ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Διερεύνηση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα»

Ασημίνα Λαμπαούνα

ΑΜ: 2681

Επιβλέπουσα: Θεονύμφη Ταβλαδάκη

ΣΗΤΕΙΑ, Σεπτέμβριος 2022

HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

«Investigation of the prevalence of food allergies in preschool children in Greece»

Asimina Lampaouna

YD: 2681

Supervisor: Theonimfi Tavladaki

SITIA, September 2022

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου για τις οδηγίες και τις συμβουλές που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας καθώς και όλους τους γονείς που συμμετείχαν στην διεκπεραίωση της παρούσας έρευνας. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την υποστήριξή της.

Περίληψη

Οι τροφικές αλλεργίες της παιδικής ηλικίας εμφανίζουν μια συνεχή αύξηση του επιπολασμού τους κατά τις τελευταίες δεκαετίες διεθνώς, εγείροντας την ανησυχία των γονέων και των ειδικών. Ο ακριβής επιπολασμός τους είναι δύσκολο να καθοριστεί, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά μεταξύ των διαφόρων εθνών, φυλών, ηλικιών και περιοχών και εξαιτίας της συσχέτισής τους με διάφορες διατροφικές συνήθειες και γεωγραφικές περιοχές. Οι τροφικές αλλεργίες κατηγοριοποιούνται στις μεσολαβούμενες από IgE, στις μη μεσολαβούμενες από IgE (κύτταρο - διαμεσολαβούμενες) και στις μεικτές αλλεργίες. Η εκδήλωσή τους περιλαμβάνει ποικίλα κλινικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών, των αναπνευστικών, των πεπτικών και των καρδιαγγειακών αντιδράσεων.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει σαφής καταγραφή της επίπτωσης των τροφικών αλλεργιών στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού τροφικών αλλεργιών των παιδιών προσχολικής ηλικίας, όπως αυτές καταγράφονται από τις αναφορές των γονέων τους. Για τη διενέργεια της έρευνας επιλέχθηκε η ποσοτική μέθοδος με την χρήση δομημένου ερωτηματολογίου. Το ερωτηματολόγιο αναρτήθηκε στην πλατφόρμα Google forms και δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο έτσι ώστε να συλλεχθούν δεδομένα από διάφορες γεωγραφικές περιοχές της Ελλάδας. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 151 παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-6,5 ετών) από όλη την Ελλάδα και η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου έγινε από τους γονείς τους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, οι μισοί από τους γονείς ανέφεραν πως τα παιδιά τους εμφάνισαν κάποια στιγμή στη ζωή τους μία σχετιζόμενη με τα τρόφιμα αλλεργική αντίδραση, με τις κύριες εκδηλώσεις να αφορούν σε δερματικό εξάνθημα, έκζεμα ή κνησμό. Περίπου το 8% των παιδιών με τροφική αλλεργία έχει διαγνωστεί με άσθμα και το 7% αυτών έχει εμφανίσει στο παρελθόν αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο, η οποία έχριζε χορήγηση αδρεναλίνης. Οι γονείς ανέφεραν ως αιτίες εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης στα νήπια το αγελαδινό γάλα και τα παράγωγα γάλακτος (46.5%), τα αυγά κότας (27.9%), τα ψάρια (16.3%), τα φιστίκια (12.8%), τις ντομάτες (9.3%), τα πορτοκάλια (9.3%), τη σόγια (9.3%), τη σοκολάτα (9.3%), το σουσάμι (8.1%), το φουντούκι (8.1%), τις φακές (7%) και τις φράουλες (7%). Το 49%

των γονέων ανέφερε την ύπαρξη κάποιας μορφής αλλεργίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού των παιδιών. Τέλος, σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων, το φύλο και η ηλικία των παιδιών προσχολικής ηλικίας δεν συσχετίζονταν σημαντικά με την ύπαρξη τροφικής αλλεργικής αντίδρασης, άσθματος, ή αναφυλακτικής αντίδρασης των νηπίων, ούτε και με την ύπαρξη αλλεργίας, γνωστής τροφικής αλλεργίας, ή αναφυλακτικής αντίδρασης σε συγγενείς πρώτου βαθμού των παιδιών.

Στο μέλλον απαιτούνται περισσότερες έρευνες προς την κατεύθυνση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών των παιδιών προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα, καθώς και της διασταύρωσης των αναφορών των γονέων με τα αληθή υπό διαγνωστικής άποψης περιστατικά τροφικών αλλεργιών των παιδιών τους.

Λέξεις κλειδιά: αλλεργίες, ευαισθητοποίηση, τροφική αλλεργία, παιδιά, προσχολική ηλικία.

Abstract

Childhood food allergies have shown a steady increase in prevalence over the last decades worldwide, raising concern among parents and experts alike. Their exact majority is difficult to determine, as there are significant differences in characteristics between different nations, races, ages, and regions, and their association with other dietary habits and geographical areas. Food allergies are categorized as IgE-mediated, non-IgE-mediated (cell-mediated), and mixed allergies. Their manifestation includes a variety of clinical symptoms, including skin, respiratory, digestive and cardiovascular reactions.

In Greece, there is no clear record of the incidence of food allergies in preschool children. This study aimed to investigate the prevalence of food allergies in preschool children, as recorded by their parents' reports. To carry out the research, the quantitative method was chosen using a structured questionnaire. The questionnaire was posted on the Google forms platform and published on the internet in order to collect data from various geographical regions of Greece. The research sample consisted of 151 preschool children (3-6.5 years old) from all over Greece and the questionnaire was completed by their parents.

According to the survey results, half of the parents reported that their children had experienced a food-related allergic reaction at some point in their lives, with the main manifestations being a skin rash, eczema, or itching. About 8% of children with food allergy have been diagnosed with asthma, while 7% had an anaphylactic reaction to a food that required adrenaline. Parents reported cow's milk and milk derivatives (46.5%), chicken eggs (27.9%), fish (16.3%), peanuts (12.8%), tomatoes (9.3%), oranges (9.3%), soy (9.3%), chocolate (9.3%), sesame (8.1%), hazelnuts (8.1%), lentils (7%) and strawberries (7%) as causes of allergic reactions in preschool children. About 49% of parents reported that there was some form of allergy in their children's first degree relatives. From the data analysis, preschool children's gender and age are not significantly associated with the presence of food allergic reaction, asthma, or anaphylactic reaction in children nor with the existence of allergy, known food allergy, or anaphylactic reaction in first-degree relatives of children.

In the future, more research is needed in the direction of the prevalence of food allergies in preschool children in Greece, as well as the cross-referencing of parents' reports with the confirmed cases of food allergies in their children from a diagnostic point of view.

Keywords: allergies, awareness, food allergy, children, preschool age.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη iv

Abstract vi

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ / ΣΧΗΜΑΤΩΝ xi

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ xiii

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ xiv

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ xv

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 1

Εισαγωγή 1

1. Τροφική αλλεργία: Ορισμός και επιδημιολογία 3

1.1. Ορισμός τροφικής αλλεργίας 3

1.1.1. Διαφορική διάγνωση 4

1.2. Επιδημιολογία τροφικών αλλεργιών 5

1.2.1. Τα διεθνή δεδομένα των τροφικών αλλεργιών 5

1.2.2. Η επίπτωση των τροφικών αλλεργιών στην Ευρώπη 9

2. Τροφική αλλεργία: Είδη, κλινική εικόνα και παράγοντες κινδύνου 15

2.1 Κατηγορίες τροφικών αλλεργιών 15

2.1.1 Μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία 16

2..2 Μη μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία 21

2.1.3 Η μεικτή IgE- και μη IgE- μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία 24

2.2 Κλινική εικόνα τροφικών αλλεργιών 31

2.2.1 Κλινική εικόνα μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών 31

2.2.2 Κλινική εικόνα μη μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών ... 32

2.2.3 Κλινική εικόνα μεικτών τροφικών αλλεργιών 33

2.3 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τροφικών αλλεργιών 34

3. Τροφική αλλεργία: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός και η σημασία του ανοσοποιητικού 38

3.1 Η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος 38

3.1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα στην εμβρυϊκή ζωή και πρώιμη νεογνική ηλικία 38

3.1.2 Το ανοσοποιητικό σύστημα στην βρεφική και προσχολική ηλικία 44

3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αλλεργικής αντίδρασης 45

3.2.1 Ο ρόλος του επιθηλιακού φραγμού στις τροφικές αλλεργίες 47

3.2.2 Ο ρόλος του δέρματος στις τροφικές αλλεργίες 48

4. Τροφική αλλεργία: Διάγνωση 52

4.1 Η κλινική διάγνωση της μεσολαβούμενης από IgE τροφικής αλλεργίας . 52

4.1.1 Ιστορικό 52

4.1.2 Εγκεκριμένες διαγνωστικές δοκιμασίες 53

4.1.3 Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες 62

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 65

5. Σκοπός και μεθοδολογία 65

5.1 Σκοπός Έρευνας 65

5.2 Υλικά & Μέθοδοι 65

5.2.1 Δείγμα 65

5.2.2 Σχεδιασμός 65

5.2.3 Στατιστική ανάλυση 66

6. Αποτελέσματα 67

6.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά των Παιδιών 67

6.2 Αλλεργίες των Παιδιών και των Συγγενών τους 69

6.3 Συσχέτιση Μεταξύ των Μεταβλητών της Μελέτης 76

7. Συζήτηση 79

Συμπεράσματα 83

Περιορισμοί της Έρευνας 84

Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα 85

Βιβλιογραφία 86

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ / ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1-1. Επιδημιολογία των τροφικών αλλεργιών στον κόσμο 6

Εικόνα 1-2. Τα 8 πιο συχνά αλλεργιογόνα τρόφιμα σε ηλικίες < 18 ετών 7

Εικόνα 1-3. Δύο ετών προσαρμοσμένη επίπτωση της αλλεργίας στο αυγό ανά κέντρο, εντός της κοόρτης γεννήσεων EuroPrevall. 12

Εικόνα 2-1. Συμπτώματα του συνδρόμου γύρης-τροφικής αλλεργίας. 17

Εικόνα 2-2. Κλινική εικόνα οξείας κνίδωσης 18

Εικόνα 2-3. Σοβαρό αγγειοοίδημα χειλιών 19

Εικόνα 2-4. Εικόνα οξείας κνίδωση εξ' επαφής 20

Εικόνα 2-5. Συμπτώματα αναφυλαξίας 21

Εικόνα 2-6. Κένωση βρέφους με FPIAP 23

Εικόνα 2-7. Εικόνα αλλεργικής δερματίτιδας εξ' επαφής 24

Εικόνα 2-8. Κλινική εικόνα οξείας δερματίτιδας/ ατοπικού εκζέματος σε βρέφη και παιδιά ... 27

Εικόνα 2-9. Γαστροσκοπική απεικόνιση βλαβών της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας 29

Εικόνα 3-1. Το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα 40

Εικόνα 3-2. Μηχανισμός ανάπτυξης ανοχής και απόκρισης στα τροφικά αλλεργιογόνα. 46

Εικόνα 3-3. Η διπλή υπόθεση της τροφικής αλλεργίας. 51

Εικόνα 4-1. (a) Προετοιμασία για δοκιμασία δερματικού νυγμού στο αντιβράχιο. (b) Δοκιμασία δερματικού νυγμού με νυστέρι μέσω μιας σταγόνας εκχυλίσματος αλλεργιογόνου. 56

Εικόνα 4-2. Αντίδραση της βουρδουλιάς και της έξαρσης μετά από δοκιμή δερματικού νυγμού χρησιμοποιώντας ισταμίνη (h), φυσιολογικό ορό (s) και διάφορα αλλεργιογόνα (σημειώνονται 1–4). 56

Εικόνα 4-3. Δοκιμασία διπλά τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο τροφικής πρόκλησης. Τα γλυκά στο ένα πιάτο περιλαμβάνουν προσθήκη της αλλεργιογόνου τροφής ενώ το δεύτερο πιάτο περιλαμβάνει placebo. 59

Εικόνα 4-4. c. Δοκιμή επιθέματος σε παιδί ηλικίας 10 ετών με δοκιμαστικό πάνελ 80 αλλεργιογόνων. d Τα επιθέματα επικολλήθηκαν με ταινία Scanpor. 62

Σχήμα 2-1. Ταξινόμηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα τρόφιμα 15

Σχήμα 2-2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη τροφικών αλλεργιών με βάση την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων 35

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1-1. Τα κυριότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα της Ευρώπης 4

Πίνακας 1-2. Ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών μεταξύ των χωρών της Ευρώπης 14

Πίνακας 2-1. Κλινικές εκδηλώσεις μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών 31

Πίνακας 2-2. Κλινική εικόνα μη μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών 33

Πίνακας 2-3. Κλινικά χαρακτηριστικά μεικτής μορφής τροφικής αλλεργίας 33

Πίνακας 4-1. Σύγκριση μεταξύ των δοκιμασιών δερματικού νυγμού με τα ειδικά για τις τροφές IgE αντισώματα 54

Πίνακας 4-2. Τα πλεονεκτήματά και μειονεκτήματα της ειδικής IgE δοκιμασίας 57

Πίνακας 4-3. Προτεινόμενη δοσολογία τροφίμων με βάση την περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνη 60

Πίνακας 6-1. Χαρακτηριστικά των παιδιών 68

Πίνακας 6-2. Η αλλεργική αντίδραση περιλάμβανε κάποιο/κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα; 70

Πίνακας 6-3. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να προκλήθηκε από κατανάλωση των παρακάτω; 72

Πίνακας 6-4. Συσχέτιση του φύλου των παιδιών με κυρίως ερωτήματα 76

Πίνακας 6-5. Συσχέτιση της ηλικίας των παιδιών με κυρίως ερωτήματα 77

Πίνακας 6-6. Συσχέτιση τροφικής αλλεργικής αντίδρασης των παιδιών με αλλεργία των συγγενών 78

Πίνακας 6-7. Συσχέτιση τροφικής αναφυλακτικής αντίδρασης των παιδιών με αναφυλακτική αντίδραση συγγενών 78

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1-1. Επίπτωση της αλλεργίας στο γάλα αγελάδας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών σε 9 χώρες της Ευρώπης 11

Γράφημα 6-1. Φύλο των παιδιών 67

Γράφημα 6-2. Ηλικία των παιδιών 68

Γράφημα 6-3. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να σχετίζεται με κάποιο τρόφιμο; 69

Γράφημα 6-4. Έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με άσθμα; 71

Γράφημα 6-5. Είχε το παιδί σας αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο όπου του χορηγήθηκε αδρεναλίνη; 71

Γράφημα 6-6. Υπάρχει αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού; 74

Γράφημα 6-7. Υπάρχει γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού; 75

Γράφημα 6-8. Έχει υπάρξει ποτέ αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού; 76

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Δ.Τ.Π: Δοκιμασία Τροφικής Πρόκλησης

FPIES: Σύνδρομο της Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροκολίτιδας

FPIAP: Προκαλούμενη από Τροφική Πρωτεΐνη Αλλεργική Πρωκτοκολίττιδα

FPE: Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροπάθεια

CMA: Αλλεργία στο αγελαδινό γάλα

EoE: Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

pDC: Πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα

NK cells: Κύτταρα φυσικοί φονείς

iNKT cell: Αμετάβλητος φυσικός φονέας Τ κύτταρο

DCs: Δενδριτικά κύτταρα

mDCs: Δενδριτικά κύτταρα μυελοειδούς τύπου

IgA: Ανοσοσφαιρίνη Α

IgE: Ανοσοσφαιρίνη Ε

IgM: Ανοσοσφαιρίνη Μ

IgG: Ανοσοσφαιρίνη G

IgG4: Ανοσοσφαιρίνη G Υπότυπος 4

IL-2: Ιντερλευκίνη 2

IL-10: Ιντερλευκίνη 10

IL-15: Ιντερλευκίνη 15

IL-25: Ιντερλευκίνη 25

IL-33: Ιντερλευκίνη 33

IFN-γ: Ιντερφερόνη γ

Th2 cell: Τ βοηθός 2 κύτταρο

Th17 cell: Τ βοηθός 17 κύτταρο

SEB: Σταφυλοκοκκική λοίμωξη

TGF-β: Αυξητικός παράγοντας β

TSLP: Θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη

MAIT cells: Σχετιζόμενα με τον βλεννογόνο αμετάβλητα Τ-κύτταρα

TGF-β: Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β

CXCL8: Τ-κύτταρα που παράγουν ιντερλευκίνη 8

TCR: Υποδοχέας Τ-κυττάρων

γδ-TCR: Υποδοχέας γδ Τ-κυττάρων

MHC-II: Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας μόρια τάξης ΙΙ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Οι τροφικές αλλεργίες κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία συνιστούν μια σύνθετη κατάσταση, προκαλώντας μια συνεχώς αυξανόμενη ανησυχία των γονέων σε όλο τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η ύπαρξη παιδικών τροφικών αλλεργιών επηρεάζει τη κοινωνική ζωή των παιδιών, τη φοίτηση στο σχολείο, την ποιότητα της ζωής τους και των αλληλεπιδράσεων τους με τους συνομήλικους. Ιδιαίτερα όταν αυτές συνδέονται και με ταυτόχρονες ατοπικές καταστάσεις, όπως το άσθμα, η ατοπική δερματίτιδα και η αλλεργική ρινίτιδα, η διαχείρισή τους αποτελεί μια συνεχή πρόκληση για τους γονείς (Gupta et al. 2013, Muraro et al. 2014). Ακόμη περισσότερο, η εμφάνιση αναφυλαξίας στα παιδιά οφείλεται κατά κύριο λόγο στις τροφικές αλλεργίες, καθώς αυτές αντιπροσωπεύουν περίπου το 81% των περιπτώσεων (Cianferoni & Muraro., 2012).

Η τροφική αλλεργία ορίζεται ως η ανεπιθύμητη αντίδραση σε τροφές και συνιστά το αποτέλεσμα μιας ανώμαλης ή υπερβολικής ανοσολογικής απάντησης σε συγκεκριμένα τροφικά αλλεργιογόνα. Οι τροφικές αλλεργίες κατηγοριοποιούνται στις μεσολαβούμενες από IgE, στις μη μεσολαβούμενες από IgE (κύτταρο - διαμεσολαβούμενες) και στις μεικτές αλλεργίες (Sicherer & Sampson 2018). Η εκδήλωσής τους περιλαμβάνει ποικίλα κλινικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών, των αναπνευστικών, των πεπτικών και των καρδιαγγειακών αντιδράσεων (Chinese Medical Association Pediatrics Branch Children's Health Group 2011). Τα τελευταία χρόνια, οι τροφικές αλλεργίες έχουν καταστεί ακόμη μια επιδημία αλλεργιών, ακολουθώντας αυτές της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος (Prescott & Allen 2011).

Ο επιπολασμός τους σημειώνει μια σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως και στα παιδιά υπολογίζεται στο 6-8% (Du et al. 2016). Ο ρυθμός των αναφερόμενων από τους γονείς παιδικών τροφικών αλλεργιών εμφανίζει μια αύξηση των επιδημιολογικών τους δεδομένων, η οποία υπολογίζεται περίπου στο 1,2% κάθε 10 χρόνια (Keet et al. 2014). Ωστόσο, ο ακριβής επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά μεταξύ των διαφόρων εθνών, φυλών, ηλικιών και περιοχών. Όπως δείχνουν τα διεθνή

δεδομένα, οι τροφικές αλλεργίες σχετίζονται με διάφορες διατροφικές συνήθειες και γεωγραφικές περιοχές, καθώς και με πολλούς άλλους γνωστούς και μη παράγοντες (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine 2016).

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν σαφή επιδημιολογικά δεδομένα του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών στις παιδικές ηλικίες, με κάποιους από τους ερευνητές να αναφέρουν μια επίπτωση μεταξύ 0,3% έως 2,5% και με την πιο συχνή αλλεργία να αφορά στο αγελαδινό γάλα (Παντελίδου και συν. 2015). Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα, μέσα από τις αναφορές των γονιών τους.

1. Τροφική αλλεργία: Ορισμός και επιδημιολογία

1.1. Ορισμός τροφικής αλλεργίας

Οι τροφικές αλλεργίες συνιστούν αρνητικές ανοσολογικές απαντήσεις έναντι των πρωτεϊνών των τροφίμων, περιλαμβάνοντας ένα ευρύ φάσμα κλινικοπαθολογικών διαταραχών (Sampson et al. 2014) συμπεριλαμβανομένης της ατοπικής δερματίτιδας, της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής, της οξείας κνίδωσης/αγγειοοιδήματος, του συνδρόμου στοματικής αλλεργίας, της ηωσινοφιλικής γαστρεντερικής νόσου, του προκαλούμενου από τροφική πρωτεΐνη συνδρόμου εντεροπάθειας/εντεροκολίτιδας και της αναφυλαξίας (Boyce et al. 2011, Sampson et al. 2014). Σύμφωνα με τους Boyce et al. (2010), η τροφική αλλεργία ορίζεται ως *«μια δυσμενής επίπτωση στην υγεία που προκύπτει από μια συγκεκριμένη ανοσολογική απόκριση που αναπαράγεται κατά την έκθεση του οργανισμού σε ένα δεδομένο τρόφιμο»* (σελ. 58).

Οι τροφικές αλλεργίες αποτελούν τη μια από τις τέσσερις εκδηλώσεις της «ατοπικής πορείας», με τις υπόλοιπες τρείς να περιλαμβάνουν το έκζεμα, την αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα (Burks et al. 1998, Eigenmann et al. 1998, Branum & Lukacs 2009, Boyce et al. 2010). Ειδικότερα, στα παιδιά που εμφανίζουν μια μέτριου έως σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα, υπάρχει ένας σημαντικός κίνδυνος (περίπου 35%) για την ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας (Burks et al. 1998, Eigenmann et al. 1998, Hill & Hosking 2004).

Σε γενικές γραμμές, τα παιδιά εμφανίζουν συχνότερα τροφικές αλλεργίες (σε τρόφιμα εκτός από οστρακοειδή και φρούτα/λαχανικά) σε σχέση με τους ενήλικες, με τις πιο συχνές να αφορούν τις αλλεργίες στο γάλα, το αυγό, το σιτάρι και τη σόγια (Rona et al. 2007, Zuidmeer et al. 2008, Ben-Shoshan et al. 2010, Osborne et al. 2011, Sicherer 2011).

Παρά το γεγονός ότι έως τώρα έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 170 τροφές οι οποίες δύναται να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση, οι πιο σοβαρές κατά κανόνα τροφικές αλλεργίες προκαλούνται από τους ξηρούς καρπούς, τα φιστίκια, το γάλα, τα αυγά, το σιτάρι, τη σόγια, τα ψάρια και τα οστρακοειδή (Ben-Shoshan et al. 2010, Boyce et al. 2010, Sicherer et al. 2010, Gupta et al. 2011, Osborne et al. 2011). Στην Ευρώπη,

αναγνωρίζονται 14 τρόφιμα τα οποία φαίνεται να παρουσιάζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόκληση τροφικών αλλεργιών (Πίνακας 1-1) (Leffler et al. 2015).

Πίνακας 1-1. Τα κυριότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα της Ευρώπης

Κυριότερα αλλεργιογόνα τρόφιμα
Αβγά
Αραχίδες (φιστίκια)
Γάλα
Δημητριακά που περιέχουν γλουτένη
Διοξείδιο του θείου (που χρησιμοποιείται ως αντιοξειδωτικό και συντηρητικό, π.χ. στα ξερά φρούτα, το κρασί, τις επεξεργασμένες πατάτες)
Λούπινα (όσπρια που ανήκουν στην οικογένεια των φαβοειδών)
Μαλάκιο (του είδους Molluscs)
Μουστάρδα
Ξηροί καρποί με κέλυφος
Οστρακοειδή
Σέλινο
Σησάμι
Σόγια
Ψάρια

(Πηγή: Leffler et al. 2015)

1.1.1. Διαφορική διάγνωση

Η τροφική αλλεργία δεν θα πρέπει να σχετίζεται με την τροφική δυσανεξία. Η τροφική δυσανεξία χαρακτηρίζεται ως η μια μη ανοσολογική αντίδραση στην οποία εμπλέκονται μεταβολικοί, τοξικοί, φαρμακολογικοί και μη προσδιορισμένοι μηχανισμοί (Sampson et al. 2014).

Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι και η κοιλιοκάκη αποτελεί μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη νόσο, η οποία είναι αποτέλεσμα πυροδότησης από τη

γλουτένη, δεν ανήκει στις κατηγορίες των τροφικών αλλεργιών (Anvari et al. 2019). Για τον λόγο αυτό, είναι καθοριστικής σημασίας η διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με τροφική αλλεργία από τα λοιπά είδη των ανεπιθύμητων τροφικών αντιδράσεων.

Ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα μη ανοσολογικών τροφικών αντιδράσεων είναι (Sampson et al. 2014, Leffler et al. 2015):

- Οι τοξικές αντιδράσεις (τροφικές δηλητηριάσεις).
- Οι προκαλούμενες από φαρμακολογικούς παράγοντες τροφικές δυσανεξίες (όπως το αλκοόλ, η καφεΐνη και η τυραμίνη των παλαιωμένων τυριών).
- Οι προκαλούμενες από αρωματικά και συντηρητικά (όπως το γλουταμινικό μονονάτριο).
- Αντιδράσεις ως αποτέλεσμα μεταβολικών και γαστρεντερικών διαταραχών (ανεπάρκεια λακτάσης και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση).
- Αντιδράσεις ως αποτέλεσμα λήψης δηλητηριωδών ουσιών (όπως τα φυτοφάρμακα).
- Ψυχολογικές αντιδράσεις (όπως είναι η αποστροφή στο φαγητό και οι φοβίες σε τροφές).

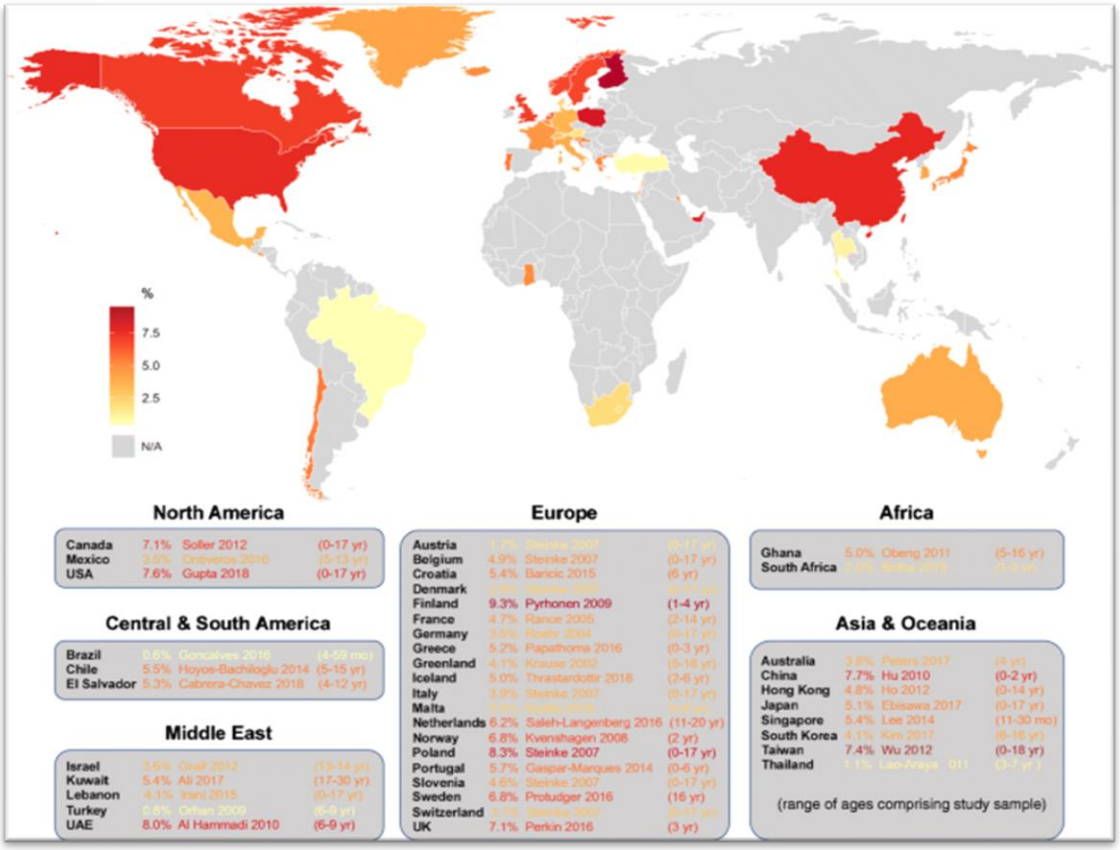
1.2. Επιδημιολογία τροφικών αλλεργιών

Οι υπάρχουσες διαφορές μεταξύ των χαρακτηριστικών των φυλών, των ηλικιών, των γεωγραφικών περιοχών και του διαιτολογίου των ατόμων, καθιστά δυσχερή τον ακριβή προσδιορισμό του επιπολασμού της τροφικής αλλεργίας (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. 2016). Ωστόσο, τα επιδημιολογικά δεδομένα των τελευταίων ετών υποδεικνύουν μια αύξηση στον αυτοαναφερόμενο επιπολασμό της τροφικής αλλεργίας των παιδιών, κατά 1,2% ανά δεκαετία (Keet et al. 2014).

1.2.1. Τα διεθνή δεδομένα των τροφικών αλλεργιών

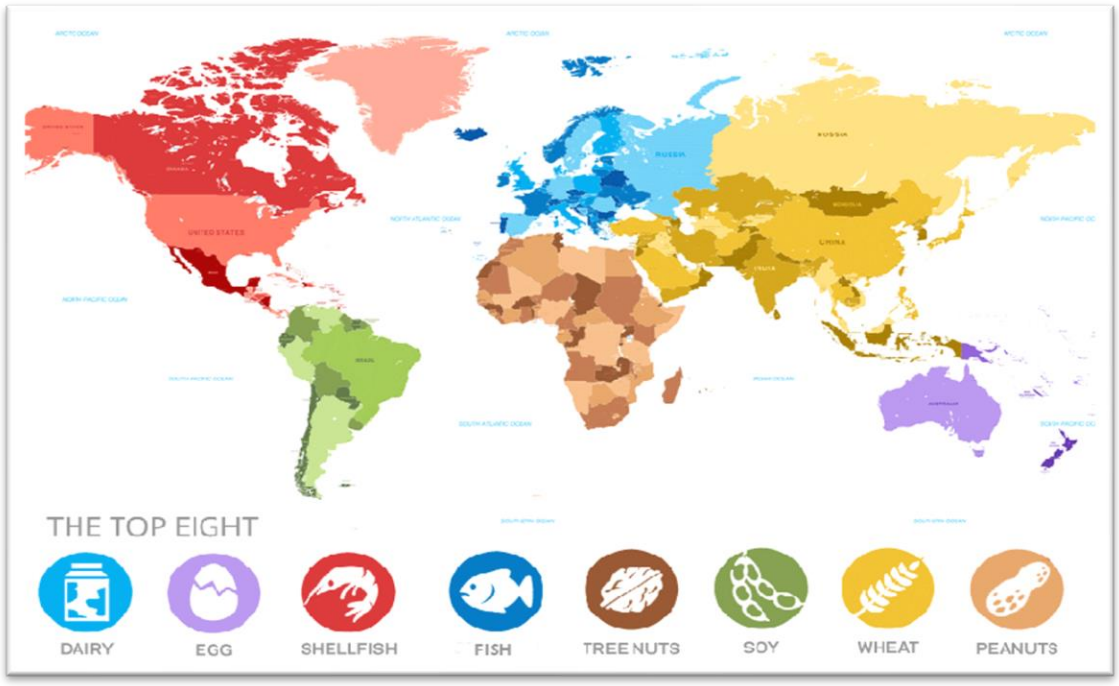
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργιών (World Allergy Organization - WAO), το 10% των χωρών παγκοσμίως καταγράφουν τον επιπολασμό των τροφικών

αλλεργιών με βάση τα δεδομένα που στηρίζονται στη Δοκιμασία Τροφικής Πρόκλησης (ΔΤΠ) (Oral Food Challenges - OFCs) (Εικόνα 1-1 και 1-2) (Prescott et al., 2013).



