

Voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom na ingestie van koemelk

Food protein-induced enterocolitis syndrome after cow's milk ingestion

Dr. O. Liem¹, dr. J.A.M. Emons²

SAMENVATTING

Voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom is een zeldzame, niet-IgE-gemedieerde voedselallergie die zich op jonge leeftijd presenteert met heftig braken. Dat gaat meestal gepaard met lethargie, bleekheid 1-4 uur na inname van het verdachte voedingsmiddel en vaak later nog met diarree. Het klinische beeld kan fulminant verlopen en reageert niet op de typische behandeling van een IgE-gemedieerde allergie (antihistaminica en adrenaline). Koemelk, soja en granen zijn de meest voorkomende triggers, maar ook voedingsmiddelen die niet typisch zijn als allergeen, zoals rijst of kip, kunnen de oorzaak zijn. De diagnose wordt meestal gesteld op basis van de anamnese en zo nodig met een provocatietest. Het beloop is gunstig: het grootste deel van de kinderen groeit over de klachten heen voordat de leeftijd van 5 jaar is bereikt.

Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:123-128)

SUMMARY

Food protein-induced enterocolitis syndrome is a rare, non-IgE-mediated food allergy that usually presents itself in infancy. It is typically characterised by persistent vomiting, frequently also by lethargy and pallor 1-4 hours after ingestion of the offending food, followed often by diarrhea. It can present itself as a medical emergency and does not react on therapy used for an IgE-mediated allergic reaction, such as adrenaline or antihistamines. Cow's milk, soy and grains are the most common food triggers. Diagnosis can often be made based on the clinical history sometimes followed by an oral food challenge as the gold standard in unclear cases. The prognosis is favorable, with the vast majority of the cases resolving before the children reach the age of 5 years.

CASUS

Een jongen van 15 maanden werd verwezen naar de polikliniek Kinderallergologie in verband met een ernstige koemelkeiwitallergie. Als zuigeling was er sprake van onrust, reflux en groeiachterstand ('failure to thrive'). Deze klachten verdwenen direct na het staken van borstvoeding

en het starten van zuigelingenvoeding op basis van vrije aminozuren. Dit gebeurde op de leeftijd van 6 weken.

Bij 7 maanden werd er in het verwijzend ziekenhuis een koemelkeiwit-provocatietest verricht die zonder acute problemen leek te verlopen. De patiënt was reeds ontslagen en al van de afdeling af toen hij 1 uur later diarree

¹kinderarts-allergoloog i.o., afdeling Kinderallergologie, Erasmus MC Sophia, Rotterdam, ²kinderarts-allergoloog, afdeling Kinderallergologie, Erasmus MC Sophia, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. O. Liem, kinderarts-allergoloog i.o., afdeling Kinderallergologie, Erasmus MC Sophia, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam, tel.: 010-4043700, email-adres: o.liem@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

Trefwoorden: allergie, FPIES, niet-IgE, persistent braken, voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom.

Keywords: allergy, food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES, non-IgE, persistent vomiting.

TABEL 1. Diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose FPIES.

Acute FPIES	
Major-criterium*	Minor-criteria
braken 1-4 uur na ingestie van het verdachte allergeen en afwezigheid van typische IgE-gemedieerde, allergische huidklachten of respiratoire klachten	een tweede (of meer frequente) episode van herhaaldelijk braken na het eten van het verdachte allergeen
	herhaaldelijk braken 1-4 uur na het eten van een ander voedingsmiddel
	extreme lethargie na een mogelijke reactie
	extreme bleekheid na een mogelijke reactie
	ziekenhuisbezoek noodzakelijk na een mogelijke reactie
	intraveneuze vochttoediening noodzakelijk na een mogelijke reactie
	diarree binnen 24 uur (meestal 5-10 uur na inname allergeen)
	hypotensie
	hypothermie
Chronische FPIES	
ernstige presentatie, als het verdachte allergeen op regelmatige basis ingenomen wordt (zoals flesvoeding): intermitterend maar progressief braken en diarree (soms met bloed), soms met dehydratie en metabole acidose	
mildere presentatie: kleinere hoeveelheden van het verdachte allergeen (zoals bijvoeding of allergenen in borstvoeding) leiden tot intermitterend braken en/of diarree met meestal slechte groei, maar zonder klachten van dehydratie en metabole acidose	

