

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu

Doç Dr Ebru ARIK YILMAZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Allerji & İmmünoloji Bilim Dalı

ebruarik@yahoo.com

TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

1. Olgu: F.E.A

- 10 aylık kız hasta
- Şikayeti: Kusma
- Diğer yönlerden sağlıklı
- 6.aydan sonra ek gıdaya geçmiş. 6.5 aylıkken yumurta sarısı vermiş. **3 saat sonra peş peşe kusma** başlamış. **Üç farklı zamanda** bu şikayetleri tekrar etmiş. Kusma oldukça **halsizleştiriyor, uyku hali** oluyormuş. 2 kez kusmaları **ishal** takip etmiş. Her seferinde **acile başvurup serum takılmış**. 2.5 aydır yumurta tüketmiyor.
- Prenatal/ Natal/ Postnatal öyküsü: Özellik yok
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Fizik muayene: Kilo:9 kg (50-75p) Boy:72 cm (50-75p)

F.E.A

- Deri prik testi: ATOPİ YOK
- Yumurta akı slgE ve yumurta sarısı slgE < 0.35 kUA/L
- Gaitada gizli kan negatif
- Gaita mikroskobisi negatif
- Soumlu besin: YUMURTA SARISI
- Anneden besin eliminasyonu yapalım mı?



F.E.A

- Deri prik testi: ATOPİ YOK
- Yumurta akı slgE ve yumurta sarısı slgE < 0.35 kUA/L
- Gaitada gizli kan negatif
- Gaita mikroskopisi negatif
- Sadece bebekten yumurta eliminasyonu
- Anne normal beslenecek
- 6 ayda 1 kontrol



2. olgu: G.K

- 3 ay 5 günlük kız
- Şikayeti: Kusma
- Son 1 ayda **kilo alımında azalma** olmuş.
 - Doğum kilosu: 3300 gr
 - 1 aylık: 4200 gr
 - 2 aylık: 5000 gr
 - 3 aylıkken 5200 gr
- 2 aylıkken sütü azaldığı düşünülerek **mama başlanmıştır**. Her beslenme sonrası 30-60 cc mama alıyor. Bu dönemde günde 6-7 kez **cıvık dışkılaması** varmış. Aralıklı olarak günde 2-3 kez kusmaları oluyormuş. **Bazı kusmalar fışkırır ve bol miktarda** olmuş. Bu şikayetlerle Genel Pediatri Polikliniğine başvuruyor.
- Prenatal/ natal/ postnatal özgeçmişinde özellik yok
- Soygeçmiş: Özellik yok

G.K

Fizik Muayene:

- Genel durum orta, huzursuz, vital bulguları stabil
- Mukozalar nemli, dehidratasyon bulgusu yok

Laboratuvar

- Tam idrar tahlili: Normal
- Gaita mikroskopisi: Lökosit yok
- Gaitada gizli kan: Negatif
- Gaita rotavirüs, adenovirüs antijeni negatif
- Gaitada redükten madde: negatif
- **BK: 15460/mm³** (%49 lenfosit) **eo:%5.8 (890/mm³) Trombosit: 454000 /mm³**
- Na 135 mmol/ L K 4.74 mmol/ L Glu 84 mg/dl CRP: 0.634 mg/dl

G.K

- Gözlem boyunca genel durumu iyi olunca evde sık emzirme ile eve gönderiliyor
- Anne sütü ve mamaya devam etmiş.
- **Mamayı 60 cc yerine 150 cc vermiş.**
- **4 saat sonra** peş peşe 5 kez kusma, beslenmeyi reddetme, aktivitesinde azalma, halsizlik, uykuya meyil
- FM: Genel durumu orta, **halsiz, dehidrate, hipoaktif** görünümde
Ayak sırtında **hafif ödeme** mevcut
- 20 cc/kg izotonik yükleme yapılıyor. 130 cc/kg'dan 1/3 isodex başlanıyor.
- **Albumin 3.1 g/dl**
- **Servise yatırılıyor**
- Takipte **39°C** ateş oluyor → **CRP: 1.934 mg/dl** Ç. Enfeksiyon kültürleri alınıp Sefotaksim başlıyor

