runt munnen eller i munhålan |
| Svältnings svårigheter |
| Tecken på retrosternal smärta i samband med måltid |
| Kräkningar, regurgitation (surt i munnen?) |
| Aptitlöshet, tidig mättnad |
| Aversion mot viss sorts mat |
| Långsamt ätande med utdragna måltider |
| Buksmärtor |
| Stor buk, perianala förändringar |
| Diarré, förstoppning; blod, slem |
| Avvikande vikt- och längdtillväxt; hållpunkter för malnutrition/malabsorption |
| Anemi (folsyra, B12, Fe, blödning) |
| Lågt serumalbumin |
| Förhöjt feces-Calprotectin (referensvärden saknas för barn < 4 år) |
| Misstänkta allergiska symptom från andra organsystem? <ul style="list-style-type: none">• Hud; atopiskt eksem, urticaria, angioödem• Luftvägar; obstruktivitet, rinnande näsa |

allergi. Vid strikt icke-IgE-medierad allergi har man däremot ingen vägledning av dessa test då andra immunmekanismer så som T-cellsförmidlade reaktioner är involverade i den allergiska inflammationsprocessen.

- **Atopy patch-test (Lapptest).** Endast enstaka kliniker i Skandinavien har tillgång till patch-test. Det finns behov av ytterligare validering av detta test. I litteraturen finns det stöd för att patch-test kan ha sin plats i diagnostiken vid främst eosinofil esofagit; som hjälpmedel för att utröna triggnande födoämne(n) [24].
- **Eosinofili.** Vid olika allergiska tillstånd i mag-tarmkanalen förekommer ofta eosinofili i blodet. Som exempel påvisas eosinofili hos cirka 50 % av barnen med eosinofil esofagit.
- **Serum-Albumin.** Allergisk inflammation i mag-tarmkanalen är ofta ett proteinförlorande tillstånd vilket kan återspeglas i form av låga serumnivåer av albumin.
- **Endoskopi.** Esofago-gastro-duodenoskopi och/eller koloskopi kan vara indicerat för påvisande eller avfärdande av en födoämnesallergisk diagnos. Endoskopisk undersökning kan även vara motiverad vid differentialdiagnostiska överväganden rörande flera sjukdomar. I praktiken föreligger en «tröskel» att utreda barn med endoskopi, då det är en invasiv undersökning som utförs i narkos. I klinisk praxis behandlas födoämnesallergiska tillstånd ofta utifrån den kliniska bilden, utan stöd av endoskopi. För att ställa diagnosen eosinofil esofagit finns dock en etablerad algoritm för diagnostik och uppföljning (SE FIGUR 2).

- **Feces-kalprotectin.** Liksom vid flera andra inflammatoriska tillstånd i mag-tarmkanalen leder allergisk inflammation i tarm-slemhinnan till förhöjda nivåer av proteinet kalprotectin som huvudsakligen återfinns i tarm-slemhinnans neutrofiler. Referensvärden finns från 4 års ålder. Yngre barn har varierande höga värden och för dessa är analys-svaret svårbedömt.
- **Fekalt-alpha-1-antitrypsin.** Denna analys kan användas som markör för proteinförluster i tarmen. Allergisk inflammation i mag-tarmkanalen är i många fall ett proteinförlorande tillstånd.
- **Tillväxtkurva.** Flera allergiska tillstånd i mag-tarmkanalen kan resultera i en tillväxtavvikelse. Det är därför viktigt att eftersöka och analysera tidigare uppgifter om längd och vikt och gärna relatera dessa data till patientens kostanamnes, t.ex. introduktion av nya födoämnen.

Differentialdiagnoser

Att diagnostisera allergi i mag-tarmkanalen kan vara en komplex uppgift då flera andra sjukdomar kan ha en liknande klinisk bild.