FPIES=voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome'),

*=om de diagnose FPIES te stellen, zijn er naast het major-criterium minstens 3 minor-criteria nodig.

kreeg en vervolgens aanhoudend moest braken. Daarnaast was er sprake van meerdere malen wegvallen, waarop 2 keer adrenaline i.m., 1 keer een NaCl-vulling en clemastine i.v. is gegeven. Ten tijde van deze reactie werden er geen symptomen van de huid, zoals urticaria of angio-oedeem, geobserveerd. Sindsdien volgde hij een volledig koemelkvrij-dieet en zijn er geen reacties meer geweest. Vanwege de hevigheid van de reactie werd de patiënt verwezen naar een tertiair medisch centrum.

Op de polikliniek Kinderallergologie werden huidpriktesten verricht die negatief waren voor koemelkeiwit.

Gezien dit fulminante verhaal werd aan een voedsel-eiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome': FPIES)-reactie gedacht en werd er besloten koemelk voorlopig te vermijden en een

koemelkprovocatietest volgens het FPIES-protocol uit te voeren op de leeftijd van 1,5 jaar. In dit protocol wordt in 3 gelijke stappen koemelk toegediend in een klinische setting. Dit werd gedaan met extra voorzorgsmaatregelen, zoals een infuus en de juiste medicatie bij de hand om een forse reactie op te vangen (zie onder). De provocatie verliep zonder problemen en koemelk kon vervolgens in zijn dieet geherintroduceerd worden.

INLEIDING

Voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom, oftewel FPIES, is een zeldzame niet-IgE-gemedieerde voedselallergie. Ondanks de potentiële ernstige klachten is het nog een relatief onbekend ziektebeeld. Prevalentiecijfers zijn daarom ook erg wisselend. Het enige prospectieve cohort-

onderzoek hiernaar laat een incidentie van FPIES voor koemelk zien van 3 per 1000 levendgeborenen.¹ De meest voorkomende triggers voor FPIES zijn koemelk, soja en granen, maar deze verschillen per land en meer zeldzame andere allergenen zijn ook beschreven. Verschillen in prevalentie van atopie, dieetgewoonten en mogelijke genetische factoren spelen waarschijnlijk een rol in deze geografische variatie. In Italië en Spanje komt bijvoorbeeld regelmatig FPIES voor vis voor, terwijl dat in de rest van de wereld nauwelijks voorkomt.²⁻³

PATHOLOGIE

De precieze pathologie van FPIES is nog onbekend. Darmbiopten van kinderen met een bewezen FPIES laten een beeld van inflammatie zien met betrokkenheid van antigeen-specifieke T-cellen, antilichamen en cytokines. De hypothese is dat dit leidt tot een verhoogde permeabiliteit met verschuivingen van vocht naar het darmlumen.⁴⁻⁵

KLINISCHE SYMPTOMEN

FPIES presenteert zich typisch op de zuigelingenleeftijd met herhaaldelijk heftig braken dat ongeveer 1-4 uur na voedselintake begint. Het braken gaat vaak gepaard met lethargie en bleekheid en wordt ook vaak gevolgd door diarree. De vertraagde reactie (>1 uur), de forse gastro-intestinale klachten en de afwezigheid van huid- en luchtwegafwijkingen maken een IgE-gemedieerde anafylactische reactie bij een voedselallergie minder waarschijnlijk en moeten de clinicus doen denken aan een FPIES.⁶ Ernstige gevallen kunnen leiden tot hypothermie, methemoglobinemie, acidemie en hypotensie. De kliniek is tevens afhankelijk van de leeftijd, nationaliteit, timing en duur van de symptomen en eventueel bijkomende IgE-gemedieerde voedselallergieën.

Omdat vast voedsel op latere leeftijd geïntroduceerd wordt, zijn de kinderen met FPIES voor koemelk of soja gemiddeld jonger dan de kinderen die op vast voedsel reageren. Bij kinderen met acute FPIES verdwijnen de symptomen meestal binnen 24 uur na inname van het allergeen. Tussen de aanvallen door zijn kinderen klachtenvrij en is er sprake van een goede groei. Naast deze acute vorm bestaat er een zeldzame, chronische vorm die voorkomt bij kinderen die jonger dan 4 maanden zijn en reageren op koemelk of sojamelk. Zij ontwikkelen na herhaaldelijke blootstelling aan het verdachte voedingsmiddel chronische klachten van braken, waterige diarree en 'failure to thrive' (zoals in de beschreven casus). Eliminatie van het voedingsmiddel laat de symptomen verdwijnen en bij her-expositie kunnen klachten van acute FPIES ontstaan in verschillende maten van hevigheid.

