



Gastrointestinalne manifestacije alergije na hranu

Gastrointestinal manifestation of food allergy

Ranka Despot¹ , Vanda Žitko¹, Antonia Jeličić Kadić¹

¹ Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Ključne riječi

ALERGIJE NA HRANU,
GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE,
IMUNOLOŠKA REAKCIJA,
IgE POSREDOVANO,
NE-IgE POSREDOVANO

Keywords

FOOD ALLERGY,
GASTROINTESTINAL MANIFESTATION,
IMMUNE REACTION,
IgE-MEDIATED,
NON IgE-MEDIATED

SAŽETAK. *Uvod:* Nepoželjne ili štetne reakcije na hranu skupina su različitih pojava koje se manifestiraju nakon konzumacije neke hrane. Dijele se u dvije osnovne skupine; one čiji je patofiziološki mehanizam imunološka reakcija (alergije) i one bez imunološke osnovne (intolerancije). *Cilj* ovog rada je prikazati najčešće gastrointestinalne manifestacije na hranu. *Metode:* napravljen je pregled objavljene literature. *Rezultati:* Pojam "alergija na hranu" koristi se za označavanje imunološki posredovane nuspojave na antigene hrane. To uključuje alergiju na hranu posredovanu IgE (alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima klase IgE), miješanu IgE i alergijske reakcije koje nisu posredovane imunoglobulinima E. Alergijske reakcije na hranu posredovane imunoglobulinima klase IgE (tip I alergijske reakcije) obično počinju u roku od nekoliko minuta do dva sata od trenutka uzimanja. Dvije različite gastrointestinalne manifestacije ovog tipa reakcije; sindrom oralne alergije i anafilaksija. Alergije na hranu koje nisu posredovane IgE-om se manifestiraju kao subakutni i/ili kronični simptomi koji su tipično izolirani u gastrointestinalnom traktu i/ili koži. Gastrointestinalni alergijski poremećaji na hranu koji nisu posredovani imunoglobulinom E uključuju sindrom enterokolitisa izazvanog bjelancevinama hranom, enteropatiju izazvanu bjelancevinama iz hrane i alergijski proktokolitis izazvan bjelancevinama iz hrane. U literaturi se ponekad u ovu skupinu ubraja i celijakija/dermatitis herpetiformis i nedostatak željeza kao posljedica alergije na bjelancevine kravljeg mlijeka. *Zaključak:* Ovaj rad se usmjerio na prikaz gastrointestinalni manifestacija alergija čija je incidencija u porastu i predstavljaju značajan javnozdravstveni problem.

SUMMARY. *Introduction:* Adverse food reactions are a group of different phenomena that manifest after consuming food. They are divided into two basic groups: those whose pathophysiological mechanism is an immune reaction (allergies) and those without an immune reaction (intolerance). *Aim:* The primary goal of this paper is to discuss gastrointestinal manifestations on food. *Methods:* A review of the published literature was conducted. *Results:* The term "food allergy" is used to denote an immune-mediated side effect of protein. These include IgE-mediated food allergies, mixed IgE and non-immunoglobulin E-mediated allergic reactions (non-IgE). IgE-mediated food allergies begin within minutes to two hours of ingestion. There are two different gastrointestinal manifestations of this type of reaction: oral allergy syndrome and anaphylaxis. Non-IgE-mediated food allergies manifest as subacute and/or chronic symptoms that are typically isolated to the gastrointestinal tract and/or skin. Gastrointestinal allergy disorders that are non-IgE-mediated include food protein-induced enterocolitis syndrome, food protein-induced enteropathy, and food protein-induced allergic proctocolitis. In the literature, celiac disease, dermatitis herpetiformis, and iron deficiency because of allergy to cow's milk proteins are sometimes included in this group. *Conclusion:* This paper focused on the presentation of gastrointestinal manifestations of allergies whose incidence is increasing and which represent a significant public health problem.

