

Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu Olan Hastaya Akılcı Yaklaşım

Rational Approach to a Patient with Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome

Öz

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) IgE aracılı olmayan besin alerjisidir, patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber immün sistem aktivasyonu ve sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. BPIES çocuklukta sık görülen sepsis, gastroenterit gibi hastalıklar ile kolaylıkla karıştırılabilir bu da tanının gecikmesine sebep olabilmektedir. Bu nedenle hekimlerin BPIES konusunda farkındalığının artması gerekmektedir.

Abstract

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-IgE-mediated food allergy. Although its pathophysiology is not fully understood, innate immune cells and cytokines are thought to be activated during FPIES reaction. FPIES can be misdiagnosed as common diseases in childhood like sepsis and acute gastroenteritis. This may cause delay in diagnosis. Therefore, the awareness of physicians about FPIES should be increased.

Olgu

4 aylık erkek hasta; acil servise kusma ishal yakınmaları ile genel durumunda bozulma olduğu için başvurdu. Aralarında akraba evliliği olmayan çiftin ikinci çocuğu olarak C/S ile miadında 3300 gr olarak doğmuş. Doğum sonrası adaptasyon sorunu olmamış. İlk ay anne sütü ve formüla mama ile sonrasında ise sadece formüla mama ile beslenmesine devam edilmiş. Formüla mama ile günde 6 kez 150 ml olarak beslenme ile başlarda yeterli tartı kazanımı olmuş. Bu dönemden sonra hastanın günde 3-4 kez olan bol miktarda, sulu, hafif mukuslu, kan içermeyen dışkılaması olduğu, ara ara kustuğu ve kilo alımının eskisi gibi olmadığı fark edilmiş. Gün içinde beslendikten 2 saat sonra kusmaya başladığını ve 2 kez peş peşe bol miktarda, sulu dışkılamasının olduğunu, kusmasının tekrarlaması ve genel durumunun bozulması, tepkilerinin yavaşlaması ve renginde solukluk olması üzerine acil servise başvurduğunu ifade etti. Anne ve babası sağ ve sağlıklı idi,

Dr. Öğr. Üyesi Esra Yücel
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Esra Yücel
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı-İstanbul

Tel/phone: +90 414 20 00
mail: esraozek@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Besin alerjisi, BPIES, non IgE besin alerjisi

Keywords:

food allergy, FPIES, non IgE mediated food allergy

Geliş Tarihi - Received
12/02/2019

Kabul Tarihi - Accepted
10/03/2019

babanın alerjik riniti mevcuttu. Bu yakınmalara ek olarak bir aydır bebekte cildinde kuruluk, kaşıntı başlamıştı, yanaklar, boyun ve gövdede egzamatöz döküntüleri mevcuttu. Bebeğin muayenesinde; tartısı 10. persantilde boyu 50. persantilde, genel durumu çok düşkün, hipotonik, soluk renkte, turgoru azalmış, mukozaları kuru, ön fontaneli çökük, kapiller dolum zamanı 2 sn'den uzun idi. Ateşi 36.5 C0, dakika solunum sayısı 40/dak, solunum sesleri doğaldı. Kalp tepe atımı 170/dak, kan basıncı 96/48 mmHg idi. Üfürüm ve ek ses yoktu. Karın çökük, barsak sesleri artmıştı, hepatosplenomegalisi yoktu. Etrafa ilgisi az, uykuya meyilli idi. Acil serviste ağır dehidratasyon, şok tablosunda olarak değerlendirilerek hastaya sıvı replasman tedavisi uygulandı. Fıskırarak iki kez daha kusan bebeğin ağızdan beslenmesine genel durumu iyileşene kadar ara verildi. Başvuru sırasında yapılan tetkiklerinde nötrofilik lökositoz, hipoalbuminemi, metabolik asidozu saptandı, CRP negatif. Bakteriyojik incelemeler için hemokültür, idrar, dışkı ve BOS kültürleri alındı. Dışkıda Rotavirüs ve Adenovirüs antijeni negatif saptandı. Sepsis düşünülerek ampirik antibiyoterapi başlandı ve sıvı replasman tedavisine devam edildi. Takibinde kusma azaldı, ikinci gün genel durumu ve klinik bulguları tamamen düzeldi. Ağızdan beslenmenin başlanması uygun görüldü ve 80 ml formüla mamayı kusmadan içebildi. Ancak 3 saat sonra tekrar kusma başladı, barsak sesleri hızlandı, genel durumunda aynı şekilde ani bozulma, tetkiklerinde metabolik asidoz, nötrofilik lökositoz mevcuttu, CRP 5 mg/L idi.