DIAGNOSE EN AANVULLEND ONDERZOEK

In de meeste gevallen is een zorgvuldige anamnese voldoende om de diagnose FPIES en het verdachte voedingsmiddel vast te kunnen stellen. Onlangs zijn de diagnostische criteria vernieuwd en gepubliceerd in een nieuwe internationale richtlijn over FPIES (zie *Tabel 1*).⁷ Indien de diagnose, ondanks een uitgebreide anamnese, onduidelijk blijft, is een open voedselprovocatie de gouden standaard. Echter, bij een overtuigende anamnese is het niet nodig een provocatie op korte termijn te verrichten. Deze kan dan in de toekomst gepland worden om te onderzoeken of de patiënt tolerant is geworden.

Ondanks dat het hier om een niet-IgE-gemedieerde allergie gaat, is aanvullend onderzoek in de vorm van allergietesten soms toch geïndiceerd. De richtlijn beschrijft dat 2-20% van de kinderen met FPIES uiteindelijk een positieve allergietest kan ontwikkelen voor het verdachte voedingsmiddel. Dit zijn de zogenoemde atypische FPIES-kinderen met een positief specifiek IgE waarvan bekend is dat het langer duurt voordat zij eroverheen groeien of het zijn de kinderen, met name bij FPIES voor koemelk, die tijdens het eliminatiedieet een IgE-gemedieerde koemelkeiwitallergie ontwikkelen. Daarnaast is het van belang te beseffen dat hoewel FPIES immunologisch verschillend is van IgE-gemedieerde allergieën, er wel een sterke associatie bestaat met atopie en dat er daarom een hogere kans bestaat op een additionele andere voedselallergie (2-12% van de patiënten).^{2,8-9}

Bij kinderen met chronische FPIES wordt ook vaker anemie, hypoalbuminemie, leukocytose met linksverschuiving en eosinofilie gerapporteerd.¹⁰ In een studie van Mehr et al. werd in 65% van alle acute-FPIES-patiënten trombocytose gezien.⁹

PROVOCATIE

Indien de diagnose niet duidelijk is of wanneer men wil onderzoeken of een kind over zijn FPIES is heen gegroeid, is een voedselprovocatie het aangewezen onderzoek. Geadviseerd wordt om dit klinisch te verrichten met voldoende ondersteuning, omdat in eerdere studies tot in 50% van de provocaties intraveneuze vochttoediening noodzakelijk was.¹¹ Om deze reden wordt ook geadviseerd om een intraveneuze toegang te hebben bij de start van de provocatietest. Er wordt gebruikgemaakt van een ander protocol dan bij de reguliere provocatietesten van voedselallergieën. De reden hiervoor is dat er geen directe reacties verwacht worden en de reacties meestal pas na inname van grotere hoeveelheden dan bij een IgE-gemedieerde voedselallergie gezien worden.

Het provocatieprotocol in de laatste internationale richtlijn over FPIES heeft een schema waarbij er geprovoceerd wordt met 3 gelijke doses van 0,3 g voedingseiwit/kg lichaamsgewicht (max. 3 g) van het verdachte voedingsmiddel met stappen van 30 minuten ertussen. Voor koemelk wordt in Nederland vaak koffiemelk in een hypoallergene voeding gebruikt (bijvoorbeeld van Neocate of Allergy Care), omdat koffiemelk meer koemelkeiwitten bevat per milliliter melk. Dit komt overeen met 3 keer 30 ml koffiemelk, aangevuld tot 3 keer 100 ml met een hypoallergene flesvoeding voor een kind van ongeveer 1 jaar en 10 kg of meer. Na de laatste stap is er een observatieperiode van minimaal 4-6 uur. Bij kinderen die een hele ernstige reactie hebben gehad, kan overwogen worden om de tussenpozen langer te maken en de doseringen te verkleinen. Bij kinderen die specifiek IgE voor het verdachte voedingsmiddel hebben, wordt geadviseerd eerst een provocatietest te verrichten, zoals bij een verdenking op een IgE-gemedieerde voedselallergie. Geadviseerd wordt om, indien men met kleine doseringen heeft geprovoceerd, nogmaals een leeftijdsadequate portie te geven met aansluitend minimaal 4 uur observatie.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De differentiaaldiagnose van acuut braken is zeer breed. Hierdoor, samen met de nog relatieve onbekendheid en zeldzaamheid, gaat er soms enige tijd overheen voordat de diagnose FPIES wordt gesteld. In de differentiaaldiagnose staan onder andere infectieuze oorzaken van braken, metabole oorzaken, gastro-intestinale of neurologische oorzaken (zie Tabel 2).