Εικόνα 1-1. Επιδημιολογία των τροφικών αλλεργιών στον κόσμο

(Πηγή: Warren, Jiang & Gupta. 2020)



Εικόνα 1-2. Τα 8 πιο συχνά αλλεργιογόνα τρόφιμα σε ηλικίες < 18 ετών

(Πηγή: Vander Poel, Chen & Penagos. 2019)

Μία συγχρονική μελέτη των Η.Π.Α, στην οποία συμμετείχαν παιδιά < 18 ετών, έδειξε μία αύξηση στον επιπολασμό των τροφικών αλλεργιών τους κατά 18% από το 1997-2007, όπου το 2007 ανερχόταν στο 3,9%. Τα δεδομένα ήταν αποτέλεσμα ερωτηματολογίων και μετρήσεων IgE στον ορό του πλάσματος (Branum & Lukacs 2009).

Επιπρόσθετα, σε μια ηλεκτρονική έρευνα στις Η.Π.Α που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών σχετικά με τις αυτό-αναφερόμενες τροφικές αλλεργίες, φάνηκε ένα ποσοστό επιπολασμού τους κατά 8.0%. Στην ίδια έρευνα, το ποσοστό τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-5 ετών) ανερχόταν στο 9.2%. (Gupta et al. 2011).

Στην Ταϊλάνδη, το αναφερόμενο από τους γονείς ποσοστό τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, ανέρχεται στο 9.3% και ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π τροφικών αλλεργιών είναι τουλάχιστον 1.11% (Lao-araya & Trakultivakorn 2012).

Σε μια μελέτη της Κίνας, αναφέρθηκε ένας διπλασιασμός του επιπολασμού των διαγνωσμένων με Δ.Τ.Π τροφικών αλλεργιών μεταξύ των βρεφών ηλικίας 0 έως 24 μηνών σε μια διάρκεια 10 ετών, από το 3.5% το 1999 στο 7.7% το 2009 (Hu, Chen & Li 2010). Επίσης, στην μελέτη των Chen et al. (2011) στην Κίνα, ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών στα παιδιά 1 έτους υπολογίζεται στο 3.8%.

Σε μία άλλη μελέτη της Κίνας, το ποσοστό των τροφικών αλλεργιών που αναφέρθηκε από τους γονείς παιδιών προσχολικής ηλικίας 3 έως 6 ετών ήταν 12.86%, και ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δοκιμασία Τροφικής Πρόκλησης τροφικών αλλεργιών ήταν τουλάχιστον 0.84% (Dai et al. 2020),

Σε μία επιδημιολογική έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κορέα, ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών που αναφέρθηκε από τους γονείς ανερχόταν κοντά στο 15% σε παιδιά 3-6 ετών (Park et al. 2014).

Στην Βραζιλία, το αναφερόμενο από τους γονείς ποσοστό των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι 17.6% ενώ ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δοκιμασία Τροφικής Πρόκλησης τροφικών αλλεργιών ανέρχεται στο 0.4% (Gonçalves et al. 2016).

Στην Αυστραλία, μια χώρα που εμφανίζει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά τροφικών αλλεργιών στον κόσμο, η μελέτη των Sasaki et al. (2018) σε 5016 εφήβους ηλικίας 10-14 ετών έδειξε ότι ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π τροφικών αλλεργιών ανέρχονταν στο 4.5%.

Στην μελέτη *HealthNuts* ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ήταν 11% ενώ όταν τα ίδια παιδιά έφτασαν στην ηλικία των 4 ετών ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών τους ανερχόταν στο 3.8%. Στα παιδιά 1 έτους ο επιπολασμός της αλλεργίας στα φιστίκια ήταν 3.1%, στα αυγά 9.5% και στο σουσάμι 0.6%. Κατά την τετραετή παρακολούθηση των ίδιων παιδιών, ο επιπολασμός της αλλεργίας στα φιστίκια ήταν 1.9%, στα αυγά 1.2% και στο σουσάμι 0.4% (Peters et al. 2017).

Στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου, ο επιβεβαιωμένος επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών ποικίλει, ενώ μέχρι και πρόσφατα επικρατούσε η άποψη ότι στις χώρες αυτές η τροφική αλλεργία ήταν ασυνήθιστη (Loh & Tang. 2018).

Σε δυο μελέτες της Νοτίου Αφρικής, σχετικά με τις επιβεβαιωμένες με διαγνωστικά τεστ τροφικές αλλεργίες σε παιδιά, φάνηκε ότι ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών είχε μια διακύμανση από 2.5% έως και 40% (Gray et al. 2014, Basera et al. 2015). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και αντίστοιχες έρευνες σε Αφρικανικές και Ασιατικές χώρες. Για παράδειγμα, η έρευνα των Obeng et al. (2011) στη Γκάνα με τη χρήση ενός συνδυασμού των συμπτωμάτων τροφικής αλλεργίας με τις μετρήσεις των IgE του ορού του αίματος ανέφεραν έναν επιπολασμό 11% σε παιδιά 5-16 ετών.

Σε άλλες χώρες της Κεντρικής Ασίας, συμπεριλαμβανομένων των χωρών της Νοτίου Κορέας (Kim et al. 2011), της Ιαπωνίας (Kusunoki et al. 2009), του Χονγκ Κονγκ (Leung et al. 2009, Ho et al. 2012) και της Ταιβάν, ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών με βάση ερωτηματολόγια και αυτό-αναφορές κυμαινόταν από 3.4% έως 7.0%. Σε άλλες χώρες της Αφρικής, τα αυτό-αναφερόμενα ποσοστά ευαισθητοποίησης σε τροφές και τροφικών αλλεργιών ήταν ιδιαίτερα υψηλά, κυμαινόμενα από 5% έως 19% (Justin-Temu et al. 2008, Obeng et al. 2011, Lunet et al. 2005).

1.2.2. Η επίπτωση των τροφικών αλλεργιών στην Ευρώπη

Στην Ευρώπη, ο επιβεβαιωμένος με Δ.Τ.Π. επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας σε βρέφη ανέρχεται σε 4% στο Ην. Βασίλειο (Venter et al. 2006), σε 3.6% στη Δανία (Eller et al. 2009) και σε 6.8% στη Νορβηγία (Kvenshagen, Halvorsen & Jacobsen 2009).

Στην Σουηδία, ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας με βάση το ιστορικό των κλινικών εκδηλώσεων του παιδιού και την ειδική για τις τροφές IgE μέτρηση, ανέρχεται σε ποσοστό 3.2% για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας και σε ποσοστό 5.3% για τα μεγαλύτερα παιδιά (Prescott et al. 2013).

Η συστηματική ανασκόπηση των Nwaru et al. (2014) σε 42 μελέτες δημοσιευμένες στην Ευρώπη, έδειξε ότι ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π. τροφικών αλλεργιών ήταν: στο γάλα αγελάδας 0.6%, στο αυγό 0.2%, στο σιτάρι 0.1%, στη σόγια 0.3%, στα φιστίκια 0.2%, στους ξηρούς καρπούς 0.5%, στα ψάρια 0.1% και στα οστρακοειδή 0.1%. Στην ίδια έρευνα, οι συνολικές συγκεντρωτικές εκτιμήσεις με βάση τις αυτό-αναφορές επιπολασμού ήταν: στο γάλα αγελάδας 6.0%, στο αυγό 2.5%, στο σιτάρι 3.6%, στη σόγια 0.4%, στα φιστίκια 1.3%, στους ξηρούς καρπούς 2.2%, στα ψάρια 2.2 % και στα

οστρακοειδή 1.3%. Όπως υποδεικνύουν τα παραπάνω αποτελέσματα, υπάρχει μια φτωχή συσχέτιση μεταξύ των αυτό-αναφερόμενων και των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π. τροφικών αλλεργιών. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν την ύπαρξη μιας σημαντικής ετερογένειας και μιας ευρείας διακύμανσης των ποσοστών συμμετοχής μεταξύ των διαφόρων ερευνών, με κάποιες από αυτές να έχουν ποσοστά συμμετοχής μόνο 17% (Loh & Tang. 2018).

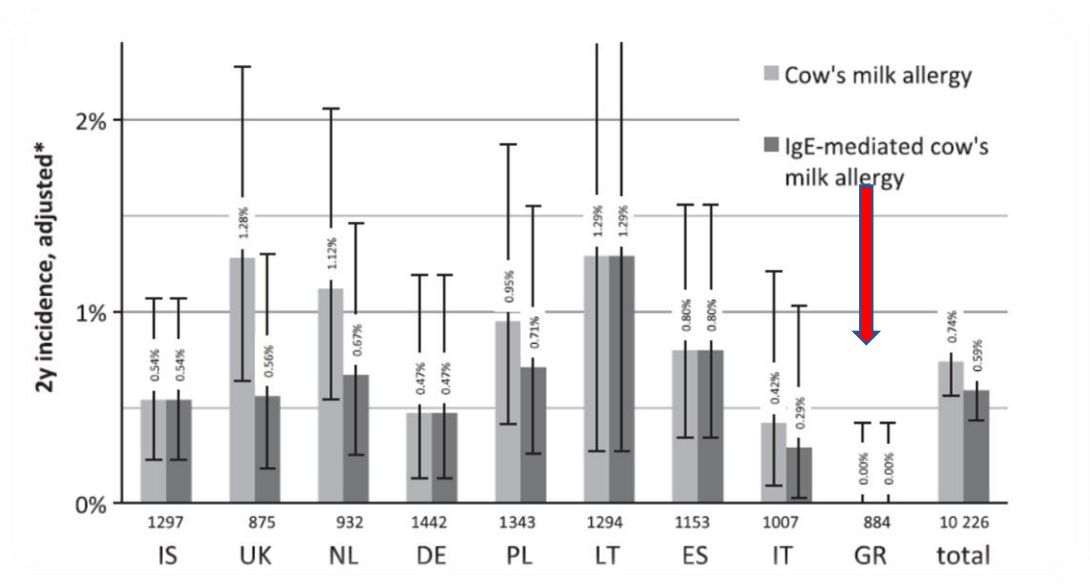
Οι Ευρωπαϊκές μελέτες σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας αναφορικά με τον επιπολασμό των τροφικών αλλεργιών είναι περιορισμένες. Στο Ην. Βασίλειο, μια από τις ελάχιστες μελέτες με βάση τις επιβεβαιωμένες με Δ.Τ.Π. ή με θετική δερματική δοκιμασία τροφικών αλλεργιών σε παιδιά ηλικίας 11 και 15 ετών, έδειξε ότι η ανταπόκριση ήταν 2.3% και 2.3% αντίστοιχα (Pereira et al. 2005). Σε μια Γερμανική μελέτη σε παιδιά όλου του ηλικιακού φάσματος (0-17 ετών), ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π. τροφικών αλλεργιών ανερχόταν στο 4.7% (Roehr et al. 2004). Σε αντίστοιχη έρευνα της Τουρκίας, ο επιπολασμός των επιβεβαιωμένων με Δ.Τ.Π. τροφικών αλλεργιών μεταξύ των εφήβων 11-16 ετών ανερχόταν στο 0.15% (Kaya et al. 2013).

Οι Schoemaker et al. (2015) διενήργησαν μια μελέτη κοορτής σε 9 ευρωπαϊκές χώρες σε παιδιά ηλικίας έως 2 ετών με συμπτώματα που πιθανώς να σχετίζονται με αλλεργία στο γάλα της αγελάδας. Συνολικά κλήθηκαν 12.049 παιδιά απ' όλη την Ευρώπη και 9336 (77,5%) παρακολουθήθηκαν μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Όλα τα παιδιά υποβλήθηκαν σε κλινική αξιολόγηση η οποία περιλάμβανε 1) μέτρηση των ειδικών για το αγελαδινό γάλα IgE αντισωμάτων, 2) δοκιμασία δερματικού νυγμού και 3) διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πρόκληση τροφής. Από τα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε ότι το συνολικό ποσοστό των παιδιών με αποδεδειγμένη αλλεργία στο γάλα της αγελάδας ανερχόταν στο 0.54% (95% CI 0,41-0,70). Μεταξύ των χωρών υπήρχε διακύμανση της επίπτωσης, με τα εθνικά περιστατικά να κυμαίνονται από <0,3% (στη Λιθουανία, τη Γερμανία και την Ελλάδα) έως 1% (στις Κάτω Χώρες και το Ηνωμένο Βασίλειο). Η Ελλάδα εμφάνιζε τα χαμηλότερα ποσοστά (0%) τροφικών αλλεργιών στο αγελαδινό γάλα, και παρά το γεγονός του περίεργου αυτού αποτελέσματος, είναι πιθανή η εγκυρότητα αυτού, καθώς τηρήθηκαν όλα τα ερευνητικά πρωτόκολλα (Γράφημα 1-1). Η διακύμανση των παραπάνω αποτελεσμάτων μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών πιθανώς να οφείλεται στις διαφορές των διατροφικών συνηθειών μεταξύ των μητέρων των

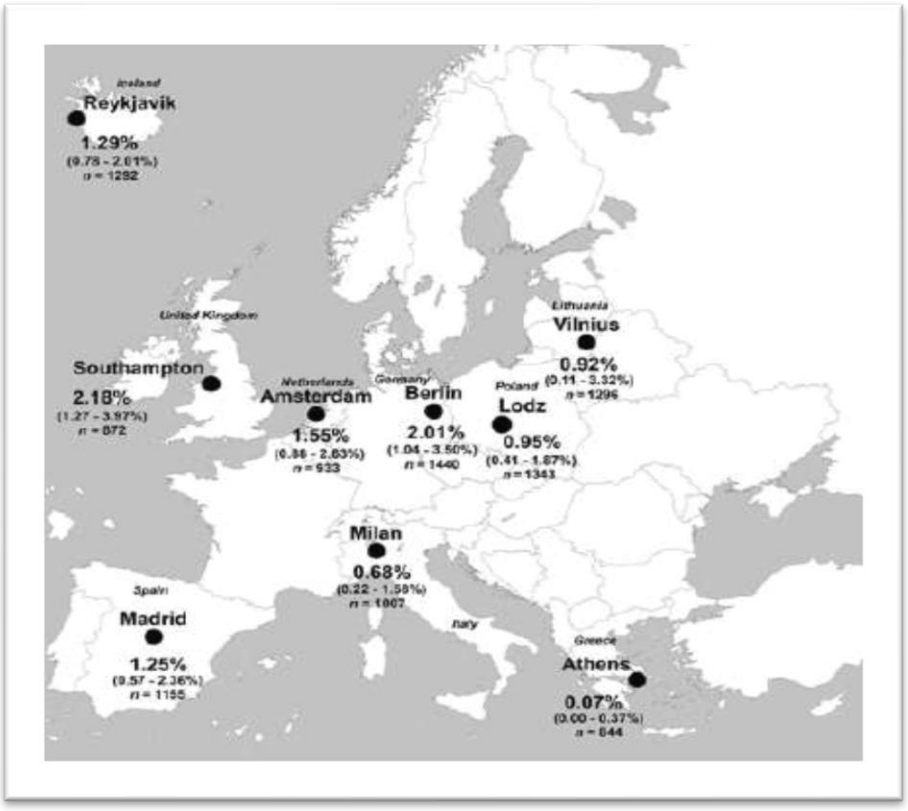
παιδιών, στις πρακτικές απογαλακτισμού, στη διατροφή των βρεφών καθώς και σε επιγενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες (Schoemaker et al. 2015).

Σύμφωνα με την μελέτη κοορτής γεννήσεων της EuroPrevall, η προσαρμοσμένη επίπτωση της αλλεργίας στο αυγό σε 9 χώρες της Ευρώπης κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής ήταν κατά μέσο όρο 1.23%. Μεταξύ των χωρών υπήρξε διακύμανση των ποσοστών, με το Ην. Βασίλειο να ξεπερνά το 2% και με την Ελλάδα να σημειώνει τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης (<0.1%) (Εικόνα 1-3). Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι Μεσογειακές χώρες (Ισπανία, Ιταλία και Ελλάδα) και οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (Λιθουανία, Πολωνία) εμφάνισαν τα χαμηλότερά ποσοστά αλλεργίας στο αυγό σε σχέση με τις βορειοδυτικές χώρες (Xepapadaki et al. 2016).

Γράφημα 1-1. Επίπτωση της αλλεργίας στο γάλα αγελάδας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών σε 9 χώρες της Ευρώπης



(Πηγή: Schoemaker et al., 2015)



Εικόνα 1-3. Δύο ετών προσαρμοσμένη επίπτωση της αλλεργίας στο αυγό ανά κέντρο, εντός της κοόρτης γεννήσεων EuroPrevall. Συνολικός αριθμός παιδιών που αξιολογήθηκαν: 10.218. Οι έντονοι αριθμοί εντός των χωρών αντιπροσωπεύουν την προσαρμοσμένη επίπτωση ανά κέντρο. Μέσα στις παρενθέσεις παρουσιάζονται διαστήματα εμπιστοσύνης 95% με προσαρμοσμένες τιμές συχνότητας.

(Πηγή: Xepapadaki et al. 2016)

Τα δεδομένα από την Ελλάδα

Αναφορικά με την επιδημιολογική εικόνα των τροφικών αλλεργιών στην Ελλάδα, τα στοιχεία δεν είναι ακριβή. Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ότι η επίπτωση κυμαίνεται από 0,3% έως 2,5%. Στον γενικό πληθυσμό, οι μελέτες υπολογίζουν ότι στο γάλα αγελάδας τα ποσοστά της αλλεργίας ανέρχονται περίπου στο 3%, στα αυγά περίπου στο 1,5%, στους ξηρούς καρπούς περίπου στο 1%, ενώ στο σιτάρι και στη σόγια περίπου στο 0,5%. Ιδιαίτερα επιβαρυντικό για την εμφάνιση τροφικών αλλεργιών φαίνεται ότι είναι το οικογενειακό ιστορικό, καθώς στις οικογένειες αυτές το ποσοστό των παιδιών που θα

αναπτύξουν τροφική αλλεργία φαίνεται να είναι πολλαπλάσιο από το ποσοστό του γενικού πληθυσμού, ανερχόμενο ακόμη και στο 80% (Παντελίδου και συν. 2015).

Στη μελέτη κοορτής του Schoemaker et al. (2015) η Ελλάδα εμφάνιζε τα χαμηλότερα ποσοστά (0%) τροφικών αλλεργιών στο αγελαδινό γάλα σε παιδιά ηλικίας έως 2 ετών, ενώ στην αντίστοιχη της Xepapadaki et al. (2016) τα ποσοστά αλλεργίας στο αυγό σε παιδιά ίδιας ηλικίας κυμαίνονταν στο 0,07%. Σύμφωνα με τα δεδομένα της πρόσφατης πολυκεντρικής διατομεακής μελέτης του Lyons et al. (2019) στο πλαίσιο του προγράμματος EuroPrevall μεταξύ 8 χωρών της Ευρώπης, η Ελλάδα εμφάνιζε τα χαμηλότερα ποσοστά τροφικών αλλεργιών (0,3%). Οι πιο συχνές αιτίες τροφικών αλλεργιών που σημειώθηκαν στην Ελλάδα αφορούσαν τα καρύδια (0,29%), το ροδάκινο (0,1%), τα μαύρα σπόρια (0,07%), το φουντούκι (0,06%), το αυγό (0,02) και το φιστίκι (0,02) (Πίνακας 1-2).

Πίνακας 1-2. Ο επιπολασμός των τροφικών αλλεργιών μεταξύ των χωρών της Ευρώπης

TABLE II. Prevalence of probable food allergy per priority food and per center

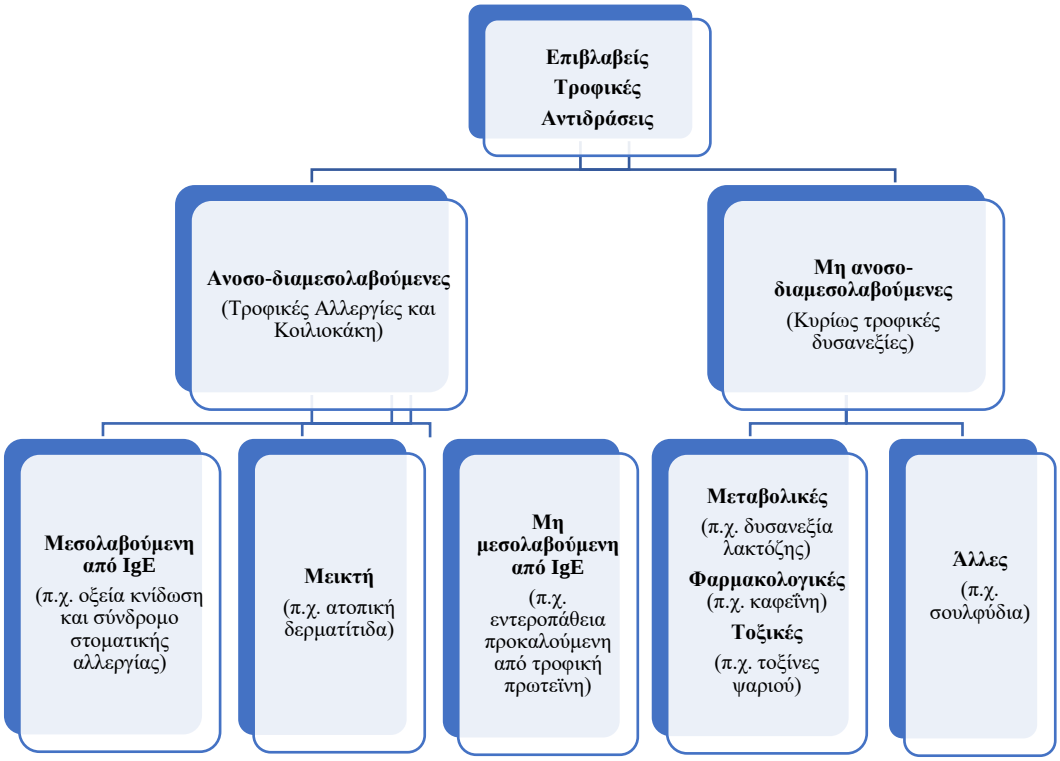
Prevalence (95% CI) of probable FA to:	Zurich	Madrid	Reykjavik	Lodz	Utrecht	Athens
At least 1 priority food	5.64 (3.94-7.66)	3.28 (1.78-5.35)	1.36 (0.57-2.54)	2.84 (1.51-4.65)	2.12 (1.19-3.35)	0.31 (0.02-1.65)
Hazelnut	**2.57 (1.47-4.02)**	0.76 (0.16-1.96)	0.10 (0.00-0.60)	**1.33 (0.49-2.66)**	**0.93 (0.36-1.81)**	0.06 (0.19-0.99)
Peach	**2.02 (1.08-3.30)**	**1.61 (0.63-3.18)**	0.00 (0.00-0.28)	**0.45(0.05-1.35)**	**0.60 (0.17-1.33)**	**0.10 (0.00-1.14)**
Apple	**1.90 (0.99-3.15)**	0.57 (0.08-1.65)	0.05 (0.02-0.48)	**0.75 (0.17-1.83)**	**0.91 (0.34-1.77)**	0.00 (0.00-0.68)
Kiwi	1.34 (0.60-2.42)	0.64 (0.11-1.77)	0.31 (0.02-0.99)	0.30 (0.01-1.09)	0.57 (0.15-1.29)	0.00 (0.00-0.68)
Carrot	1.01 (0.39-1.97)	0.81 (0.18-2.03)	**0.38 (0.05-1.12)**	0.15 (0.00-0.80)	0.23 (0.01-0.76)	0.00 (0.00-0.68)
Walnut	0.58 (0.11-1.45)	0.71 (0.14-1.88)	0.05 (0.02-0.48)	0.15 (0.00-0.80)	0.10 (0.00-0.51)	**0.29 (0.02-1.61)**
Melon	0.46 (0.09-1.17)	**0.95 (0.25-2.24)**	0.10 (0.00-0.60)	0.00 (0.00-0.36)	0.05 (0.01-0.39)	0.00 (0.00-0.68)
Shrimp	0.37 (0.05-1.04)	**0.82 (0.19-2.04)**	**0.36 (0.04-1.08)**	0.35 (0.02-1.18)	0.36 (0.06-0.97)	0.00 (0.00-0.68)
Peanut	0.37 (0.02-1.17)	0.45 (0.05-1.45)	0.00 (0.00-0.28)	0.35 (0.02-1.18)	0.05 (0.01-0.39)	0.02 (0.00-0.82)
Celery	0.24 (0.01-0.81)	0.00 (0.00-0.44)	0.33 (0.03-1.03)	0.07 (0.02-0.63)	0.03 (0.03-0.32)	0.00 (0.00-0.68)
Milk	0.24 (0.00-1.02)	0.18 (0.00-0.97)	0.00 (0.00-0.28)	0.12 (0.01-0.74)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)
Wheat	0.19 (0.00-0.73)	0.37 (0.02-1.31)	0.10 (0.00-0.60)	0.00 (0.00-0.36)	0.05 (0.01-0.39)	0.00 (0.00-0.68)
Lentil	0.16 (0.07-0.93)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.03 (0.03-0.32)	0.00 (0.00-0.68)
Tomato	0.10 (0.00-0.55)	0.15 (0.01-0.90)	0.15 (0.00-0.71)	0.30 (0.01-1.10)	0.08 (0.01-0.46)	0.00 (0.00-0.68)
Soy	0.08 (0.02-0.56)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.03 (0.03-0.32)	0.00 (0.00-0.68)
Sunflower seed	0.05 (0.02-0.42)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.00 (0.00-0.21)	**0.07 (0.17-1.05)**
Banana	0.05 (0.02-0.42)	0.04 (0.00-0.65)	**0.49 (0.08-1.29)**	0.00 (0.00-0.36)	0.05 (0.01-0.39)	0.00 (0.00-0.68)
Corn	0.05 (0.02-0.42)	0.00 (0.00-0.44)	0.05 (0.02-0.48)	0.00 (0.00-0.36)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)
Sesame seed	0.03 (0.00-0.37)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)
Fish	0.02 (0.00-0.35)	0.44 (0.04-1.44)	0.15 (0.00-0.71)	0.00 (0.00-0.36)	0.08 (0.01-0.46)	0.00 (0.00-0.68)
Egg	0.00 (0.00-0.25)	0.06 (0.00-0.70)	0.21 (0.00-0.81)	0.31 (0.01-1.11)	0.00 (0.00-0.21)	0.02 (0.00-0.84)
Mustard seed	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.03 (0.00-0.52)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)
Buckwheat	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)
Poppy seed	0.00 (0.00-0.25)	0.00 (0.00-0.44)	0.00 (0.00-0.28)	0.00 (0.00-0.36)	0.00 (0.00-0.21)	0.00 (0.00-0.68)

(Πηγή: Lyons et al., 2019)

2. Τροφική αλλεργία: Είδη, κλινική εικόνα και παράγοντες κινδύνου

2.1 Κατηγορίες τροφικών αλλεργιών

Εξαιτίας του ευρέως φάσματος των κλινικοπαθολογικών διαταραχών τους, οι τροφικές αλλεργίες εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στις μεταξύ τους εκδηλώσεις, οι οποίες καθορίζονται από τον εμπλεκόμενο ανοσολογικό μηχανισμό και την επίδραση αυτού στο όργανο στόχο. Αναλόγως του εμπλεκόμενου παθοφυσιολογικού ανοσολογικού μηχανισμού της τροφικής αλλεργίας, διακρίνονται τρείς κατηγορίες αυτής: α) η μεσολαβούμενη από την IgE ανοσοσφαιρίνη (IgE–mediated), β) η μη μεσολαβούμενη από την IgE ανοσοσφαιρίνη (non-IgE-mediated) ή αλλιώς μεσολαβούμενη από κύτταρα (cell-mediated) και γ) η μεικτή (IgE- & non-IgE- mediated) (Σχήμα 2-1) (Sampson et al. 2014).



Σχήμα 2-1. Ταξινόμηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα τρόφιμα

(Προσαρμοσμένο από Sampson et al., 2014)

2.1.1 Μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία

Η μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία προκαλείται από την έκθεση σε ένα τρόφιμο που δύναται να πυροδοτήσει την αλλεργία, έχοντας ως αποτέλεσμα μια άμεση και σταθερά αναπαραγώγιμη επίδραση στη γαστρεντερική οδό, στο δέρμα και στο αναπνευστικό σύστημα. Παρά το γεγονός ότι η οποιαδήποτε πρωτεΐνη μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση, κατά κύριο λόγο οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αποδίδονται στα ίδια κοινά αλλεργιογόνα. Οι πρωτεΐνες των κοινών αλλεργιογόνων συνιστούν υδατοδιαλυτά πεπτίδια, τα οποία εμφανίζονται ιδιαίτερα ανθεκτικά στα πρωτεολυτικά ένζυμα, στα οξέα και στη θερμότητα (Turnbull et al. 2015).

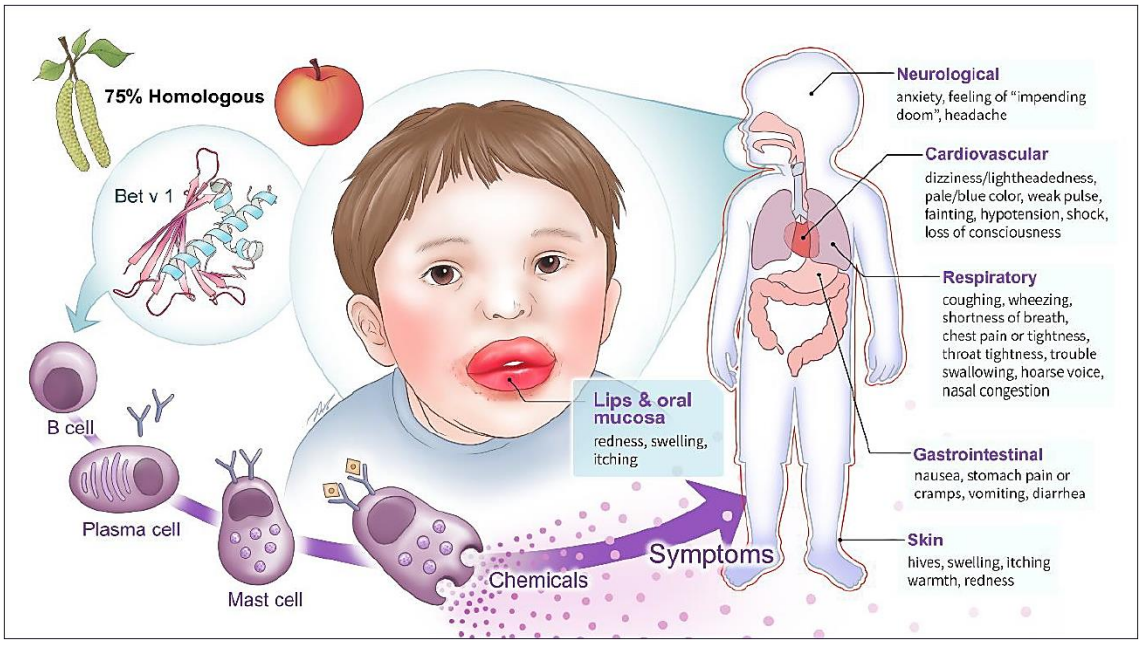
Η έκθεση στα αλλεργιογόνα αυτά μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οποιουδήποτε συνδυασμού συμπτωμάτων από τοπική αντίδραση στο στόμα, στο δέρμα, στο γαστρεντερικό και στο αναπνευστικό σύστημα. Οι σοβαρότερες αντιδράσεις έχουν περισσότερο συστημικές επιδράσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν και στη δυνητικά θανατηφόρο αναφυλαξία. Στις περισσότερες περιπτώσεις (80%), είναι πιο συχνές οι δερματικές αντιδράσεις. Τα αναπνευστικά συμπτώματα συνήθως συνιστούν μέρος μιας πιο γενικευμένης αντίδρασης, με την περίπτωση εμφάνισης αποκλειστικά αναπνευστικών συμπτωμάτων να θέτει την ανάγκη για επανεξέταση της διάγνωσης της τροφικής αλλεργίας. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό εκδηλώνονται μέσα από μια άμεση γαστρεντερική ευαισθησία (NICE 2011, Perry & Pesek 2013).