Nepoželjne ili štetne reakcije na hranu skupina su različitih pojava koje se manifestiraju nakon konzumacije neke hrane. One se razlikuju se po kliničkoj prezentaciji, ozbiljnosti i etiologiji. Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine; one čiji je patofiziološki mehanizam imunološka reakcija (alergije) i one bez imunološke osnovne (intolerancije)¹.

Ne imunološke reakcije na hranu daleko su češće od alergija na hranu. Primjeri uključuju nepodnošljivost laktoze te poremećaje koji su posljedica anatomskih abnormalnosti, enzimskih nedostataka, metaboličkih bolesti, toksina, gastrointestinalnih infekcija i drugih procesa².

Alergija na hranu je reakcija pojedinca koji je osjetljiv na specifični antigen hrane a inače je bezopasna za

zdravu populaciju. Ono što razlikuje alergiju na hranu od ostalih nepoželjnih reakcija na hranu je temeljni patofiziološki mehanizam nastanka, budući da je ovo reakcija koja proizlazi iz specifičnog imunološkog odgovora koji se javlja nakon izlaganja određenoj hrani³. Pojam "alergija na hranu" koristi se za označavanje imunološki posredovane reakcije na bjelancevine iz hrane. To uključuje alergiju na hranu posredovanu IgE (alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima

Adresa za dopisivanje:

Ranka Despot, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-3063-5181>
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split,
e-pošta: ranka.despot11@gmail.com

klase IgE), miješanu IgE i ne IgE-posredovanu alergiju na hranu (stanično posredovanu)⁴.

Alergija na hranu vrlo je česta u svijetu i veliki je javnozdravstveni problem. Iako nedostaju precizni epidemiološki podaci, jasno je da se učestalost alergije na hranu značajno povećala u posljednja dva desetljeća u zapadnim zemljama, gdje su zabilježene stope do 10% među djecom predškolske dobi⁵. Procjenjuje se da više od 220 milijuna ljudi diljem svijeta ima alergiju na određenu hranu⁶. Alergijske reakcije na hranu uključuju širok spektar kliničkih manifestacija, od blagih oblika do ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih oblika sa zahvaćanjem više organskih sustava. Gotovo polovica bolesnika s alergijskim reakcijama posredovanim imunoglobulinima klase IgE doživjela je barem jednu ozbiljnu anafilaktičku reakciju, osobito u djetinjstvu i adolescenciji⁷.

Iako svaka vrsta hrane može predstavljati potencijalni alergen, u industrijski razvijenim zemljama namirnice koje su najčešće odgovorne za alergije kod djece su kravlje mlijeko, jaja, pšenica, riba i školjke, kikiriki, orasi i soja⁸. Međutim, valja napomenuti kako, u odnosu na prehrambene navike, različita hrana može biti odgovorna za alergijsku senzibilizaciju u različitim zemljama.

Alergijske reakcije posredovane imunoglobulinima klase IgE

Alergijske reakcije na hranu posredovane imunoglobulinima klase IgE (tip I alergijske reakcije) obično počinju u roku od nekoliko minuta do dva sata od trenutka uzimanja. U literaturi se opisuje iznimka od ovog vremenskog obrasca kod alergijskih reakcija na meso koje se javljaju uglavnom kod odraslih, a ove reakcije nerijetko počinju i četiri do šest sati nakon konzumiranja hrane. Većina bolesnika reagira na jednu ili dvije specifične namirnice odnosno skupine namirnica, iako sve više bolesnika reagira na veći broj namirnica. Znakovi i simptomi kojima se ove vrste alergijskih reakcija mogu očitovati uključuju manifestacije na koži, respiratornom, gastrointestinalnom te kardiovaskularnom sustavu⁹. Predisponirajući čimbenici za razvoj ovog oblika alergije su razvojna nezrelost crijevne barijere i imunološkog sustava u dojenčadi i male djece, kao i gastroenterokolitis i imunodeficijencija¹⁰. Tijekom IgE posredovane alergijske reakcija dolazi do aktivacije neprikladnog TH2 imunološkog odgovora. Epitelne stanice crijeva i crijevne dendritične stanice obrađuju antigen i prezentiraju T stanicama na kompleksu MHC klase II. TH2 stanice proizvode IL-4, IL-5 i IL-13 koji zatim stimuliraju B stanice da proizvode specifični IgE za određenu bjelančevinu iz hrane. On se dalje veže na mastocite te uzrokuje senzibilizacija. Naknadno izlaganje može potaknuti kliničke simptome jer bjelančevine iz hrane posredno pove-

