

En pediatrik kunskapslucka

FPIES – en icke-IgE-medierad födoämnesallergi med dramatiska symtom

MAREIKE FECH-BORMANN, specialistläkare, barnkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås

ANNA WINBERG, överläkare, barnkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

CHARLOTTE HEIKENSKJÖLD RENTZHOG, ST-läkare
LENNART NORDVALL, professor, överläkare; båda vid barnkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
lennart.nordvall@kbh.uu.se

FPIES (food protein-induced enterocolitis syndrome; på svenska icke-IgE-medierad födoämnesallergi) är en relativt ovanlig, svår, icke atopisk gastrointestinal överkänslighet. Överkänsligheten gäller oftast mjölk eller soja, men den kan triggas även av andra födoämnen. Små barn drabbas av kraftiga kräkningar cirka 1,5–2 timmar efter intag av det aktuella födoämnet. Kräkningarna följs ofta av diarré, som kan vara blodtillblandad. Barnen kan bli letargiska och utveckla hypovolemisk chock, även acidosis, hypoalbuminemi och methemoglobinemi är beskrivna i litteraturen. Behandlingen består framför allt i snabb intravenös rehydrering.

Med hjälp av några fall vill vi uppmärksamma detta syndrom, som vi tror är underdiagnostiserat, bland annat eftersom IgE-antikroppstest visats vara negativa för det aktuella födoämnet.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En tidigare frisk 8 månader gammal pojke kom till akutmottagningen på grund av upprepade kräkningar, allmänpåverkan, slapphet och blekhet. Pojken hade insjuknat två timmar efter att han fått mat ur en barnmatsburk som innehöll fisk. På akutmottagningen gavs intravenös uppvätskning, och pojken mätte bra efter ett par timmar. IgE-antikroppstest mot fisk var negativt. Föräldrarna avråddes primärt från att låta pojken äta fisk, men efter ytterligare ett negativt test som gjordes ett halvår senare fick familjen försiktigt introducera fisk i maten. Pojken fick då kaskadartade kräkningar efter 1,5 timmar, blev allmänpåverkad och var svår att få kontakt med. Han hade inga hudutslag eller andningsbesvär. När familjen kom till akutmottagningen var pojken allmänpåverkad, blek och slö. På akutmottagningen misstänktes anafylaxi, och pojken fick behandling med adrenalin intramuskulärt, antihistamin och kortikosteroider peroralt men svarade dåligt på behandlingen och fick därför intravenös vätska. Pojken fortsatte att kräkas, och kortison gavs intravenöst. Dagen efter var pojken återställd. I efterförloppet utvecklade han dock ihållande diarré. Prov för serumtryptas, som togs i samband med insjuknandet, var lätt förhöjt.

Fall 2. En flicka med eksem samt IgE-medierad allergi för mjölk och ägg kom in akut vid 8 månaders ålder på grund av ihållande kräkningar efter intag av kyckling och banan. Föräldrarna hade uppfattningen att hon även hade haft ett andningsuppehåll. Flickan var blek vid ankomsten till akuten

men hade fin saturation. Hon blev inlagd och fick intravenös uppvätskning. Flickan skrevs ut till hemmet dagen efter, och föräldrarna fick då rådet att avstå från kyckling.

Sex månader senare provade föräldrarna att ge kyckling igen. Efter två timmar började flickan kräkas intensivt och blev blek. Vid ankomsten till akutmottagningen bedömdes hon vara slö och blek med dålig tonus i kroppen och långsam kapillär återfyllnad. Hon fick antihistamin per os men fortsatte att kräkas och fick därför intravenös uppvätskning, antihistamin och hydrokortison intravenöst. Hon piggade sedan snabbt på sig och kunde skrivas ut till hemmet efter fem timmar. IgE-antikroppsmätning var negativ för kycklingkött.

Fyra månader senare kom flickan in igen med en likartad kraftig reaktion som hade kommit två timmar efter att hon på dagis av misstag fått »biff« gjord på kycklingkött.