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις της μεσολαβούμενης από IgE τροφικής αλλεργίας είναι: Το σύνδρομο της στοματικής αλλεργίας (Oral allergy syndrome), η οξεία κνίδωση (Acute urticaria), το αγγειοοίδημα (Angioedema), η κνίδωση εξ΄επαφής και η αναφυλαξία (Anaphylaxis) (Sampson et al. 2014, Turnbull et al. 2015).

Το σύνδρομο της στοματικής αλλεργίας

Το σύνδρομο της στοματικής αλλεργίας γνωστό και ως σύνδρομο τροφικής αλλεργίας στην γύρη (Oral allergy syndrome/ Pollen-Food Allergy Syndrome) συνιστά μια τοπικώς εκδηλωμένη μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία, ως αποτέλεσμα έκθεσης σε ορισμένα φρούτα. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια και εμφανίζονται στο στόμα, τα

χείλη και τον λαιμό (Εικόνα 2-1). Το σύνδρομο είναι συνέπεια της ομοιότητας μεταξύ των επιτόπων των φρούτων και των λαχανικών με αυτών που υπάρχουν στις κοινές γύρες. Ως εκ τούτου, τα ευαισθητοποιημένα άτομα, στα οποία είναι σαφή τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας, μπορούν να αναπτύξουν μια IgE απόκριση στα αλλεργιογόνα των λαχανικών και των φρούτων (Sicherer 2001).



Εικόνα 2-1. Συμπτώματα του συνδρόμου γύρης-τροφικής αλλεργίας. Περιλαμβάνουν κυρίως εξάνθημα ή αίσθηση κνησμού γύρω από τα χείλη. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει και συστημικά συμπτώματα όπως εξάνθημα σε ολόκληρο το σώμα, αναπνευστική δυσκολία, βήχα, συριγμό.

(Jeon, 2020)

Κατά την επαφή του ατόμου με τα αλλεργιογόνα τρόφιμα εμφανίζεται μια εξ' επαφής κνίδωση, η οποία χαρακτηρίζεται από κνησμό και μυρμήγκιασμα στη περιοχή των χειλιών, του στόματος και του λαιμού. Τα αλλεργικά συμπτώματα τείνουν να χειροτερεύουν σε περιόδους με υψηλή συγκέντρωση γύρης. Τα πιο συχνά αλλεργιογόνα τρόφιμα είναι το πεπόνι, η μπανάνα, το μήλο, το ακτινίδιο, η ντομάτα και το σέλινο. Συνήθως η αλλεργική αντίδραση εμφανίζεται μόνο στα ωμά τρόφιμα και όχι στα μαγειρεμένα ή επεξεργασμένα τρόφιμα, ίσως εξαιτίας της εξασθένησης των αλλεργιογόνων από τη θέρμανση (Perry & Pesek 2013). Σε ελάχιστες περιπτώσεις

μπορούν να εκδηλωθούν πιο σοβαρά συμπτώματα, όπως είναι το αγγειοοίδημα, με τα ποσοστά αναφυλαξίας να αφορούν το 2% των περιπτώσεων αυτών (Sicherer 2001).

Η οξεία κνίδωση

Η οξεία κνίδωση (Acute urticaria) συνιστά μια διαταραχή που επηρεάζει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πομφών, αγγειοοιδήματος ή και τα δύο (Εικόνα 2-2). Οι πομφοί αποτελούν δερματικές βλάβες οι οποίες χαρακτηρίζονται από κεντρικό οίδημα ποικίλου μεγέθους, περιβαλλόμενο από ερύθημα και συνοδευόμενο από κνησμό και μερικές φορές από αίσθημα καύσου. Το δέρμα επιστρέφει στην κανονική του μορφή μέσα σε 30 λεπτά με 24 ώρες (Zuberbier et al. 2017). Το αγγειοοίδημα χαρακτηρίζεται από ένα, έντονο ερυθηματώδες ή χρωματιστό οίδημα του κατώτερου χορίου και του υποδόριου ή των βλεννογόνων και μερικές φορές προκαλεί πόνο παρά φαγούρα.



Εικόνα 2-2. Κλινική εικόνα οξείας κνίδωσης

(Πηγή: https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/urticaria-acute-and-intermittant-urticaria)

Το αγγειοοίδημα

Η έννοια του αγγειοοιδήματος (Angioedema) περιγράφει την παρουσία τοπικού, μη φλεγμονώδους, περιγεγραμμένου και αυτοπεριορισμένου οιδήματος, ως αποτέλεσμα της αυξημένης διαρροής πλάσματος από τα τριχοειδικά αγγεία των εν τω βάθει στιβάδων της επιδερμίδας και των βλεννογόνων (Jose et al. 2016) (Εικόνα 2-3). Εκτός από το οίδημα, μπορεί να εμφανιστούν και δερματικές βλάβες και κυρίως πομφόλυγοι (Davis-Lorton 2015). Τόσο η παρουσία του αγγειοοιδήματος όσο και των πομφολύγων συνιστούν τα βασικά συμπτώματα της κνίδωσης, ενώ η ταυτόχρονη εμφάνισής τους αναφέρεται είτε ως σύνδρομο κνίδωσης-αγγειοιδήματος είτε απλώς ως κνίδωση (LoVerde et al. 2017).



Εικόνα 2-3. Σοβαρό αγγειοοίδημα χειλιών

(Πηγή: https://dermnetnz.org/topics/angioedema)

Η κνίδωση εξ' επαφής

Η κνίδωση εξ' επαφής (Contact urticaria - CU) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μιας βλατιδώδους και κνησμώδους αντίδρασης στη περιοχή του δέρματος ή των βλεννογόνων που ήρθε σε επαφή με κάποιον εξωτερικό αλλεργιογόνο παράγοντα (Εικόνα 2-4) (Fisher 1973, Poonawalla & Kelly 2009). Τα συμπτώματα ποικίλουν και κυμαίνονται από κνησμό και τοπικές βλατίδες, έως και γενικευμένη κνίδωση και αναφυλαξία. Η αντιδρώσα περιοχή του δέρματος εμφανίζεται υπερυψωμένη και/ή με κνησμώδες οίδημα, ενώ συχνά συνοδεύεται από αγγειοοίδημα (Chan et al. 2008).



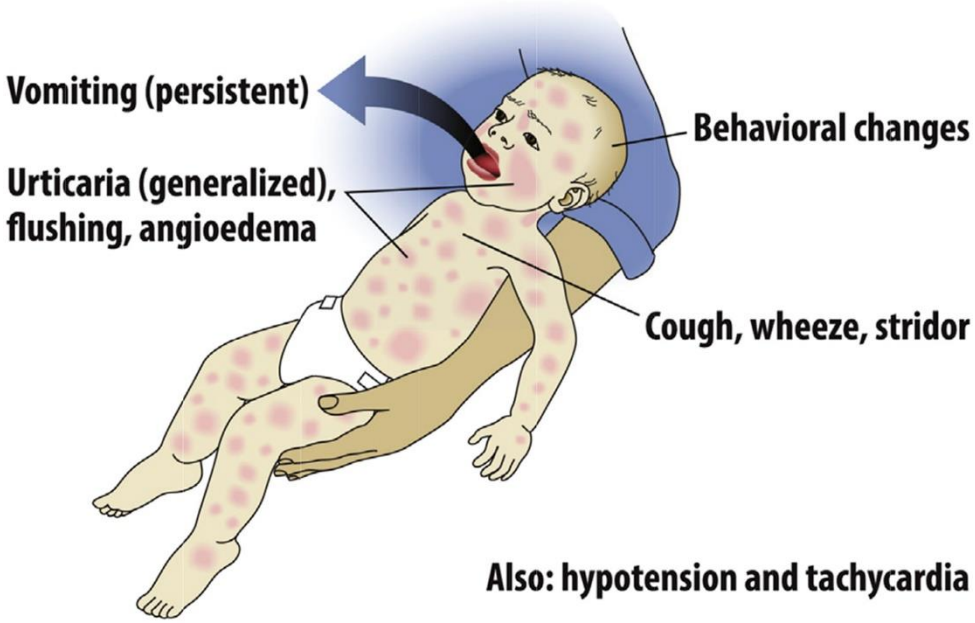
Εικόνα 2-4. Εικόνα οξείας κνίδωση εξ' επαφής

(Πηγή: Ben-Shoshan & Grattan 2018)

Η αναφυλαξία

Η αναφυλαξία (Anaphylaxis), συνιστά μια συστημική αλλεργική απάντηση, ως αποτέλεσμα της δέσμευσης του αντιγόνου στη μεμβρανική IgE των μαστοειδών κυττάρων και των βασεόφιλων. Η σύνδεση αυτή προκαλεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών ενδιάμεσων, συμπεριλαμβανομένης της ισταμίνης και της τρυπτάσης (Keet & Wood 2007).

Η τροφική αναφυλαξία μπορεί να εκδηλωθεί μετά από την κατάποση και/ή την έκθεση στο αλλεργιογόνο τρόφιμο μέσω άλλων οδών (όπως η επαφή με το δέρμα) ή με τη εισπνοή μικροσκοπικών σωματιδίων τροφής κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος. Σε σύγκριση με την προκαλούμενη από φάρμακα ή δηλητήρια αναφυλαξία όπου τα γαστρεντερικά συμπτώματα χαρακτηρίζουν μόνο το 3,7% των περιπτώσεων, στην προκαλουμένη από τρόφιμα αναφυλαξία συνιστούν τα συχνότερα συμπτώματα, σε ένα ποσοστό 41% των περιπτώσεων (Keet & Wood 2007) (Εικόνα 2-5). Στην τροφική αναφυλαξία είναι πιο συχνή η εκδήλωση παρατεταμένων αντιδράσεων (Sampson et al. 2006), και παρά το γεγονός του αυξημένου αριθμού των περιπτώσεων που χρήζουν επείγουσας νοσοκομειακής αντιμετώπισης, είναι σπάνιες οι περιπτώσεις θανάτου. Στις ελάχιστες περιπτώσεις θανατηφόρας κατάληξης λόγω τροφικής αναφυλαξίας, τα πιο συχνά αλλεργιογόνα τρόφιμα είναι τα φιστίκια, ενώ υπάρχει πάντα και ιστορικό άσθματος (Clark et al. 2011).



Εικόνα 2-5. Συμπτώματα αναφυλαξίας

(Πηγή: Greenhawt et al. 2019)

2..2 Μη μεσολαβούμενη από IgE τροφική αλλεργία

Οι μη μεσολαβούμενες από IgE τροφικές αλλεργίες αφορούν κατά κύριο λόγο την παιδική ηλικία, ενώ αναγνωρίζονται πιο δύσκολα στους ενήλικες (Tan & Smith 2014). Στην κατηγορία αυτή υπάρχουν οι εξής κλινικές εκδηλώσεις των μη μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών: Το Σύνδρομο της Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροκολίτιδας (Food Protein - Induced Enterocolitis Syndrome - FPIES), η Προκαλούμενη από Τροφική Πρωτεΐνη Αλλεργική Πρωκτοκολίτιδα των νεογνών (Food Protein - Induced Allergic Proctocolitis of Infancy - FPIAP) και οι Προκαλούμενες από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροπάθειες (Food Protein – Induced Enteropathies) και η αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής (Turnbull et al. 2015).

Το Σύνδρομο της Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροκολίτιδας

Το Σύνδρομο της Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροκολίτιδας (Food Protein – Induced Enterocolitis Syndrome - FPIES) εμφανίζει δύο φαινότυπους, της οξείας και χρόνιας μορφής, η εκδήλωση και η σοβαρότητα των οποίων εξαρτάται από τη

συχνότητα και την ποσότητα της έκθεσης στην αλλεργιογόνο τροφή (Burks et al. 1994, Sichere et al. 1998).

Η οξεία FPIES εμφανίζεται με την έναρξη συνεχούς και έντονου εμέτου, συνοδευόμενου από ωχρότητα και λήθαργο εντός 1-4 ωρών από την πρόσληψη της τροφής. Σε ορισμένους ασθενείς, και κυρίως στα νεογνά και τα παιδιά, εμφανίζονται διαρροϊκές κενώσεις εντός 5-10 ωρών από της κατάποση της τροφής, με τη διάρκεια των οποίων να φτάνει και τις 24 ώρες από την έναρξή τους. Τα συμπτώματα της οξείας FPIES συνήθως υποχωρούν έπειτα από 24 ώρες (Mehr et al. 2009).

Η χρόνια FPIES εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε βρέφη μικρότερα των 4 μηνών τα οποία διατρέφονται με φόρμουλα με βάση το αγελαδινό γάλα ή τη σόγια. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη διαλείπων έμετου, χρόνιας υδαρούς διάρροιας και δυσθρεψίας για διάστημα ημερών έως και εβδομάδων. Σε περιπτώσεις σοβαρής χρόνιας FPIES μπορεί να εμφανιστεί αφυδάτωση και υποογκαιμικό σοκ (Powel 1976, 1978).

Η Προκαλούμενη από Τροφική Πρωτεΐνη Αλλεργική Πρωκτοκολίτιδα

Η Προκαλούμενη από Τροφική Πρωτεΐνη Αλλεργική Πρωκτοκολίτιδα (Food Protein-Induced Proctocolitis - FPIAP) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αιμορραγίας από το ορθό σε κατά τα άλλα υγιή βρέφη, η οποία συνήθως υποχωρεί προς το τέλος της βρεφικής ηλικίας. Συνήθως τα βρέφη με FPIAP εμφανίζουν αιματηρές και βλενώδεις κενώσεις, με ή χωρίς διάρροια, ενώ μπορεί να συνυπάρχει ευερεθιστότητα και ανησυχία (Εικόνα 2-6**)**. Ως μηχανισμός πρόκλησης έχει προταθεί η φλεγμονή του απομακρυσμένου παχέος εντέρου και του ορθού σε απάντηση προς τις αλλεργιογόνες τροφικές πρωτεΐνες (Koletzko et al. 2012, Nowak-Wegrzyn et al. 2015).



Εικόνα 2-6. Κένωση βρέφους με FPIAP

(Πηγή: Eglash, 2021)

Τα συνήθη τρόφιμα που έχουν ενοχοποιηθεί συμπεριλαμβάνουν το αγελαδινό γάλα, τη σόγια, τα ψάρια, τα αυγά και το σιτάρι. Καθώς η πλειονότητα των περιπτώσεων FPIAP (περίπου 60%) εκδηλώνεται σε βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά, πιθανολογείται ότι οι ενοχοποιητικές αλλεργιογόνες τροφικές πρωτεΐνες προέρχονται από τη διατροφή της μητέρας, οι οποίες απεκκρίνονται στη συνέχεια στο μητρικό γάλα (Coscia et al. 2012, Atanaskovic-Markovic 2014).

Η Προκαλούμενη από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροπάθεια

Τα συμπτώματα της Προκαλούμενης από Τροφική Πρωτεΐνη Εντεροπάθειας (Food protein - induced enteropathy - FPE) εμφανίζονται συνηθώς κατά το πρώτο έτος της ζωής των παιδιών και χαρακτηρίζονται από χρόνια διάρροια και διαλείπων έμετο. Σε περίπτωση παρατεταμένης επιμονής των συμπτωμάτων, τα παιδιά εμφανίζουν χαμηλή αύξηση του σωματικού τους βάρους, δυσθρεψία και ατροφία των εντερικών λαχνών. Σε αρκετές περιπτώσεις αναπτύσσεται σιδηροπενική αναιμία εξαιτίας της απώλειας αίματος από τα κόπρανα (Calvani et al. 2021). Οι πιο συχνές αλλεργιογόνες τροφές της FPE είναι το γάλα αγελάδας και η σόγια. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την κοιλιοκάκη, αν και τα κλινικά και παθολογικά ευρήματα είναι παρόμοια, με τη διαφορά ότι στην FPE απουσιάζουν τα αντισώματα της κοιλιοκάκης (Su et al. 2021).

Η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής (Allergic contact dermatitis)

Η αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής (Allergic contact dermatitis - ACD) εμφανίζεται μετά την ενεργοποίηση των ειδικού για τα αντιγόνα επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος και την μετέπειτα ανάπτυξη των Τ-κυττάρων τα οποία μεσολαβούν στη φλεγμονή του δέρματος. Η φλεγμονώδης αντίδραση αναπτύσσεται στη περιοχή του δέρματος που ήρθε σε επαφή με το αλλεργιογόνο στο οποίο το άτομο είναι ευαισθητοποιημένο. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ερυθρότητας, βλατίδων και κυστιδίων, ακολουθούμενη από την απολέπιση και την ξηρότητα του δέρματος (Εικόνα 2-7) (Krasteva et al. 1999).



Εικόνα 2-7. Εικόνα αλλεργικής δερματίτιδας εξ' επαφής

(Chang & Nakrani 2014)

2.1.3 Η μεικτή IgE- και μη IgE- μεσολαβούμενη τροφική αλλεργία

Οι κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με τροφικές αλλεργίες ως αποτέλεσμα συνδυασμού IgE- και μη IgE-μεσολαβούμενου μηχανισμού συμπεριλαμβάνουν την αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος, την ατοπική δερματίτιδα, την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και την ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα (Sampson et al. 2014, Turnbull et al. 2015). Η παθογένεια των πλούσιων σε ηωσινόφιλα φλεγμονωδών διαταραχών της οισοφαγίτιδας και της γαστρεντερίτιδας αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην εμπλοκή των τροφικών αλλεργιών, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της κατάποσης των τροφικών αλλεργιογόνων και της έναρξης των συμπτωμάτων τους. Σε αρκετές μεικτές περιπτώσεις τροφικών αλλεργιών, μπορεί να

παρατηρηθεί ένας συνδυασμός μεταξύ ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας, ηωσινοφιλικής γαστρεντερίτιδας και ατοπικής δερματίτιδας (Turnbull et al. 2015).

Η αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος

Η αλλεργία στο αγελαδινό γάλα (Cow's milk allergy – CMA) συνιστά την πιο συχνή τροφική αλλεργία κατά τη παιδική ηλικία, με τον επιπολασμό της να ανέρχεται περίπου στο 2,5% (Ortolani et al. 2000, Elvira et al. 2014). Ωστόσο, το αναφερόμενο από τους γονείς ποσοστό των παιδιών με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα κυμαίνεται μεταξύ 5% έως 20% (Venter et al. 2005, 2008). Σε αντίθεση με τις λοιπές τροφικές αλλεργίες, η εμφάνιση των οποίων μπορεί να γίνει οποιαδήποτε στιγμή κατά την παιδική ηλικία, η αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος συνήθως εμφανίζεται κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής και κατά κύριο λόγο κατά το 1 έτος (Savage et al. 2016, Sicherer & Sampson 2018).

Η αλλεργία στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος αποτελεί μια αναπαραγώγιμη ανεπιθύμητη αντίδραση σε μία ή σε περισσότερες από τις πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλακτος (συνήθως της καζεΐνη ή/και της β-λακτοσφαιρίνης του ορού) (Hill et al. 1986). Αναλόγως του τύπου της ανοσολογικής απάντησης, υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες της CMA: οι μεσολαβούμενες από IgE ανοσοσφαιρίνη, οι οποίες είναι και οι συχνότερες, και οι μη μεσολαβούμενες από IgE ανοσοσφαιρίνη (Burks et al. 2012).

Το αγελαδινό γάλα περιέχει από 30 έως 35 γρ. πρωτεΐνης ανά λίτρο και τουλάχιστον 20 πρωτεΐνες που μπορούν να αποτελέσουν αλλεργιογόνους παράγοντες (Fiocchi et al. 2010, Hochwallner et al. 2014). Η πλειονότητα των αλλεργιογόνων πρωτεϊνών του γάλακτος είναι διαλυτές πρωτεΐνες, αποκαλούμενες και ως πρωτεΐνες του ορού του γάλακτος, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 20% του συνόλου των πρωτεϊνών. Το υπόλοιπο 80% αποτελείται από αδιάλυτες πρωτεΐνες, αποκαλούμενες ως καζεΐνες (Haug et al. 2007). Παρά το γεγονός ότι πιο συχνή αιτία των CMA οφείλεται στις πρωτεΐνες του ορού του γάλακτος (Caffarelli et al. 2010), οι περισσότεροι ασθενείς είναι ευαισθητοποιημένοι στην καζεΐνη (Bos d8), την β-λακτοσφαιρίνη (Bos d5), την α-λακταλβουμίνη (Bos d4), την αλβουμίνη ορού των βοοειδών και την ανοσοσφαιρίνη βοοειδών (Giannetti et al. 2021).

Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με CMA εμφανίζουν ευαισθητοποίηση σε περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα, επιδεικνύοντας μια ευρεία ποικιλία συμπτωμάτων (Giannetti et al. 2021). Εξαιτίας της διαγνωστικής της δυσκολίας, το ποσοστό των παιδιών που υποβάλλεται σε θεραπεία για CMA πιθανολογείται ότι είναι 2 έως και 3 φορές υψηλότερο από τα πραγματικά περιστατικά (Pereira et al. 2005).

Η ατοπική δερματίτιδα / το ατοπικό έκζεμα

Η ατοπική δερματίτιδα (atopic dermatitis) συνιστά μια χρόνια, υποτροπιάζουσα και εντόνως κνησμώδη φλεγμονώδη πάθηση του δέρματος, η οποία πολύ συχνά συσχετίζεται με την παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος (Εικόνα 2-8). Η παρουσία αυτής της τριάδας των κλινικών καταστάσεων έχει χαρακτηριστεί ως ατοπία και για τον λόγο αυτό οι όροι ατοπική δερματίτιδα / ατοπικό έκζεμα (atopicdermatitis / atopiceczema) χρησιμοποιούνται εναλλάξ. Όπως φαίνεται, οι κλινικές αυτές οντότητες επηρεάζουν άτομα με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ενός ή και παραπάνω από τις προαναφερθείσες τρεις καταστάσεις (Coca & Cooke 1923).



Εικόνα 2-8. Κλινική εικόνα οξείας δερματίτιδας/ ατοπικού εκζέματος σε βρέφη και παιδιά

(Πηγή: Weidinger & Novak 2016)

Αναγνωρίζονται τρία στάδια της ατοπικής δερματίτιδας, με βάση την ηλικία εμφάνισης (Maliyar et al. 2018):

- Το πρώτο στάδιο, το βρεφικό, έχει συνήθως αιφνίδια εμφάνιση, με βλατιδώδες βλάβες (<1 εκ.) και με συχνότερη εμφάνιση κατά τη δεύτερη εβδομάδα από τη γέννηση έως και την ηλικία των 2 ετών. Οι βλατίδες αναγνωρίζονται στην περιοχή του κεφαλιού, του λαιμού και της εκτατικής πλευράς των αγκώνων και των γονάτων.
- Το δεύτερο στάδιο (2 ετών έως εφηβεία), εμφανίζεται συχνότερα με υποξείες βλάβες στον κορμό και τα άκρα και κυρίως στην καμπτική επιφάνεια του αγκώνα και των γονάτων.
- Το τρίτο στάδιο εμφανίζεται σε ενήλικες και μπορεί να περιορίζεται μόνο στη περιοχή των χεριών ή/και σε οποιαδήποτε περιοχή του επιφάνειας του δέρματος.

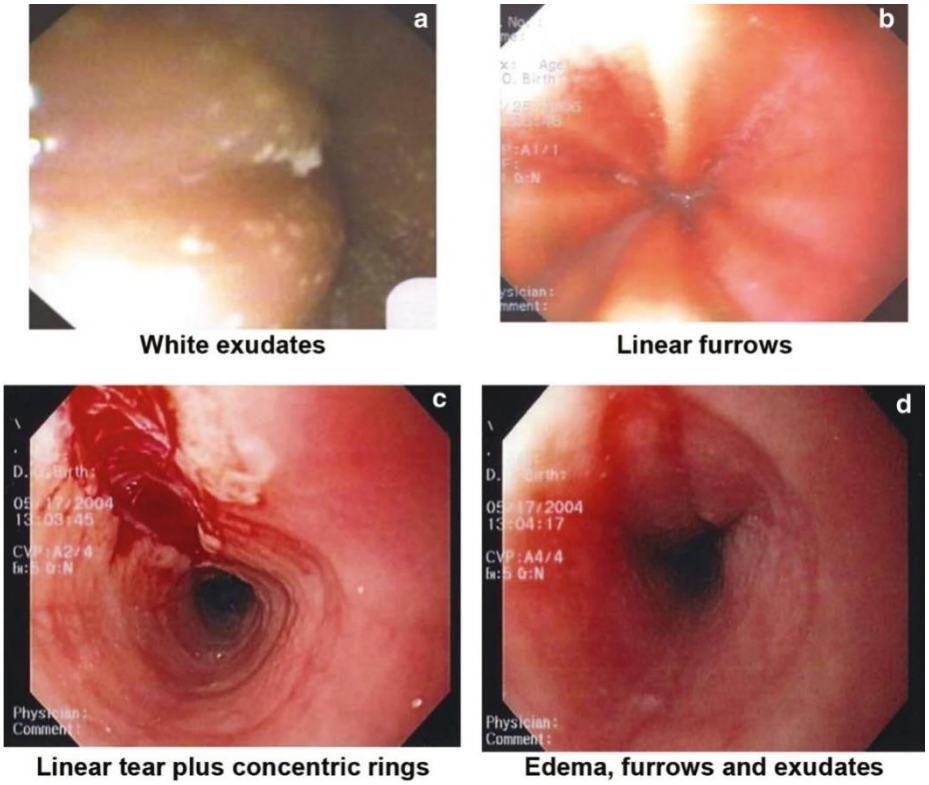
Όλα τα στάδια της ατοπικής δερματίτιδας χαρακτηρίζονται από κνησμό, ξηρό δέρμα και ελαττωμένη λειτουργία του φραγμού του δέρματος. Είναι δυνατή η εμφάνιση

πολυγωνικών λεπιών στο σώμα και κυρίως στα πόδια. Η ελαττωμένη λειτουργία του δερματικού φραγμού μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αυξημένη ευαισθητοποίηση των παιδιών σε βακτηριακές λοιμώξεις, με πιο συχνές τη σταφυλοκοκκική και στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Οι πιο συχνά προσβεβλημένες περιοχές του σώματος είναι η εκτατική πλευρά των βραχιόνων και των μηρών καθώς και το πρόσωπο (Maliyar et al. 2018).

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

Παρά το γεγονός ότι κατά την πρώτη περιγραφή της η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (Einophilic Esophagitis – EoE) θεωρούνταν ως μια σπάνια νόσος, τις τελευταίες δυο δεκαετίες σημειώθηκε μια ταχεία αύξηση του επιπολασμού της στον Δυτικό κόσμο, με μια μέση εκτίμηση 63/100.000 έπειτα από το 2017 (Navarro et al. 2019). Η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε νέους ενήλικες ($3^{η}$ και $4^{η}$ δεκαετία ζωής), με τους 3 στους 4 να είναι άντρες, ενώ σχετίζεται και με άλλες ατοπικές νόσους, όπως είναι το έκζεμα, η ρινίτιδα και το αλλεργικό άσθμα (Attwood & Epstein 2021).

Η EoE συνιστά την δεύτερη πιο συχνή αιτία νόσου του οισοφάγου και την κυριότερη αιτία εμφάνισης δυσφαγίας σε νεαρά άτομα. Η ηωσινοφικική φλεγμονή μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε τμήμα της γαστρεντερικής οδού, αν και συχνότερα προσβάλει τη περιοχή του οισοφάγου (Εικόνα 2-9). Τα συμπτώματά της είναι συνέπεια της φλεγμονής και της προοδευτικής ίνωσης και εκδηλώνονται με δυσκολία κατά τη διέλευση της τροφής διαμέσου του οισοφάγου. Αμέσως μετά την κατάποση της τροφής προκαλείται οδυνοφαγία, απόφραξη ή/και εμφάνιση δυσφορίας στη περιοχή του στήθους (Liacouras et al. 2011).



Εικόνα 2-9. Γαστροσκοπική απεικόνιση βλαβών της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας

(Πηγή: Carr et al. 2018)

Το χαρακτηριστικό της EoE είναι ότι προσβάλει τα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες, με τη διαχείριση των συμπτωμάτων να είναι διαφορετική από αυτή των ενηλίκων. Πολύ συχνά στα παιδιά η EoE εμφανίζεται σε υπόβαθρο άλλων τροφικών δυσανεξιών και αλλεργιών. Στα βρέφη και στα νήπια συνήθως τα συμπτώματα είναι μη ειδικά, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας σίτισης, της αδυναμίας ανάπτυξης, της παλινδρόμησης, του κοιλιακού πόνου και του έμετου, αναλόγως του βαθμού της βλάβης και της προσβληθείσας περιοχής της γαστρεντερικής οδού (Spergel et al. 2009).

Η πιο συχνή επιπλοκή της EoE (περίπου 20%) είναι η απόφραξη του οισοφάγου από την τροφή (Dellon et al. 2014, Ntuli et al. 2020). Υπάρχει μια εποχικότητα της εμφάνισής της, με τις περισσότερες από τις διαγνώσεις να γίνονται κατά τη διάρκεια της άνοιξης και του καλοκαιριού, υποδεικνύοντας την ύπαρξη ενός περιβαλλοντικού πυροδότη, πιθανώς αερομεταφερόμενου, αλλά ίσως να σχετίζεται και με την εποχιακή διαθεσιμότητα συγκεκριμένων τροφών (Attwood & Epstein 2021).

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα

Ο όρος ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα (Eosinophilic gastroenteritis - EGE) χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό της φλεγμονώδους διαταραχής της γαστρεντερικής οδού εξαιτίας της ηωσινοφιλικής διήθησης των εντερικών τοιχωμάτων. Οι πιο συχνά προσβεβλημένες περιοχές είναι το στομάχι και το λεπτό έντερο (Mori et al. 2013). Καθώς τα συμπτώματά της είναι παρόμοια με αυτά των άλλων διαταραχών της γαστρεντερικής οδού, πολύ συχνά τίθεται λανθασμένη διάγνωση (Du et al. 2016).

Αναλόγως της ανατομικής περιοχής της ηωσινοφιλικής διήθησης των στρωμάτων του εντερικού σωλήνα, η νόσος διακρίνεται σε τρείς υποτύπους (Klein et al. 1970):

- Η βλεννογονική ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα αποτελεί την πιο συχνή μορφή και παρατηρείται περίπου στο 57% με 100% των περιπτώσεων (Talley et al. 1990, Changetal 2010, Wongetal 2015). Τα συμπτώματά της περιλαμβάνουν κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, δυσπεψία, διάρροια και δυσαπορρόφηση ή εντεροπάθεια απώλειας πρωτεϊνών η οποία συχνά οδηγεί σε υποαλβουμιναιμία, αναιμία και απώλεια βάρους. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία από το κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, υποδεικνύοντας την προσβολή του παχέος εντέρου (Lee et al. 1993, Baig et al. 2006).
- Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα με τη συμμετοχή του μυϊκού τοιχώματος, με συχνότητα 30%–70% του συνόλου των περιπτώσεων. Αυτή η μορφή μπορεί να οδηγήσει σε πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου και σε απόφραξη, ενώ είναι δυνατή και η εμφάνισή της ως αποφρακτική μάζα του τυφλού ή ως εγκολεασμός. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κράμπες και κοιλιακό πόνο, συνοδευόμενα από ναυτία και έμετο (Ingle et al. 2013).
- Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα με τη συμμετοχή του ορογόνου είναι πιο σπάνια μορφή, με ένα επιπολασμό περίπου 4.5%–9% (Miyamoto et al. 1996). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν περιτοναϊκό ερεθισμό, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ηωσινοφιλικού ασκίτη και μεγάλης περιφερικής ηωσινοφιλίας, σε περιτονίτιδα, εγκολεασμό και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις ακόμη και σε διάτρηση του εντέρου (Chen et al. 2003, Shin et al. 2007).