zuju specifični IgE na mastocite, oslobađajući tako specifične medijatore⁴. Na alergiju na hranu potrebno je posumnjati u pojedinca sa anafilaksijom ili pojavom bilo kakvih simptoma koji se pojavljuju nakon konzumacije hrane, poglavito u male djece i kod osoba kod kojih se ponavljaju reakcije na određenu hranu. Dijagnoza se temelji na anamnezi (osobnoj i obiteljskoj), kliničkom pregledu i laboratorijskom obradom (ukupni IgE i specifični IgE na pojedini alergen) te testiranja (kožni ubodni test), koje međutim nije 100% specifično ni osjetljivo. Zlatni standard je provođenje tzv. ekspozicijskog pokusa⁹. Prognoza alergija na hranu je povoljna i 80% djece u dobi do treće godine više nema kliničke simptome alergije na hranu.

Dvije različite gastrointestinalne manifestacije ovog tipa reakcije; sindrom oralne alergije i anafilaksija.

Oralni alergijski sindrom ili sindrom alergije na pelud i hranu smatra se oblikom kontaktne alergije koja je česta u bolesnika s alergijskim rinitisom na pelud. Najčešće se manifestira nakon konzumacije sirovog voća, povrća i lješnjaka¹¹. Najvjerojatnije uzrokovano prisutnošću epitopa unutar ovih namirnica koje su unakrsno reaktivne s alergenima iz peludi. Posljedica je aktivacije lokalnih mastocita. Simptomi su ograničeni gotovo isključivo na orofarinks i uključuju trenutnu pojavu svrbeža, iritacije i blagi otok usana, jezika, nepca i grla¹². Kuhano voće i povrće obično ne izaziva simptome. Simptomi obično nestaju u roku od nekoliko minuta nakon prestanka uzimanja. Iako se smatra blagom gastrointestinalnom manifestacijom može doći do progresije i razvoja sistemskih simptoma, a zabilježena je i anafilaksija. Simptomi su često uočljiviji tijekom sezone peludi¹².

Anafilaksija je akutna, potencijalno po život opasna sistemski reakcija preosjetljivosti. Iako se ona ne manifestira isključivo na gastrointestinalnom sustavu važno je i ovdje je spomenuti. Klasično, anafilaksija je reakcija posredovana imunoglobulinom E; međutim, imunološke reakcije povezane s IgG ili imunološkim sustavom komplementa koje dovode do degranulacije mastocita, također mogu uzrokovati anafilaksiju. Alergeni iz hrane najčešći su uzrok anafilaksije, a slijede je lijekovi. Najčešća hrana koja uzrokuje anafilaksiju su kravlje mlijeko u dojenčadi, kikiriki u djece te orašasti plodovi i školjke kod mladih odraslih osoba. Po definiciji, anafilaksija je sistemski reakcija koja uključuje simptome najmanje dva organska sustava ili pojavu hipotenzije bez drugih kliničkih znakova nakon izlaganja specifičnom alergenu koji je od prije poznat pojedincu. Bolesnici s anafilaksijom obično imaju simptome koji zahvaćaju kožu ili sluznicu, nakon čega slijede respiratorni i gastrointestinalni simptomi. Lijek izbora je adrenalin¹³.

Ostale gastrointestinalne manifestacije ovog tipa alergijskih reakcija su mučnina, bol i grčevi u trbuhu te

povraćanje i/ili proljev. Obično se javljaju vrlo brzo nakon izlaganja alergenu i ne kasnije od dva do četiri sata. Vrlo su rijetko jedina manifestacija alergijske reakcije na hranu, češće se gastrointestinalni simptomi javljaju zajedno sa zahvaćenošću drugih ciljnih organa (koža, oči, dišni i kardiovaskularni sustav) u sklopu anafilaktičke reakcije⁹.