G.K

- Hidrasyonu sağlanırken ayak sırtında kızarıklıklar
- Total IgE 30.2 IU/ ml **süt slgE: 9.18** y.akı slgE:<0.10
- Çocuk Allerji Danışımı

- Deri prik testleri: ATOPİ YOK
- Anneden bebekten inek süt eliminasyonu, aminoasit bazlı mama başlanıyor
- Hidrasyon ve eliminasyon ile **72 saat içinde düzelme**
- Kültürlerinde üreme olmuyor: antibiyotik kesiliyor
- 3. gün BK 12280/mm³ (%57.8 lenfosit) eo:%4.9 (610/mm³)
- Albümin düzeyleri 3.gün:**2.8 g/dl**; 5.gün **2.59 g/dl**
- TİT N İshali düzelmiş Gaita mikroskopisi N genel durumu iyi, ishali yok, mama uyumu iyi
- 9 gün sonra BK: 12400/mm³ (%61 L) eo:%15.3 (1900/mm³) Albumin 3.5 g/dl CRP 0.068 mg/dl



TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu

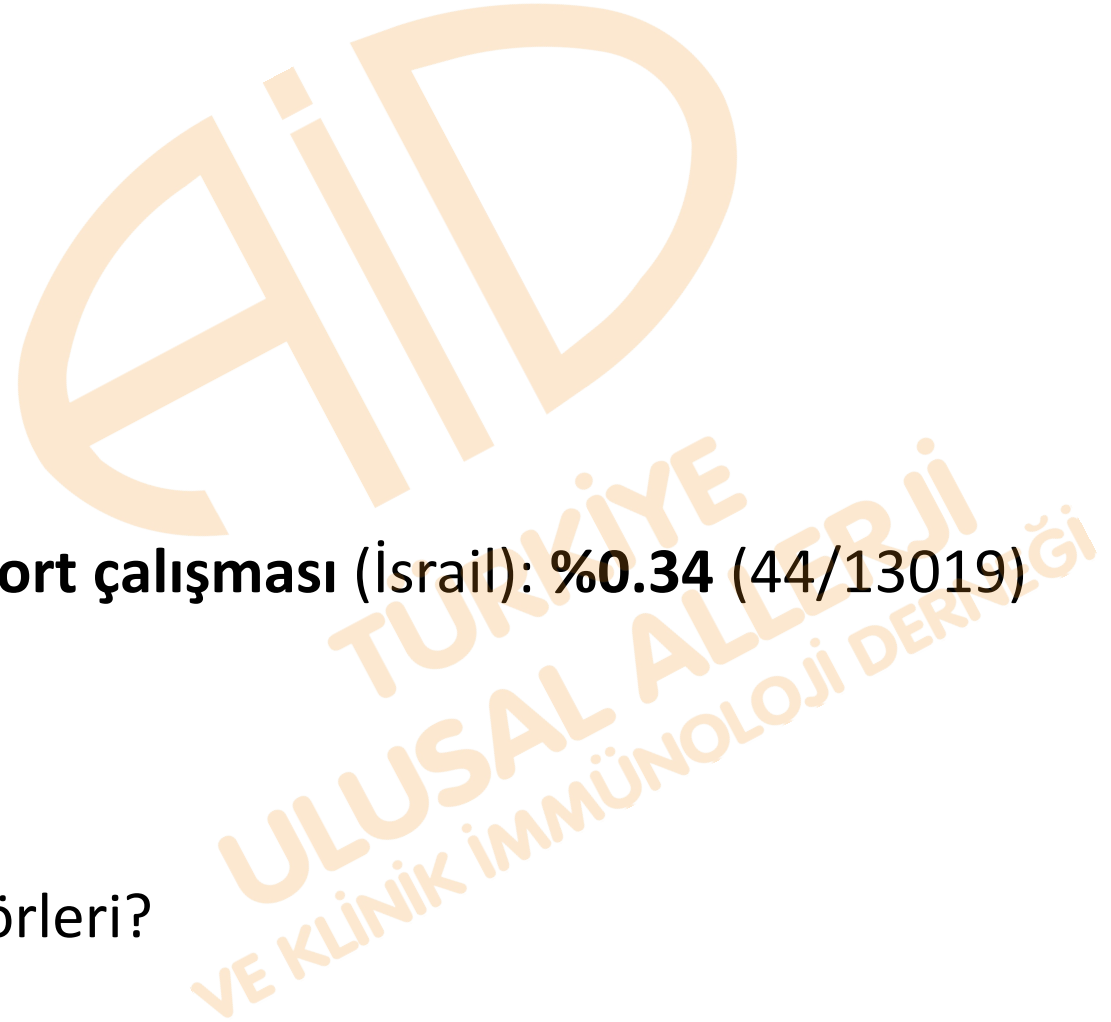
- Non-IgE hücre aracılı bir besin allerjisi
- Genellikle infantil dönemde başlayan, şüpheli besin alımını takiben **1-4 sa** sonra **tekrarlayıcı kusmalar** ve sıklıkla kusmaya eşlik eden **letarji, solukluk**, daha az sıklıkla (**5-10 sa sonra**) **takip eden ishal** ile karakterize
- Geç başlangıçlı olması, kutanöz/solunum belirtilerinin olmaması ile anafilaksiden ayrılır