Fall 3. En tidigare helt frisk fyra månader gammal flicka lades in akut vid två tillfällen på grund av häftiga kräkningar, uttalad blekhet och återkommande attacker av livlöshet som varat cirka 10 sekunder. Flickan var kraftigt allmänpåverkad under 1,5 timmar. Hon observerades vid bägge tillfällena över natten. Vid det första vårdtillfället övervakades hon med telemetri. Det hela bedömdes som oklara attacker, sannolikt orsakade av gastroenterit med vasovagala reaktioner. Symtomen hade kommit 1,5–2 timmar efter intag av mjölkbaserat tillägg.

Efter ytterligare en liknande reaktion skickades remiss för allergiutredning. Pricktest var negativt för samtliga aktuella födoämnen. Försiktig provokation med mjölk resulterade inte i några symtom under de första två timmarnas observation, men därefter fick flickan en svår reaktion med häftiga kräkningar, blekhet och allmänpåverkan. Hon blev närmast medvetlös och behandlades med antihistamin, steroider samt upprepade adrenalindoser och syrgas. Narkosläkare tillkallades, intravenös infart etablerades, volymsubstitution gavs och patienten fördes till intensivvårdsavdelning. Under detta skede noterades varken lågt blodtryck eller desaturation, däremot en uttalad metabolisk acidosis. Efter cirka 2 timmar var reaktionen över, och flickan var åter i sitt habitualtillstånd.

Patienten har sedan dess mått bra med komjölkfri kost, förutom en lindrig reaktion med kräkning efter att hon, några månader senare, av misstag fått i sig spärmängder mjölk på dagis.

Fall 4. Detta fall gäller en pojke med viss ärftlighet för allergi från bägge föräldrarna och som haft eksem sedan 1 månads ålder samt IgE-medierad allergi, bland annat mot ägg. Pojken fick en oklar neutropeni i samband med furunkulos och rotavirusgastroenterit vid 8 månaders ålder. Tillståndet normaliserades dock senare. Pojken kom in till akutmottagningen vid 10 månaders ålder, då han 1,5 timmar efter intag av 0,5 dl Sojasemp plötsligt blev blek, slö och kräktes upprepade gånger. Efter detta fick han diarré med stora, vattentunna och blodtill-

■ sammanfattat

FPIES är en svår, akut, gastrointestinal överkänslighetsreaktion mot födoämnen som mjölk, soja, fisk, kyckling med flera.

Symtomen uppstår cirka 1–2 timmar efter intag av det aktuella födoämnet.

Sjukdomsbilden karaktäriseras av kraftiga kräkningar,

blekhet, apati, hypovolemisk chock, blodig diarré och i vissa fall även metabolisk acidosis.

Test för IgE-antikroppar är negativa.

I det akuta skedet består behandlingen av intravenös rehydrering och kortikosteroider.

TABELL 1. Sammanställning över de patientfall som ingår i fallbeskrivningen.

Fall	Debutålder	Livsmedel	Tid till symtom	Symtom	Initial behandling	Övrig allergi (IgE-medierad)
1. Pojke	8 mån	Fisk	2 timmar	Kräkningar, diarré, blekhet, apati	Intravenös vätska, adrenalin, antihistamin, kortison	Ingen
2. Flicka	8 mån	Kyckling, kalkon	2 timmar	Kräkningar, blekhet, slöhet	Intravenös vätska, adrenalin, antihistamin, kortison	Mjolk och ägg
3. Flicka	4 mån	Mjolk	1,5–2 timmar	Kräkningar, blekhet, allmänpåverkan, metabol acidosis	Intravenös vätska, adrenalin, kortison	Ingen
4. Pojke	10 mån	Soja	1,25 timmar	Kräkningar, blodig diarré, blekhet, chock	Intravenös vätska, kortison, syrgas	Mjolk, ägg, vete
5. Flicka	5 mån	Mjolk	Ca 2 timmar	Kräkningar, blodig diarré, blekhet, hypotoni	Intravenös vätska, kortison	Ingen
6. Pojke	8 mån	Lax	Ca 2 timmar	Blekhet, kallsvett, hypoton, kräkningar, diarré	Intravenös vätska, adrenalin, kortison	Ingen

blandade avföringar. Utredningen visade positivt pricktest för mjolk, ägg och vete, men negativt för soja.