Alergijske reakcije koje nisu posredovane imunoglobulinima E

Alergije na hranu koje nisu posredovane IgE-om se manifestiraju kao subakutni i/ili kronični simptomi koji su tipično izolirani u gastrointestinalnom traktu i/ili koži. Gastrointestinalni manifestacije koje nisu posredovane imunoglobulinom E uključuju sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES), enteropatiju izazvanu bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced enteropathy*, FPE) i alergijski proktokolitis izazvan bjelančevinama iz hrane (engl. *food protein-induced allergic proctocolitis*, FPIAP). U literaturi se ponekad u ovu skupinu ubraja i celijakija/dermatitis herpetiformis i nedostatak željeza kao posljedica alergije na bjelančevine kravljeg mlijeka¹⁴.

Dijagnoza alergijske reakcije koja nije posredovana imunoglobulinima E postavlja se klinički (osim enteropatije uzrokovane bjelančevinama hrane kod koje je obično potrebna i histološka potvrda) i oslanja se na niz tipičnih simptoma koji se poboljšavaju nakon uklanjanja određene hrane. Kad je moguće, potrebno je pokušati ponovno uvesti hranu, uz promatranje eventualne ponovne pojave simptoma kako bi se postavila konačna dijagnoza (tzv. ekspozicijski pokus). Prognoza je općenito povoljna, a većina slučajeva spontano prođe prije školske dobi^{15,16}.

Sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hranom može se manifestirati akutnim i kroničnim razvojem simptoma. Akutnu manifestaciju obilježava obilno i ponavljajuće povraćanje (>95% pacijenata) koje se javlja jedan do četiri sata nakon uzimanja hrane. Proljev može uslijediti pet do deset sati kasnije, iako je to rjeđa manifestacija (25–50%). Dojenčad često izgleda septično, letargično (65–100%), blijedo (30–90%) uz hipotenziju i hipotermiju (5%). Simptomi mogu biti jako izraženi i dovesti do hemodinamske nestabilnosti (15%)¹⁷. Simptomi obično prestaju unutar 24 sata od prestanka izlaganja alergenu. Kroničnu manifestaciju ove reakcije obilježavaju kronični vodeni proljevi (povremeno s krvlju ili sluzi), povremeno povraćanje, nadutost i/ili slabije napredovanje na tjelesnoj masi. Vrlo rijetko simptomi se mogu progresivno pogoršavati i dovesti do dehidracije (15–45%) i metaboličkih poremećaja (5%)¹⁷. Kronična se manifestacija reakcije obično događa na proteine kravljeg mlijeka ili soje dok se akutno najčešće manifestira re-

akcija na rižu. Sindrom enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hranom rijetko se javlja kod isključivo dojene djece¹⁸. Dob početka razvoja simptoma varira od četvrtog mjeseca vezano za kravlje mlijeko i soju pa do kasnije dobi ovisno o uvođenju komplementarne prehrane. Opisuje se i podskupina dojenčadi koja ima tipične simptome enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hrane ali se tijekom dijagnostičke obrade utvrdi pozitivan kožni test i/ili serumski IgE specifičan na pojedinu hranu. Ova manifestacija naziva se atipična. Najčešće bude posljedica reakcije na bjelančevine kravljeg mlijeka, a iako većina bolesnika zadržava fenotipske karakteristike enterokolitisa izazvanog bjelančevinama hrane, pojedinci mogu s vremenom razviti i tipičnu IgE posredovanu alergijsku reakciju na hranu¹⁹.