BPIES klinik fenotipleri

BPIES alt tipi		Özellikleri
Başlangıç yaşına göre	Erken	< 9 ay
	Geç	≥ 9 ay
Şiddetine göre	Hafif-orta	Tekrarlayan kusma (1-3 kez), +/- ishal, solukluk, hafif letarji
	Şiddetli	Tekrarlayan (≥4) fışkırır kusma, +/- ishal, solukluk, letarji, dehidratasyon, hipotansiyon, şok, methemoglobinemi, metabolik asidoz
Semptomların zamanı ve süresine göre	Akut	Besinle karşılaştıktan sonra 1-4 sa (30 dk-6 sa) kusma, solukluk, letarji, ishal (5-10 sa sonra) (<24 sa)
	Kronik	İntermittan kusma, kronik ishal, kilo alımında azalma
IgE pozitifliğine göre	Klasik	Besin sIgE negatif
	Atipik	Besin sIgE pozitif

Epidemiyoloji

- Son 10-20 yılda bilinirliği ↑
- Gerçek prevalans?
- **Toplum tabanlı doğum kohort çalışması (İsrail): %0.34 (44/13019)**
- Erişkinlerde nadir
- Prenatal/ potnatal risk faktörleri?



Tetikleyiciler



- **En sık tetikleyici: Süt** (soya, tahıllar-pirinç, yulaf- yumurta, balık)
- Tetikleyici besin yaşanan bölge/ toplumun beslenme alışkanlıkları, o besinin beslenmedeki yeri/ başlama zamanı/ ağırlığı/ miktarı gibi faktörlerle değişebilir.
- ABD: süt, soya Avustralya: Pirinç İtalya, İspanya : Balık
- Genellikle tek besin sorumlu
- %65 tek besin, %10 iki, %9 üç veya ↑ (ABD)
- %83 tek besin (Avusturalya)



Semptomların Başlama Yaşı

- Tetikleyici besinin özelliğine göre değişebilir
 - Sıvı (süt-soya) 3-6 ayda
 - Solid (yumurta, pirinç, buğday, balık) 6-12 ay↑
- Erişkinlerde balık/kabuklu deniz ürünleri, yumurta

Tanı = Klinik

Detaylı öykü: Olası tüm reaksiyonlar, semptomların başlaması ile besinle karşılaşma arasında geçen süre, şüpheli besinle tekrarlayan maruziyet sonrası belirtilerin ortaya çıkıp çıkmadığı

- Laboratuvar
- Gaita tetkiki
- Deri testleri/slgE
- Atopi yama testi
- Görüntüleme
- Endoskopi/Biyopsi



Diğer hastalıkları dışlamak için?