BEHANDELING

Omdat 15% van de kinderen met een acute FPIES-reactie een hypovolemische shock kan ontwikkelen tijdens een reactie, is het belangrijk om dit te beschouwen als een ernstige, acute medische situatie. Adrenaline heeft geen plaats in de behandeling. De behandeling bestaat uit het stabiliseren van de hemodynamische situatie waarbij soms meerdere vullingen nodig zijn of, in een zeer ernstige situatie, uit nog meer ondersteuning. Ondansetron kan aanvullend gegeven worden bij persisterend braken, hoewel hier nog weinig studies naar gedaan zijn. Een enkele dosis met methylprednisolon (1mg/kg, max. 60-80 mg) kan ook overwogen worden met de achterliggende gedachte dat celgemedieerde inflammatie verminderd wordt. Bij milde tot matige reacties kan orale rehydratie voldoende zijn.⁷ Langetermijnbehandeling bestaat uit het elimineren van het voedingsmiddel of voedingsmiddelen, het maken van een behandelplan bij accidentele ingesties en de patiënt

TABEL 2. Differentiaaldiagnose FPIES.

Ziektebeeld
Infectieuze gastro-enteritis
Sepsis
Anafylaxie
Necrotiserende enterocolitis
Voedselaversie
Metabole ziekten
Lactose-intolerantie
Neurologische aandoeningen (cyclisch braken)
Gastro-oesofageale reflux
Ziekte van Hirschsprung
Eosinofiele gastro-enteropathie
Coeliakie
Auto-immuunenteropathie
Mechanische obstructie (malrotatie, volvulus, pylorus hypertrofie)

FPIES=voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome').

blijven volgen totdat hij over de klachten heen is gegroeid. Begeleiding van ouders met het dieet en het helpen bij de introductie van nieuwe producten kan het beste gedaan worden door een diëtist die gespecialiseerd is in allergieën. In de huidige internationale richtlijn wordt aangeraden om bij een FPIES voor koemelk of soja alle vormen van dit voedingsmiddel (zoals bij verwerking in producten) te vermijden, tenzij deze al probleemloos worden gebruikt. Echter, omdat lang vermijden van voedingsmiddelen ook meer kans geeft op het ontwikkelen van een IgE-gemedieerde voedselallergie, is het introduceren van kleine hoeveelheden, zoals producten met kleine hoeveelheden hoogverhitte melk en ei of soja, wel iets om over na te denken. Studies die deze gedachte ondersteunen ontbreken echter en vooralsnog geven de richtlijnen aan het allergeen volledig te vermijden. Sporen en producten die mogelijk sporen bevatten hoeven niet vermeden te worden.

Herintroductie van voedingsmiddelen waarop een kind heeft gereageerd, dient pas te gebeuren na een klinische voedselprovocatie en geschiedt vaak zonder problemen, aangezien het kind tijdens de geslaagde provocatie al een

TABEL 3. Vaak voorkomende voedselallergieën bij kinderen met FPIES.

FPIES voor:	Kruisreacties met:	Geobserveerde incidentie:
Koemelk	soja elke soort bijvoeding	<30-40% <16%
Soja	koemelk elke soort bijvoeding	<30-40% <16%
Vast voedsel/bijvoeding	elke andere soort bijvoeding koemelk of soja	<44% <25%
Peulvruchten	soja	<80%
Granen: rijst, havervlokken, etc.	andere granen	ongeveer 50%
Gevogelte	ander gevogelte	<40%

FPIES=voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome').