Enteropatija izazvana bjelančevinama hrane neuobičajen je sindrom oštećenja tankog crijeva s posljedničnom malapsorpcijom sličnom onoj koja se javlja kod celijakije. Karakterizira ga patohistološki nalaz abnormalne sluznice tankog crijeva tijekom izlaganja alergenu, najčešće bjelančevinama kravljeg mlijeka. Klinički se manifestira dugotrajnim proljevom tijekom prvih devet mjeseci (najčešće prva dva mjeseca) a tipično se javlja nakon uvođenja mliječnog pripravka, iako i ostali alergeni iz hrane mogu biti uzročnici. Nerijetko se javlja i povraćanje, usporen rast i razvoj i nadutost. Najčešće nema primjesa krvi u stolici¹⁴.

Alergijski proktokolitis izazvan bjelančevinama hrane najčešće se dijagnosticira kod dojenčadi koja su dobrog općeg stanja i urednog kliničkog statusa, ali imaju vidljivu krv u stolici (nerijetko uz primjese sluzi). Ponekad ova dojenčad ima grčeve, odbijaju jelo ili su razdražljivi, a vrlo rijetko povraćaju, imaju proljev ili zaostaju u rastu i razvoju. Ovi simptomi se tipično povlače izbjegavanjem alergena ali se ponavljaju nakon ponovnog oralnog opterećenja određenim alergenom. Za razliku od prethodno opisanih kliničkih manifestacija alergijski proktokolitis se javlja u isključivo dojene dojenčadi unutar prvih tjedana života zbog neizravne izloženosti alergenima putem majčinog mlijeka²⁰.

Mješovite alergijske reakcije, IgE posredovane i ne IgE posredovane

Gastrointestinalne manifestacije mješovitih alergijskih reakcija su eozinofilni ezofagitis i ostale eozinofilne gastrointestinalne bolesti.

Eozinofilni ezofagitis je kronični poremećaj karakteriziran simptomima disfunkcije jednjaka i upale jednjaka s intraepitelnim eozinofilima, a predstavlja važan uzrok morbiditeta gornjeg dijela probavnog sustava trakta s incidencijom od 34,4/100 000 u svijetu. Kod djece se može klinički manifestirati mučninom i povraćanjem, regurgitacijom, žgaravicom, bolovima u

trihu, bolovima u prsnom košu, anoreksijom te zaostatkom u rastu i razvoju. Nerijetko ova djeca imaju astmu ili alergijskih rinitis, a mogu i razviti anafilaktičku reakciju na hranu. Tijekom endoskopije moguće je uočiti razne promjene jednjaka, ovisno o dobi bolesnika. Kod djece se najčešće vide upalni infiltrati, linearne brazde, edem ili smanjena vaskularizacija. Za postavljanje dijagnoze nužna su tri dijagnostička kriterija: simptomi disfunkcije jednjaka, postojanje barem 15 eozinofila na vidnom polju tijekom histološke analize i isključenje drugih mogućih uzroka eozinofilnog ezofagitisa (ahalazija, infekcija, bolesti vezivnog tkiva, Crohnova bolest, preosjetljivost na lijekove). Liječenje se sastoji od inhibitora protonske pumpe, lokalnih steroida, eliminacije potencijalnih alergena iz hrane i prilagođena prehrana dok se dilatacija jednjaka primjenjuje samo kod pacijenata sa simptomatskim suženjem jednjaka²¹.