En sojaprovokation genomfördes på vårdavdelning. Drygt 1 timme efter intag av 7 ml soja blev pojken plötsligt blek och trött, och han kräktes upprepade gånger. Han fick också slemmiga avföringar. Pojken försämrades snabbt och utvecklade enligt journalanteckningen »i princip chock«. Behandling gavs med albumin intravenöst, vätska, hydrokortison och syrgas, och man övervägde intensivvård. Han förbättrades dock och sattes på soja-, mjölk-, ägg- och vetefri kost, och varje nytt livsmedel introducerades därefter försiktigt. Pojken uppvisade även tydlig klinisk överkänslighet med gastrointestinala symtom mot flertalet ört- och baljväxter, inklusive guarkärnmjöl.

Vid 1,5 års ålder utvecklade pojken astma. Han fick pollenallergi vid 2,5 års ålder och pälsdjursallergi något år senare. Hans astmabesvär har periodvis varit svåra. Med tiden har han utvecklat tolerans för vete, ägg och mjolk. Upprepade allergitest för soja har varit negativa, men vid 13 års ålder åter pojken fortsatt sojafri kost.

Fall 5. En 5 månader gammal flicka kom till akutmottagningen på grund av häftiga kräkningar samt trötthet och blekhet som uppstod en timme efter intag av mjölkbaserat tillägg. På akutmottagningen noterades att flickan var blek och slapp, men inte andningspåverkad, och hon hade inga hudsymtom. Barnet lades in på avdelning och återhämtade sig snabbt med rehydreringsdropp men hade under ett par dagar efter vårdtillfället blodtillblandad diarré. Hon ammade helt men hade under en period fått mjölkbaserat tillägg några gånger utan att få symtom. Allergitredning med pricktest och IgE-antikroppsmätning mot vanliga födoämnesallergener var negativ. Vid en mjölkprovokation reagerade flickan efter ett par timmar med häftiga kräkningar. Hon blev blek, kallsvettig och slapp, och fick vätska intravenöst och steroider. Hon hämtade sig relativt snabbt men fick i efterföljandet diarré med några blodtillblandade avföringar.

Patienten har reagerat på liknande sätt efter intag av spårämnen mjölk. Vid ett tillfälle lades hon in akut på grund av häftiga kräkningar och slöhet ett par timmar efter ha ätit en liten ostbit. Pricktest för mjölk har fortsatt varit negativt.

Fall 6. En 8 månader gammal pojke blev inlagd vid två tillfällen, med bara några dagars mellanrum, med häftiga kräkningar och allmänpåverkan, slöhet och slapphet, följt av frekvent diarré. Symtomen hade debuterat ett par timmar efter intag av lax. Pojken hade tidigare varit frisk, förutom några obstruktiva episoder, och han hade fått fisk vid 6 månaders ålder

utan symtom. Pricktest och IgE-antikroppsmätning var båda negativa mot lax och torsk. Provokation med lax gjordes vid 1 års ålder. Då reagerade barnet med blekhet, kallsvettighet, nedsatt tonus och häftiga kräkningar 30 minuter efter intag. Efter akut medicinering med adrenalin intramuskulärt, intravenös vätska och steroider blev pojken inlagd.

Efter provokationen har han haft långdragna besvär med frekventa lösa avföringar, sämre ork och av och till spontana kräkningar, trots att han äter fiskfri diet. Han hade sannolikt utvecklat en komjölkskänslighet, som dock inte var lika uttalad som fiskkänsligheten, och som gick över inom ett halvår.