Tanı = Klinik

Detaylı öykü: Olası tüm reaksiyonlar, semptomların başlaması ile besinle karşılaşma arasında geçen süre, şüpheli besinle tekrarlayan maruziyet sonrası belirtilerin ortaya çıkıp çıkmadığı

- Laboratuvar: **BPIES'e özgü tanı koydurucu laboratuvar tetkiki yok**
- Gaita tetkiki: Faydalı olabilir, tanı için **önerilmez**
- Deri testleri/slgE: Başlangıçta **önerilmez**
- Atopi yama testi: **Önerilmez**
- Görüntüleme: **Gereksiz**
- Endoskopi/Biyopsi: **Tanı için önerilmez** (diğer hastalıkları dışlamak için yapılabilir)

	AKUT BPİES	KRONİK BPİES
Besinle karşılaştıktan sonra belirtilerin ortaya çıkma zamanı	1-4 sa sonra (30 dk-6 sa)	Aralıklı/kronik
Belirtiler	- Peş peşe/ fıskırır kusma +/- ishal (24 sa içinde, genellikle 5-10 sa) (mukus/kan) - Aktivitede ↓, Letarji - Solukluk - Periferal ödem - Dehidratasyon - Hipotansiyon - Şok (%15-20) - Metabolik asidoz - Hipotermi	- Aralıklı fakat progresif kusma - Sulu ishal (kan/ mukus) - Büyüme geriliği, kilo alamama
Laboratuvar	- Lökositoz - Nötrofili ($\geq 1500 \text{ mm}^3$) - Trombositoz ($> 500000/\text{mm}^3$) - Hipoalbuminemi - CRP ↑ - Metabolik asidoz - Methemoglobinemi - Gaitada kan, lökosit, eozionofil, Charcot-Leiden kristalleri, artmış karbonhidrat içeriği	- Hipoalbuminemi - Anemi - Eozinofili - Periferik kanda sola kayma - Total IgE N/ ↑ - Trombositoz - Metabolik asidoz - Methemoglobinemi

	AKUT BPİES	KRONİK BPİES
Belirtiler	Peş peşe/ fıskırır kusma +/- İshal (mukus/kan) - Aktivitede ↓, Letarji, Solukluk - Periferal ödem - Dehidratasyon, Hipotansiyon, Şok - Metabolik asidoz - Hipotermi	- Aralıklı fakat progresif kusma - Sulu ishal (kan/ mukus) - Büyüme geriliği, kilo alamama
Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi gereken durumlar	Akut gastroenterit + Dehidratasyon Sepsis Nekrotizan enterokolit Anafilaksi Pilor stenozu, invajinasyon, volvulus gibi obstrüktif GİS problemleri Metabolik hastalıklar	Gastroözefagial reflü Besin reddi Besin intoleransı (laktoz intoleransı) Malabsorbsiyon Eozinofilik GİS hastalıkları Çölyak hastalığı Metabolik hastalıklar Primer immün yetmezlik Siklik kusma İnflamatuvar barsak hastalığı

Tanı için Provokasyon Yapalım mı?

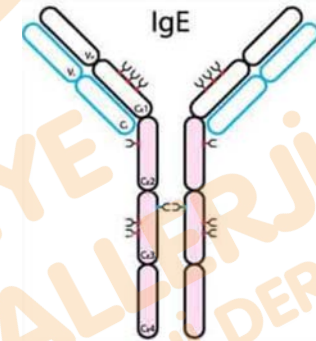
- Tanıda şüphe olması durumunda, tek epizot varsa, öyküde tetikleyici net değilse, belirtilerin ortaya çıkış zamanı atipikse veya tolerans zamanını belirlemek için şüpheli besinin eliminasyonu sonrası şüpheli besinle ORAL BESİN PROVOKASYONU
- Nerede yapalım? Ev/ Hastane?

Hastanede yapalım
- Damar yolu açalım mı?

Akut FPIES öyküsü varsa açalım
- Provokasyon öncesi şüpheli besinle deri testi/slgE bakalım mı?

Provokasyon öncesi Şüpheli besinle deri testi/ sIgE bakalım mı?