•Bu Hastanın Tanısı Nedir?

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), immunoglobulin E (IgE) aracılı olmayan besin alerjisidir. Akut ve kronik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Patofizyolojisine ait veriler kısıtlı olmakla birlikte asıl olarak hücre aracılı mekanizmalar sorumlu tutulmakta ve başta Tümör nekrozis faktör (TNF) olmak üzere sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Taniya özgü laboratuvar testleri yoktur fakat ayırıcı taniya giren diğer hastalıklar için laboratuvar yöntemlerinden faydalanılabilir. Tanı şüpheli besinin diyetten çıkarılması sonrası şikayetlerin tamamen düzelmesi ve besin ile tekrar karşılaştığında akut BPİES bulgularının oluşması ile konulur (1). Akut BPİES sık görülen diğer çocukluk çağı hastalıkları ile kolaylıkla karıştırılabilir ve bu nedenle tanıda gecikme görülebilir. BPİES'in prevalansı bilinmemektedir. yapılan bir doğum kohort çalışmasında inek sütüne bağlı BPİES insidansı % 0.34 olarak bildirilmiştir (2). Hastanın ilk değerlendirilmesinde sepsis, akut gastroenterit, ağır dehidratasyon düşünülmüş olup ayırıcı tanıda BPİES'te mutlaka akla gelmelidir. Hastanın formüla ile ikinci karşılaşmada bulgularının yinelenmesi bunu desteklemektedir.

•BPİES Hangi Yaşlarda Görülür?

BPİES genellikle mama ile beslenen bebeklerde ya da sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin diyetine ek gıdaların eklendiği dönemde görülür. Klinik bulguların ortalama 2-7 ay arasında ortaya çıkması beklenir (3). İnek sütü veya soya bazlı mama ile beslenen bebeklerde semptomlar genellikle 6. aydan önce başlar, yenidoğan döneminden itibaren görülmesi çok nadirdir (4). Bir yaşından sonra BPİES'in başlaması beklenen bir durum değildir (5).

Sadece inek sütü bazlı formüla ile beslenen hastamızda yakınmaların başlangıç yaşının 6 aydan önce olması BPİES ile uyumludur.

•BPİES'in Klinik Fenotipleri Nelerdir?