2.2 Κλινική εικόνα τροφικών αλλεργιών

Οι τροφικές αλλεργίες εκδηλώνονται με μια ποικιλία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, αναλόγως των εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών ανοσολογικών μηχανισμών (Cosme-Blanco et al. 2020).

2.2.1 Κλινική εικόνα μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών

Στις μεσολαβούμενεςαπό IgE τροφικές αλλεργίες, η έκθεση σε μια αλλεργιογόνο τροφή οδηγεί σε άμεσες και σταθερά αναπαραγώγιμες κλινικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, το δέρμα ή το αναπνευστικό σύστημα. Ωστόσο, είναι δυνατή η εμφάνιση ποικίλων συνδυασμών των στοματικών, δερματολογικών, γαστρεντερικών και αναπνευστικών συμπτωμάτων (Πίνακας 2-1). Συνήθως η εκδήλωση των συμπτωμάτων έχει ταχεία έναρξη (εντός λεπτών έως <2 ωρών από την λήψη της τροφής). Τα προσβεβλημένα παιδιά μπορεί να εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτωματολογία, όπως είναι ο κνησμός και η κνίδωση, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί εκδηλωθούν ορισμένες απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, οι οποίες να αφορούν σε ένα ή περισσότερα συστήματα. Οι πιο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις έχουν συστημικές επιπτώσεις, με τη δυναμική να εξελιχθούν σε θανατηφόρο αναφυλαξία, η οποία ορίζεται ως *«η σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι ταχείας έναρξης και μπορεί να προκαλέσει θάνατο»* (Cosme-Blancoetal. 2020, σελ. 406).

Πίνακας 2-1. Κλινικές εκδηλώσεις μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών

Τοπικά στο στόμα / κόγχες	**Δέρμα**	**Γαστρεντερικό**	**Αναπνευστικό**	**Συστημικό**
Κνησμός χειλιών/υπερώας	Οξεία κνίδωση	Ναυτία	Ρινικός κνησμός	Υπόταση
Οίδημα χειλιών/γλώσσας	Ερύθημα	Κοιλιακό άλγος	Ρινόρροια/ ρινική απόφραξη	

Κνησμός, ερυθρότητα και δακρύρροια των οφθαλμών	Αγγειοοίδημα	Έμετος	Φτέρνισμα	
Περικογχικό οίδημα	Επιδείνωση εκζέματος	Διάρροια	Λαρυγγόσπασμος	
	Μορφοειδές εξάνθημα		Δύσπνοια / Συριγμός	

(Πηγή: Turnbull et al. 2015)

Περίπου στο 80% των περιπτώσεων τροφικής αλλεργίας, τα συμπτώματα αφορούν σε δερματικές εκδηλώσεις (NICE 2011, Perry & Pesek 2013). Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό αποτελούν συνήθως μέρος μιας γενικευμένης αλλεργικής αντίδρασης, ενώ στην περίπτωση που είναι μεμονωμένα θα πρέπει να επανεξετάζεται η διάγνωση της τροφικής αλλεργίας. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να γίνουν εμφανή μέσα από μία άμεση γαστρεντερική υπερευαισθησία (Turnbull et al. 2015).

2.2.2 Κλινική εικόνα μη μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών

Σε αντίθεση με τις μεσολαβούμενες από IgE τροφικές αλλεργίες, η κλινική συμπτωματολογία των μη μεσολαβούμενων από IgE είναι πιο καθυστερημένης εμφάνισης και συνήθως παρουσιάζεται με τη μορφή υποξειών ή χρόνιων εκδηλώσεων (Πίνακας 2-2). Σε γενικές γραμμές τα συμπτώματα αφορούν στο γαστρεντερικό και/ ή στο δερματικό σύστημα (Turnbull et al. 2015).

Πίνακας 2-2. Κλινική εικόνα μη μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών

	Συμπτωματολογία
Σύνδρομο εντεροκολίτιδας	Κατά την οξεία εκδήλωση, άφθονος και επαναλαμβανόμενος έμετος και διάρροια, με αποτέλεσμα την αφυδάτωση και τον λήθαργο περίπου δύο ώρες από τη λήψη της τροφής. Κατά την μακροπρόθεσμη έκθεση, απώλεια βάρους και δυσθρεψία.
Πρωκτίτιδα/ Πρωκτοκολίτιδα	Εμφάνιση αιματοχεσίας και βλέννας στα κόπρανα, σε ένα κατά τα άλλα υγιές βρέφος ηλικίας 2-8 μηνών χωρίς κάποια πρωκτική σχισμή.
Πνευμονική αιμοσιδήρωση (Σύνδρομο Heiner)	Υποτροπιάζουσα πνευμονία με πνευμονικές διηθήσεις, σιδηροπενική αναιμία και δυσθρεψία.

(Πηγή: Cosme-Blanco et al. 2020)

2.2.3 Κλινική εικόνα μεικτών τροφικών αλλεργιών

Στην περίπτωση των μεικτών μορφών τροφικών αλλεργιών, οι κλινικές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονται από συμπτωματολογία που συναντάται και στις δύο κατηγορίες τροφικών αλλεργιών (Πίνακας 2-3) (Turnbullet al. 2015).

Πίνακας 2-3. Κλινικά χαρακτηριστικά μεικτής μορφής τροφικής αλλεργίας

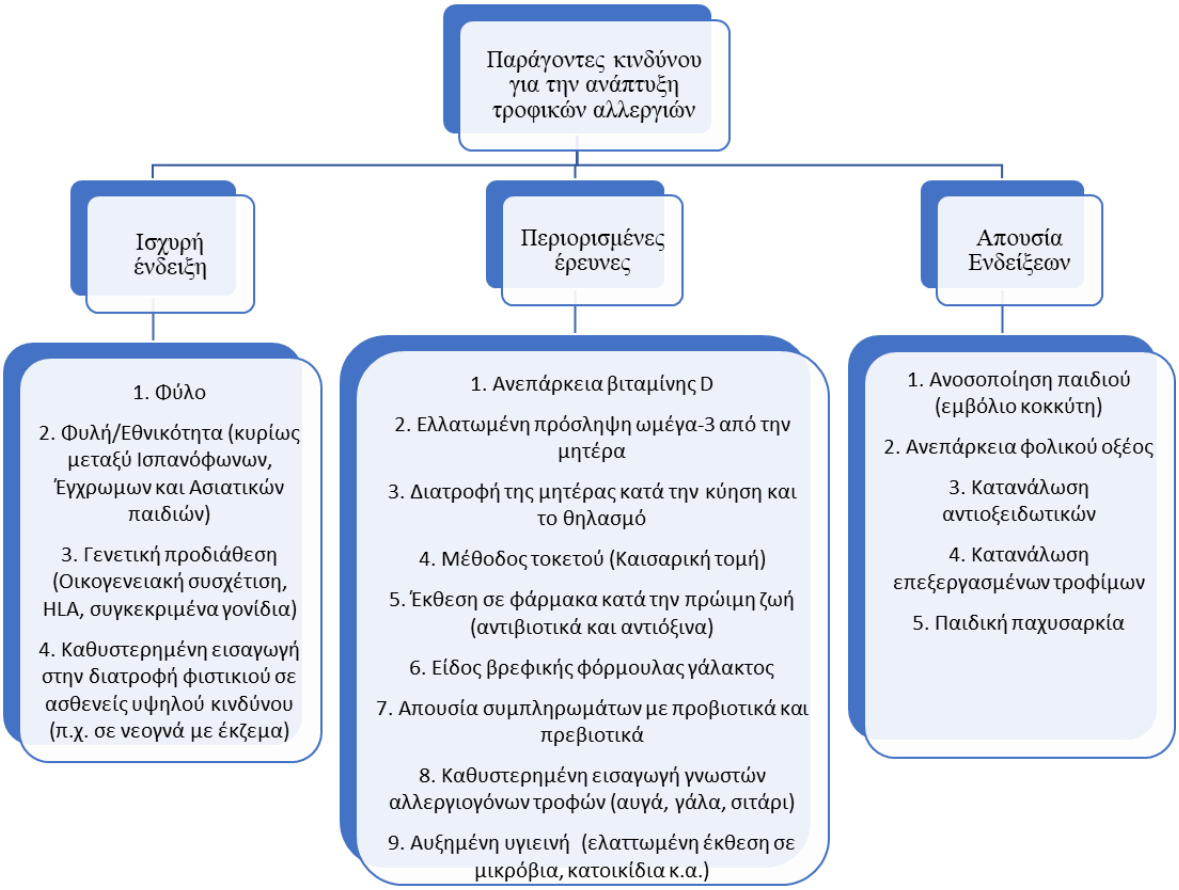
	Συμπτωματολογία
	Επιδείνωση του ερυθήματος και του κνησμού του εκζέματος. Στην περίπτωση της μεσολαβούμενης IgE αντίδρασης, η

Ατοπική δερματίτιδα	εκδήλωση μπορεί να γίνει εντός λεπτών ή ωρών από τη λήψη της τροφής. Στην περίπτωση της μη μεσολαβούμενης IgE αντίδρασης, η εκδήλωση μπορεί να γίνει ώρες ή και ημέρες έπειτα από την λήψη της τροφής. Σε μακροπρόθεσμη κατανάλωση της τροφής, επιμονή των βλαβών.
Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα	Στα βρέφη και στα παιδιά εκδηλώνεται με διαταραχές και αδυναμία σίτισης. Σε μεγαλύτερα παιδιά εμφάνιση δυσφαγίας, ενσφήνωση τροφής, έμετος και κοιλιακό άλγος.
Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα	Στα βρέφη προσομοιάσει με την πυλωρική στένωση, ενώ στα παιδιά και στους εφήβους με το ευερέθιστο έντερο. Ποικίλη συμπτωματολογία αναλόγως του εμπλεκόμενου τμήματος τους γαστρεντερικού σωλήνα.

(Πηγή: Cosme-Blanco et al. 2020)

2.3 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τροφικών αλλεργιών

Οι τροφικές αλλεργίες, όπως συμβαίνει και με τις περισσότερες από τις χρόνιες ασθένειες, συνιστούν το αποτέλεσμα πολύπλοκων γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων κατά την πρώιμη ζωή. Έχουν αναγνωριστεί πολλοί τροποποιήσιμοι και μη παράγοντες κινδύνου κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία για την ανάπτυξη τροφικών αλλεργιών, συμπεριλαμβανομένου του ανδρικού φύλου, της εθνικότητας, της γενετικής, της μικροβιακής έκθεσης (βελτιωμένη υγιεινή, χρήση αντιβιοτικών, έκθεση σε σκύλους), της έκθεσης σε αλλεργιογόνα (χρόνος και τρόπος έκθεσης, χρήση αντιόξινων) και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D (Σχήμα 2-2) (DuToit et al. 2016, Sicherer & Sampson 2018). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η στροφή προς έναν αστικοποιημένο τρόπο ζωής, μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης τροφικών αλλεργιών (Loh &Tang 2018).



Σχήμα 2-2. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη τροφικών αλλεργιών με βάση την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων

(Πηγή: Cosme-Blanco et al. 2020)

Τα δεδομένα των ερευνών δείχνουν ότι υπάρχει οικογενειακή συνάθροιση στις τροφικές αλλεργίες (Hourihane et al. 1996), αυξημένα ποσοστά αλλεργίας σε ξηρούς καρπούς μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων (Sicherer et al. 2000), καθώς και αυξημένος επιπολασμός σε ορισμένες φυλετικές / εθνοτικές ομάδες (Kumar et al. 2011). Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η γενετική διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση τροφικών αλλεργιών. Παρά το γεγονός της ύπαρξης μεμονωμένων μελετών οι οποίες έχουν δείξει την ύπαρξη γονιδιακών πολυμορφισμών σε ασθενείς με τροφικές αλλεργίες, τα αποτελέσματα αυτών δεν έχουν επαναληφθεί σε ανεξάρτητους πληθυσμούς (Hong et al. 2009, Tan et al. 2012). Η αναζήτηση υπευθύνων για τις τροφικές αλλεργίες γονιδίων ήταν ανεπιτυχής, με εξαίρεση μια ελεγχόμενη μελέτη του Ην. Βασιλείου, στην οποία βρέθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αλλεργίας σε φιστίκια σε άτομα με απώλεια της

λειτουργίας των μεταλλάξεων της φιλαγκρίνης (Brown et al. 2011). Παρότι οι ενδείξεις δείχνουν μια σαφή επίδραση της γενετικής ευαισθησίας στην έναρξη των τροφικών αλλεργιών, δεν είναι ικανή να αιτιολογήσει τον συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό τους, στρέφοντας έτσι την προσοχή προς την πλευρά των περιβαλλοντικών παραγόντων. Η αύξηση του ενδιαφέροντος προς τη μελέτη των επιγενετικών τροποποιήσεων μπορεί στο μέλλον να βοηθήσει στη διευκρίνιση του ρόλου των κληρονομικών αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος στη παθογένεια των τροφικών αλλεργιών (Prescott & Allen 2011).

Αμφίβολες είναι και οι ενδείξεις της αλλεργικής ευαισθητοποίησης στα τρόφιμα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής (Hide et al. 1996, Lack et al. 2003, Holt et al. 2008, Sicherer et al. 2010). Παρομοίως, ο διατροφικός έλεγχος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό φαίνεται ότι έχει πολύ μικρή προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη των τροφικών αλλεργιών των παιδιών (Hattevig et al. 1990, Herrmann et al. 1996). Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε κατάλληλες δόσεις αντιγόνου κατά τη διάρκεια της πρώιμης ζωής του βρέφους συμβάλλει σημαντικά στη διαμόρφωση της κατάλληλης ανοσολογικής απόκρισης στα τρόφιμα. Αντίστοιχα, σε επιδημιολογικές έρευνες έχει φανεί ένας αυξημένος επιπολασμός αλλεργίας στα φιστίκια σε παιδιά με καθυστερημένο απογαλακτισμό (DuToit et al. 2008, Fox et al. 2009). Παρομοίως, η καθυστερημένη εισαγωγή σιτηρών στη διατροφή των βρεφών μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αλλεργίας στα σιτηρά (Poole et al. 2006).

Από την άλλη, δεν μπορεί να υποστηριχτεί ότι η πρώιμη εισαγωγή στη διατροφή των βρεφών των δυνητικά αλλεργιογόνων τροφών είναι καλύτερη, καθώς η ώριμη ρύθμιση του ανοσοποιητικού τους συστήματος μπορεί να χρειάζεται περισσότερο χρόνο (Strobel & Ferguson 1984). Παρότι το αγελαδινό γάλα συνιστά την πρώτη πιθανή αλλεργιογόνο έκθεση στα βρέφη, αποτελεί την πιο συχνή αιτία τροφικής αλλεργίας κατά την παιδική ηλικία (Sicherer & Sampson 2010). Επίσης, υπάρχει μια συσχέτιση της κατανάλωσης φιστικιών κατά τη διάρκεια του θηλασμού με την ευαισθητοποίηση των βρεφών σε αυτά (Sicherer et al. 2010).

Η εκδήλωση των τροφικών αλλεργιών συχνά συσχετίζεται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, καθώς αυτή έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη της ατοπικής δερματίτιδας (Vassallo & Camargo 2010). Σε πρόσφατα δεδομένα έχει φανεί ότι η ανεπάρκεια της

βιταμίνης D σε παιδιά και εφήβους σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IgE ευαισθητοποίησης σε φιστίκια και άλλα αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα (Sharief et al. 2011).

3. Τροφική αλλεργία: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός και η σημασία του ανοσοποιητικού

3.1 Η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος

Η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών παραγόντων και περιβάλλοντος. Η επίδραση του περιβάλλοντος αρχίζει από την εμβρυϊκή ζωή και συνεχίζεται μετά την γέννηση του παιδιού, έχοντας έναν σημαντικό και μακροχρόνιο αντίκτυπο στις ανοσολογικές αποκρίσεις των βρεφών και των μικρών παιδιών, το ανοσοποιητικό σύστημα των οποίων εμφανίζει ιδιαίτερα μεγάλη πλαστικότητα και διαμορφωτική δεκτικότητα (Moore et al. 2006). Όπως έχουν δείξει οι έρευνες σε παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης, η ύπαρξη αυτού του εμβρυικού – νεογνικού προγραμματισμού μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις τόσο στον αριθμό, όσο και στη λειτουργία των προερχόμενων από τον θύμο αδένα Τ-κυττάρων, καθώς και στο μέγεθος αυτού (Ferguson 1978, Raqib et al. 2007, Moore et al. 2009).

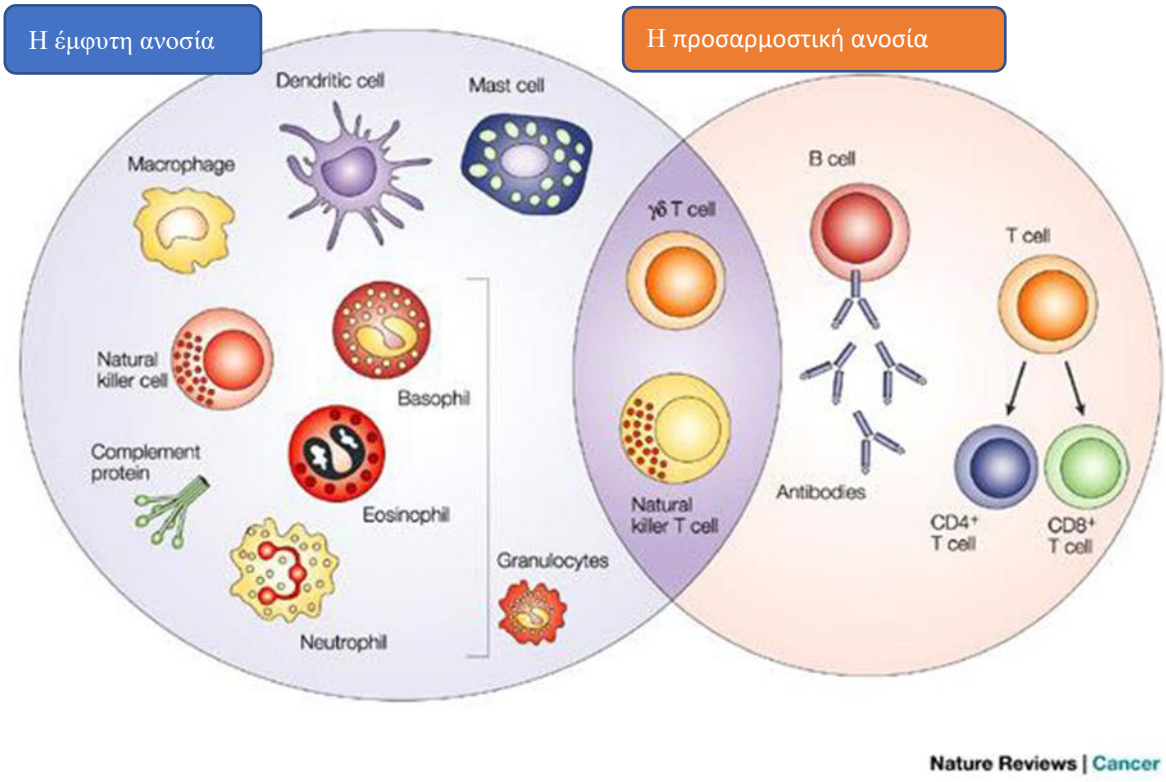
Στην ανάπτυξη των έμφυτων και προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων εμπλέκονται περισσότερα από 1600 γονίδια, η ύπαρξη των οποίων είναι σημαίνουσας αξίας για τη διατήρηση της ζωής μέσα σε ένα ιδιαίτερα εχθρικό περιβάλλον (Abbas et al. 2005). Κατά την γέννηση, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σχετικά ανώριμο, χρήζοντας την συνεχή ανάπτυξη του κατά τη διάρκεια της ζωής (Simon, Hollander & McMichael 2015).

3.1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα στην εμβρυϊκή ζωή και πρώιμη νεογνική ηλικία

Κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής, το περιβάλλον της μήτρας διασφαλίζει την ανεκτικότητα του εμβρυικού ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των μητρικών αλλοαντιγόνων. Κατά τη στιγμή της γέννησης, το νεογνό βρίσκεται αντιμέτωπο με μια ξαφνική και τεράστια έκθεση στα αντιγόνα του περιβάλλοντος, απαιτώντας μια ταχεία μεταβολή των ανοσολογικών του αποκρίσεων (Simon et al. 2015).

Η ανάπτυξη του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής, η ανάπτυξη του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος συμβάλλει ως μια πρώιμη πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των εισερχόμενων παθογόνων. Στο σύστημα αυτό, τα εμπλεκόμενα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα βρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση με το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα (Εικόνα 3-1). Παρά το γεγονός ότι η ανάπτυξη και η ωρίμανση των κυττάρων αυτών γίνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής, η λειτουργία τους στα νεογνά είναι περισσότερο εξασθενημένη σε σύγκριση με την μετέπειτα ζωή του παιδιού. Τα ώριμα μονοκύτταρα αναπτύσσονται προς το τέλος του πρώτου τριμήνου κύησης. Λίγο πριν τη γέννηση, ο παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων οδηγεί στην απότομη αύξηση του πληθυσμού τους και εντός των πρώτων ημερών μετά τη γέννηση υπάρχει σταθεροποίηση του αριθμού τους. Ωστόσο, η βακτηριοκτόνος λειτουργία τους είναι αδύναμη, όπως και η απόκρισή τους σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, ενώ ελαττωμένη είναι και η χημειοταξία τους, καθώς και η προσκόλλησή τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Nussbaum et al. 2013). Ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, οι ανεπάρκειες αυτές είναι πιο έντονες, καθώς συνοδεύονται και με χαμηλότερα IgG και συμπληρώματα στον ορό του αίματος. Ως εκ τούτου, τα ουδετερόφιλα των νεογέννητων και των περισσότερων πρόωρων νεογνών εμφανίζουν μια ελαττωμένη λειτουργία, με το νεογνό να βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για βακτηριακές λοιμώξεις (Filias et al. 2011).



Εικόνα 3-1. Το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα

(Πηγή: Sharpe & Mount 2015).

Τα τυπικά μονοκύτταρα και μακροφάγα των νεογέννητων εμφανίζουν επίσης μια ανωριμότητα, καθώς σε σύγκριση με τους ενήλικες, η έκφραση των TLR4 είναι ελαττωμένη (Förster-Waldl et al. 2005) και τα έμφυτα μονοπάτια σηματοδότησης εξασθενημένα (Yanetal. 2004, Sadeghi et al. 2007, Al-Hertani et al. 2007), με συνέπεια μια μειωμένη απόκριση των κυτταροκινών. Συνέπεια αυτού είναι η φτωχή επανορθωτική ικανότητα των ιστών, η ελαττωμένη φαγοκυτταρική τους δράση και η φτωχή έκκριση των βιοδραστικών μορίων. Ωστόσο, παρότι τα πνευμονικά φαγοκύτταρα εμφανίζουν ελαττωμένη συχνότητα τόσο στα πρόωρα όσο και στα τελειόμηνα νεογνά, εντός των πρώτων ημερών από τη γέννηση, τα επίπεδα τους πλησιάζουν αυτά των ενηλίκων (Blahnik et al. 2001).

Σε σύγκριση με τα παιδιά και τους ενήλικες, η περιεκτικότητα του αίματος του ομφαλίου λώρου σε δενδριτικά κύτταρα μυελοειδούς τύπου (myeloid-type dendritic cells – mDCs) είναι ελαττωμένη (Willems, Vollstedt & Suter 2009), με αποτέλεσμα την περιορισμένη ικανότητα απόκρισης σε ενεργοποιητικά έμφυτα ερεθίσματα και κατ' επέκταση την

αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις (De Wit et al. 2003). Αντιθέτως, στα νεογέννητα, τα δενδριτικά κύτταρα μυελοειδούς τύπου έχουν την ικανότητα έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων και μπορούν να προάγουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις των Th17 (De Kleer et al. 2014).

Στα νεογέννητα, τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (Plasmacytoid dendritic cells - pDC) έχουν ελάχιστη δυνατότητα έκκρισης ιντερφερόνης τύπου I (type I interferon - IFN) κατά την έκθεσή τους σε διάφορους ιούς (Schüller et al. 2013). Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι τα νεογέννητα εμφανίζουν φτωχές έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι διαφόρων ιών, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ο απλός έρπης και ο κυτταρομεγαλοϊός (Simon et al. 2015).

Κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης, τα κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι (Natural killer - NK) έχουν ελαττωμένη ικανότητα αντίδρασης έναντι των κυττάρων στόχων και συνεπώς εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ανοσοκαταστολή που προκαλεί ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β (transforming growth factor - β , TGF-β) (Ivarsson et al. 2013). Κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνεται σταδιακά η κυτταρολυτική τους ικανότητα, ωστόσο κατά την γέννηση, τα επίπεδά τους είναι περίπου τα μισά από αυτά των ενηλίκων. Παρά το γεγονός ότι στα νεογνά τα NK κύτταρα εμφανίζουν μικρότερη απόκριση στην ενεργοποίησή τους από την IL-2 και IL-15 και περιορισμένη παραγωγή συγκεντρώσεων IFN-γ, επειδή υπάρχει ένα χαμηλότερο κατώφλι ενεργοποίησης, μπορούν να παράσχουν κάποιο βαθμό αντι-ιϊκής προστασίας (Ivarsson et al. 2013).

Για την ικανότητα άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του ξενιστή και της φλεγμονής είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση του συμπληρωματικού συστήματος από τις τρείς ανεξάρτητες οδούς. Τα συστατικά του συμπληρωματικού συστήματος διευκολύνουν την οψωνοποίηση, λειτουργούν ως χημειοελκυστικά των έμφυτων κυττάρων και μεσολαβητικά για την κυτταρική λύση, επιδρώντας στην παραγωγή των αντισωμάτων. Στα νεογέννητα, οι συγκεντρώσεις της πλειονότητας των κυκλοφορούντων συμπληρωμάτων του ορού είναι κατά 10-80% χαμηλότερες έναντι των συγκεντρώσεων των ενηλίκων, έχοντας περιορισμένη βιολογική δραστηριότητα. Μετά τη γέννηση, τα επίπεδα των συμπληρωμάτων αυξάνονται, με ορισμένους από τους παράγοντες του ορού, όπως ο παράγοντας B (Factor B), να πλησιάζουν τα επίπεδα των

ενηλίκων ήδη εντός του πρώτου μήνα από τη γέννηση, ενώ άλλα σημειώνουν μια πιο αργή εξέλιξη (McGreal, Hearne & Spiller 2012). Οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις ανοσοσφαιρίνης στο ορό των νεογνών έχουν ως αποτέλεσμα την εξάρτηση της λειτουργίας των συμπληρωμάτων από εναλλακτικές και συνδεδεμένες με τη λεκτίνη οδούς ενεργοποίησης. Η ενεργοποίηση των οδών αυτών γίνεται από πολυσακχαρίτες και ενδοτοξίνες (Simon et al. 2015).

Η ανάπτυξη του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος

Τα Τ-κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναπτύσσονται στον θύμο αδένα, το μέγεθος του οποίου είναι το μεγαλύτερο κατά τη διάρκεια της γέννησης και των πρώτων χρόνων της ζωής. Κατά την 15η εβδομάδα της κύησης είναι δυνατή η ανίχνευση ώριμων $CD4^+$ και $CD8^+$ θετικών Τ-κυττάρων του θύμου, με την ελευθέρωση αυτών στην περιφέρεια αρκετά πριν από τη γέννηση (Haddad et al. 2006, Zlotoff, Schwarz & Bhandoola 2008). Ωστόσο, σε σύγκριση με αυτά των ενηλίκων, τα Τ-κύτταρα των εμβρύων και των νεογέννητων είναι αρκετά διαφορετικά, καθώς εντός της μήτρας η έκθεσή τους σε ξένα αντιγόνα αποτρέπεται σε μεγάλο βαθμό από τα μη κληρονομούμενα μητρικά αλλοαντιγόνα (Simon et al. 2015).

Η ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων των τελειόμηνων εμβρύων και νεογνών από ένα ξένο αντιγόνο οδηγεί στην ανάπτυξη μιας απόκρισης έναντι της ανοσίας των Th2 (Holt 2004), η οποία ενισχύεται περαιτέρω από τα νεογνικά δενδριτικά κύτταρα και τα επιγενετικά χαρακτηριστικά. Ως εκ τούτου, η πολύ πρώιμη προσαρμοστική Τ-κυτταρική ανοσία συνιστά μια ανοσογονική αντιδραστικότητα, με ελαττωμένη ικανότητα άλλο-αντιγονικής αναγνώρισης και περιορισμένης ανταπόκρισης στα ξένα αντιγόνα (Goriely et al. 2004, Hebel et al. 2014).

Εκτός από τα συμβατικά Τ-κύτταρα, στα νεογέννητα υπάρχουν και πληθυσμοί από γδ Τ-κύτταρα (γδ Τ-cell), λειτουργικά iNKT κύτταρα, σχετιζόμενα με το βλεννογόνο αμετάβλητα Τ-κύτταρα (Mucosal associated invariant T cells – MAIT cells) και Τ-κύτταρα που παράγουν ιντερλευκίνη-8 (CXCL8 - producing T cells), τα οποία λειτουργούν ως γέφυρα μεταξύ της έμφυτης και της προσαρμοστικής ανοσίας (Leeansyah et al. 2014, Silva-Santos et al. 2012). Παρότι τα MAIT κύτταρα

αναπτύσσονται στον θύμο αδένα, πριν από τον μικροβιακό αποικισμό, είναι δυνατή η ανάπτυξή τους στους εμβρυϊκούς βλεννογόνους. Στα νεογέννητα, τα Τ-κύτταρα που παράγουν ιντερλευκίνη-8 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αντιμικροβιακά ουδετερόφιλα και τα γδ Τ- κύτταρα και εμφανίζονται ιδιαίτερα ενεργά στους βλεννογόνους των προώρων και τελειόμηνων μωρών (Gibbons et al. 2009, 2014).

Μέσα από διαφορετικές αναπτυξιακές οδούς παράγονται δυο τύποι Β κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα Β1 και τα συμβατικά κύτταρα Β ή Β2 (Sanz et al. 2010). Τα Β κύτταρα ανευρίσκονται στα δευτερογενή λεμφοειδή όργανα και στον μυελό των οστών, συμβάλλοντας ενεργά στη χυμική απόκριση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος (Hannet et al. 1992). Τα Β1 εκκρίνουν IL-10 και TGF-β, προάγοντας την απόκριση των Th2, καθώς και χαμηλής συγγένειας IgM, τα οποία χαρακτηρίζονται για το περιορισμένο εύρος της αντιγονικής τους ειδικότητας και των λιγότερων σωματικών μεταλλάξεων. Ως εκ τούτου, λειτουργούν ως πρώτη γραμμή άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος (Griffin & Rothstein 2011). Κατά την γέννηση, στο περιφερικό αίμα τα Β1 κύτταρα αντιπροσωπεύουν περίπου του 40% των Β κυττάρων, παραμένοντας στα επίπεδα αυτά για ένα διάστημα μερικών μηνών. Με τη σειρά τους, τα Β2 κύτταρα προάγουν μια σειρά από ανοσολογικές ειδικότητες (Hannet et al. 1992).