- BPIES'te
 - %30 Eşlik eden atopik hastalık (AD, Astım, AR, IgE aracılı besin allerjisi)
 - %40-80 ailede atopik hastalık
- %2-20 aynı besine
- %20-40 farklı besine sIgE pozitifliği
- Takipte %4-30 IgE pozitifliği → IgE dönüşüm
- Atipik BPIES: Tetikleyici besinle sIgE pozitifliği varsa (persistan)



BPIES'te ORAL BESİN PROVOKASYONU

- Akut BPIES'te **damar yolu** açılarak
- Olası eşlik eden/takip eden IgE aracılı besin allerjileri için besinle **sIgE/ deri prik testi**
- **0.06-0.6 gr/kg besin proteini** (Max 3 gr besin protein/10 gr katı besin/100 ml sıvı içinde)
- **3'e bölünerek, 30-45 dk ara ile**

Major kriter	Minör kriter
Besini aldıktan 1-4 sa sonra kusma olması IgE aracılı reaksiyonda olan kutanöz veya solunum belirtilerinin olmaması	1. Letarji 2. Solukluk 3. İshal (5-10 sa sonra) 4. Hipotansiyon 5. Hipotermi 6. Provokasyon öncesine göre mutlak nötrofil sayısında ≥ 1500 artış

1 majör+ 2 minör kriter: Provokasyon POZİTİF

BPİES'te TANI

Akut BPİES

Major kriter

Besini aldıktan 1-4 sa sonra kusma olması
IgE aracılı reaksiyonda olan kutanöz veya solunum belirtilerinin olmaması

Minör kriter

1. Şüpheli besinle 2 veya daha fazla tekrarlayıcı kusma olması
2. Letarji eşlik etmesi
3. Solukluk eşlik etmesi
4. Belirtileri nedeniyle acil başvuru ihtiyacı
5. Belirtileri nedeniyle i.v sıvı ihtiyacı
6. İshal (24 sa içinde, sıklıkla 5-10 sa sonra)
7. Hipotansiyon
8. Hipotermi

1 majör+3 minör kriter: TANI

Kronik BPİES

Başka nedenlerle açıklanamayan aralıklı kusma, ve/veya ishal (kan olabilir/ olmayabilir)
Belirtilerin şüpheli besinin eliminasyonu sonrası 3-10 gün içinde düzelmesi, tekrar karşılaşma sonrası akut BPİES bulgularının ortaya çıkması

Tedavi/ Tanı – Akut BPIES-

- Akut BPIES ACİL bir durumdur (%15-20 Hipovolemik şok)
- Şüpheli besini (besinleri) beslenmeden uzaklaştırmak

Akut belirtilerin tedavisi:

- Hidrasyon (10-20 cc/kg SF)
- Metilprednizolon (1 mg/kg/doz max 60-80 mg, iv-im-po)
- Ondansetron (Serotonin 5-HT3 res blokörü) (≥ 6 ay; 0.15 mg/kg/doz, max 16 mg; im/iv)
- Vazopressörler, Bikarbonat (asidoz), Metilen mavisi (methemoglobulinemi)
- Adrenalinin yeri yok
- Antihistaminlerin yeri yok

Şüpheli besini (besinleri) beslenmeden uzaklaştırmak

- Akut BPİES'te son 1-4 sa (30 dk-6 sa); Kronik BPİES'te tetikleyici besin?
- Veriler → En sık suçlanan besin → **inek Sütü**
- Tek besin?/ Çok besin?
- Eliminasyona yanıt: 3-10 gün (4 haftaya uzayabilir)
- Mama kullanıyorsa; yoğun hidrolize mamalar (%80-90)
amino asit bazlı mamalar (%10-20)
- Anneden eliminasyon → Yapalım mı?