Vid diagnostiken av gastrointestinal födoämnesallergi är det därför viktigt att överväga tillstånd så som celiaki, födoämnesintolerans, inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och Irritable bowel syndrome (IBS). Hos små barn bör man även tänka på olika medfödda tillstånd som anatomiska avvikelser i mag-tarmkanalen (t.ex. malrotation), sjukdomar med dysmotorik (t.ex. Hirschsprungs sjukdom), samt cystisk fibros. Även metaboliska sjukdomar och immunbristsjukdomar kan presentera sig med mag-tarmsymtom som ett framträdande symtom. Här följer några korta

kommentarer kring några av de differentialdiagnostiska tillstånden:

- **Födoämnesintolerans** (SE FIGUR 1) innefattar flera olika typer av reaktioner vars enda gemensamma nämnare är att immunsystemet inte ligger bakom reaktionen [1]. Överkänslighet mot biogena aminer förklaras av reaktioner på histamin eller serotonin som förekommer rikligt i vissa livsmedel och som exempel på metabolisk sjukdom som kan manifesteras sig med mag-tarmsymtom kan nämnas fruktosintolerans. Vid laktosintolerans, som ofta förväxlas med komjölkspoteinalergi, orsakas tillståndet av brist på laktas i tunntarms-slemhinnan som bryter ner mjölkssockret (laktosen). Laktosintolerans uppträder mycket sällan hos barn före 5 års ålder. Vid tecken på laktosintolerans hos yngre barn bör man i första hand misstänka «sekundär laktosintolerans», d.v.s. associerad sjukdom som leder till laktasbrist, t.ex. celiaki med inflammation i tunntarmens slemhinna.
- **Celiaki** orsakas av en skadlig immunologisk reaktion mot gluten, vilket är en samlingsbeteckning för olika proteiner i vete, korn och råg. Även om tillståndet i och för sig uppfyller definitionen för födoämnesallergi, har celiaki av tradition inte kallats för födoämnesallergi. Vid misstanke om allergi mot olika sädeslag så som vete, korn och råg är det viktigt, innan eliminationskost ordinerar, att man garderat för celiaki som differentialdiagnos. En bra regel är att man screenar för celiaki med analys av antikroppar mot transglutaminas i blodet.
- **Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).** Framför allt långvariga diarréer med eller utan blod och slem i avföringen för tankarna till IBD. Endoskopisk undersökning av mag-tarmkanalen kan då vara av stort värde i diagnostiken. Den mikroskopiska bilden skiljer sig åt så till vida att vid IBD utvecklas fibros och formförändring av kryptorna i slemhinnan, vilket inte ses vid allergisk inflammation. Pediatrisk IBD kan debutera i alla åldrar under barnåren, men diagnostiseras vanligen under puberteten eller senare.





Eosinofil esofagit (EoE) är en kronisk, antigen-driven inflammation i matstrupen som leder till störning i dess funktion. EoE förekommer ofta tillsammans med andra allergiska manifestationer, såsom astma, eksem och hörsnuva. Olika studier anger att 40–90 % av barn med diagnosen EoE också har andra allergiska besvär. FOTO: COLOURBOX.COM

REFERENSER

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291–307.
2. Gupta R. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007; 62: 91–6.
3. Johansson SG et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
4. Fiocchi A. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J* 2010; 4: 157–161.
5. du Toit G, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 134–144.
6. Dellon ES. et al. ACG Clinical Guidance: Evidence based approach to the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *AM J Gastroenterol* 2013; 108: 679–92.
7. Liacouras CA. et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20.
8. Kelly KJ et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503–12.
9. Soon IS. Et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 72–80.
10. Papadoupoulou A. et al. Management of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 107–1118.
11. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Reports*. 2001; 1: 76–9.
12. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(Suppl): S61–S66.
13. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in children. *Pediatrics* 2007; 96: 401–5.
14. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl): S58–S60.
15. Ruffner MA. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(4): 343–9.
16. Mehr S. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-years experience. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 459–64.
17. Heine RG. et al. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 383–91.
18. Schäppi MG. et al. Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 472–80.
19. Murch S. Allergy and intestinal dysmotility – evidence of genuine causal link? *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 664–8.
20. Salvatore S. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972–84.
21. Iacone G. et al. Chronic constipation as a symptom of cow's milk allergy. *J Pediatr* 1995; 126: 34–9.
22. Kvenshagen B. et al. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 196–200.
23. Koletzko S. et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 221–9.
24. Spergel JM. et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363–8.