Η πλειονότητα των αντιδράσεων των αντισωμάτων εξαρτάται από τα Τ βοηθητικά κύτταρα, τα οποία έχουν ως βάση τους τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του TCR και της εμπλοκής των συναποδεκτών. Στα νεογνά, τα κύτταρα Β εκφράζουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις των συναποδεκτών αυτών καθώς και του υποδοχέα του συμπληρωματικού C3d θραύσματος (CD21), γεγονός που περιορίζει σημαντικά την ικανότητά τους για απόκριση (Kaur et al. 2007). Παρά το γεγονός της δημιουργίας Β κυττάρων μνήμης, τα παραπάνω χαρακτηριστικά τους επιδρούν στην άμβλυνση των χυμικών τους ανοσολογικών αποκρίσεων (Gatto et al. 2005). Σε σύγκριση με τα Β κύτταρα των ενηλίκων, στα νεογέννητα και τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών, τα Β κύτταρα εμφανίζουν ελαττωμένη σωματική υπερμετάλλαξη, περιορίζοντας έτσι την ωρίμανση συγγένειας των αντισωμάτων (Riding et al. 1998). Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά και τους ενήλικες, στα νεογνά υπάρχει αδυναμία

υποστήριξης των στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών, με συνέπεια την ανεπαρκή υποστήριξη της μακροπρόθεσμης επιβίωσης και διαφοροποίησης των ερυθροκυττάρων του αίματος και της γρήγορης ελάττωσης των οποιοδήποτε παραχθέντων IgG αντισωμάτων (Riding et al. 1998). Κατά συνέπεια, σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα των νεογνών έχει ελαττωμένη αποτελεσματικότητα απόκρισης στα εξαρτώμενα από τα Τ-κύτταρα αντιγόνα. Σε συνδυασμό με την ελαττωμένη έμφυτη ανοσία, αυτή η αδύναμη απόκριση του προσαρμοστικού συστήματος είναι σε θέση να αιτιολογήσει την αυξημένη ευαισθησία των νεογνών σε λοιμώξεις και αλλεργίες (Simon et al. 2015).

3.1.2 Το ανοσοποιητικό σύστημα στην βρεφική και προσχολική ηλικία

Το έμφυτο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα ωριμάζει σταδιακά κατά την βρεφική ηλικία, ωστόσο τα παιδιά βρεφικής και πρώιμης παιδικής ηλικίας εξακολουθούν να βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο από παθογόνους ιούς, βακτήρια, μύκητες και παράσιτα. Κατά την νεογνική και βρεφική ηλικία, παρέχεται μια κρίσιμη παθητική IgG ανοσία από τα αντισώματα της μητέρας που περνάνε είτε διαπλακουντιακά στο έμβρυο είτε μέσω του γάλακτος κατά την θηλασμό. Ωστόσο, με το πέρασμα του χρόνου, η παθητική αυτή ανοσία εξασθενεί, με αποτέλεσμα τα μικρά παιδιά να καθίστανται ευαίσθητα σε λοιμώξεις, παρά το γεγονός ότι η σταδιακή ωρίμανση του έμφυτου και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος τους παρέχει κάποιου βαθμού προστασία. Αυτός ο κίνδυνος εξισορροπείται ως ένα βαθμό από τον εμβολιασμό, σκοπός του οποίου είναι η διέγερση των προστατευτικών ανοσοποιητικών αποκρίσεων του υπό ωρίμανση ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ανοσοποιητικές αυτές διεγέρσεις, εκτός από τη λειτουργία τους στην προώθηση της ανάκαμψης από τη λοίμωξη, έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της ανοσολογικής μνήμης (Zinkernagel 2000, Walker & Slifka 2010). Με την πάροδο του χρόνου, η προστασία των ανοσολογικών αυτών αποκρίσεων αυξάνεται, με συνέπεια τη σταδιακή ελάττωση της ευαισθησίας των παιδιών έναντι των λοιμώξεων. Αυτή η εξελισσόμενη συσσώρευση ανοσολογικής μνήμης συνιστά ένα κύριο συστατικό του προσαρμοστικού ανοσολογικού συστήματος (Simon et al. 2015).

Εκτός από το ανοσοποιητικό σύστημα, και η λειτουργία του βλεννογονικού φραγμού και των συστατικών του εντερικού φραγμού βρίσκονται σε μια αναπτυξιακή ωρίμανση έως

και την ηλικία των 4 ετών όπου και ολοκληρώνεται, με αποτέλεσμα την περιορισμένη αμυντική τους ικανότητα (Sicherer & Sampson 2006). Όπως γίνεται κατανοητό, η ωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στη συχνότητα των τροφικών αλλεργιών κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού (Moore et al. 2017).

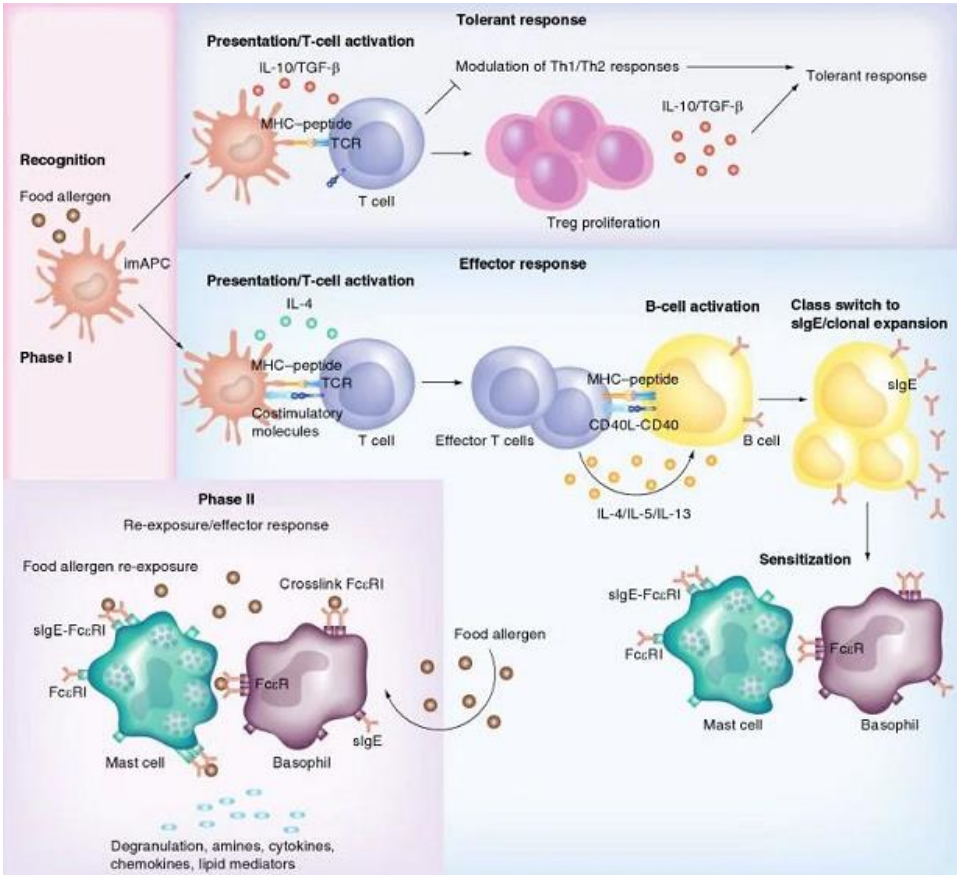
3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αλλεργικής αντίδρασης

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι καθοριστικής σημασίας για την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί την ανοχή του στα μη επιβλαβή αντιγόνα. Στην περίπτωση των IgE-μεσολαβούμενων τροφικών αλλεργιών, υπεισέρχεται μια απώλεια της ακεραιότητας των βασικών ανοσοποιητικών στοιχείων, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της κατάστασης ανοχής και απότρεψης της αναγνώρισης των καλοηθών τροφικών αντιγόνων από το ανοσοποιητικό σύστημα ως παθογόνα.

Ειδικότερα, η από του στόματος ανοχή στα τρόφιμα λαμβάνει χώρα μέσα από τη διέλευση των τροφικών αντιγόνων διαμέσου των βλεννογονικών φραγών, της επεξεργασίας αυτών από τα δενδριτικά κύτταρα σε μια απενεργοποιημένη κατάσταση, καθώς και της επαγωγής των συγκεκριμένων παρουσιασμένων ως αντιγόνων κυττάρων από τις κατασταλτικές κυτταροκίνες (όπως η ιντερλευκίνη 10). Η διεργασία συνεχίζεται με την διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων σε Τ-ρυθμιστικά κύτταρα, με την μετέπειτα καταστολή των ειδικών για το αντιγόνο Th2 κύτταρων, καθώς και με την αύξηση των IgA και IgG4 παραγώγων και την παράλληλη ελάττωση των IgE από τα Β κύτταρα. Επιπρόσθετα, ανοσοκαταστέλλονται τα ηωσινοφίλα, τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα**,** τα οποία είναι υπεύθυνα για την πρόκληση συμπτωμάτων (Anvari et al. 2019).

Η ευαισθητοποίηση σχετίζεται με την κατάσταση που είναι δυνατή η ανίχνευση των ειδικών για τις τροφές IgE αντισωμάτων, η ύπαρξη των οποίων μπορεί να συνιστά έναν πρόδρομο ανάπτυξης κλινικών τροφικών αλλεργιών. Η εμφάνιση της ευαισθητοποίησης είναι αποτέλεσμα της διατάραξης του φραγμού κατά τη διέλευση της τροφής, με συνέπεια την απελευθέρωση σημάτων κινδύνου και φλεγμονωδών κυτταροκινών, προκαλώντας την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων και τη μετατροπή τους σε φαινότυπους που λειτουργούν ως άμυνα έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών. Αυτή

η ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων οδηγεί στη μετατροπή των Τ-κυττάρων σε Th2 βοηθητικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν την ανάπτυξη φλεγμονωδών σημάτων, τη μετατροπή των ειδικών για τις τροφές Β κυττάρων και την παραγωγή των ειδικών για τις τροφές IgE. Σε γενικές γραμμές, η ευαισθητοποίηση αντιπροσωπεύει τη λανθασμένη αναγνώριση από το ανοσοποιητικό σύστημα των τροφικών αντιγόνων ως παθογόνων (Anvari et al. 2019) (Εικόνα 3-2).



Εικόνα 3-2. Μηχανισμός ανάπτυξης ανοχής και απόκρισης στα τροφικά αλλεργιογόνα. **Φάση Ι: Ευαισθητοποίηση:** Μόλις τα δενδριτικά κύτταρα αναγνωρίσουν τα τροφικά αλλεργιογόνα, αυτά παρουσιάζονται στα μόρια MHC-II σε αφελή Τ κύτταρα. Σε καταστάσεις ανοχής στην απόκριση, η απουσία των εκφραζόμενων στα APCs συνδιεγερμένων μορίων και η παραγωγή IL- 10 και TGF-β οδηγούν στην επέκταση συγκεκριμένων Tregs και στη μείωση της συχνότητας των Τ2 κυττάρων, με αποτέλεσμα την ύπαρξη μιας κατάστασης ανοχής. Παρόλα αυτά, η έκφραση των DCs στα μόρια συνδιέγερσης και στις κυτταροκίνες Th2, έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή σε ένα IgE ισότυπο των Β κυττάρων και τη διαφοροποίηση των Th2 σε Τ-κύτταρα. Ακολουθεί η

δέσμευση των ειδικών IgE (sIgE) σε υποδοχείς υψηλής συγγένειας (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων, ώστε να επιταχυνθεί η ανταπόκριση σε επόμενους προσβολείς. **Φάση ΙΙ: Φάση επίδρασης:** Στην περίπτωση της επανέκθεσης του ανοσοποιητικού στο συγκεκριμένο τροφικό αλλεργιογόνο, τα διασταυρούμενα IgE δεσμεύονται στην επιφάνεια των κυττάρων και ενεργοποιούν τα επιδραστικά κύτταρα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση μια διεργασίας αποδόμησης και την μετέπειτα απελευθέρωση διαφορετικών μορίων, όπως είναι η ισταμίνη, τα PG-D, LTc4, LTe4, LTd4, PAF και ECF-A, και οι χημειοκίνες και κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση φλεγμονής και την καταστροφή των ιστών.

(Πηγή: Gómez et al. 2013).

3.2.1 Ο ρόλος του επιθηλιακού φραγμού στις τροφικές αλλεργίες

Ο επιθηλιακός φραγμός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού έναντι των IgE-μεσολαβούμενων τροφικών αλλεργιών, καθώς αποτρέπει την είσοδο των αντιγόνων. Η σημασία της διατήρησης της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού για τη διασφάλιση της ανοχής έγκειται στην αποτροπή έναντι της εισόδου σημάτων κινδύνου και της ακόλουθης παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών και τροφικών αντιγόνων. Όταν ο επιθηλιακός φραγμός είναι άθικτος, τα αντιγόνα μεταφέρονται μέσα από «υποβοηθούμενους» μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της παρακυτταρικής διάχυσης καθώς και της ενεργούς μεταφοράς διαμέσου των εντεροκυττάρων, των κυττάρων του βλεννογόνου και των εξειδικευμένων μακροφάγων του επιθηλίου (McDole et al. 2012). Περαιτέρω, και σε απουσία προ-φλεγμονωδών ή σημάτων κινδύνου, τα αναγνωρισμένα από εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα τροφικά αντιγόνα προάγουν την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών (όπως είναι η ιντερλευκίνη 10 (IL-10)) και/ή μετασχηματίζουν των αυξητικό παράγοντα βήτα (TGF-β) και την ακόλουθη ανάπτυξη των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, διασφαλίζοντας έτσι τη διατήρηση της ανοχής (Coombes et al. 2007, Hadis et al. 2011, Mazzini et al. 2014).

Στην περίπτωση της απειλής της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού, είναι δυνατή η ευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού έναντι των τροφικών αντιγόνων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της τροφικής αλλεργίας. Όταν υπάρχει βλάβη ή φλεγμονή του επιθηλίου, υπάρχει ελεύθερη διέλευση των αντιγόνων και άλλων παθογόνων μέσω του εντερικού

φραγμού. Επιπρόσθετα, ένα κατεστραμμένο επιθήλιο επιτρέπει την απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών επιθηλιακών κυτταροκινών (όπως είναι η ιντερλευκίνη 25 (IL-25), η ιντερλευκίνη 33 (IL-33), και η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (TSLP) (Paul & Zhu 2010, Divekar & Kita 2015). Με τη σειρά τους, αυτές οι επιθηλιακές κυτταροκίνες, μέσα από την σηματοδότηση σε αντιγονοπαρουσιαστές κύτταρα και άλλων έμφυτων ανοσοκυττάρων, μπορούν να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση ενός αλλεργικού φαινοτύπου. Συνέπεια αυτού είναι ότι σε μετέπειτα απορρόφηση ενός «καλοήθους» τροφικού αντιγόνου, αυτό να αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό ως «απειλή» (Anvari et al. 2019).

3.2.2 Ο ρόλος του δέρματος στις τροφικές αλλεργίες

Τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το δέρμα συνιστά τον κύριο τόπο της ευαισθητοποίησης έναντι των τροφικών αλλεργιογόνων, και κυρίως στα φιστίκια. Καθώς η πλειονότητα των αλλεργικών σε φιστίκια ή άλλους ξηρούς καρπούς ασθενών εμφανίζουν την πρώτη αλλεργική αντίδραση κατά την εν γνώσει πρόσληψή τους, έχει υποστηριχτεί μια πρότερη ευαισθητοποίησή τους κατά την εμβρυϊκή ζωή, κατά τη διάρκεια του θηλασμού ή άλλης μορφής έκθεσης (Martin et al. 2015). Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τα βρέφη που εμφάνιζαν έκζεμα κατά την ηλικία των 11 μηνών, είχαν 11πλάσια πιθανότητα ανάπτυξης αλλεργίας στα φιστίκια και 6πλάσια στο αυγό, υποδεικνύοντας ότι η πρότερη διατάραξη του δερματικού φραγμού μπορεί να διευκολύνει την επαφή με τον αλλεργιογόνο παράγοντα (Benedéet al. 2016).

Ένας ακόμη παράγοντας που έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τροφικών αλλεργιών είναι η ύπαρξη μεταλλάξεων της πρωτεΐνης φιλαγγρίνης, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση του φραγμού του δέρματος (Brown et al. 2011). Επιπρόσθετα, η ευαισθητοποίηση στα φιστίκια έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη υψηλών επιπέδων περιβαλλοντικής έκθεσης σε αυτά, εξαιτίας της οικιακής τους κατανάλωσης (Fox et al. 2009). Παράλληλα, φαίνεται να υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής κατανάλωσης αλλεργιογόνων τροφών, όπως είναι τα φιστίκια, τα αυγά, το γάλα και τα ψάρια, με την παρουσία των πρωτεϊνών τους στην οικιακή σκόνη (Brough et al. 2013, Trendelenburg et al. 2013, Bertelsen et al. 2014). Αυτού του είδους οι πρωτεΐνες στην οικιακή σκόνη είναι βιολογικά ενεργές, ώστε δύνανται να ενεργοποιήσουν τα

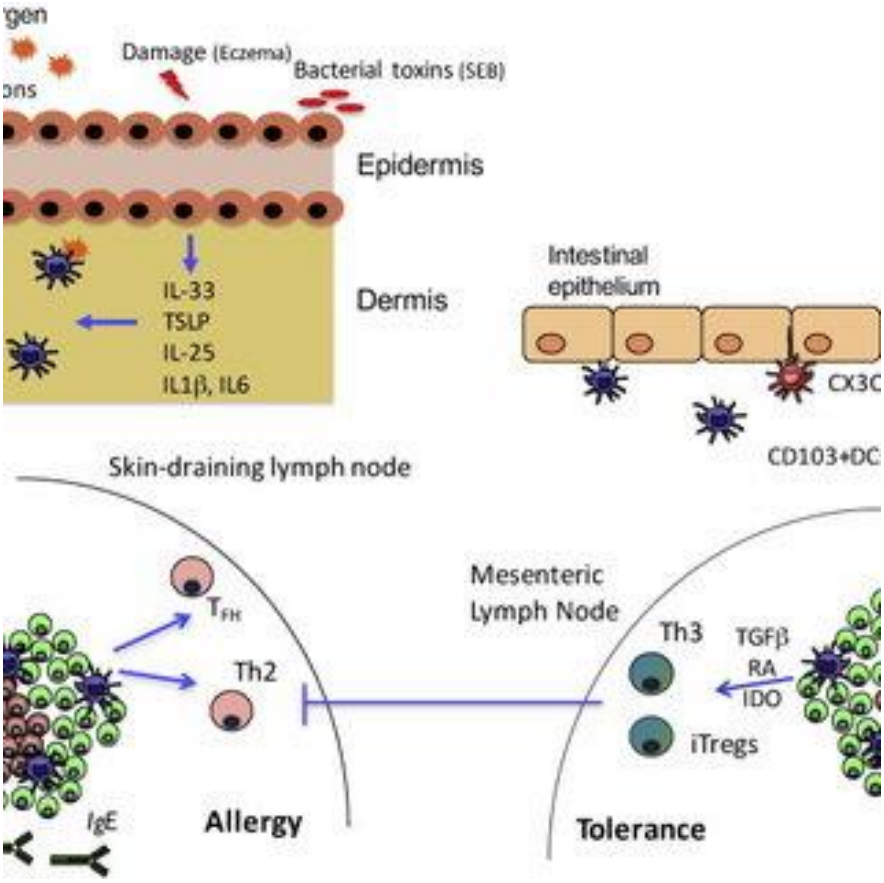
κύτταρα του ανοσοποιητικού (Brough et al. 2013). Ακόμη και η χρήση βρεφικών παρασκευασμάτων που περιέχουν φυστικέλαιο έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αλλεργίας στο φιστίκι (Lack et al. 2003). Η υπόθεση της ευαισθητοποίησης του δέρματος υποστηρίζεται και από τις μελέτες του ανοσολογικού προφίλ των ανταποκρινόμενων στις αλλεργίες Τ-κυττάρων (Delong et al. 2011, Chan et al. 2012).

Παρά το γεγονός ότι η σύνδεση της περιβαλλοντικής έκθεσης στο φιστίκι μπορεί να θεωρεί ως ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση αλλεργίας, η δερματική έκθεση σε αλλεργιογόνα δεν συνεπάγεται και ευαισθητοποίηση. Για παράδειγμα, μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η τοπική δερματική έκθεσής τους σε σόγια ή γάλα δεν οδηγούσε σε ευαισθητοποίηση, παρά μόνο όταν αυτή συνοδευόταν και με την εξωγενή συγχορήγησή τους (Dunkin et al. 2011, Tordesillas et al. 2014). Ωστόσο, η σταφυλοκοκκική λοίμωξη (Staphylococcal enterotoxin B - SEB) σε ποντίκια με ατοπικό έκζεμα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο τοπικής ευαισθητοποίησης σε τρόφιμα (Boguniewicz & Leung 2010, Tordesillas et al. 2014). Άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ευαισθητοποίησης διαμέσου του δέρματος περιλαμβάνουν τις βλάβες του δέρματος, όπως είναι το έκζεμα. Επίσης, ορισμένα αλλεργιογόνα, όπως είναι τα φιστίκια και οι ξηροί καρποί, μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη ευαισθητοποίησης και μόνο από την τοπική επαφή τους με το δέρμα εξαιτίας της εγγενούς επικουρικής τους δράσης (Tordesillas et al. 2014).

Ιδιαίτερος είναι και ο ρόλος των έμφυτων ανοσολογικών αποκρίσεων στην ανάπτυξη ευαισθητοποίησης στα τρόφιμα. Η έκθεση του οργανισμού σε φιστίκια έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή των Th2 κυττάρων και την παραγωγή IL-33 παραγώγων από τα κερατινοκύτταρα. Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν την τροποποίηση του φαινοτύπου των δερματικών δενδριτικών κυττάρων τους διαμέσου του υποδοχέα ST2 (Tordesillas et al. 2014). Όπως γίνεται κατανοητό, η παραγωγή των IgE κατά την έκθεση του δέρματος σε αλλεργιογόνα μπορεί να προκληθεί από ποικίλους ανοσολογικούς μηχανισμούς (Benedé et al. 2016).

Σύμφωνα με τη διπλή υπόθεση της τροφικής αλλεργίας, η έκθεση σε τροφικά αλλεργιογόνα διαμέσου του δέρματος μπορεί να προάγει την ευαισθητοποίηση, ενώ η πρώιμη έκθεση διαμέσου του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ανθεκτική. Η υπόθεση αυτή έχει υποστηριχτεί από κλινικές μελέτες, στις οποίες η πρώιμη κατανάλωση δυνητικά

αλλεργιογόνων τροφών, όπως είναι τα φιστίκια, το ψάρι ή το σιτάρι, είχε χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης τροφικής αλλεργίας (DuToit et al. 2008, Kull et al. 2006, Poole et al. 2006). Για την μελέτη της υπόθεσης αυτής, ο Palmer et al. (2013) διενήργησε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε νεογνά 4 μηνών με έκζεμα στα οποία γινόταν μια πρώιμη χορήγηση αυγού ή εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα νεογνά που κατανάλωσαν αυγό είχαν μια χαμηλότερη τάση εμφάνισης αλλεργίας στο αυγό. Σε αντίστοιχη μελέτη του DuToit et al. (2015), η πρώιμη εισαγωγή κατανάλωσης φιστικιών σε νεογνά με υψηλό κίνδυνο για αλλεργία στα φιστίκια οδήγησε σε μια δραματική ελάττωση της συχνότητας των αλλεργιών στα φιστίκια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτή η ανθεκτική απόκριση της γαστρεντερικής οδού στην κατανάλωση τροφίμων κατά τη νεογνική ηλικία είναι σε συμφωνία με την από του στόματος ανθεκτικότητα, η οποία αναφέρεται στην κατάσταση της ειδικής για τα αντιγόνα συστηματικής μη ανταπόκρισης των ανθεκτικών γαστρεντερικών DCs (Berin & Shreffler 2016) (Εικόνα 3-3).



Εικόνα 3-3. Η διπλή υπόθεση της τροφικής αλλεργίας. Η ευαισθητοποίηση είναι αποτέλεσμα της από του δέρματος έκθεσης σε αλλεργιογόνα με την συνύπαρξη δερματικής βλάβης, μετάλλαξης της φιλαγγρίνης ή βακτηριακών τοξινών (SEB). Αναλόγως της φύσης των αλλεργιογόνων, τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες οι οποίες κατευθύνουν τη λειτουργία των δερματικών δενδριτικών κυττάρων. Ακολουθεί η μεταφορά των αντιγόνων στους λεμφαδένες αποστράγγισης του δέρματος όπου παράγονται τα Th2 και τα T ωοθυλακικά βοηθητικά (T follicularhelper-Tfh) κύτταρα, προάγοντας την παραγωγή της αλλαγής τάξης των IgE. Αντίθετα, η από του στόματος έκθεση στα αντιγόνα των τροφών οδηγεί σε ανοχή. Τα CX3CR1+ μακροφάγα μεταφέρουν τα αντιγόνα από τον αυλό στα CD103+DCs, τα οποία με τη σειρά τους μεταφέρουν τα αντιγόνα στους μεσεντέριους λεμφαδένες, προάγοντας την παραγωγή των Tregs. Η από του στόματος ανοχή στα αλλεργιογόνα μπορεί να οδηγήσει σε αποτροπή της από του δέρματος ευαισθητοποίησης.

(Πηγή: Benedé et al. 2016)

4. Τροφική αλλεργία: Διάγνωση

4.1 Η κλινική διάγνωση της μεσολαβούμενης από IgE τροφικής αλλεργίας

4.1.1 Ιστορικό

Το βασικό εργαλείο για τη διάγνωση μιας τροφικής αλλεργίας είναι το ιστορικό του ασθενούς, με τις διαγνωστικές δοκιμασίες να έχουν έναν επικουρικό ρόλο, καθώς η ανάγνωσή τους απαιτεί ειδικές γνώσεις και σε πολλές περιπτώσεις οι *in vivo* αλλεργικές δοκιμασίες μπορεί να καταστούν επιβλαβείς (NICE 2011).

Παρότι το λεπτομερές ιστορικό είναι απαραίτητο δεν αρκεί από μόνο του για τη διάγνωση μιας τροφικής αλλεργίας (Boyce et al. 2010). Ο κύριος σκοπός του ιστορικού είναι η αναγνώριση πιθανών αιτιών των συμπτωμάτων και ο καθορισμός της πιθανότητας μιας μεσολαβούμενης από IgE τροφικής αλλεργίας, ώστε να κατευθύνει στη συνέχεια τις κατάλληλες δοκιμασίες αναγνώρισης του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου και των ενδεχόμενων διασταυρούμενων τροφών. Η σωστή ανάγνωση των δοκιμασιών είναι ζωτικής σημασίας, καθώς οι περισσότερες από αυτές μπορεί να είναι ευαίσθητες, αλλά δεν είναι ειδικές. Ως εκ τούτου, η αδιάκριτη δοκιμασία σε ένα μεγάλο εύρος αλλεργιογόνων θα οδηγήσει σε πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διάκριση των αντιδράσεων σε μαγειρεμένες ή μη μορφές τροφών (Boyce et al. 2010, NICE 2011).

<u>Το ιστορικό του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει:</u>

1. **Σχολαστική περιγραφή της αντιληπτής αντίδρασης από τον γονέα**
    i. Αναφορά των σημείων και των συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν από τον γονέα κατά την αντίδραση.
    ii. Καταγραφή των τροφίμων που καταναλώθηκαν 2 ώρες πριν από την αντιληπτή αντίδραση (ή 24-72 ώρες πριν, εάν υπάρχει υποψία αλλεργίας που δεν προκαλείται από IgE).
    iii. Καταγραφή του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε από την κατανάλωση του ύποπτου τροφίμου μέχρι και την εμφάνιση της αντίδρασης.

iv. Παροχή πληροφοριών σχετικά με το περιβάλλον όπου έλαβε χώρα η αντίδραση.

v. Επισήμανση πιθανής ύπαρξης άλλων παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν μία αλλεργική αντίδραση (π.χ. άσκηση, ταυτόχρονη ασθένεια, φαρμακευτική αγωγή). (Magee et al. 2020)

2. **Πλήρες ιστορικό σίτισης του παιδιού** - (θηλασμός/φόρμουλα/στερεά) στο οποίο θα συμπεριλαμβάνονται:
   i. Η ηλικία στην οποία απογαλακτίστηκε το παιδί.
   ii. Εάν θήλασε ή τράφηκε με γάλα φόρμουλας. (NICE 2011)
   iii. Τα κύρια τροφικά αλλεργιογόνα (γάλα, αυγά, φιστίκια και ξηροί καρποί) που έχουν ποτέ καταποθεί ή τρώγονται τακτικά από το παιδί.
   iv. Εάν το παιδί εμφανίζει άρνηση ή αποστροφή σε συγκεκριμένα φαγητά. (Magee et al. 2020)
3. **Οικογενειακό ιστορικό τροφικών αλλεργιών** (Magee et al. 2020)
4. **Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό** αναφορικά με:
   i. Το άσθμα
   ii. Την αλλεργική ρινίτιδα
   iii. Το έκζεμα

Σε περίπτωση που το παιδί έχει ιστορικό εκζέματος πρέπει να πραγματοποιηθούν κάποιες επιπρόσθετες ερωτήσεις σχετικά με ηλικία έναρξης και την σοβαρότητα του εκζέματος (Magee et al. 2020) καθώς έχει βρεθεί μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του εκζέματος και των τροφικών αλλεργιών. Η εκδήλωση ατοπικού εκζέματος πριν την ηλικία των 6 μηνών, όπως το σοβαρό έκζεμα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής του παιδιού, συσχετίζονται με μετέπειτα ευαισθητοποίηση στα αυγά, στο γάλα και στα φιστίκια (Hilletal. 2008).

4.1.2 Εγκεκριμένες διαγνωστικές δοκιμασίες

Για τη διάγνωση των μεσολαβούμενων από IgE τροφικών αλλεργιών οι εγκεκριμένες δοκιμασίες περιλαμβάνουν τη δοκιμασία του δερματικού νυγμού και την μέτρηση των επιπέδων των ειδικών για τις τροφές IgE αντισωμάτων (Πίνακας 4-1). Παρά το γεγονός ότι το χρυσό πρότυπο των δοκιμασιών αποτελεί η διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τροφική πρόκληση, η χρήση της δεν είναι συχνή εξαιτίας των εγγενών

κινδύνων, του κόστους και της δυσκολίας στην εφαρμογή της. Οι ειδικές ενδοδερμικές δοκιμασίες (patch tests), παρότι δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση της μεσολαβούμενης από IgE τροφικής αλλεργίας, είναι βοηθητικές για τον έλεγχο των Τ κυτταρομεσολαβούμενων ανοσολογικών αποκρίσεων (Boyce et al. 2010, NICE 2011).