Şüpheli besini (besinleri) beslenmeden uzaklaştırmak

- Akut BPİES'te son 1-4 sa (30 dk-6 sa); Kronik BPİES'te tetikleyici besin?
- Veriler→ En sık suçlanan besin→ **inek Sütü**
- Tek besin?/ Çok besin?
- Eliminasyona yanıt: 3-10 gün (4 haftaya uzayabilir)
- Mama kullanıyorsa; yoğun hidrolize mamalar (%80-90)
amino asit bazlı mamalar (%10-20)
- Anneden eliminasyon→ Sadece Anne sütü alırken çok nadir
(Genellikle protein / besin yükü↑) Genellikle gerekmez

İzlemde

- Kazara maruziyetler hakkında bilgilendirme
- Anne sütü ve ek gıda için cesaretlendirme (4 gün)
- Büyümeyi izleyelim
- Mineral/ vitamin/ kalori desteği unutmayalım
- 6-12 / 12-18 ay aralıklarla tolerans gelişip gelişmediğini belirlemek amacıyla oral besin provokasyonu yapılabilir

Prognoz

- Tetikleyici besin / yaşanan bölge/ toplumun beslenme alışkanlıklarına göre değişebilir.
- 6 yaşta %50-90
- Kore
 - Süt 10 ayda %90 soya 12 ayda
- İsrail
 - Süt 1 yaşta %60; 2 yaşta %75; **3 yaşta %85**
- ABD
 - Yulaf 4 yaş
 - Pirinç 4.7 yaş (Avustralya %80'i 3 yaşta)
 - **Süt 5.1 yaş (%85'i 5 yaşta)**
 - Soya 6.7 yaş (Avustralya 3 yaş)
- İngiltere
 - **Süt: 8 yaşta %25'i devam ediyor**
- Eş zamanlı **IgE sensitizasyonu** varsa : persistan / IgE aracılı besin allerjisi gelişme riski
- **Solid** gıdalar daha persistan?

Caubet JC et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(2):382–9.

Characteristics of children with food protein–induced enterocolitis and allergic proctocolitis

Ebru Arik Yilmaz, M.D.,¹ Ozge Soyer, M.D.,¹ Ozlem Cavkaytar, M.D.,¹ Betul Karaatmaca, M.D.,¹ Betul Buyuktiryaki, M.D.,¹ Umit M. Sahiner, M.D.,¹ Bulent E. Sekerel, M.D.,¹ and Cansin Sackesen, M.D.^{1,2}