Akut BPİES tablosu sorumlu besin aralıklı olarak alındığında veya belli bir süre besinden kaçındıktan sonra besinle tekrar karşılaştığında olur. Hastalar besinle karşılaşmadığı sürece semptomsuzdur (6). Akut BPİES'in temel klinik özelliği, sorumlu besinle karşılaşma sonrası tekrarlayan kusma ataklarıdır. Kusma tekrarlayıcı şekilde, genellikle 1-4 saat sonra ortaya çıkar. Çoğunlukla kusmaya solukluk ve letarji de eşlik eder. İshal her zaman olmamakla beraber eğer olursa genellikle sulu, nadiren kanlı veya mukuslu ve besin alımından 5-10 saat sonra gelişmektedir. Ciddi dehidratasyon ve hipovolemik şok görülebilir. Beraberinde hipotermi, methemoglobinemi ve metabolik asidoz da görülebilir (5,7,8). BPİES akut atağı sırasında hastaların büyük kısmının genel durumu hastaneye yatacak kadar bozuktur. Çoğu vakada ayırıcı taniya giren diğer hastalıklar ilk planda düşünülür ve bu açıdan araştırılır (2,3). Bulgular sorumlu besin uzaklaştırıldığında genellikle 24 saat içerisinde kendiliğinden geçer (1,2). BPİES'te IgE aracılı besin alerjilerinden farklı olarak anafilaksi, cilt veya solunum bulguları görülmez. Kronik BPİES ise inek sütü veya soya bazlı mama ile beslenen 4 aydan küçük süt çocuklarında tanımlanmıştır (4,7,9-12). Burada ise sorumlu besinle tekrarlayan, düzenli karşılaşmalar söz konusudur. Tipik olarak kronik veya aralıklı kusma, ishal, büyüme gelişme geriliği vardır. Bu bulgular bazen dehidratasyon ve şoka neden olabilir. Hastalarda hipoalbuminemi, hipoproteinemi görülebilir. Kronik BPİES'te tanı; sorumlu besin diyetten uzaklaştırıldıktan sonra semptomların günler-haftalar içinde düzelmesi ve besin yüklemesi testi için ya da kazara tekrar karşılaşma sonrası akut BPİES tablosunun oluşması ile konulur (2,3). Atipik BPİES olarak adlandırılan bazı hastalarda aynı ya da farklı besine karşı spesifik IgE antikorları bulunabilir. Tüm BPİES vakalarının yaklaşık %25'i bu şekildedir (13,14). Hastamızda görülen aralıklı kusma, kansız mukuslu dışkılama, kilo alımında yavaşlama kronik BPİES'i, acile geliş tablosu ise akut BPİES atağını düşündürmektedir.

•BPİES Tanısı için hangi laboratuvar ve radyolojik incelemeleri yapılmalıdır?

BPİES için tanısıl bir laboratuvar inceleme yoktur (Tablo 3). Laboratuvar ve radyolojik incelemeler çoğunlukla kusma, ishal ve büyüme gelişme geriliği gibi bulguların ayırıcı tanısı için yapılmaktadır. BPİES' te endoskopik inceleme ve biyopsi özgül olmadığından rutin olarak önerilmemektedir. Ağır semptomlar ve/veya büyüme-gelişme geriliği olduğunda diğer tanıları dışlamak için yapılabilir (3). BPİES olan vakaların çoğunda tanı sırasında deri delme testi ve/veya besin spesifik IgE testi negatiftir. Atipik BPİES vakalarında ise tanı sırasında ya da takipte spesifik IgE ve/veya deri delme testi pozitifliği saptanabilir. BPİES'te atopi yama testinin tanıda yeri yoktur (3).

•BPİES'li Hastada Diğer Alerjik Hastalıklar Eşlik Edebilir Mi?

BPİES'li vakalarda diğer alerjik hastalıklar görülebilir. BPİES'li hastalarda %25- 65 oranında atopik dermatit, %3-20 oranında astım ve %20 oranında alerjik rinit eşlik edebilir (7,13,14). BPİES'li hastaların aile öyküsünde %40-80' oranında atopi, %20 oranında besin alerjisi vardır (13).

Hastamızın ailesinde atopi öyküsü mevcuttur. Hastamızda BPİES'e atopik dermatit de eşlik etmektedir.

•Hangi Besinler BPİES'e Yol Açabilir?