Πίνακας 4-1. Σύγκριση μεταξύ των δοκιμασιών δερματικού νυγμού με τα ειδικά για τις τροφές IgE αντισώματα

Δοκιμασίες δερματικού νυγμού	**Ειδικά για τις τροφές IgE αντισώματα**
• Φθηνές • Γρήγορες (αποτελέσματα εντός 15-20 λεπτών) • Συμμετοχή του ασθενούς • Απαιτούν χρόνο • Ανάγκη απόσυρσης από τα αντιϊσταμινικά τουλάχιστον 72 πριν τη δοκιμασία • Υγιές δέρμα (π.χ. απουσία σοβαρών εκζεμάτων) • Τα αλλεργιογόνα απαιτούν αποθήκευση και συντήρηση • Μικρός κίνδυνος αναφυλαξίας • Δεν ενδείκνυται για πολύ μικρά βρέφη ή για εγκύους	• Σχετικά υψηλό κόστος • Ευρύτερο φάσμα διαθέσιμων αλλεργιογόνων • Ελάχιστη δέσμευση χρόνου για τον ασθενή • Δεν απαιτεί απόσυρση κάποιου φαρμάκου • Άσχετο με την κατάσταση του δέρματος • Τυποποιημένη και ανιχνεύσιμη τεχνική • Διενέργεια σε εργαστήρια ελεγχόμενης ποιότητας • Ασφαλές, χωρίς κίνδυνο αναφυλαξίας • Το ίδιο δείγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προστεθούν περισσότερες δοκιμές μετά τα πρώτα αποτελέσματα

(Πηγή: Turnbull et al. 2015)

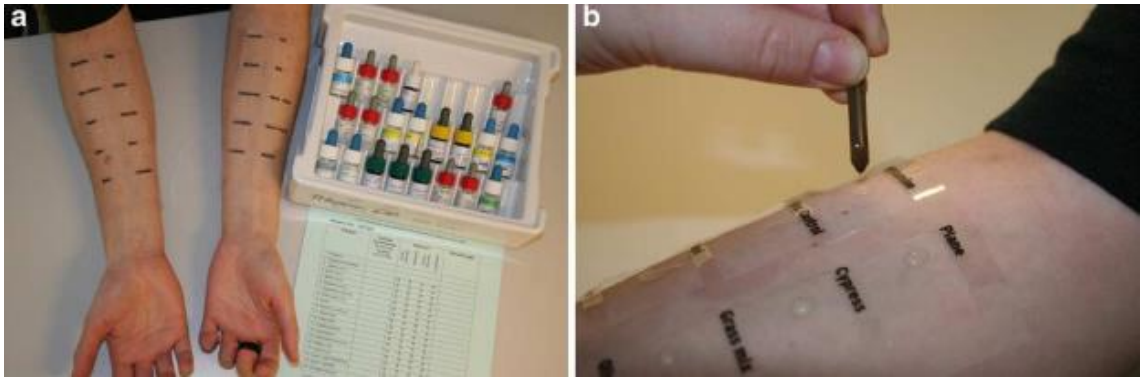
Η κύρια δυσκολία τόσο με τις δοκιμασίες δερματικού νυγμού όσο και της ειδικής δοκιμασίας των IgE είναι ότι δεν καθίσταται δυνατή η διάκριση μεταξύ των ασθενών με απλή ευαισθητοποίηση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο (ανιχνεύσιμας IgE αντισώματα στη κυκλοφορία) και των ασθενών με κλινική αλλεργία (ανίχνευση συνδεδεμένων με τα μαστοκύτταρα IgE που οδηγούν σε άμεση απελευθέρωση μεσολαβητών). Αυτός είναι και ο λόγος της σημασίας των στοχευμένων δοκιμασιών με βάση το ιστορικό του κάθε ασθενούς και την ολοκλήρωση των διαγνωστικών δοκιμασιών με την δοκιμασία πρόκληση τροφής (Stiefel & Roberts 2012). Σε γενικές γραμμές, οι δοκιμασίες δερματικού νυγμού είναι αυτές με την μεγαλύτερη χρήση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αναφυλαξία, κατά τη διάρκεια της κύησης και σε

σοβαρές δερματικές παθήσεις, προτιμάται η δοκιμασία ανίχνευσης των sIgE αντισωμάτων (Turnbull et al. 2015).

Ιδιαίτερα σημαντικό βήμα πριν τη διενέργεια των διαγνωστικών δοκιμασιών είναι η διάκριση μεταξύ της ευαισθητοποίησης στις τροφές και των τροφικών αλλεργιών, καθώς τόσο η δοκιμασία δερματικού νυγμού όσο και οι μετρήσεις των επιπέδων των IgE στον ορό έχουν κάποιους περιορισμούς. Όταν σε ένα παιδί βρεθούν ειδικά για τις τροφές IgE αντισώματα ή μια θετική δοκιμασία δερματικού νυγμού αλλά με απουσία συμπτωμάτων κατά την λήψη της συγκεκριμένης τροφής, τότε θεωρείται ότι υπάρχει μερική ευαισθητοποίηση. Για να υποδειχθεί η τροφική αλλεργία είναι απαραίτητη η εμφάνιση συμπτωμάτων έπειτα από την έκθεση στη συγκεκριμένη τροφή επιπροσθέτως των θετικών δοκιμασιών (Sampson 1999).

Δοκιμασία δερματικού νυγμού

Η δοκιμασία του δερματικού νυγμού (Skin-prick tests) είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις ηλικίες. Για τη διενέργεια της δοκιμασίας γίνεται νυγμός ή ξύσιμο της επιφάνειας του δέρματος με ένα εκχύλισμα του αλλεργιογόνου παράγοντα. Συνήθως εφαρμόζεται στην οπίσθια επιφάνεια του αντιβράχιου ή στην πλάτη. Τα χρησιμοποιούμενα εκχυλίσματα περιέχουν ειδικές αλλεργιογόνες πρωτεΐνες, οι οποίες ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα. Ως αποτέλεσμα, προκαλείται μια χαρακτηριστική αντίδραση με εξάνθημα και φλεγμονή, συνήθως εντός 15-20 λεπτών από την εφαρμογή. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν η διάμετρος του εξανθήματος είναι μεγαλύτερη από ≥ 3 mm σε σύγκριση με τον αρνητικό έλεγχο (Εικόνα 4-1). Όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της βλάβης τόσο πιθανότερη η αντίδραση στο συγκεκριμένο τρόφιμο (Lieberman & Sicherer 2011).



Εικόνα 4-1. (a) Προετοιμασία για δοκιμασία δερματικού νυγμού στο αντιβράχιο. (b) Δοκιμασία δερματικού νυγμού με νυστέρι μέσω μιας σταγόνας εκχυλίσματος αλλεργιογόνου.

(Πηγή: Heinzerling et al. 2013)



Εικόνα 4-2. Αντίδραση της βουρδουλιάς και της έξαρσης μετά από δοκιμή δερματικού νυγμού χρησιμοποιώντας ισταμίνη (h), φυσιολογικό ορό (s) και διάφορα αλλεργιογόνα (σημειώνονται 1–4).

(Πηγή: Jakka, 2021)

Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι μια αρνητική δοκιμασία δερματικού νυγμού έχει >90% αρνητική προγνωστική αξία, και ως εκ τούτου δύναται να αποκλείσει την αλλεργία στη συγκεκριμένη τροφή. Παρόλα αυτά, η δοκιμασία έχει υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, και συνεπώς από μόνη της δεν είναι αξιόπιστη για τη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας (Sicherer & Sampson 2010).

Ειδική για τις τροφές μέτρηση IgE αντισωμάτων του ορού

Η Ειδική για τις τροφές μέτρηση IgE αντισωμάτων του ορού (Allergen-specific serum IgE testing) είναι μια εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση των τροφικών αλλεργιών, απαιτώντας μόνο ένα δείγμα αίματος. Το πλεονέκτημα της δοκιμασίας αυτής σε σύγκριση με τη δοκιμασία δερματικού νυγμού είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για ασθενείς με δερματικές παθήσεις, ενώ τα αποτελέσματά της δεν επηρεάζονται από την ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικής αγωγής (Πίνακας 4-2**)**. Η ανεύρεση στον ορό του αίματος ειδικών για τις τροφές IgE αντισωμάτων υποδεικνύει την ύπαρξη ευαισθητοποίησης του ασθενούς στη συγκεκριμένη τροφή και την «πιθανή» αντίδρασή του κατά την έκθεση σε αυτή. Τα παιδιά που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα IgE αντισωμάτων έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες αντίδρασης (Lieberman & Sicherer 2011).

Πίνακας 4-2. Τα πλεονεκτήματά και μειονεκτήματα της ειδικής IgE δοκιμασίας

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα: αρνητική προγνωστική αξία >95%	Μικρή ευαισθησία: θετική προγνωστική αξία περίπου 50% σε απουσία υποστηρικτικού κλινικού ιστορικού. Υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, υποδεικνύοντας ευαισθητοποίηση και όχι αλλεργία.
Εύκολα προσβάσιμη και διαθέσιμη	Υψηλό κόστος: θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικές περιστάσεις και μόνο για ένα ύποπτο αλλεργιογόνο.
Ελαττωμένος κίνδυνος κατά τη διενέργεια της δοκιμής σε σύγκριση με τις άλλες δοκιμασίες	Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να δημιουργήσει προκλήσεις και χρήζει εξειδικευμένης γνώσης του ειδικού.
Μπορεί να καταστεί χρήσιμη σε υποψία IgE μεσολαβούμενης αλλεργίας όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη.	Δεν μπορεί να υπερισχύσει του κλινικού ιστορικού.

(Πηγή: Magee et al. 2020)

Η δοκιμασία αυτή είναι ευαίσθητη αλλά δεν είναι ειδική για τη διάγνωση των τροφικών αλλεργιών (Soares-Weiser et al. 2014). Πολύ συχνά στα παιδιά οι δοκιμασίες σε ευρείες ομάδες τροφών μπορούν να δώσουν ψευδώς θετικά αποτέλεσμα, με συνέπεια την χρήση μη απαραίτητων διαιτητικών περιορισμών που μπορεί να οδηγήσουν σε μακροχρόνια διατροφικά προβλήματα (Bird et al. 2015). Ως εκ τούτου, είναι προτιμότερη η διενέργεια της δοκιμασίας για συγκεκριμένες τροφές και εντός ενός διαστήματος 2-3 ώρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Όπως και με την περίπτωση των δοκιμασιών δερματικού

νυγμού, η διαπίστωση μίας θετικής ειδικής για τις τροφές μέτρησης των IgE αντισωμάτων του ορού δεν μπορεί από μόνης να θέσει τη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας (Bettcher et al. 2020).

Η χρήση της ειδικής για τις τροφές μέτρηση IgE αντισωμάτων του ορού στα παιδιά θα πρέπει να αποφεύγεται στις εξής περιπτώσεις (Magee et al. 2020):

- Για την αξιολόγηση μιας αλλεργιογόνου τροφής την οποία το παιδί ήδη λαμβάνει σε τακτική βάση και χωρίς προβλήματα, καθώς αυτό υποδεικνύει ότι το παιδί έχει ανοχή στη συγκεκριμένη τροφή.
- Για την αξιολόγηση στα βρέφη οποιουδήποτε αλλεργιογόνου είναι ύποπτου για τη πρόκληση μη μεσολαβούμενης IgE τροφικής αλλεργίας.
- Στην περίπτωση που τα βρέφη ή τα μικρά παιδιά εμφανίζουν κοιλιακά συμπτώματα, όπως κοιλιακό πόνο, έμετο, διάρροια, δυσκοιλιότητα, βλέννες από τη μύτη ή μέση ωτίτιδα.
- Για την αξιολόγηση της ύπαρξης της ιδιοπαθούς κνίδωσης και κοιλιοκάκης ή και άλλων δυσανεξιών σε τρόφιμα οι οποίες είναι μη ανοσοδιαμεσολαβούμενες.
- Για την αξιολόγηση υγιών και ασυμπτωματικών για αλλεργία αδελφών των παιδιών με τροφικές αλλεργίες.

Διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τροφική πρόκληση

Η δοκιμασία της διπλά τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο τροφικής πρόκλησης (double blind, placebo-controlled oral food challenge) θεωρείται ως η πιο ειδική δοκιμασία διάγνωσης των τροφικών αλλεργιών. Η διαδικασία της πρόκλησης χωρίζεται σε δύο μέρη όπου στο ένα χρησιμοποιείται μια τροφή που περιέχει το αλλεργιογόνο και στο άλλο μία τροφή που περιέχει το εικονικό φάρμακο. Οι δύο τροφές αποκρύπτονται τόσο από τον ασθενή όσο και από τον εξεταστή (Εικόνα 4-3).



Εικόνα 4-3. Δοκιμασία διπλά τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο τροφικής πρόκλησης. Τα γλυκά στο ένα πιάτο περιλαμβάνουν προσθήκη της αλλεργιογόνου τροφής ενώ το δεύτερο πιάτο περιλαμβάνει placebo.

(Πηγή: Eigenmann 2014)

Η δοκιμασία ξεκινά με την χορήγηση χαμηλής δόσης του τροφίμου που περιέχει είτε το ύποπτο αλλεργιογόνο είτε το εικονικό φάρμακο. Η ποσότητα της δόσης αυξάνεται σταδιακά σύμφωνα με ειδικό πρωτόκολλο, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του παιδιού. Η στενή παρακολούθηση του ασθενούς για την εμφάνιση συμπτωμάτων αλλεργικής αντίδρασης γίνεται ακόμη και 1 ώρα μετά από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης (Bettcher et al. 2020). Η δοκιμή επαναλαμβάνεται μετά από μερικές ημέρες χρησιμοποιώντας όποιο τρόφιμο δεν χρησιμοποιήθηκε την πρώτη φορά. (Turnbull et al. 2015).

Διαφορετικά σχήματα όσον αφορά τη δόση, τον χρόνο χορήγησης και την αύξηση της δόσης μπορούν να εφαρμοστούν για την πραγματοποίηση της διπλά τυφλής δοκιμής. Ένα από τα πιο χρησιμοποιούμενα σχήματα αποτελείται από επτά αυξανόμενες δόσεις τροφής με ημιλογαριθμική αύξηση της πρωτεΐνης: 3–10–30–100–300–1000–3000 mg. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα παρουσιάζεται στον πίνακα 4-3. Μία πολύ χαμηλή δόση έναρξης (από 3–10 μg πρωτεΐνης) έχει προταθεί για παιδιά με προηγούμενες αναφυλακτικές αντιδράσεις. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δόσεων κυμαίνεται συνήθως από 15 έως 30 λεπτά, ανάλογα με τον τύπο του πρωτοκόλλου που χρησιμοποιείται (Calvani et al. 2019).

Πίνακας 4-3. Προτεινόμενη δοσολογία τροφίμων με βάση την περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνη

Table 5. Suggested dosage for principal foods, based on their protein content.

	Dose 1	*Dose 2*	*Dose 3*	*Dose 4*	*Dose 5*	*Dose 6*	*Dose 7*	*Total Dose*
Protein content of food	3 mg	10 mg	30 mg	100 mg	300 mg	1 g	3 g	4.4 g
Pasteurised cow's milk *	0.1 mL	0.3 mL	0.9 mL	3 mL	9.1 mL	30.3 mL	90.9 mL	134.6 mL
Hen's egg emulsified ^	24.19 mg (0.02 g)	80.64 mg (0.08 g)	241.9 mg (0.24 g)	806.4 mg (0.8 g)	2419.2mg (2.4 g)	8064.5 mg (8 g)	24,193.5 mg (24.1 g)	35.6 g
Semolina pasta dry #	27.52 mg (0.02 g)	91.74 mg (0.09 g)	275.2 mg (0.27 g)	917.4 mg (0.91 g)	2752 mg (2.7 g)	9174 mg (9.75 g)	27,520 mg (27.5 g)	41.2 g
Cod raw mg $	17.64 mg (0.01 g)	58.82 mg (0.05 g)	176.4 mg (0.17 g)	582.2 mg (0.58 g)	1764 mg (1.7 g)	5822 mg (5.8 g)	17,640 mg (17.6 g)	25.9 g
Shrimp raw &	22.05 mg (0.02 g)	73.52 mg (0.07 g)	220.5 mg (0.22 g)	735.2 mg (0.73 g)	2205 mg (2.2 g)	7352 mg (7.3 g)	22,050 mg (22 gr)	32.5 g
Roasted peanut °	10.34 mg (0.01 g)	34.48 mg (0.03 g)	103.4 mg (0.1 g)	344.8 mg (0.34 g)	1.034 mg (1 g)	3.448 mg (3.4 g)	10.340 mg (10.3 g)	15.1 g
Hazelnut ¶	21.73 mg (0.02 g)	72.46 mg (0.07 g)	217.3 mg (0.21 g)	724.6 mg (0.72 g)	2.173 mg (2.1 g)	7.246 mg (7.2 g)	21.730 mg (21.7 g)	32 g
Walnut ~	28.57 mg (0.02 g)	95.23 mg (0.09 g)	285.7 mg (0.28 g)	952.3 mg (0.95 g)	2.857 mg (2.85 g)	9.523 mg (9.52 g)	28.570 mg (28.5 g)	42.2 g

Protein content http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html (da INRAN 2009): * protein content 3.3%, ^ protein content 12.4%, # protein content 10.9%, $ protein content 17%, & protein content 13.6%, ° protein content 29%, ¶ protein content 13,8%, ~ protein content 10.5%.

(Πηγή: Calvani et al. 2019)

Γενικές οδηγίες για την εκτέλεση της διπλά τυφλής δοκιμής

1. Οι ύποπτες τροφές θα πρέπει να αποκλείονται από τη διατροφή του ασθενούς για 2 έως 8 εβδομάδες.
2. Τα φάρμακα που θα μπορούσαν να καλύψουν τα συμπτώματα (π.χ. αντιισταμινικά) θα πρέπει να διακόπτονται για αρκετό καιρό πριν από τη διαδικασία.
3. Η πρόκληση πρέπει να γίνεται υπό την άμεση παρακολούθηση του γιατρού.
4. Το ύποπτο τρόφιμο θα πρέπει να παρασκευάζεται με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να καλύπτονται τα χαρακτηριστικά του (φυσική γεύση, οσμή, υφή και χρώμα) προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η τύφλωση.
5. Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε δοκιμής, θα πρέπει να προετοιμάζονται και να είναι άμεσα διαθέσιμα φάρμακα έκτακτης ανάγκης με κατάλληλες δόσεις.
6. Η ύποπτη τροφή ή το εικονικό φάρμακο θα πρέπει να χορηγούνται στον ασθενή, ξεκινώντας με μια χαμηλή δόση (χαμηλότερη από οποιαδήποτε δόση που θα μπορούσε να προκαλέσει αντίδραση), η οποία στην συνέχεια αυξάνεται σταδιακά μέχρι μια αθροιστική δόση τουλάχιστον ίση με την τυπική ποσότητα που καταναλώνεται. Δεν υπάρχουν καθορισμένες δόσεις ή βάρη για κανένα φαγητό και η

συνολική δόση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ένα μέγεθος μερίδας με βάση την ηλικία.

7. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της πρόκλησης και σε περίπτωση οποιασδήποτε αντίδρασης η πρόκληση θα πρέπει να διακόπτεται.
8. Οι προκλήσεις μπορούν να γίνουν σε 1 ημέρα, με μια συνεδρία το πρωί και μια άλλη το απόγευμα, επιτρέποντας έτσι τον διαχωρισμό του εικονικού φαρμάκου και των ενεργών προκλήσεων ή μπορούν να γίνουν σε ξεχωριστές ημέρες. (Lieberman & Sicherer 2011)

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τροφική πρόκληση, εξαιτίας της δύσκολης εφαρμογής της, χρησιμοποιείται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς, για κλινικούς σκοπούς όταν ένα αποτέλεσμα ανοιχτής ή μονής τυφλής πρόκλησης είναι ασαφές ή σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου πρέπει να αποκλειστεί οποιαδήποτε ψυχογενής παρέμβαση στη γένεση των συμπτωμάτων (Calvani et al. 2019).

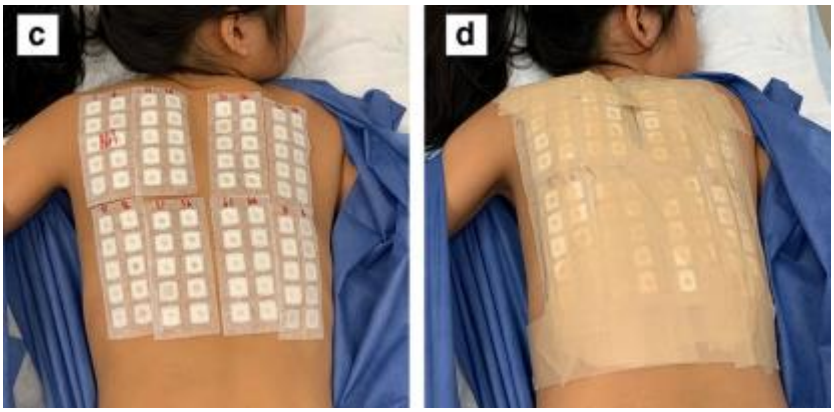
Πιο συχνά χρησιμοποιούνται δοκιμασίες μονής τυφλής ή ανοιχτής τροφικής πρόκλησης (Bettcher et al. 2020). Στην μονή τυφλή τροφική πρόκληση μόνο ο γιατρός γνωρίζει τη σύνθεση της τροφής που χορηγείται. Αυτό εξαλείφει την ψυχογενή παρέμβαση του ασθενούς στη γένεση των συμπτωμάτων, αλλά όχι την πιθανή μεροληψία στην ερμηνεία των συμπτωμάτων από τον γιατρό. Στην ανοιχτή τροφική πρόκληση, τόσο ο γιατρός όσο και ο ασθενής (και τα μέλη της οικογένειας) γνωρίζουν το φαγητό που προσφέρεται. Είναι η πιο απλή και ταυτόχρονα οικονομική από άποψη χρόνου και κόστους τροφική πρόκληση και επομένως αυτή που χρησιμοποιείται πιο συχνά. Από την άλλη πλευρά, έχει το μειονέκτημα ότι κινδυνεύει να αποτύχει στην πρόκληση λόγω της ψυχογενούς παρέμβασης στη γένεση των συμπτωμάτων. Για το λόγο αυτό, η αξιοπιστία της είναι μεγαλύτερη στα πρώτα χρόνια της ζωής και ποικίλλει ανάλογα με την προσωπικότητα του παιδιού και τα αναφερόμενα συμπτώματα. Αν και μία αρνητική τροφική πρόκληση αποκλείει την αντίδραση στο φαγητό, ένα θετικό αποτέλεσμα με υποκειμενικά συμπτώματα, όπως κνησμός στην περιοχή του στόματος, ασθένεια ή κοιλιακό άλγος, δεν είναι καθοριστικό για μια σταθερή διάγνωση τροφικής αλλεργίας και θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από την τυφλή τροφική πρόκληση. (Calvani et al. 2019)

4.1.3 Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες

Άλλες δοκιμασίες για τη διάγνωση αλλεργικής ευαισθητοποίησης είναι οι δοκιμές ατοπίας με επιθέματα, οι δίαιτες αποκλεισμού, η μέτρηση της ολικής ποσότητας των IgE του ορού, και οι ενδοδερμικές δοκιμασίες. Ωστόσο, οι δοκιμασίες αυτές δεν θεωρούνται ειδικές για τη διάγνωση των τροφικών αλλεργιών (Boyce et al. 2010), (Turnbull et al. 2015).

Δοκιμές ατοπίας με επιθέματα (Atopy patch tests)

Η δοκιμή επιθέματος περιλαμβάνει την εφαρμογή εκχυλίσματος τροφής απευθείας στο δέρμα του ασθενούς και συγκεκριμένα στην περιοχή της πλάτης (Εικόνα 4-4). Έπειτα από 48-72 ώρες γίνεται αξιολόγηση για ύπαρξη ερυθήματος, βλατίδων ή άλλων συμπτωμάτων (Turnbull et al. 2015).



Εικόνα 4-4. c. Δοκιμή επιθέματος σε παιδί ηλικίας 10 ετών με δοκιμαστικό πάνελ 80 αλλεργιογόνων. d Τα επιθέματα επικολλήθηκαν με ταινία Scanpor.

(Πηγή: Tam & Yu 2020)

Οι δοκιμές ατοπίας με επιθέματα έχουν μελετηθεί μεμονωμένα καθώς και ως συμπληρωματικά διαγνωστικά τεστ σε δοκιμασίες δερματικού νυγμού και σε μετρήσεις ειδικών για τις τροφές IgE αντισωμάτων ορού. Μελέτες έχουν δείξει πιθανό ευεργετικό ρόλο στον εντοπισμό καθυστερημένων αντιδράσεων στην ατοπική δερματίτιδα και σε γαστρεντερικά συμπτώματα που δεν προκαλούνται από την IgE, όπως αυτά που παρατηρούνται στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και στο σύνδρομο εντεροκολίτιδας που προκαλείται από πρωτεΐνες τροφίμων (Lieberman & Sicherer 2011).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει επίσημος ρόλος για το επίθεμα ατοπίας στην τροφική αλλεργία που προκαλείται από IgE, αλλά υπάρχει κάποια υποστήριξη ότι μπορεί να αντανακλά κλινικές αντιδράσεις όψιμης φάσης. Μπορεί ακόμη να αποδειχθεί χρήσιμη σε συνδυασμό με δοκιμές δερματικού νυγμού και με μετρήσεις ειδικών για της τροφές IgE αντισωμάτων ορού προκειμένου να αποφευχθεί η ανάγκη πρόκλησης τροφής. Παρόλα αυτά απαιτείται περισσότερη έρευνα για την τυποποίηση τέτοιων δοκιμών (Turnbull et al. 2015).

Δίαιτες αποκλεισμού

Αν και ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση της αλλεργίας, δεν υπάρχει επίσημος ρόλος για τις δίαιτες αποκλεισμού στη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας που προκαλείται από IgE. Ωστόσο, στην πράξη η ανταπόκριση σε μια δίαιτα αποκλεισμού δίνει χρήσιμες πληροφορίες σε περιπτώσεις που δεν εκτελείται τροφική πρόκληση. Οι δίαιτες αποκλεισμού έχουν διαγνωστικό ρόλο στην αλλεργία που δεν προκαλείται από IgE, όπου δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις. (Turnbull et al. 2015).

Μέτρηση της ολικής ποσότητας των αντισωμάτων IgE στον ορό

Σε πρωταρχικές μελέτες, η ολική ποσότητα των αντισωμάτων IgE στον ορό θεωρήθηκε ως ο απλούστερος τρόπος για τον εντοπισμό των αλλεργικών ατόμων. Σύντομα, όμως, έγινε φανερό ότι τα συνολικά επίπεδα IgE δεν μπορούσαν να αποτελέσουν έναν αξιόπιστο δείκτη για την κατάστασης της αλλεργίας.

Τα υψηλά επίπεδα IgE συνήθως συνδέονται με ατοπικές διαταραχές, αλλά και με άλλες καταστάσεις όπως παρασιτικές προσβολές, ορισμένες πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες και πιο σπάνια με πολλαπλό μυέλωμα που χαρακτηρίζεται από παραγωγή IgE. Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA), επίσης, είναι η μόνη κλινική κατάσταση που έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα, όπου η παρουσία υψηλών επιπέδων IgE σχετίζεται αυστηρά με τη σοβαρότητα της νόσου. Αντίθετα, χαμηλές ή φυσιολογικές τιμές IgE δεν αποκλείουν την παρουσία νοσημάτων που προκαλούνται από IgE.

Επίσης, η συγκέντρωση IgE ορού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία. Πολύ χαμηλά επίπεδα IgE ανευρίσκονται στον ορό του λώρου (<4,8 ng/mL) με προοδευτική αύξηση που παρατηρείται μέχρι την ηλικία των 15 ετών, παρόμοια με την IgA ορού. Στη συνέχεια, η συνολική IgE ορού μειώνεται από τη 2η έως την 8η δεκαετία της ζωής.

Κατά συνέπεια, τα συνολικά επίπεδα IgE θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά, να μην θεωρούνται ως ένδειξη για την παρουσία αλλεργικών νοσημάτων και σίγουρα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση μίας τροφικής αλλεργίας (Ansotegui et al. 2020).

Ενδοδερμική δοκιμασία

Κατά την διάρκεια της ενδοδερμικής δοκιμασίας, μία μικρή βελόνα εισάγεται στην κορυφή του δέρματος και μικρή ποσότητα αραιωμένου αλλεργιογόνου εγχέεται στο εσωτερικό, δημιουργώντας έναν μικρό εξάνθημα. Το σημείο της ένεσης παρακολουθείται για 15 – 20 λεπτά και στην συνέχεια αξιολογείται ως προς το μέγεθος του εξανθήματος και την ερυθρότητά που προκαλείται. Το τελικό σημείο, τυπικά, είναι η συγκέντρωση του αντιγόνου που προκαλεί μια αύξηση στο μέγεθος του εξανθήματος. Για άλλους Συγγραφείς, το τελικό σημείο είναι η πρώτη δόση αντιγόνου που προκαλεί ελάχιστο ερύθημα.

Αυτή η μέθοδος επιτρέπει σε κάποιον να ποσοτικοποιήσει σε μεγάλο βαθμό την απόκριση του δέρματος του ατόμου και, στη συνέχεια, τον βαθμό αλλεργικής ευαισθησίας του. Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση αλλεργίας σε φάρμακα και δηλητήρια ή στην περίπτωση που η δοκιμασία δερματικού νυγμού είναι αρνητική αλλά εξακολουθεί να υπάρχει υποψία αλλεργίας. Δεν χρησιμοποιείται ποτέ για τη διάγνωση τροφικής αλλεργίας (Ansotegui et al. 2020) λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της και του υψηλού κινδύνου συστηματικών απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (Gerez et al. 2010).

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Σκοπός και μεθοδολογία

5.1 Σκοπός Έρευνας

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα.

5.2 Υλικά & Μέθοδοι

5.2.1 Δείγμα

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 151 παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-6,5 ετών) από όλη την Ελλάδα, με την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου να γίνεται από τους γονείς τους.

5.2.2 Σχεδιασμός

Για τη διενέργεια της έρευνας επιλέχθηκε η ποσοτική μέθοδος με τη χρήση δομημένου ερωτηματολογίου με τη μορφή Google forms, έτσι ώστε να συλλεχθούν δεδομένα από διάφορες γεωγραφικές περιοχές της Ελλάδας. Η συγκεκριμένη μέθοδος επιλέχθηκε καθώς είναι περισσότερο κατάλληλη για την συλλογή μεγάλου πλήθους δείγματος και παράλληλα προσφέρει περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα ως προς την γενίκευση τους στον πληθυσμό. Η δημιουργία του ερωτηματολογίου βασίστηκε σε σχετικές βιβλιογραφικές έρευνες και οι ερωτήσεις περιλάμβαναν δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών (ηλικία και φύλο), ιστορικό τροφικών αλλεργικών αντιδράσεων και το είδος αυτού, συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης, ιστορικό άσθματος και οικογενειακό ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων.

Η προσέλκυση του δείγματος έγινε μέσα από την ανάρτηση αυτού στα ηλεκτρονικά μέσα κοινωνικής δικτύωσης και τα κατά βάση μέσω Facebook, καθώς και με διαμοίραση του

ερωτηματολογίου από την ίδια την ερευνήτρια. Το δείγμα συλλέχθηκε από τις αρχές του Απριλίου έως και τις αρχές του Ιουλίου 2022.

5.2.3 Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS22.0. Η παρουσίαση των απαντήσεων στο ερωτηματολόγιο έγινε με την χρήση περιγραφικής στατιστικής (συχνότητες, ποσοστά, μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις).

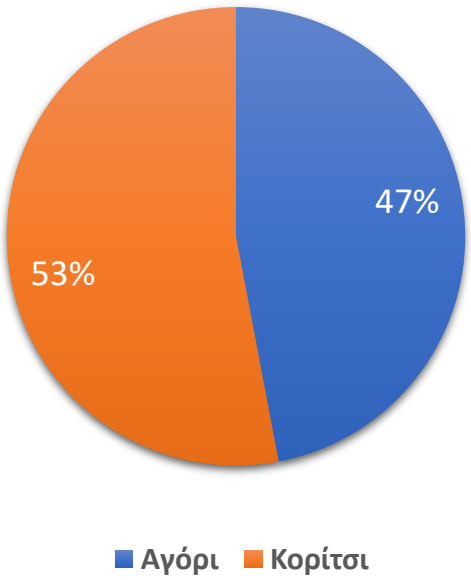
6. Αποτελέσματα

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει τα αποτελέσματα της έρευνας σε N = 151 γονείς σχετικά με τις τροφικές αλλεργίες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας 3-6,5 ετών στην Ελλάδα. Αρχικά παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών και στη συνέχεια αναλύονται οι απαντήσεις των γονέων σχετικά με τις αλλεργίες των παιδιών καθώς και εκείνες των συγγενών πρώτου βαθμού. Τέλος, εξετάζεται κατά πόσο το φύλο και η ηλικία των παιδιών συσχετίζεται με την εμφάνιση τροφικών αλλεργιών τους, αλλά και εάν οι τροφικές αλλεργίες των παιδιών συσχετίζονται με τις τροφικές αλλεργίες των συγγενών τους.