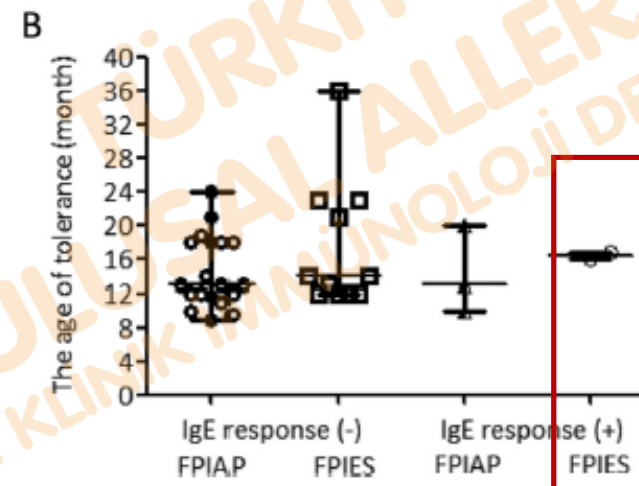
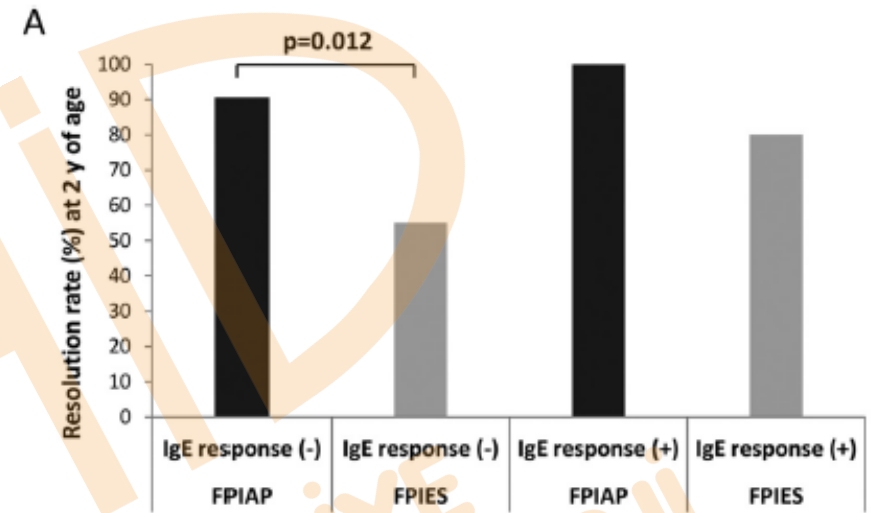
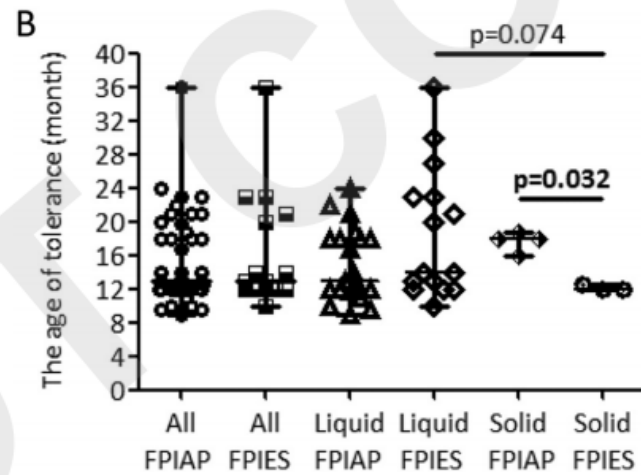
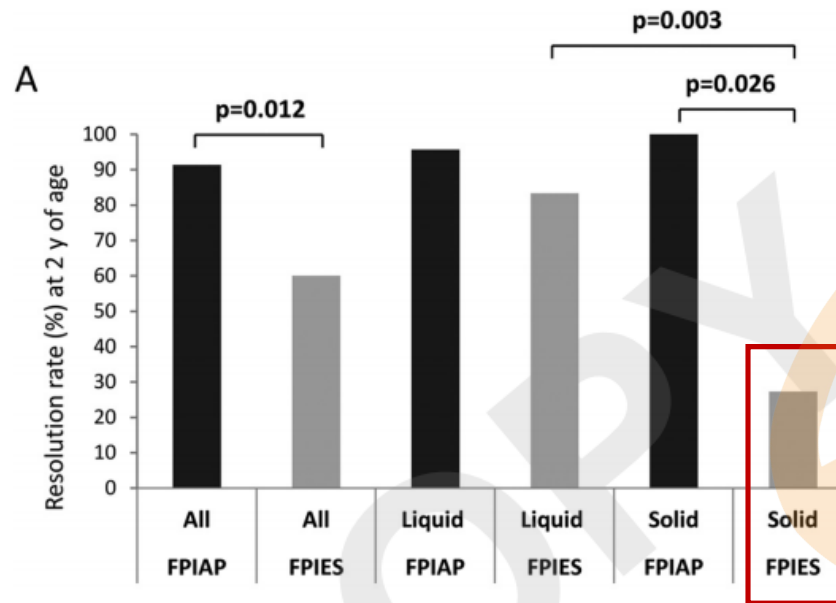
(Allergy Asthma Proc 38:54–62, 2017; doi: 10.2500/aap.2017.38.4023)