grote hoeveelheid van het allergeen zonder problemen heeft genuttigd (meer dan tijdens een 'normale' provocatie). Hoewel de meeste kinderen slechts reageren op 1 voedingsmiddel reageert 5-10% van de kinderen met een FPIES op meerdere soorten voedingsmiddelen. Dit maakt het introduceren van bijvoeding niet zonder risico en daarom moet het advies zijn die voorzichtig in kleine stappen te introduceren. Zo hebben de kinderen met een FPIES voor koemelk of sojamelk ook een verhoogd risico om op vast voedsel te reageren, zoals op rijst en granen. En kinderen met een FPIES op vast voedsel hebben een groter risico om ook op een ander voedingsmiddel te reageren (zie Tabel 3). Bij kinderen met ernstige reacties is het daarom verstandig om een nieuw soort bijvoeding, zoals tarwe en rijst, in een dagopname klinisch te introduceren om te bewerkstelligen dat de bijvoeding verder thuis opgebouwd kan worden tot een volwaardig dieet. Een diëtist kan hier een grote rol bij spelen.

BELOOP

FPIES heeft een gunstig beloop. De meeste kinderen groeien binnen de eerste 5 levensjaren over hun klachten heen en de gemiddelde leeftijd waarop dat gebeurt, hangt af van het voedingsmiddel waarop ze gereageerd hebben en uit welk land ze komen. Tolerantie voor koemelk en soja ontstaat meestal op een jongere leeftijd (12 maanden) dan tolerantie voor vast voedsel, zoals granen (35 maanden).⁷ Om te onderzoeken of er tolerantie is ontstaan, zal er eens in de zoveel tijd een provocatie moeten worden verricht. Voor het tijdstip zijn er echter geen harde richtlijnen. Een goed advies lijkt om 12-18 maanden na de eerste reactie een provocatie te plannen en deze jaarlijks te herhalen tot tolerantie is bereikt.

CONCLUSIE

Dit artikel beschrijft een zeldzame niet-IgE-gemedieerde voedselallergie (FPIES) die zich kan presenteren als een acute, ernstige medische situatie. Braken en vaak ook diarree, enkele uren (1-4 uren) na inname van het allergeen, met mogelijke ondervulling als gevolg, is het typerende klinische beeld. Het meest voorkomende allergeen is koemelk, maar ook soja en vast voedsel kunnen een FPIES-reactie veroorzaken. De prognose is gunstig, omdat kinderen binnen de eerste 5 levensjaren over hun klachten heen groeien. Diagnostiek door middel van een provocatietest dient te gebeuren in een gespecialiseerde setting.

REFERENTIES

1. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. 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.
2. Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:731-6.
3. Vila L AA. Oral immunotherapy for Management of Peanut allergy in Spanish children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016 ;26:185-211. Beschikbaar via: http://www.jiaci.org/revistas/vol26issue3_6_10.pdf. Geraadpleegd 27 september 2017.
4. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, et al. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1195-201.
5. Powell GK, McDonald PJ, Van Sickle GJ, et al. Absorption of food protein antigen in infants with food protein-induced enterocolitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:781-8.
6. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J*

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Voedseleiwit-geïnduceerd enterocolitis-syndroom ('food protein-induced enterocolitis syndrome': FPIES) is een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie die zich presenteert met heftig braken, lethargie en bleekheid 1-4 uur na inname van voeding. Andere allergische symptomen zoals huid- en luchtwegklachten zijn afwezig.
- 2** Chronische klachten van braken, diarree en groeiachterstand ('failure to thrive') kunnen het gevolg zijn van een chronisch FPIES bij hele jonge kinderen.
- 3** De diagnose FPIES wordt gesteld op basis van de anamnese, eventueel gevolgd door een provocatietest volgens een speciaal protocol in een goed gecontroleerde klinische setting.
- 4** Bij een verdenking op een FPIES moet de patiënt na de provocatie lang geobserveerd worden (4-6 uur) en bestaat de behandeling uit het ondersteunen van de hemodynamische situatie en heeft adrenaline geen effect.
- 5** Het klinische beloop van FPIES is gunstig, omdat de meeste kinderen voor de leeftijd van 5 jaar over hun klachten heen zijn gegroeid.
- 6** Bij de introductie na een geslaagde provocatie en de introductie van bijvoeding bij FPIES-patiënten kan een in allergie gespecialiseerde diëtist ouders begeleiden en bewerkstelligen dat er een volwaardig dieet is.

Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:317-22.

7. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, 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;139:1111-1126.e4.

8. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:2-5.

9. Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:2-4.

10. Hwang JB, Sung HL, Yu NK, et al. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22:993-7.

11. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.

ONTVANGEN 21 MAART, GEACCEPTEERD 16 MEI 2018