6.1 Δημογραφικά Χαρακτηριστικά των Παιδιών

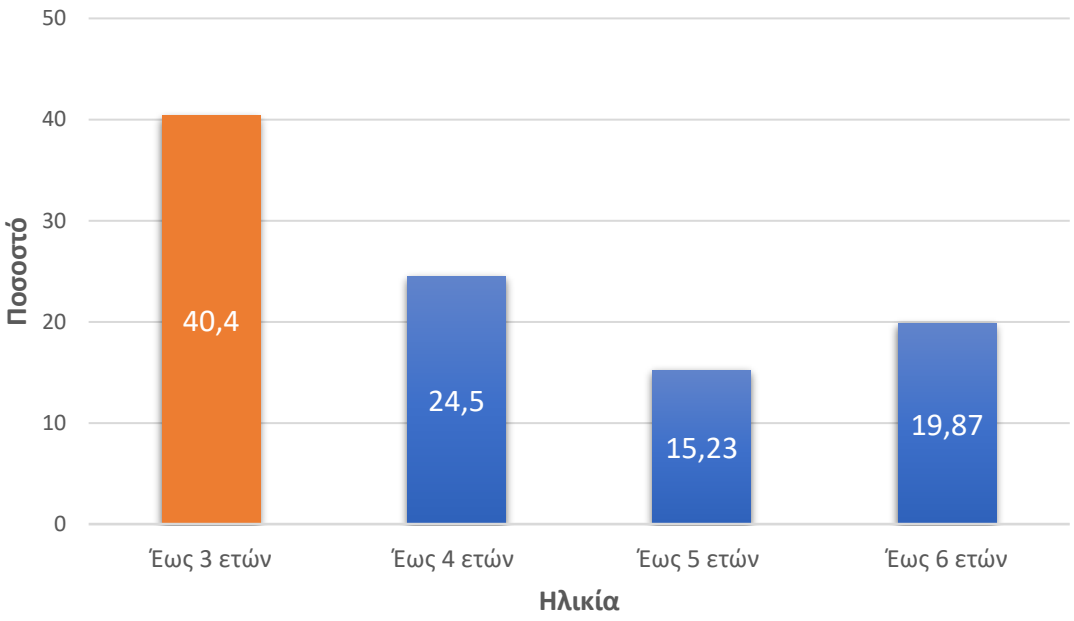
Το 53% των παιδιών ήταν κορίτσια (N = 80), με το υπολειπόμενο 47% (N = 71) να αποτελείται από αγόρια (Γράφημα 6-1).

Γράφημα 6-1. Φύλο των παιδιών



Όπως φαίνεται στο ακόλουθο Γράφημα 6-2, το 40% των παιδιών ήταν 3 ετών (N = 61), το 24,5% ήταν 4 ετών (N = 37), το 15% είχαν ηλικία κάτω των 6 ετών (N = 23) και το 20% είχαν ηλικία κάτω των 7 ετών (N = 30).

Γράφημα 6-2. Ηλικία των παιδιών



Ο Πίνακας 6-1 συνοψίζει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης.

Πίνακας 6-1. Χαρακτηριστικά των παιδιών

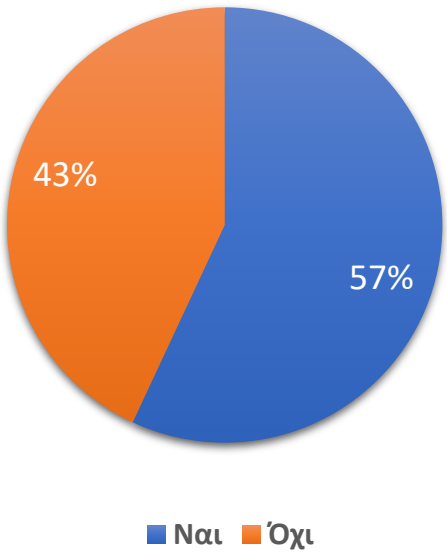
		Συχνότητα	Ποσοστό
Φύλο των παιδιών	Κορίτσια	80	53,0
	Αγόρια	71	47,0
	Σύνολο	151	100,0
Ηλικία των παιδιών	≥ 3 ετών έως < 4 ετών	61	40,4
	≥ 4 ετών έως < 5 ετών	37	24,5
	≥ 5 ετών έως < 6 ετών	23	15,2

≥ 6 ετών έως < 7 ετών	30	19,9
Σύνολο	151	100,0

6.2 Αλλεργίες των Παιδιών και των Συγγενών τους

Σε ό,τι αφορά την εμφάνιση αλλεργιών στα παιδιά προσχολικής ηλικίας της μελέτης, αλλά και στους συγγενείς πρώτου βαθμού των παιδιών, βρέθηκαν τα εξής: Το 57% των συμμετεχόντων γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους είχε κάποια στιγμή μία αλλεργική αντίδραση που σχετιζόταν με κάποιο τρόφιμο (N = 86), ενώ το 43% των γονέων (N = 65) απάντησαν ότι το παιδί τους δεν είχε τέτοια τροφική αλλεργική αντίδραση (Γράφημα 6-3).

Γράφημα 6-3. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να σχετίζεται με κάποιο τρόφιμο;



Από τους γονείς που απάντησαν πως το παιδί τους είχε κάποια τροφική αλλεργική αντίδραση (N = 86), ζητήθηκε να προσδιορίσουν τα συμπτώματα του. Συνολικά, οι 86 αυτοί γονείς έδωσαν 152 απαντήσεις. Το 77% των γονέων ανέφεραν πως το παιδί τους παρουσίασε δερματικό εξάνθημα, έκζεμα ή κνησμό, ενώ το 33% ότι το παιδί παρουσίασε

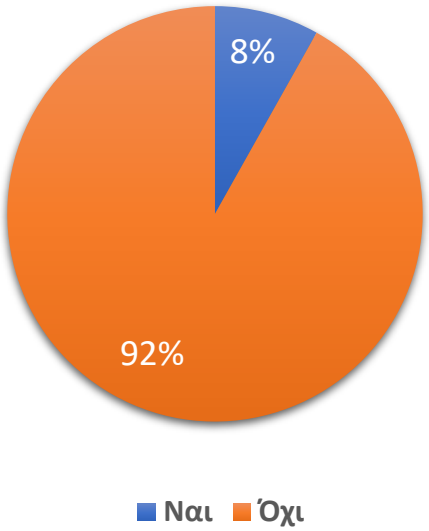
διάρροια ή εμετό που δεν συνδέεται με τροφική δηλητηρίαση. Από εκεί και πέρα, το 17% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους εμφάνισε πρήξιμο στο στόμα, τα χείλη ή τα μάτια, και το 13% ότι το παιδί τους παρουσίασε βήχα. Άλλο ένα 13% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους παρουσίασε αλλεργική ρινίτιδα, ένα 12% αλλεργική επιπεφυκίτιδα ενώ το 10,5% ανέφεραν πως το παιδί τους εμφάνισε δύσπνοια. Τέλος, ένα 2% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους είχε λιποθυμικό επεισόδιο λόγω αλλεργικής αντίδρασης. Ο Πίνακας 6-2 παρουσιάζει αυτά τα αποτελέσματα.

Πίνακας 6-2. Η αλλεργική αντίδραση περιλάμβανε κάποιο/κάποια από τα παρακάτω συμπτώματα;

	Συχνότητα	Ποσοστό (*N* = 86)
Δερματικό εξάνθημα/έκζεμα/κνησμός	66	76,7
Διάρροια ή εμετός (εξαιρούμενης της τροφικής δηλητηρίασης)	28	32,6
Οίδημα (πρήξιμο) σε στόμα/χείλη/μάτια	15	17,4
Βήχας	11	12,8
Φτάρνισμα, ρινική καταρροή ή βουλωμένη μύτη (αλλεργική ρινίτιδα)	11	12,8
Κόκκινα μάτια, κνησμός, πόνος, ή δακρύρροια (αλλεργική επιπεφυκίτιδα)	10	11,6
Δύσπνοια	9	10,5
Λιποθυμικό επεισόδιο	2	2,3

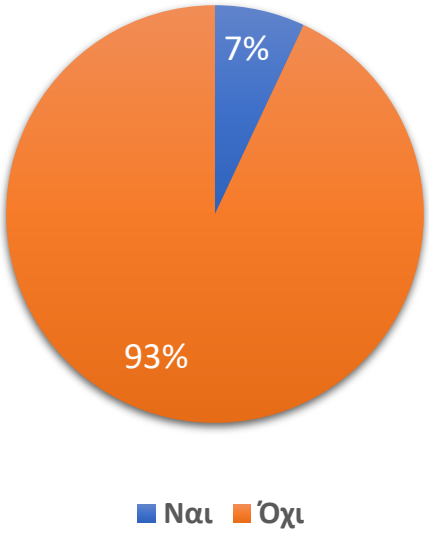
Το 8% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους είχε διαγνωστεί με άσθμα (N =7). Αντιθέτως, η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών δεν είχε άσθμα, σύμφωνα με τους γονείς (92%, N =79). Το Γράφημα 6-4 απεικονίζει αυτό το εύρημα.

Γράφημα 6-4. Έχει διαγνωσθεί το παιδί σας με άσθμα;



Μόνο 7% των γονέων ανέφεραν πως το παιδί τους είχε παρουσιάσει κάποια αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο που οδήγησε στη χορήγηση αδρεναλίνης (N = 6), με τη μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών να μην έχουν εμφανίσει τέτοια αντίδραση (93%, N = 80). Το Γράφημα 6-5 απεικονίζει αυτό το αποτέλεσμα.

Γράφημα 6-5. Είχε το παιδί σας αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο όπου του χορηγήθηκε αδρεναλίνη;



Επιπλέον, οι γονείς που ανέφεραν πως το παιδί τους είχε παρουσιάσει κάποια τροφική αλλεργική αντίδραση (N = 86), κλήθηκαν να αναφέρουν τα τρόφιμα τα οποία προκάλεσαν αυτή την αντίδραση. Συνολικά οι 86 γονείς έδωσαν 199 απαντήσεις. Τα κυριότερα τρόφιμα που αναφέρθηκαν από αυτούς τους γονείς ως τα αίτια εμφάνισης της αλλεργικής αντίδρασης των παιδιών προσχολικής ηλικίας του δείγματος, ήταν το αγελαδινό γάλα και τα παράγωγά του (46,5%), το αυγό της κότας (28%), το ψάρι (16%), το φιστίκι (13%), η ντομάτα (9%), το πορτοκάλι (9%), η σόγια (9%), η σοκολάτα (9%), το σουσάμι (8%), το φουντούκι (8%), οι φακές (7%) και η φράουλα (7%)

Οι απαντήσεις των γονέων που ανέφεραν πως το παιδί τους είχε κάποτε παρουσιάσει τροφική αλλεργική αντίδραση (N = 86) παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 6-3.

Πίνακας 6-3. Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να προκλήθηκε από κατανάλωση των παρακάτω;

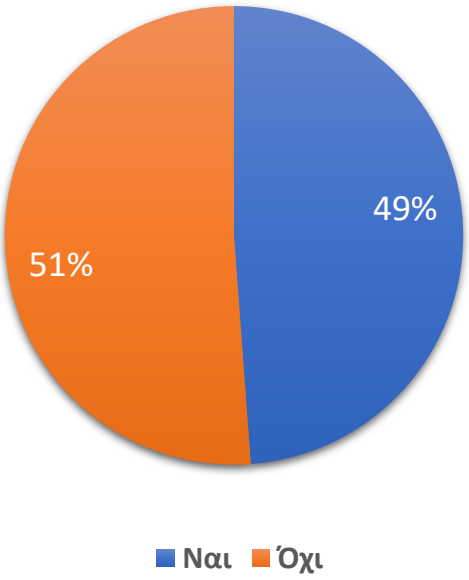
	Συχνότητα	Ποσοστό (*N* = 86)
Αγελαδινό γάλα και προϊόντα (γιαούρτι, τυρί)	40	46,5
Αυγό κότας	24	27,9
Ψάρι	14	16,3
Φιστίκι	11	12,8
Ντομάτα	8	9,3
Πορτοκάλι	8	9,3
Σόγια	8	9,3
Σοκολάτα	8	9,3
Σουσάμι	7	8,1
Φουντούκι	7	8,1
Φακές	6	7,0

Φράουλα	6	7,0
Μπανάνα	5	5,8
Σιτάρι και προϊόντα (ψωμί, δημητριακά κ.ά.)	5	5,8
Ακτινίδιο	4	4,7
Καλαμπόκι	4	4,7
Αβοκάντο	3	3,5
Ρεβύθι	3	3,5
Αμύγδαλο	2	2,3
Βερίκοκο	2	2,3
Καρότο	2	2,3
Πεπόνι	2	2,3
Ροδάκινο	2	2,3
Αγκινάρα	1	1,2
Αρακάς	1	1,2
Αχλάδι	1	1,2
Γαρίδα	1	1,2
Καρύδι	1	1,2
Κάσιους	1	1,2
Κολοκύθι	1	1,2
Κοτόπουλο	1	1,2
Μέλι	1	1,2
Μελιτζάνα	1	1,2

Μήλο	1	1,2
Μοσχάρι	1	1,2
Πάπρικα	1	1,2
Πατάτα	1	1,2
Πιπεριά	1	1,2
Ρόδι	1	1,2
Ρύζι	1	1,2
Σέλινο	1	1,2

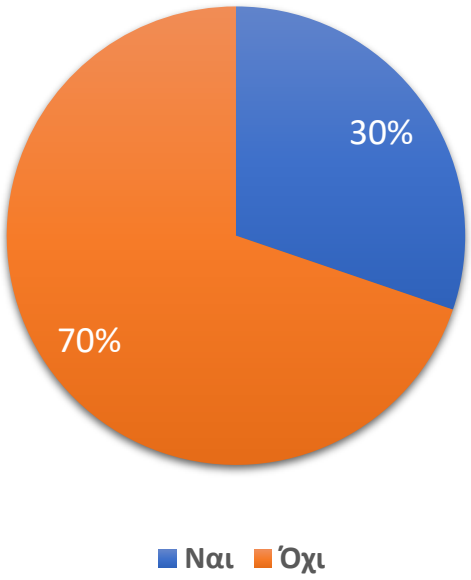
Περαιτέρω, το 49% των γονέων παιδιών με τροφική αλλεργία απάντησαν ότι υπήρχε αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού (N = 42), με το 51% (N = 44) να αναφέρουν πως δεν υπήρχε τέτοια περίπτωση στους κοντινούς συγγενείς τους (Γράφημα 6-6).

Γράφημα 6-6. Υπάρχει αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;



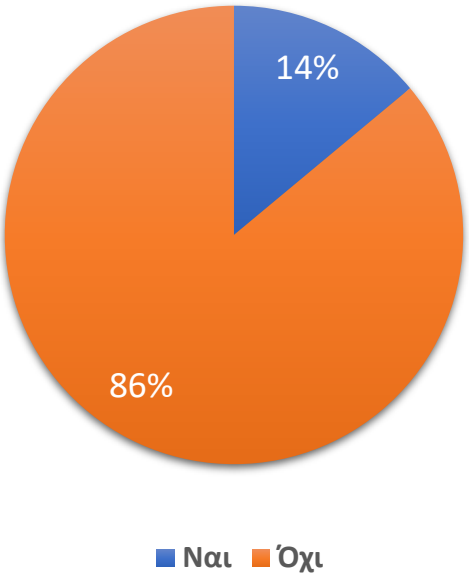
Ακόμη, το 30% των γονέων παιδιών με τροφική αλλεργία ανέφεραν ότι υπήρχε γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού (N =26), ενώ το 70% (N = 60) ότι δεν υπήρχε (Γράφημα 6-7).

Γράφημα 6-7. Υπάρχει γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;



Τέλος, το 14% των γονέων παιδιών με τροφική αλλεργία απάντησαν ότι είχε υπάρξει κάποια αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού (N = 12) ενώ η μεγάλη πλειοψηφία δεν είχε κοντινούς συγγενείς που να έχουν εμφανίσει τέτοια αντίδραση (86%, N = 74). Το Γράφημα 6-8 απεικονίζει αυτό το εύρημα.

Γράφημα 6-8. Έχει υπάρξει ποτέ αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού;



6.3 Συσχέτιση Μεταξύ των Μεταβλητών της Μελέτης

Κατόπιν, μέσα από τη χρήση ελέγχων χ^2, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για χρήση με κατηγορικά δεδομένα, εξετάστηκε κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβλητές της μελέτης. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6-4, το φύλο των παιδιών δεν συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με κανένα από τα κυρίως ερωτήματα της μελέτης (όλα p> 0,05).

Πίνακας 6-4. Συσχέτιση του φύλου των παιδιών με κυρίως ερωτήματα

	χ^2	df	p
Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να σχετίζεται με κάποιο τρόφιμο;	1,377	1	0,241
Έχει διαγνωστεί το παιδί σας με άσθμα;	0,266	1	0,606

Είχε το παιδί σας αναφυλακτική αντίδραση όπου του χορηγήθηκε αδρεναλίνη;	1,756	1	0,185
Υπάρχει αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	1,281	1	0,258
Υπάρχει γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	0,061	1	0,805
Έχει υπάρξει ποτέ αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	0,102	1	0,750

Ακόμη, η ηλικία δεν συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με τα κυρίως ερωτήματα της μελέτης (όλα p> 0,05). Η σχέση της ηλικίας του παιδιού με την εμφάνιση αναφυλακτικής αντίδρασης με χορήγηση αδρεναλίνης προσέγγιζε, χωρίς όμως να φθάσει τη στατιστική σημαντικότητα (p = 0,07). Ο Πίνακας 6-5 παρουσιάζει αυτά τα αποτελέσματα.

Πίνακας 6-5. Συσχέτιση της ηλικίας των παιδιών με κυρίως ερωτήματα

	χ^2	df	p
Είχε ποτέ το παιδί σας αλλεργική αντίδραση που να σχετίζεται με κάποιο τρόφιμο;	3,021	3	0,388
Έχει διαγνωστεί το παιδί σας με άσθμα;	3,805	3	0,283
Είχε το παιδί σας αναφυλακτική αντίδραση όπου του χορηγήθηκε αδρεναλίνη;	7,191	3	0,066
Υπάρχει αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	2,941	3	0,401
Υπάρχει γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	1,677	3	0,642
Έχει υπάρξει ποτέ αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	2,636	3	0,451

Επιπλέον, η ύπαρξη τροφικής αλλεργικής αντίδρασης στα παιδιά δεν συσχετιζόταν σημαντικά με την ύπαρξη αλλεργίας ή τροφικής αλλεργίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού (όλα p> 0,05). Ο Πίνακας 6-6 παρουσιάζει αυτά τα μη-στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 6-6. Συσχέτιση τροφικής αλλεργικής αντίδρασης των παιδιών με αλλεργία των συγγενών

	χ^2	df	p
Υπάρχει αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	2,733	1	0,098
Υπάρχει γνωστή τροφική αλλεργία σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	2,023	1	0,155

Αντίστοιχα, η ύπαρξη τροφικής αναφυλακτικής αντίδρασης στα παιδιά, που οδήγησε σε χορήγηση αδρεναλίνης, δεν συσχετιζόταν σημαντικά με την ύπαρξη αναφυλακτικής αντίδρασης σε συγγενείς πρώτου βαθμού (p> 0,05). Ο Πίνακας 6-7 παρουσιάζει αυτό το μη-στατιστικά σημαντικό εύρημα.

Πίνακας 6-7. Συσχέτιση τροφικής αναφυλακτικής αντίδρασης των παιδιών με αναφυλακτική αντίδραση συγγενών

	χ^2	df	p
Έχει υπάρξει ποτέ αναφυλακτική αντίδραση σε συγγενείς πρώτου βαθμού;	0,014	1	0,905

7. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τις τροφικές αλλεργίες σε 151 παιδιά προσχολικής ηλικίας (3-6 ετών) στην Ελλάδα, εκ των οποίων τα 80 ήταν κορίτσια και τα υπόλοιπα αγόρια.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το 57% των γονέων ανέφεραν πως τα παιδιά τους εμφάνισαν κάποια στιγμή στη ζωή τους μία σχετιζόμενη με τα τρόφιμα αλλεργική αντίδραση. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλό σε σχέση με ευρήματα από αντίστοιχες έρευνες σε χώρες της Ασίας και της Αμερικής. Συγκεκριμένα, σε έρευνες πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα (Dai et al. 2020), την Ταϊλάνδη (Lao-araya & Trakultivakorn 2012), το Σεούλ (Park et al. 2014) και την Βραζιλία (Gonçalves et al. 2016), το αναφερόμενο από τους γονείς ποσοστό τροφικών αλλεργιών των νηπίων ήταν 12,86%, 13,1%, 15% και 17,6% αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τους Keet et al. (2014), τα τελευταία χρόνια φαίνεται να υπάρχει αυξημένη εμφάνιση των τροφικών αλλεργιών στα παιδιά με βάση τις αναφορές των γονέων τους, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την παρούσα έρευνα.

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι, σε πολλές μελέτες παρατηρείται μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στο αναφερόμενο από τους γονείς και στο επιβεβαιωμένο με διαγνωστικά τεστ ποσοστό των τροφικών αλλεργιών των παιδιών (Loh και Tang, 2018). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Gonçalves et al. (2016) στην Βραζιλία, όπου το αναφερόμενο από τους γονείς ποσοστό τροφικών αλλεργιών των παιδιών ανερχόταν στο 17,6% ενώ το επιβεβαιωμένο με διαγνωστικές εξετάσεις ποσοστό στο 0,4%. Λαμβάνοντας υπόψη την φτωχή συσχέτιση μεταξύ των αναφερόμενων από τους γονείς και των επιβεβαιωμένων με διαγνωστικά τεστ τροφικών αλλεργιών, μπορούμε να πούμε ότι το αποτέλεσμα της παρούσας έρευνας (57%) αντικατοπτρίζει μια φαινομενική πραγματικότητα η οποία όμως δεν είναι αληθινή.

Από τους γονείς που απάντησαν πως το παιδί τους είχε κάποια τροφική αλλεργική αντίδραση (N = 86), το 77% ανέφεραν πως το παιδί τους παρουσίασε δερματικό εξάνθημα, έκζεμα ή κνησμό, ενώ το 33% ότι το παιδί παρουσίασε διάρροια ή εμετό που δεν συνδέεται με τροφική δηλητηρίαση. Από εκεί και πέρα, το 17% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους εμφάνισε πρήξιμο στο στόμα, τα χείλη ή τα μάτια, και το 13% ότι το

παιδί τους παρουσίασε αλλεργική ρινίτιδα. Άλλο ένα 13% ανέφεραν ότι το παιδί τους παρουσίασε αλλεργική επιπεφυκίτιδα, ενώ το 10,5% ανέφεραν πως το παιδί τους εμφάνισε δύσπνοια. Τέλος, ένα 2% των γονέων ανέφεραν ότι το παιδί τους είχε λιποθυμικό επεισόδιο λόγω αλλεργικής αντίδρασης. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα συμπτώματα του δέρματος αποτελούν την πιο κοινή αλλεργική αντίδραση σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, γεγονός που επιβεβαιώνεται από αντίστοιχες μελέτες άλλων χωρών (Park et al. 2014, Gonçalves et al. 2016, Dai et al. 2020). Επίσης παρατηρούμε ότι το ποσοστό των παιδιών που έχουν εμφανίσει λιποθυμικό επεισόδιο (εκδήλωση αναφυλαξίας) είναι πολύ μικρό, γεγονός πολύ θετικό καθώς η αναφυλαξία είναι η πιο απειλητική για την ζωή εκδήλωση της τροφικής αλλεργίας (Greenhawt et al. 2019).

Από τα παιδιά που είχαν εμφανίσει τροφική αλλεργία, το 8% είχε διαγνωστεί με άσθμα. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά χαμηλό γεγονός που επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες στις οποίες το ποσοστό των παιδιών με τροφική αλλεργία και συνυπάρχον άσθμα κυμαίνεται από 3,3 –8% (Leung et al. 2009, Cho et al. 2014, Foong et al. 2017). Συνεπώς, παρατηρούμε ότι το άσθμα δεν είναι συνδεδεμένο με την τροφική αλλεργία σε μεγάλο βαθμό.

Σύμφωνα με τις αναφορές των γονέων, το 7% των παιδιών με τροφική αλλεργία είχε εμφανίσει αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο η οποία είχε οδηγήσει σε χορήγηση αδρεναλίνης. Η προκαλούμενη από τρόφιμα αναφυλαξία θεωρείται ως η πιο κοινή μορφή αναφυλαξίας στα παιδιά σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί στην Ευρώπη και την Αμερική. (Maris et al. 2020, Gaspar et al. 2021).

Τα σημαντικότερα τρόφιμα που αναφέρθηκαν ως αίτια εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης στα νήπια με τροφική αλλεργία ήταν το αγελαδινό γάλα και τα παράγωγα γάλακτος (46,5%), τα αυγά κότας (28%), τα ψάρια (16%), τα φιστίκια (13%), οι ντομάτες (9%), τα πορτοκάλια (9%), η σόγια (9%), η σοκολάτα (9%), το σουσάμι (8%), το φουντούκι (8%), οι φακές (7%) και οι φράουλες (7%). Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, το πιο κοινό αλλεργιογόνο τρόφιμο των νηπίων είναι το γάλα αγελάδας και τα παράγωγά του. Η αλλεργία στο γάλα αγελάδας είναι συχνή και εμφανίζεται σε υψηλό ποσοστό στα παιδιά τόσο στην Ελλάδα (Παντελίδου και συν., 2015) όσο και σε άλλες χώρες (Ben-Shoshan et al., 2010, Boyce et al., 2010, Gupta et al., 2011, Rona et al., 2007, Sicherer, 2011, Zuidmeer et al., 2008). Είναι γεγονός ότι, παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό εμφάνισης,

με διαφορά, και δικαίως υπάρχει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον και βιβλιογραφικά δεδομένα γύρω από αυτήν.

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες στις οποίες το γάλα αγελάδας δεν κατέχει πρωταρχικό ρόλο στην πρόκληση αλλεργίας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας. Στα περισσότερα μέρη της Ασίας (Κίνα, Κορέα και ορισμένες χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας), η αλλεργία στα αυγά κυριαρχεί σε σχέση με το αγελαδινό γάλα σε παιδιά κάτω των 5 ετών (Lee, Thalayasingam & Lee, 2013). Επιπλέον, στην Ταϊλάνδη το πιο κοινό αλλεργιογόνο τρόφιμο των νηπίων είναι οι γαρίδες (Lao-araya & Trakultivakorn, 2012).

Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις η αλλεργία στο γάλα αγελάδας, παύει να υφίσταται μετά τα πρώτα χρόνια ζωής, δηλαδή τα παιδιά αναπτύσσουν ανοχή στο αγελαδινό γάλα (Schoemaker et al. 2015). Μάλιστα, η επίλυση της αλλεργίας πριν από την ηλικία των 5 έως 6 ετών φαίνεται να αναμένεται στο 75 – 90% των περιπτώσεων. (Magee et al. 2020).

Η αλλεργία στο αγελαδινό γάλα μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία του παιδιού γεγονός που πιθανώς οφείλεται στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος με την πάροδο του χρόνου. Σύμφωνα με τους Savilahti & Savilahti (2012) παρατηρούνται κάποιες αλλαγές στα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος των παιδιών που έχουν αναπτύξει ανοχή στο αγελαδινό γάλα. Η ανάπτυξη ανοχής στην CMA φαίνεται να περιλαμβάνει μια μετατόπιση από την κυρίαρχη απόκριση Th2 κυτοκινών προς τις αποκρίσεις τύπου Th1. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση στον αριθμό και/ή την δραστηριότητα των Tregs κυττάρων που οδηγεί σε επιπλέον καταστολή των αποκρίσεων Th2. Τα Tregs κύτταρα εκφράζουν, επίσης, IL-10 και TGF-b που μεταξύ άλλων λειτουργιών επάγουν στα Β κύτταρα την παραγωγή IgG4 και IgA. Ειδικά IgG4 και πιθανώς IgA αντισώματα προάγουν την ανοχή στα αλλεργιογόνα. Τέλος, ειδικά επίπεδα IgE μειώνονται σταδιακά καθώς αναπτύσσεται η ανοχή.

Αναφορικά με τα υπόλοιπα τρόφιμα, υπάρχουν μελέτες που έχουν αναδείξει σημαντικά μικρότερα ποσοστά εμφάνισης αλλεργιών σε συγκεκριμένα από αυτά, σε σχέση με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Για παράδειγμα, η μελέτη *HealthNuts* βρήκε ότι τα παιδιά προσχολικής ηλικίας 4 ετών εμφάνιζαν αλλεργία στα φιστίκια κατά 1.9%, στα αυγά κατά 1,2% και στο σουσάμι κατά 0.4%, με τα σχετικά ποσοστά στην παρούσα μελέτη να είναι 12.8%, 27.9% και 8.1%, αντίστοιχα. (Peters et al. 2017).

Παράλληλα, η μελέτη των (Gonçalves et al. 2016) στην Βραζιλία, έδειξε εξίσου ότι τα ποσοστά αλλεργίας σε διάφορες τροφές ήταν αρκετά μικρότερα από όσα αναφέρθηκαν στην παρούσα μελέτη (σε παρένθεση τα ευρήματα της παρούσας έρευνας): αγελαδινό γάλα 7.5% (46.5%), αυγά 1.6% (27.9%), σιτάρι 0.1 % (5,8%), σόγια 0.2% (9,3%), φιστίκια 0.2% (12.8%), και ψάρια 0.1% (16.3%).

Από το συνολικό δείγμα των γονέων, το 49% ανέφεραν την ύπαρξη κάποιας μορφής αλλεργίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μία θετική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης αλλεργίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού και της τροφικής αλλεργίας των παιδιών και επιβεβαιώνει την πεποίθηση ότι οι τροφικές αλλεργίες πιθανώς να έχουν κληρονομική βάση (Schoemaker et al. 2015).

Στις συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν ανάμεσα στις μεταβλητές της μελέτης φάνηκε πως, σύμφωνα με τις απαντήσεις των γονέων στα κυρίως ερωτήματα, το φύλο και η ηλικία των παιδιών προσχολικής ηλικίας δεν συσχετίζονταν σημαντικά με την ύπαρξη τροφικής αλλεργικής αντίδρασης, άσθματος, ή αναφυλακτικής αντίδρασης των νηπίων, ούτε και με την ύπαρξη αλλεργίας, γνωστής τροφικής αλλεργίας, ή αναφυλακτικής αντίδρασης σε συγγενείς πρώτου βαθμού των παιδιών. Το παραπάνω εύρημα αντιτίθενται στην αναφορά των Αμερικάνικων Εθνικών Ακαδημιών, Επιστημών Μηχανολογίας και Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών που συμπεραίνουν πως ο ακριβής επιπολασμός της εμφάνισης τροφικών αλλεργιών στον πληθυσμό δυσχεραίνεται λόγω των διαφορών επιπολασμού τους με βάση το φύλο και την ηλικία των πασχόντων (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine 2016).