Table 1 Comparison of characteristics of the patients with FPIAP and FPIES

Characteristics	FPIAP (n = 37)	FPIES (n = 27)	p
Sex, no. (%)			
Boys	14 (37.8)	15 (55.6)	0.160
Girls	23 (62.2)	12 (44.4)	
Age of onset of initial symptoms, median (IQR), mo	2 (1–3)	4 (1.5–6)	0.043
Age at admission, median (IQR), mo	4.2 (3.1–7.7)	9.2 (5.2–16.2)	0.001
Period from the beginning of symptoms until admission, median (IQR), mo	2.1 (0.8–6.4)	4.2 (2.9–9.2)	0.006
Initial symptoms, no. (%)			
Vomiting	0 (0)	23 (85.2)	<0.0001
Diarrhea	16 (43.2)	18 (69.2)	0.042
Blood in stool	37 (100)	11 (44)	<0.0001
Mucus in stool	22 (61.1)	11 (44)	0.187
Abdominal distention	6 (16.7)	7 (26.9)	0.328
Lethargy	0 (0)	12 (46.2)	<0.0001
Hypothermia	0 (0)	3 (11.1)	0.040
Loss of weight	2 (6.3)	10 (41.7)	0.001
Hospitalization, no. (%)	2 (5.6)	6 (23.1)	0.042
Dietary status at the time of onset of symptoms, no. (%)			
Exclusively breast-feeding	15 (40.5)	6 (22.2)	0.001
Formula (at least one time)	18 (48.6)	7 (25.9)	
Complementary food	4 (10.8)	14 (51.9)	
Breast-feeding status at the time of admission, no. (%)	33 (89.2)	23 (85.2)	0.632
Food elimination in breast-feeding mother's diet, no. (%)	32 (97)	15 (65.1)	0.001

Table 2 Foods that triggered the symptoms of FPIAP and FPIES

	FPIAP (n = 37)	FPIES (n = 27)	p
No. of causative foods, no. (%)			
1 food	26 (70.3)	21 (77.8)	0.502
>1 food	11 (29.7)	6 (22.2)	
Causative foods, no. (%)			
Cow's milk	37 (100)	20 (74.1)	0.001
Egg white	5 (13.5)	3 (11.1)	
Egg yolk	0 (0)	3 (11.1)	
Fish	0 (0)	4 (14.8)	
Lentil	2 (5.4)	0 (0)	
Rice	1 (2.7)	1 (3.7)	
Potato	0 (0)	1 (3.7)	
Soy	1 (2.7)	0 (0)	
Wheat	0 (0)	1 (3.7)	
Banana	0 (0)	1 (3.7)	
Lamb	1 (2.7)	0 (0)	
Meat	1 (2.7)	0 (0)	
Chickpea	1 (2.7)	0 (0)	
Chestnut	1 (2.7)	0 (0)	
Type of causative foods, no. (%)			
Liquid foods (milk, soy)	27 (73)	14 (51.9)	0.082
Solid foods	10 (27)	13 (48.1)	
Isolated solid foods	0 (0)	7 (25.9)	



Olgular

Olgu 1:

- **Yumurta sarısı ile AKUT FPIES**
- Yumurta eliminasyonuna tam uyuyor
- 6 ayda 1 takip/ 12 ayda 1 yumurta sarısı oral provokasyon
- Her oral prov öncesi yumurta ile deri prik testi: negatif
- 13 aylık: yumurta sarısı ile provokasyon **pozitif**
- 24 aylık: yumurta sarısı ile provokasyon **pozitif**
- Şu anda 33 aylık

Olgular

Olgu 2:

- **Süt ile KRONİK FPIES zemininde AKUT FPIES, Atipik FPIES**
- 13 aylık
- Düzenli boy-kilo takibi, 6 ayda 1 Çocuk Allerji Poliklinik takip
- Süt eliminasyonuna tam uyuyor
- Aminoasit bazlı mama tüketiyor
- Kilo alımı iyi
- Ca, P, ALP, D vit düzeyleri normal
- 13 aylıkken yapılan deri testinde;
- Oral provokasyon yapılmadı. 6 ay sonra kontrole çağrıldı.

13 aylık: Deri prik testi

Süt ile prik: 3x3 mm

Kazein ile prik: 3x3 mm

Süt ile prik to prik: 6x5 mm

Yoğurt ile prik to prik: 6x4 mm

Sonuç olarak

- Besin proteini ilişkili enterokolit giderek daha fazla tanınıyor
- Patogenez konusunda bilgiler oldukça kısıtlı
- Çalışmalara oldukça açık
- Akut Formunun acil tanınıp uygun bir şekilde tedavi edilmesi gerekir