DISKUSSION

De första fallen av FPIES beskrevs för cirka 40 år sedan [1, 2], då för mjölk och soja. Sedan dess har reaktioner för bland annat ris, fisk, vete, havre, kyckling, squash, päron och äpple rapporterats [3–10].

Våra fall illustrerar de vanligaste symtomen: häftiga kräkningar med debut 1,5–2 timmar efter intag av det aktuella födoämnet, ofta med åtföljande diarré. Två av våra patienter utvecklade även långdragen diarré efter provokation. Andra symptom är uttalad blekhet, hypovolemisk chock, cyanos, metabol acidosis och neutrofil. Nyligen beskrevs även låg kroppstemperatur och trombocytos som associerade symtom [3]. Hudsymtom, som är vanliga vid IgE-medierad födoämnesallergi, saknas [11, 12]. I en kronisk variant av FPIES får små barn kräkningar, diarré och dålig viktuppgång på grund av kontinuerlig exponering. När födoämnet exkluderas, och efter en tid reintroduceras, kan patienten reagera med den akuta formen av FPIES [5].

Som våra fall illustrerar har barnen ofta genomgått flera episoder innan diagnosen ställs. I en studie från Australien fann man att bara 2 av 19 patienter fått rätt diagnos primärt [3]. De andra barnen fick diagnoserna födoämnesallergi, gastroenterit, sepsis/viros samt invagination. Sannolikt beror detta på att FPIES är relativt ovanligt och inte så välkänt.

Diagnosen kan vanligtvis ställas på typisk sjukhistoria med negativt pricktest och/eller IgE-antikroppstest, det vill säga utan provokationstest, om patienten har haft mer än en episod. I tveksamma fall bör dock provokation utföras, men med försiktighet och på sjukhus (se nedan).

Några författare beskriver att enstaka barn efter en tid utvecklade positiva IgE-antikroppar för det aktuella födoämnet och kallar då tillståndet för atypisk FPIES [5, 6].

Det är intressant att två av våra sex patienter utöver FPIES har en IgE-medierad födoämnesallergi och eksem. I litteraturen har bara några enstaka fall beskrivits med positiva IgE-

antikroppar mot andra födoämnen än de som utlöst FPIES [6, 8, 9]. I en studie hade 8 av 14 barn (57 procent) eksem [6]. Det behövs större studier för att klarlägga om FPIES är vanligare bland atopiker.

Den immunologiska mekanismen bakom FPIES är inte klarlagd, men tillståndet tros medieras av T-celler i den gastrointestinala mukosan [5]. I USA uppskattar man att cirka 50 procent av alla allergiska reaktioner mot mjölk är icke-IgE-medierade [7]. Frågan är om FPIES är en egen entitet eller om det handlar om »toppen av ett isberg«. Vi känner ju till patienter som reagerar med kräkningar, diarré och ont i magen efter intag av mjölk, men de blir vanligen inte allmänpåverkade. Fler och större studier behövs för att klarlägga mekanismerna bakom de olika tillstånden.

Akutbehandlingen består i första hand i intravenös rehydrering, sannolikt har även steroider effekt [3, 5]. Om antihistamin har en roll i behandlingen är oklart [5]. Andra författare nämner inte antihistamin eller tror inte att det har en plats i behandlingen [3, 7]. En av våra patienter hade lätt förhöjt serumtryck, vilket tyder på en mastcellsreaktion där antihistamin möjligen har effekt. Adrenalin rekommenderas inte generellt och har sannolikt ingen plats i behandlingen [5]. Problemet är att FPIES kan vara svår att skilja från anafylaxi, i synnerhet vid den första episoden. Att avstå från adrenalin vid anafylaxi kan ha letala konsekvenser, varför man ändå bör vara frikostig med att ge adrenalin i oklara fall. Om patienten har kraftiga kräkningar bör samtidig intravenös uppvätskning snarast påbörjas.