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται ως προς τον επιπολασμό των τροφικών αλλεργιών στα παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα, έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί το ποσοστό εμφάνισής τους γενικώς αλλά και σε ό,τι αφορά τις αλλεργίες σε συγκεκριμένες τροφές

Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα, όπως αυτές καταγράφονται από τις αναφορές των γονέων τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, το 57% των γονέων ανέφεραν πως τα παιδιά τους εμφάνισαν κάποια στιγμή στη ζωή τους μία σχετιζόμενη με τα τρόφιμα αλλεργική αντίδραση. Εν γένει στις μελέτες των τροφικών αλλεργιών στον πληθυσμό, παρατηρείται μία φτωχή συσχέτιση ανάμεσα στις αναφερόμενες από τους γονείς και στις ιατρικά επιβεβαιωμένες τροφικές αλλεργίες και συνεπώς το παραπάνω ποσοστό αντικατοπτρίζει μία πλασματική πραγματικότητα που δεν είναι αληθινή. Η πιο κοινή εκδήλωση της τροφικής αλλεργίας αφορούσε σε παθήσεις του δέρματος όπως δερματικό εξάνθημα, έκζεμα ή κνησμό. Περίπου το 8% των παιδιών με τροφική αλλεργία έχει διαγνωστεί με άσθμα και το 7% είχε εμφανίσει αναφυλακτική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο η οποία έχριζε χορήγηση αδρεναλίνης. Η κύρια αιτία εμφάνισης των τροφικών αλλεργιών σύμφωνα με τους γονείς ήταν το αγελαδινό γάλα και τα παράγωγα γάλακτος. Το αμέσως επόμενο τροφικό αλλεργιογόνο αποτελούσαν τα αυγά κότας και στην συνέχεια ακολουθούσαν τα ψάρια και τα φιστίκια. Το 49% των γονέων ανέφεραν την ύπαρξη κάποιας μορφής αλλεργίας σε συγγενείς πρώτου βαθμού γεγονός που υποδεικνύει μία θετική συσχέτιση μεταξύ των αλλεργιών σε συγγενείς πρώτου βαθμού και των τροφικών αλλεργιών των παιδιών προσχολικής ηλικίας. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της ηλικίας των παιδιών με την ύπαρξη τροφικής αλλεργικής αντίδρασης, άσθματος, ή αναφυλακτικής αντίδρασης των νηπίων, ούτε και με την ύπαρξη αλλεργίας, γνωστής τροφικής αλλεργίας, ή αναφυλακτικής αντίδρασης σε συγγενείς πρώτου βαθμού των παιδιών. Στο μέλλον απαιτούνται περισσότερες έρευνες προς την κατεύθυνση του επιπολασμού των τροφικών αλλεργιών των παιδιών προσχολικής ηλικίας στην Ελλάδα, καθώς και της διασταύρωσης των αναφορών των γονέων με τα αληθή υπό διαγνωστικής άποψης περιστατικά τροφικών αλλεργιών των παιδιών τους.

Περιορισμοί της Έρευνας

Το δείγμα της μελέτης συγκεντρώθηκε μέσα από μία μη-τυχαία, ευκαιριακή δειγματοληψία και κατά κάποιο τρόπο φαίνεται πως οι συμμετέχοντες γονείς έτειναν να έχουν παιδιά που έχουν εμφανίσει τροφικές αλλεργίες. Αυτή είναι και μία εξήγηση για την κατά πολύ αυξημένη αναφορά περιστάσεων νηπιακών τροφικών αλλεργιών στην παρούσα μελέτη, τόσο σε γενικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο συγκεκριμένων τροφών. Επίσης το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό. Επιπλέον, το διαδικτυακό ερωτηματολόγιο δεν παρέχει την δυνατότητα διευκρινιστικών ερωτήσεων που θα βοηθούσαν πολύ στην αποφυγή τυχόν λανθασμένων απαντήσεων. Ένας ακόμη παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι πως η παρούσα έρευνα δεν βασίστηκε σε ιατρικές γνωματεύσεις και διαγνωστικές εξετάσεις, αλλά στις αναφορές των γονέων οι οποίοι δεν είναι ιατροί και πιθανώς να προϊδεάστηκαν από το θέμα της μελέτης και να ανέφεραν υπερβολικά μεγάλο αριθμό τροφικών αλλεργιών, ενώ στην πραγματικότητα τα συμπτώματα που παρατήρησαν στα παιδιά τους μπορεί να μη συνδέονταν με τροφικές αλλεργίες.

Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Πρωτίστως, συστήνεται η επιστράτευση μίας τυχαίας δειγματοληψίας του πληθυσμού των γονέων παιδιών προσχολικής ηλικίας και η συλλογή ενός μεγαλύτερου δείγματος. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη λήψη αναλυτικού ιστορικού και η διεξαγωγή διαγνωστικών εξετάσεων στα παιδιά με στόχο την ανεύρεση των πραγματικών περιστατικών τροφικής αλλεργίας. Ακόμα, προτείνεται κατά την αναφορά του σκοπού της εκάστοτε σχετικής έρευνας στους πιθανούς συμμετέχοντες, οι ερευνητές να δίνουν λιγότερη έμφαση στις τροφικές αλλεργίες και να τονίζουν αντιθέτως ότι μελετούν την υγεία των παιδιών, έτσι ώστε οι γονείς να μην θεωρήσουν ότι πρέπει να «βοηθήσουν» τους ερευνητές με υπερ-αναφορά τροφικών αλλεργιών.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Abbas A, Baldwin D, Ma Y. *et al.* Immune response in silico (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data. Genes Immun 2005; 6: 319–331.

Al-Hertani W, Yan SR, Byers DM, Bortolussi R. Human newborn polymorphonuclear neutrophils exhibit decreased levels of MyD88 and attenuated p38 phosphorylation in response to lipopolysaccharide. Clin. Invest. Med. 2007; 30: E44–E53.

Angioedema: Causes, Appearance and Treatment — DermNet. (2022). Retrieved 20 September 2022, from https://dermnetnz.org/topics/angioedema

Anvari S, Miller J, Yeh C-Y, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2019, 57:244–260. doi.org/10.1007/s12016-018-8710-3.

Atanaskovic-Markovic M. Refractory proctocolitis in the exclusively breast-fed infants. EndocrMetab Immune Disord Drug Targets 2014; 14 (1): 63-6.

Attwood S, Epstein J. Eosinophilic oesophagitis: recent advances and practical management Frontline Gastroenterology 2021;12:644–649.

Baig MA, Qadir A, Rasheed J. A review of eosinophilic gastroenteritis. J Natl Med Assoc 2006; 98(10):1616–1619.

Basera W, et al. The South African Food Sensitisation and Food Allergy population-based study of IgE-mediated food allergy: Validity, safety, and acceptability. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2015, 115: 113–119.

Benedé S, Blázquez AB, Chiang D, Tordesillas L, Berin MC. The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments. EBioMedicine 2016, 7: 27–34.

Ben-Shoshan M, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. J Allergy Clin Immunol 2010, 125:1327-35. (III).

Ben-Shoshan M, Grattan CE. Moshe Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children.The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018; 6(4): 1152 – 1161.

Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2016, 36: 87–102.

Bertelsen RJ, Faeste CK, Granum B, Egaas E, London SJ, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC, Lovik M. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes - a potentially important source of allergen exposure. Clin. Exp. Allergy 2014, 44: 142–149.

Bettcher CM, Rockwell PG, Ravikumar R. Managing food allergy in children: An evidence-based update. THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE 2020; 69(7): 336-343.

Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergen panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. J Pediatr 2015; 166:97-100.

Blahnik MJ, Ramanathan R, Riley CR, Minoo P. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factoralpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. Pediatr. Res. 2001; 50: 726–731.

Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 125: 4–13 (quiz 14-5).

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010, 126: S1–58.

Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. Pediatrics 2009, 124:1549–55.

Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A, Fox AT, et al. Du Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. J. Allergy Clin. Immunol, 2013, 132: 630–638.

Brown, SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, Coulson A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. J. Allergy Clin. Immunol 2013, 132: 1141–1149 (e5).

Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:661–667.

Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. J Pediatr 1998, 132:132-6. (IIb).

Burks A, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, et al. ICON: Food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129: 129906.

Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Willaims LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. Pediatric Allergy and Immunology 1994; 5:40-5.

Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: A practical guide. Ital. J. Pediatr 2010; 36: 1–7.

Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Indirli GC, Marseglia G, et al. Non–IgE- or Mixed IgE/Non–IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis. Nutrients 2021; 13: 226.

Carr, S., Chan, E.S. & Watson, W. Eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14 (Suppl 2): 58 (2018).

Chan HP, Kim E, Maibach HI. In: Contact urticaria. Kaplan AP, Greaves MW, editors. Urticaria and Angioedema: Informa Health Care; 2008.

Chan SM, Turcanu V, Stephens AC, Fox AT, Grieve AP, Lack G. Cutaneous lymphocyte antigen and alpha4beta7 T-lymphocyte responses are associated with peanut allergy and tolerance in children. Allergy 2012, 67: 336–342.

Chang JY, Choung RS, Lee RM, et al. A shift in the clinical spectrum of eosinophilic gastroenteritis toward the mucosal disease type. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(8):669–675; quiz e688. doi: 10.1016/j.cgh.2010.04.022

Chang MW, NakraniR. Six Children With Allergic Contact Dermatitis to Methylisothiazolinone in Wet Wipes (Baby Wipes). Pediatrics 2014; 133: e434 - e438.

Chen J, Hu Y, Allen KJ, Ho MH, Li H. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. Pediatr. Allergy Immunol. 2011, 22: 356–360.

Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. World J Gastroenterol 2003; 9(12):2813–2816.

Chinese Medical Association Pediatrics Branch Children's Health Group. Recommendations for diagnosis and treatment of infant food allergy. Chin J Pediatr. 2011;49:344–8.

Cho, Y., Ryu, S., Choi, M., Tinyami, E., Seo, S., Choung, J., & Choi, J. (2014). Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *Journal Of Asthma*, *51*(4), 373-379. doi: 10.3109/02770903.2013.876648

Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2012; 32:165-195.

Clark S, Espinola J, Rudders SA, Banerji A, Camargo CA Jr. Frequency of US emergency department visits for food-related acute allergic reactions. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 682–3.

Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923;8:163-82.

Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. J Exp Med 2007, 204(8):1757–1764.

Coscia A, Orru S, Di Nicola P, Giuliani F, Rovelli I, Peila C, Martano C, Chiale F, Bertino E. Cow's milk proteins in hu- man milk. Journal of biological regulators and homeostatic agents 2012; 26 (3 Suppl): 39-42.

Dai, H., Wang, F., Wang, L., Wan, J., Xiang, Q., & Zhang, H. et al. (2020). An epidemiological investigation of food allergy among children aged 3 to 6 in an urban area of Wenzhou, China. *BMC Pediatrics*, *20*(1). doi: 10.1186/s12887-020-02115-8

Davis-Lorton M. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor. J Drugs Dermatol 2015; 14:151–157.

De Kleer I, Willems F, Lambrecht B, Goriely S. Ontogeny of myeloid cells. Front. Immunol. 2014; 5: 423. Doi:10.3389/fimmu.2014.00423).

Dellon ES, Kim HP, Sperry SLW, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. GastrointestEndosc 2014; 79: 577–85.

De Wit D, Tonon S, Olislagers V, Goriely S, Boutriaux M, Goldman M, Willems F. Impaired responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 3 ligands in human cord blood. J. Autoimmun. 2003; 21: 277–281.

Delong JH, Simpson KH, Wambre E, James EA, Robinson D, Kwok WW. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 127:1211–1218 (e3).

Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. CurrOpin Allergy Clin Immunol 2015, 15(1):98–103.

Du L, Shen J, Kim JJ, Yu Y, Ma L, Dai N. Increased duodenal eosinophil degranulation in patients with functional dyspepsia: a prospective study. Sci Rep 2016; 6: 34305. doi: 10.1038/srep34305

Du TG, Foong RM, Lack G. Prevention of food allergy-early dietary interventions. Allergol Int. 2016; 65:370–7.

Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, Fox AT, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2008, 122: 984–991.

Dunkin D, Berin MC, Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 128: 1251–1258 (e2).

Eglash, A. (2021). *Food Protein Induced Allergic GI Disorders*. Presentation, Institute for the Advancement of Breastfeeding & Lactation Education.

Eichenfield L. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. J Allergy Clin Immunol 2011, 126:1105–1118.

Eigenmann P. *In vivo* διάγνωσηαλλεργίας – δοκιμασίεστροφικήςπρόκλησης. Στο CAAkdis, IAgache ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΑΤΛΑΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ (σελ. 180-182). Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (ΕΕΑΚΑ) (μτφ), Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργία και Κλινικής Ανοσολογίας 2014;

Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998, 101:E8. (IIb).

Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: Results from the DARC cohort. Allergy 2009, 64: 1023–1029.

Elvira V, Salvatore B, Luciana I, IrideDello I, Alberto M. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. Italian J Pediatrics 2014; 40:1.

Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. Journal of Pediatrics 1978; 93: 52–56.

Filias A, Theodorou GL, Mouzopoulou S, Varvarigou AA, Mantagos S, Karakantza M. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. BMC Pediatr. 2011; 11: 29.

Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 126: 1119–1128.e12.

Fisher AA. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea and Febiger; 1973.

Foong, R., du Toit, G., & Fox, A. (2017). Asthma, Food Allergy, and How They Relate to Each Other. *Frontiers In Pediatrics*, *5*. doi: 10.3389/fped.2017.00089

Förster-Waldl E, Sadeghi K, Tamandl D. *et al.* Monocyte Toll-Like Receptor 4 Expression and LPS-Induced Cytokine Production Increase during Gestational Aging. Pediatr Res 2005; 58: 121–124.

Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2009; 123:417–423.

Gaspar, Â., Santos, N., Faria, E., Pereira, A. M., Gomes, E., … Câmara, R. (2021). Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. Pediatric Allergy and Immunology, 32(6), 1278–1286. doi:10.1111/pai.13511

Gatto D, Pfister T, Jegerlehner A, Martin SW, Kopf M, Bachmann MF. Complement receptors regulate differentiation of bone marrow plasma cell precursors expressing transcription factors Blimp-1 and XBP-1. J. Exp. Med. 2005; 201: 993–1005. (doi:10.1084/jem.20042239).

Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. Nutrients 2021; 13:1525.

Gibbons D, Fleming P, Virasami A, Michel ML, Sebire NJ, Costeloe K, Carr R, Klein N, Hayday A. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. Nat. Med. 2014; 20: 1206–1210.

Gibbons DL, Haque SF, Silberzahn T, Hamilton K, Langford C, Ellis P, Carr R, Hayday AC. Neonates harbour highly active gammadelta T cells with selective impairments in preterm infants. Eur. J. Immunol. 2009; 39: 1794–1806.

Gómez E, Mayorga C, Gómez F, Blázquez AB, Díaz-Perales A, Blanca M, Torres MJ.Food Allergy. Immunotherapy. 2013;5(7):755-768.

Gonçalves, L. C. P., Guimarães, T. C. P., Silva, R. M., Cheik, M. F. A., de Ramos Nápolis, A. C., Barbosa e Silva, G., & Segundo, G. R. S. (2016). Prevalence of food allergy in infants and pre-schoolers in Brazil. Allergologia et Immunopathologia, 44(6), 497–503. doi:10.1016/j.aller.2016.04.009

Goriely S, Van Lint C, Dadkhah R, Libin M, De Wit D, Demonte D, Willems F, Goldman M. A defect in nucleosome remodeling prevents IL-12(p35) gene transcription in neonatal dendritic cells. J. Exp. Med. 2004; 199: 1011–1016.

Gray CL, et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2014, 25: 572–579.

Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, Camargo CA, Estelle F, Simons R, Lieberman PL, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019; 7(4): 1148-1156.

Griffin DO, Rothstein TL. A small CD11b^{+} human B1 cell subpopulation stimulates T cells and is expanded in lupus. J. Exp. Med. 2011; 208: 2591–2598.

Gupta R, Holdford D, Bilaver L, et al. The economic impactof childhood food allergy in the United States. JAMA Pediatr.2013;167:1026-103.

Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics 2011, 128: e9–e17.

Haddad R et al. Dynamics of thymus colonizing cells during human development. Immunity 2006; 24: 217–230. Doi:10.1016/j.immuni.2006.01.008.

Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, Müller W, Sparwasser T, Förster R, Pabst O. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. Immunity 2011, 34(2):237–246.

Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyere M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. Immunol. Today 1992; 13: 215, 8. (doi:10.1016/0167-5699(92)90157-3).

Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. J Allergy Clin Immunol. 1990; 85:108–115.

Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition—A review. Lipids Health Dis 2007; 6: 1–16.

Hebel K et al. CD4ώ T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a nonclassical IL-4 program. J. Immunol. 2014; 192: 5160–5170.

Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K., Bresciani, M., Burbach, G., & Darsow, U. et al. (2013). The skin prick test – European standards. *Clinical And Translational Allergy*, *3*(1), 3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3

Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, et al. Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. Eur J Pediatr 1996; 155:770–774. [PubMed: 8874109]

Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. Allergy 1996; 51:89–93. [PubMed: 8738513]

Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings. J. Pediatr. 1986; 109: 270–276.

Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. Clin Exp Allergy 2008, 38: 161–8.

Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. Pediatr Allergy Immunol 2004, 15:421-7. (III

Ho MH, Lee SL, Wong WH, Ip P, Lau YL. Prevalence of self-reported food allergy in Hong Kong children and teens—A population survey. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2012, 30: 275–284.

Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. Methods 2014; 66: 22–33.

Holt PG. Prenatal versus postnatal priming of allergen specific immunologic memory: the debate continues. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:717–718. [PubMed: 19014763]

Holt PG. The role of genetic and environmental factors in the development of T-cell mediated allergic disease in early life. Paediatr. Respir. Rev. 2004; 5: S27–S30.

Hong X, Tsai H-J, Wang X. Genetics of food allergy. CurrOpinPediatr 2009; 21:770–776. [PubMed: 19851108]

Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. BMJ 1996; 313:518–521. [PubMed: 8789975]

Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. Pediatr. Int. 2010, 52: 820–824.

Ivarsson MA, Loh L, Marquardt N, Kekalainen E, Berglin L, Bjorkstrom NK, Westgren M, Nixon DF, Michaelsson J. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells. J. Clin. Investig. 2013; 123: 3889–3901.

Jakka, S. (2021). Skin prick testing in children. *Karnataka Pediatric Journal*, *35*, 67-71. doi: 10.25259/kpj_14_2020

Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol 2013; 19(31):5061–5066. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5061.

Jeon, Y. (2020). Pollen-food allergy syndrome in children. *Clinical And Experimental Pediatrics*, *63*(12), 463-468. doi: 10.3345/cep.2019.00780

Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of select practice parameters,evidence-based treatment algorithms, and international guide-lines for hereditary angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51:193–206.

Justin-Temu M, Risha P, Abla O, Massawe A. Incidence, knowledge and health seeking behaviour for perceived allergies at household level: A case study in Ilala district Dar es Salaam Tanzania. East Afr. J. Public Health 2008, 5: 90–93.

Kaur K, Chowdhury S, Greenspan NS, Schreiber JR. Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates. Blood 2007; 110: 2948–2954.

Kaya A, Erkocoglu M, Civelek E, Cakir B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. Pediatr. Allergy Immunol. 2013, 24: 456–462.

Keet CA, Savage JH, Seopaul S, Peng RD, Wood RA, Matsui EC. Temporal trends and racial ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2014, 112:222–9.

Keet CA, Wood RA. Food allergy and anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27: 193–212.

Kim J, Chang E, Han Y, Ahn K, Lee SI. The incidence and risk factors of immediate type food allergy during the first year of life in Korean infants: A birth cohort study. Pediatr. Allergy Immunol. 2011, 22: 715–719.

Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore) 1970; 49(4):299–319.

Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, 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): 221-229.

Krasteva M, etal. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis. Eur J Dermatol 1999; 9: 144-59.

Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. Allergy 2006, 61: 1009–1015.

Kumar R, Tsai HJ, Hong X, et al. Race, ancestry, and development of food-allergen sensitization in early childhood. Pediatrics 2011; 128:e821–e829. [PubMed: 21890831]

Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. Pediatr. Allergy Immunol. 2009, 20: 642–647.

Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associatedwith the development of peanut allergy in childhood. N. Engl. J. Med. 2003, 348: 977–985.

Lao-araya M, TrakultivakornM. Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. Pediatr Int, 2012, 54:238–43.

Lee, A., Thalayasingam, M., & Lee, B. (2013). Food allergy in Asia: how does it compare?. *Asia Pacific Allergy*, *3*(1), 3. doi: 10.5415/apallergy.2013.3.1.3

Lee CM, Changchien CS, Chen PC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years' experience. Am J Gastroenterol 1993; 88(1):70–74.

Leeansyah E, Loh L, Nixon DF, Sandberg JK. Acquisition of innate-like microbial reactivity in mucosal tissues during human fetal MAIT-cell development. Nat. Commun. 2014; 5: 3143.

Leffler DA, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial Gastroenterology 2015, 148(7): 1311-1319.

Leung, T., Yung, E., Wong, Y., Lam, C., & Wong, G. (2009). Parent-reported adverse food reactions in Hong Kong Chinese pre-schoolers: epidemiology, clinical spectrum and risk factors. *Pediatric Allergy And Immunology*, *20*(4), 339-346. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00801.x

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 3–20.

Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11:58-64.

Loh W, Tang MLK. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. Int. J. Environ. Res. Public Health 2018, 15: 2043. doi:10.3390/ijerph15092043.

LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. Critical Care Medicine 2017; 725-735.

Luccioli S, Ross M, Labiner-Wolfe J, Fein SB. Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors. Pediatrics 2008, 122(suppl 2):S105-12. (III).

Lunet N, Falcao H, Sousa M, Bay N, Barros H. Self-reported food and drug allergy in Maputo, Mozambique. Public Health 2005, 119: 587–589.

Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, Dubakiene R, et al. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2019; 7(6): 1920–1928.e11. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.044

Magee F, Byrne A, Hourihane J, McGinley A-M. Food Allergy in Children Quick Reference Guide. Quality and Safety in Practice Committee, 2020;

Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Sibbald G. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review. ADVANCES IN SKIN & WOUND CARE 2018; 31(122018): 538-550.

Maris, I., Dölle-Bierke, S., Renaudin, J. M., Lange, L., Koehli, A., … Spindler, T. (2020). Peanut induced anaphylaxis in children and adolescents: data from the European Anaphylaxis Registry. Allergy. doi:10.1111/all.14683

Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Vuillermin P, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. Clin. Exp. Allergy 2015, 45: 255–264.

Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, Rescigno M. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells. Immunity 2014, 40(2):248–261.

McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, Newberry RD, Miller MJ. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. Nature 2012, 483(7389):345–349.

McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. Immunobiology 2012; 217: 176–186.

Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics. 2009; 123:e459-64.

Miyamoto T, Shibata T, Matsuura S, Kagesawa M, Ishizawa Y, Tamiya K. Eosinophilic gastroenteritis with ileus and ascites. Intern Med. 1996; 35(10):779–782.

Moore LE, Stewart PH, deShazo RD. Food Allergy: What We Know Now. Am J Med Sci 2017; 353: 353-66.

Moore SE, Collinson AC, Tamba NP, Aspinall R, Prentice AM. Early immunological development and mortality from infectious disease in later life. Proceedings of the Nutrition Society 2006; 65:311–318.

Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, Vahter M, Persson LA, Arifeen SE. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. Acta Paediatrica 2009; 98: 1168–1175.

Mori A, Enweluzo C, Grier D, Badireddy M. Eosinophilic gastroenteritis: review of a rare and treatable disease of the gastrointestinal tract. Case Rep Gastroenterol. 2013; 7(2):293–298. doi: 10.1159/000354147

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014; 69:1008-1025.

National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Finding a path to safety in food allergy: assessment of global burden, causes, prevention, management, and public policy. Washington (DC): National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2016.

Navarro P, Arias Ángel, Arias-González L, Arias A A-G, et al. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis

in children and adults in population-based studies. Aliment PharmacolTher 2019; 49: 1116–25.

NICE. Clinical Guideline 116 – Food Allergy in Children and Young People. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011.

Nowak-Wegrzyn, A.; Katz, Y.; Mehr, S.S.; Koletzko, S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 2015, 135(5), 1114-1124.

Ntuli Y, Bough I, Wilson M. Recognising eosinophilic oesophagitis as a cause of food bolus obstruction. Frontline Gastroenterol 2020; 11: 11–15.

Nussbaum C, Gloning A, Pruenster M, Frommhold D, Bierschenk S, Genzel-Boroviczeny O, von Andrian UH, Quackenbush E, Sperandio M. 2013 Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. J. Leukoc. Biol. 2013; 93: 175–184. Doi:10.1189/jlb.0912468.

Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2014, 69: 992–1007.

Obeng BB, et al. Food allergy in Ghanaian schoolchildren: Data on sensitization and reported food allergy. Int. Arch. Allergy Immunol. 2011, 155: 63–73.

Ortolani C, Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Ispano M, Wutrich B, Bindslev-Jensen C, Ansaloni R, et al. L. Hazelnut allergy: a double-blind, placebo-controlled food challenge multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 577-581.

Osborne NJ. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 127: 668–676.

Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, Loh R, Prescott SL. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132: 387–392 (e1).

Park, M., Kim, D., Ahn, K., Kim, J., & Han, Y. (2014). Prevalence of Immediate-Type Food Allergy in Early Childhood in Seoul. Allergy, Asthma & Immunology Research, 6(2), 131. doi:10.4168/aair.2014.6.2.13

Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to foodallergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers.J. Allergy Clin. Immunol. 2005, 116: 884–892.

Perry TT, Pesek RD. Clinical manifestations of food allergy. Pediatr Ann 2013, 42: 96–101.

Peters RL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140: 145–153.

Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. Pediatrics 2006, 117: 2175–2182.

Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: A review. Am J Clin Dermatol. 2009; 10:9–21.

Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. J Pediatr. 1976; 88:840-4.

Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. J Pediatr. 1978; 93:553-60.

Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22:155–160. [PubMed: 21332796]

Prescott, S., Pawankar, R., Allen, K., Campbell, D., Sinn, J., & Fiocchi, A. et al. (2013). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*, *6*, 21. doi: 10.1186/1939-4551-6-21

Raqib R, Alam DS, Sarker P, Ahmad SM, Ara G, Yunus M, Moore SE, Fuchs G. Low birth weight is associated with altered immune function in rural Bangladeshi children: a birth cohort study. American Journal of Clinical Nutrition 2007; 85: 845–852.

Ridings J, Dinan L, Williams R, Roberton D, Zola H. Somatic mutation of immunoglobulin VH6 genes in human infants. Clin. Exp. Immunol. 1998; 114: 33–39. (doi:10.1046/j.1365-2249.1998.00694.x).

Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. Clin. Exp. Allergy 2004, 34: 1534–1541.

Rona RJ, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2007, 120: 638-46. (III).

Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa AR, Hayde M, Herkner K, Pollak A, Spittler A, Forster-Waldl E. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. J. Infect. Dis. 2007; 195: 296–302.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103:981-989.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis:summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391–7.

Sampson HA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014, 134(5):1016–25.e43.

Sanz E, Munoz AN, Monserrat J, Van-Den-Rym A, Escoll P, Ranz I, Alvarez-Mon M, de-la-Hera A. Ordering human $CD34^{+}CD102CD19^{+}$ pre/pro-Bcell and CD19-common lymphoid progenitor stages in two pro-B-cell development pathways. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2010; 107: 5925–5930.

Sasaki M, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. J. Allergy Clin. Immunol. 2018, 141: 391–398.

Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016; 4: 196–203.

Savilahti, E., & Savilahti, E. (2012). Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatric Allergy And Immunology*, *24*(2), 114-121. doi: 10.1111/pai.12004

Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015; 70: 963–972.

Schüller SS, Sadeghi K, Wisgrill L, Dangl A, Diesner SC, Prusa AR, Klebermasz-Schrehof K, et al. Preterm neonates display altered plasmacytoid dendritic cell function and morphology. Journal of Leukocyte Biology2013; 93(5): 781-788.

Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:1195–1202.

Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: Opportunities and challenges. Disease models & mechanisms 2015; 8: 337-350.)

Shin WG, Park CH, Lee YS, et al. Eosinophilic enteritis presenting as intussusception in adult. Korean J Intern Med 2007; 22(1):13–17.

Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food-protein-induced entercolitis syndrome. J Pediatr. 1998; 133:214-19.

Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:53–56. [PubMed: 10887305]

Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2010, 125:1322-6. (III).

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 470-5.

Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 881–90.

Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011, 127: 594-602. (III).

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 141: 41–58.

Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study (Consortium of Food Allergy Research) of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:1077–1083. [PubMed: 20451041]

Silva-Santos B, Schamel WW, Fisch P, Eberl M. gamma delta T-cell conference 2012: close encounters for the fifth time. Eur. J. Immunol. 2012; 42: 3101–3105.

Simon AK, Hollander GA, McMichael A. 2015 Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc. R. Soc. B 2015; 282: 20143085.

Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69:76-86.

Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 30–6.

Stiefel G, Roberts G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2012, 97: 29–36.

Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. Pediatr Res 1984; 18:588–594.

Su K-W, Shreffler WG, Yuan Q. Gastrointestinal Immunopathology of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome and Other Non-Immunoglobulin E–Mediated Food Allergic Diseases. Ann. Allergy Asthma Immunol 2021; 126: 516–523.

Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut. 1990; 31(1):54–58.

Tan TH, Ellis JA, Saffery R, Allen KJ. The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. Clin Exp Allergy 2012; 42:20–29. [PubMed: 21771119]

Tan JA, Smith WB. Non-IgEmediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2014, 2: 355–7.

Tordesillas L, Goswami R, Benede S, Grishina G, Dunkin D, Jarvinen KM, Maleki SJ, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. J. Clin. Invest. 2014, 124: 4965–4975.

Trendelenburg V, Ahrens B, Wehrmann AK, Kalb B, Niggemann B, Beyer K. Peanut allergen in house dust of eating area and bed—a risk factor for peanut sensitization? Allergy 2013, 68, 1460–1462.

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment PharmacolTher 2015, 41: 3–25.

Urticaria: acute urticaria. (2021). Retrieved 20 September 2022, from https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/urticaria-acute-and-intermittant-urticaria

Usatine RP, Smith MA, Mayeaux, Jr. EJ, Chumley HS. eds. The Color Atlas and Synopsis of Family Medicine, 3e. McGraw Hill; 2019.

Van der Poel L, Chen J, Penagos M. Food allergy epidemic - is it only a western phenomenon? : review article. Current Allergy & Clinical Immunology 2009; 22(3): 121-126.

Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126:217–222.

Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. J. Allergy Clin. Immunol. 2006, 117: 1118–1124.

Venter C, Pereira B, Voigt K, Gurndy J, Clayton CB, GigginsB,. Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy, 63, 354-359, 2008.

Walker JM, Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. Adv. Exp. Med. Biol. 2010; 684: 96–107. (doi:10.1007/978-1-4419-6451-9_8)

Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2020; **20**(6).

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Seminar 2016; 387(10023): 1109-1122.

Willems F, Vollstedt S, Suter M. Phenotype and function of neonatal DC. Eur. J. Immunol. 2009; 39: 26–35.

Wong GW, Lim KH, Wan WK, Low SC, Kong SC. Eosinophilic gastroenteritis: clinical profiles and treatment outcomes, a retrospective study of 18 adult patients in a Singapore Tertiary Hospital. Med J Malaysia 2015; 70(4):232–237.

Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KEC, Fiandor A, Larco JI, et al. Incidence and natural history ofhen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. Allergy 2016; 71: 350–357.

Yan SR, Qing G, Byers DM, Stadnyk AW, Al-Hertani W, Bortolussi R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. Infect. Immun. 2004; 72: 1223–1229.

Zinkernagel RM. On immunological memory. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 2010; 355: 369–371. (doi:10.1098/rstb.2000.0576).

Zlotoff DA, Schwarz BA, Bhandoola A. The long road to the thymus: the generation, mobilization, and circulation of T-cell progenitors in mouse and man. Semin. Immunopathol. 2008; 30: 371–382.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. Endorsed by the following societies: aAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA2 LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD,

SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/ GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2017 revision and update. Allergy 2017; 2018(73):1393–414.

Zuidmeer L, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2008, 121:1210-8.e4.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Παντελίδου Π, Τσαλογλίδου Α, Ερμείδης Χ, Κουκουρίκος Κ. Τροφικές Αλλεργίες στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ 2015; 11(1): 10-14.