Toplumun beslenme alışkanlıkları, besinin beslenmedeki yeri, başlanma zamanı, o topluma ait bazı genetik yatkınlıklar gibi faktörler besin alerjilerinden sorumlu besini etkileyebilmektedir. Her besinin BPİES'e neden olma potansiyeli mevcuttur ancak en sık süt,

soya, pirinç, yulaf ve balık ile tanımlanmıştır (1,3,6,15,16). Ülkemizde Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık sorumlu besinin inek sütü olduğu belirtilmiştir (17). BPİES %65-80 oranında tek bir besin genellikle inek sütü, %5-10 oranında üç ve üzeri besin ile ilişkilidir (3). Sadece anne sütü alan bebeklerde anne sütünden besin proteinlerinin geçişi çok nadirdir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde BPİES beklenmemekle birlikte literatürde az sayıda bu şekilde vaka bildirilmiştir (3, 4, 18-20). Katı gıdalara bağlı olarak da BPİES meydana gelebilir. Özellikle tahıllar yumurta, meyveler, sebzeler, tavuk eti, kırmızı etler, baklagiller, deniz ürünleri ve kuruyemişler ile BPİES bildirilmiştir (5,7,12). Katı gıdalara bağlı BPİES daha geç başlar genellikle diyete katı gıdaların eklendiği 4-7 ay arasında görülür (1,3).

•BPİES Tanısı İçin Nelere Dikkat Etmeli, Ayırıcı Tanısında Hangi Hastalıklar Düşünülmelidir?

Genellikle ilk akut BPİES atağı gastroenterit ya da sepsis olarak yanlış tanı almakta, BPİES tanısı konulmadan önce çoğu hastada enfeksiyon, metabolik hastalıklar gibi diğer tanıları araştırılmaktadır (3,6,7). Bu nedenle klinik ile uyumlu semptomlar olduğunda BPİES akla gelmelidir. Diğer tanıların dışlanması ve gözetim altında yapılan besin yükleme testi ile BPİES tanısı konulur. Besin ile ciddi reaksiyon öyküsü varlığında, tanı yüksek olasılıklı ve şüpheli besinin eliminasyonu sonrası bebeğin semptomları düzelmişse besin yükleme testi yapılmaz. Ancak öykü şüpheli ise, kronik BPİES tanısı düşünülüyorsa ya da tolerans gelişiminin değerlendirilmesi

Tablo 1: BPİES'te klinik ve laboratuvar özellikler (3)

BPİES Fenotipi	Klinik Özellikler	Laboratuvar Bulguları
Akut	<ul style="list-style-type: none"> Sorumlu besinle aralıklı karşılaşma 1-4 saat içinde başlayan kusma, solukluk ve letarji Genellikle 5-10 saat sonra ishal Sorumlu besinin diyetten çıkarılması ile semptomlar 24 saat içerisinde düzelir Büyüme gelişme normal Sorumlu besinin diyetten çıkarıldığı süreçte çocuk semptomsuzdur. 	<ul style="list-style-type: none"> Nötrofil hakimiyetinde lökositoz Eozinofillerde artış Trombositlerde artış Metabolik asidoz Methemoglobinemi BOS ve gastrik lavajda nötrofilik lökositoz Dışkıda lökosit Dışkıda kan veya gizli kanama
Kronik	<ul style="list-style-type: none"> Sorumlu besinle sürekli karşılaşma Aralıklı kusma, kronik ishal, kilo alımında azalma ve büyüme-gelişme geriliği Eliminasyon ile genellikle 3-10 günde klinik düzelme Sorumlu gıdanın diyetten eliminasyonu sonrası tekrar maruziyette akut semptomlar gelişir 	<ul style="list-style-type: none"> Nötrofilik lökositoz Eozinofili Trombositoz Metabolik asidoz Methemoglobinemi Hipoalbuminemi Hipoproteinemi Anemi Dışkıda kan veya gizli kanama