Eozinofilni gastritis/gastroenteritis rijetki su eozinofilni infiltrativni poremećaji u djece i odraslih koje ubrajamo u eozinofilne poremećaje probavnog sustava. U potonju skupinu se osim eozinofilnog ezofagitisa uključuje još i eozinofilni kolitis. Učestalost ovih bolesti nije velika i kreće se od 5,1 do 5,3/100 000, otpada sa dobi, a najviša je u djece dobi od pet godina. Više od dvije trećine bolesnika su bijelci²². Trenutno ne postoje zlatni standardi dijagnostičkih kriterija za eozinofilni gastritis/gastroenteritis. Predložen je dijagnostički pristup Talley i suradnika koji obuhvaća tri kriterija: endoskopske biopsije koje pokazuju histološku prisutnost eozinofilne infiltracije unutar probavnog sustava, opsežno isključenje drugih uzroka periferne i/ili tkivne eozinofilije i prisutnost simptoma probavnog sustava (bolovi u truhu, bolovi u prsima, krvarenje iz probavnog sustava, nadutost, usporen rast i razvoj, volvulus, gubitak tjelesne mase, opstrukcije probavnog sustava i dr.)²³. Iako ne postoje jasne granične vrijednosti eozinofila za postavljanje dijagnoze trenutni podaci ukazuju na raspon srednjeg broja eozinofila (po vidnom polju) u želucu: 86,7, duodenumu: 61,1, jejunumu: 76,7, ileumu: 73,6, a za eozinofilni kolitis 75,6 eozinofila u desnom debelom crijevu, 64,1 u lijevom debelom crijevu, te 38,9 po vidnom polju u rektosigmoidnom kolonu^{24–26}. Iako etiologija još uvijek nije u potpunosti jasna, hipotetski mehanizmi iznjedrili su različite mogućnosti liječenja ovih heterogenih poremećaja. Standardno liječenje i dalje je usmjereno na kortikosteroide²⁷.

Zaključak

Reakcije na hranu mogu imati različite gastrointestinalne manifestacije koje uzrokuju značajno oštećenje tkiva i morbiditet pacijenata. Neophodno je koristiti odgovarajući dijagnostički pristup, uključujući anamnezu, klinički pregled, laboratorijske nalaze,

alergološko testiranje te endoskopiju s biopsijom i patohistološkom analizom, pravilno tumačiti rezultate testa i sukladno rezultatima izabrati najbolju terapijsku opciju. Učestalost alergija na hranu je u porastu te predstavlja nov i značajan javnozdravstveni problem.

LITERATURA

- 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.
- Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez-Candela C. A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance. *Nutr Hosp.* 2018;35.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133: 291–307.
- Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity.* 2017 47:32–50.
- Comberiati P, Costagliola G, D'Elios S, Peroni D. Prevention of food allergy: The significance of early introduction. *Medicina.* 2019;55:323.
- Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38:13–25.
- Muraro A, Agache I, Clark A, Sheikh A, Roberts G, Akdis CA, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Managing patients with food allergy in the community. *Allergy.* 2014;69:1046–57.
- 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.
- Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:244–260.
- Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:3–12.
- Ta V, Scott DR, Chin WK, Wineinger NE, Kelso JM, White AA. Differential skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:379–85.
- Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. *Am J of Rhinol and Allergy.* 2018;32:27–30.
- Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:995–1005.
- Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:56.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, 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.
- Blackman AC, Anvari S, Davis CM, Anagnostou A. Emerging triggers of food protein-induced enterocolitis syndrome: Lessons from a pediatric cohort of 74 children in the United States. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2019; 122:407–411.
- Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food

- protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;134:382–9.
18. *Kaya A, Toyran M, Civelek E, Mısırlıoğlu ED, Kırsaçlıoğlu CT, Kocabaş CN.* Food protein-induced enterocolitis syndrome in two exclusively breastfed infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:749–750.
 19. *Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Węgrzyn A.* Food protein-induced enterocolitis syndrome: A review of the new guidelines. *World Allergy Organ J.* 2018;11:4.
 20. *Labrosse R, Graham F, Caubet JC.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. *Nutrients.* 2020;12:2086.
 21. *Reed CC, Dellon ES.* Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am.* 2019;103:29–42.
 22. *Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES.* Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:36–42.
 23. *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;31:54–8.
 24. *Pesek RD, Reed CC, Collins MH, Muir AB, Fulkerson PC, Me-nard-Katcher C, et al.* Association Between Endoscopic and Histologic Findings in a Multicenter Retrospective Cohort of Patients with Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci.* 2020;65:2024–2035.
 25. *Collins MH.* Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:257–68.
 26. *Lwin T, Melton SD, Genta RM.* Eosinophilic gastritis: Histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* 2011;24:556–63
 27. *Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA.* Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23:13.