Behandlingen består i elimination av det aktuella födoämnet. Två av våra barn har reagerat på spärmängder, vilket även beskrivs i litteraturen [5]. Vid intag som sker på grund av misstag bör patienten söka sjukhus och observeras, och vid symtom bör intravenös uppvätskning påbörjas. Man har också diskuterat behandling med steroider före symtomdebut för att hämma reaktionen [5].

Åldern för toleransutvecklingen är omdiskuterad. De flesta av barnen i våra fall är relativt små och har nyligen provocerats kontrollerat eller av misstag, varför en provokation inte är aktuell. Cirka 80 procent av barnen tolererar soja respektive ris vid 3 års ålder [3]. Andra författare rapporterar toleransutveckling för sojaallergi i 20–27 procent av fallen vid 3 års ålder [6, 8]. Fyra barn med allergi mot mjölk och soja beskrivs, inget av barnen hade vid 4,5 till 8 års ålder ännu ut-

»Det är intressant att två av våra sex patienter utöver FPIES har en IgE-medierad födoämnesallergi och eksem.«

vecklat tolerans [13]. Nyligen publicerades en studie som prospectivt följt de barn där man genomfört provokation tidigt, redan från 6 månaders ålder. Där såg man att 90 procent tålde soja vid 8 månaders ålder, och 63 procent tålde mjölk vid 10 månaders ålder [14]. Den varierande prognosen och det faktum att testen inte är vägledande gör det svårt att rekommendera en generell ålder för provokation. Det kan dock vara av värde att utföra en första försiktig provokation vid 3 års ålder om barnet inte har haft en reaktion på minst ett år. Denna ska utföras på sjukhus med intravenös infart på plats [15, 16] och med betydligt längre intervall mellan doserna än vad som är gängse vid provokation vid IgE-medierad allergi.

Sedan vi gjort vår sammanställning, och blivit bättre på att upptäcka FPIES, har vi träffat på ytterligare fall av reaktioner mot mjölk, soja respektive kiwi. Man kan tala om en »trattkantarelleffekt«, ser man en så ser man flera, och vi vill påstå att tillståndet är väsentligt vanligare än man tidigare trott.

För att kunna göra en större sammanställning, och utveckla ett protokoll där även riktlinjer för provokation bör ingå, är vi intresserade av att komma i kontakt med läkare som har patienter med misstänkt FPIES.

SAMMANFATTNING

FPIES är en relativt ovanlig form av svår födoämnesreaktion som inte är IgE-medierad. Behandlingen består i vätska intravenöst och kortison. Adrenalin bör ges på misstanke om anafylaxi. Provokation för att konstatera tolerans bör göras på sjukhus efter något års symtomfrihet, och den måste göras på annat sätt än den provokation som görs vid IgE-medierad allergi.

Diagnosen är inte tillräckligt väl känd bland barnläkare. För pediatriker och andra som arbetar med akut sjuka barn är det dock viktigt att känna till detta tillstånd som differentialdiagnos till sepsis, gastroenterit, invagination och anafylaxi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

»Diagnosen är inte tillräckligt väl känd bland barnläkare.«

REFERENSER

- Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics*. 1967;40:354-62.
- Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978;93:553-60.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009;123:e459-e464.
- Bruni F, Peroni DG, Piacentini GL, De Luca G, Boner AL. Fruit proteins: another cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy*. 2008;63:1645-6.
- Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:149-56.
- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111:829-35.
- Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:360-7.
- Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133:214-9.
- Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome – not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:325-9.
- Zapatero RL, Alonso LE, Martin FE, Martinez Molero MI. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:312-6.
- Van der Poel LA, Fox A, du Toit G. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) – A review. *Current Allergy & Clinical Immunology*. 2009;22:56-7.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;110(5):1172-7.
- Busse P, Sampson HA, Sicherer SH. Non-resolution of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) [abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:129.
- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94:425-8.
- Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003;111:1609-16.
- Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:226-34.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se