dirilmesi isteniyorsa damar yolunun açılarak besin yüklemeye testinin yapılması gereklidir. Besin yüklemeye testi ile akut BPIES semptomları gelişebileceğinden evde besin denemesi yapılması önerilmemektedir (11). Besin yüklemeye testi için farklı protokoller bulunmakla beraber genellikle 0.3 gr besin proteini/kg üç eşit dozda 30 dakika aralar ile verilmesi ve hastanın ortalama 4-6 saat izlenmesi önerilmektedir (3,21). Ağır reaksiyon öyküsü olan hastalarda teste daha düşük dozlar ile başlanabilir ve doz aralıkları daha uzun tutulabilir (11). Spesifik IgE testi pozitif olan atipik BPIES hastalarında IgE aracılı besin alerjilerinde olduğu gibi yüklemeye testini kademeli olarak yapılması ve daha uzun gözlem yapılması önerilmektedir (21,22). Pozitif besin yüklemeye testinde 1-4 saat sonra akut tipik BPIES semptomları gelişir. Test öncesi ve sonrası tam kan sayımı karşılaştırıldığında nötrofil sayısında >1500 hücre/ml artma görülebilir. BPIES ayırıcı tanısında; enfeksiyon hastalıkları, diğer besin alerjileri, intestinal tıkanıklık yapan nedenler, nörolojik ve metabolik hastalıklar gibi pek çok hastalık düşünülmelidir.

•BPIES Nasıl Tedavisi Edilir ve Hastanın İzlemi Nasıl Olmalıdır?

BPIES' te öncelikli tedavisi sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasıdır. BPIES' e neden olan besin ya da besinler diyetten tam olarak uzaklaştırılmalıdır. Hasta diyet sonrası beslenme durumu, büyüme gelişme, vitamin ve mineral eksiklikleri açısından yakından takip edilmelidir. Anne sütü alan bebeklerde oldukça nadir olsa da anne sütü alırken semptom varsa anneye de besin eliminasyonu önerilmeli ve anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir. İnek sütü ilişkili BPIES' te bebek formül mama ile besleniyorsa ve/veya anne sütü yetersizse yoğun hidrolize veya aminoasit bazlı formül mama önerilir (3, 23). İnek sütü ile ilişkili BPIES' te fırınlanmış süt ürünlerinin tolere edilmesi ile ilgili yeterli veri yoktur.

•Acil Serviste Akut BPIES Atağı Nasıl Tedavi Edilir?

Akut BPIES tedavisinde hastanın şok durumuna göre uygun sıvı tedavisi yapılmalıdır. Hafif reaksiyonlarda oral rehidratasyon sıvısı denenebilir. Orta ve ağır reaksiyonlarda, sıvı replasman tedavisi (10-20 ml/kg serum fizyolojik yüklemesi) ve gerek halinde bolus sıvı tekrarları yapılmalıdır ve ardından idame sıvı tedavisi planlanmalıdır. Ağır hasta görünümde olan (ağır dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon) vakalarda metilprednizolonun kullanımı ile ilgili kanıtlar yeterli olmasa da hücre aracılı inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Ad-

renalin akut BPIES semptomlarında etkili değildir (6). Ağır hastalarda oksijen desteği, kliniğine göre inotrop ve vazopressör ajanların uygulanması, methemoglobinemi varlığında metilen mavisi ve bikarbonat kullanımı gerekebilir. 6 aydan büyük çocuklarda intravenöz veya intramuskuler yolla ondansetron kullanılabilir. Tekrarlayan kusmada etkili olduğu gösterilmiştir (24,25).

•BPIES'li Hastada Diyete Yeni Gıdaları Nasıl Ekleyebiliriz?

İnek sütü ilişkili BPIES vakalarında ek gıdalara sebze ve ardından meyveler ile başlanması önerilir. Bu vakalarının 1/3'ünde katı gıdalar ile de BPIES geliştiği bildirilmiştir ve en sık pirinç ve diğer tahıllarla olmaktadır (3, 26). Özellikle klinik bulguları ağır olan hastaların aileleri yeni besinlerin diyete eklenmesi konusunda çekimser olabilirler. Bu durumda aileler besin çeşitliliğinin artırılması için cesaretlendirilmeli ve gerekirse gözetim altında deneme yapılmalıdır. Ek gıda eklemeleri önce düşük riskli besinlerden başlanarak, daha düşük miktarlar ile ve daha uzun gözlem süresi gözeterek yapılabilir (3,27).

•BPIES'te Klinik Seyir Nasıldır ve Tolerans Ne zaman gelişir?

Hastaların tolerans gelişimi açısından değerlendirilmesi için önerilen ideal zaman ülkeden ülkeye, ailelerin tercihi ve besinin o ailenin beslenmesindeki önemi göre değişmektedir. Genellikle bu süre için son reaksiyon ile besin yüklemeye testi arasında 12-18 ay geçmesi önerilir. Besinin çeşidine ve coğrafik bölgeye bağlı olarak tolerans gelişim yaşı farklılık gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada inek sütü ilişkili BPIES vakaların %75'i 1 yaşında, %89'u 2 yaşında %94'ü ise 3 yaşında inek sütüne tolerans geliştirmiştir (2). İnek sütü ile ilişkili atipik BPIES vakaları klasik BPIES vakalarına göre daha geç düzelmektedir (5). Katı gıdalarla ilişkili BPIES inek sütü ve soyaya göre daha geç düzelmektedir (6). Katı gıdalar için ortalama 42 ay, balık için ortalama 5.5 yılda tolerans gelişmektedir (1).

Olgunun İzlemi

Hastanın tetkiklerinde kan eozinofil yüzdesi %4,5, IgE düzeyi 34 IU/L, inek sütü spesifik IgE < 0.35 kU/L, kazein spesifik IgE <0.35 kU/L olarak saptandı. Hastada non IgE besin alerjisi, 'Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES)' düşünülerek mutlak inek sütü eliminasyonu ve aminoasit formülü ile beslenmesine devam edildi. Eşlik eden

atopik dermatit lezyonları için düzenli nemlendirici ve alevlenme sırasında düşük potensli topikal kortikosteroid kullanılması önerildi. Bir ay sonraki kontrolünde tartı alımı ayına uygun, kusması hiç olmamıştı ve günde 1-2 kez normal şekilde dışkılaması mevcuttu. Yanaklar, boyun ve gövde-deki döküntüleri oldukça gerilemişti. Altı aylık olduğunda damar yolu açılıp doktor gözetimi altında inek sütü bazlı formüle ile besin yükleme testi yapılarak tanı kesinleştirildi. Tolerans gelişimi açısından hastanın izlemine devam edilmesi planlandı.

Kaynaklar

1. Nowak-Węgrzyn A, E. Jarocka-Cyrta, and A. Castro Moshion. "Food Protein-induced enterocolitis syndrome." *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27: 1-18.
2. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:647-53.
3. Nowak-Węgrzyn, Anna, et al. "International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology." *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139: 1111-26.
4. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:685.
5. Caubet JM FL, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:382-9.
6. Leonard, Stephanie A., et al. "Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines." *World Allergy Organ J*. 2018;11: 4.
7. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-64.
8. Murray K CD. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr*: 1993;122:90-2.
9. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4
10. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:75.
11. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:149-56.
12. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1257.
13. Nowak Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:371.
14. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, et al. Can food protein-induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43:61.
15. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, Barni S, Longo G, Novembre E, Viola S, Monti G. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:731-6.
16. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:621-3.
17. Yılmaz, Ebru Arik, et al. "Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proceed*. 2017; 38:54-62.
18. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:679.
19. Sopo, Stefano Miceli, et al. "Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk." *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:207-209.
20. Kaya A, Toyran M, Civelek E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in two exclusively breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27:749.
21. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:S365-83.
22. Jarvinen K, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:317.
23. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid based formula. *J Pediatr* 1997; 131:744.
24. Holbrook T, Keet CA, FrischmeyerGuerrerio PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1219.
25. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164:137.
26. NowakWęgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111:829.
27. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009; 94:425.