

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.46793/PP240130003Z>

Ne IgE posredovana nutritivna alergija kod dece
Non – IgE – mediated gastrointestinal food allergy in children

Mirjana Živanović¹, Marina Atanasković – Marković^{2,3}

1. Specijalna bolnica "Sokobanja" Sokobanja, Srbija
2. Univerzitetska Dečja Klinika, Beograd, Srbija
3. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

Sažetak Nutritivna alergija je nepovoljan imunološki odgovor na proteine hrane. Ne IgE posredovana gastrointestinalna nutritivna alergija predstavlja spektar poremećaja koji su daleko manje poznati od IgE posredovane nutritivne alergije. Dijagnoza je uglavnom klinička jer ne postoje specifični biomarkeri. Ne IgE posredovana nutritivna alergija obuhvata: proteinima hrane indukovani enterokolitisni sindrom (FPIES), proteinima hrane indukovani proktokolitis (FPIAP), proteinima hrane indukovana enteropatija (FPE), proteinima hrane indukovani poremećaji motiliteta gastrotrakta (GERB) i mešoviti oblici bolesti, npr. ezofagusni ezofagitis (EoE). U većini slučajeva ne IgE posredovana nutritivna alergija ima dobro prognozu i prolazi tokom detinjstva.

Ključne reči: ne IgE posredovana nutritivna alergija, deca

Summary Nutrition allergy is unfavorable immune response to food proteins. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy includes spectrum of disorders which are more uncommon than IgE-mediated food allergies. Their diagnosis is mainly done by clinical features cause the absence of specific biomarkers. Non-IgE-mediated food allergies include: food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food-protein induced allergic proctocolitis (FPIAP), food-protein induced allergic enteropathy (FPE), food protein induced dysmotility disorders (GERD) and mixed type diseases for example Eosinophilic esophagitis (EoE). In most cases non-IgE-mediated food allergy have a good prognosis and resolving during childhood.

Key words: non-IgE-mediated food allergy, children

Nutritivna alergija je u dramatičnom porastu širom sveta, vodeći uzročnici su kravlje mleko i jaja, ali i brojne druge namirnice mogu izazvati alergiju na hranu.

Ključne poruke:

- Ne IgE posredovana nutritivna alergija je odložena imunološki posredovana reakcija na hranu. Simptomi koji nastaju su promenljivog karaktera i predstavljaju odgovor gastrointestinalnog trakta na specifične antigene hrane. Cirkulišuća hrana specifična IgE antitela su tipično odsutna. Gastrointestinalni simptomi se dugo zadržavaju nakon ekspozicije hrani i mogu imati hroničan karakter.
- Ne IgE posredovana nutritivna alergija se dijagnostikuje na osnovu kliničke slike, na osnovu redosleda tipičnih simptoma koji se gube nakon isključivanja trigera i ne zahteva alergološko testiranje.
- Terapija se bazira na eliminaciji trigera – hrane, uz savetovanje sa lekarom o ishrani, nema potrebe za adrenalinom ili antihistaminicima.
- Jedino FPIES može dovesti do dehidracije i šoka i zahtevati akutnu terapiju.

- Prognoza je zadovoljavajuća, a u većini slučajeva se simptomi gube u predškolskom uzrastu.

Uvod

Nutritivna alergija je imunološki posredovana alergijska reakcija na nutritivne alergene(1). Važeća podela nutritivne alergije, u odnosu na patofiziološki mehanizam, je sledeća : IgE posredovana, ne IgE posredovana i mešovita ili i IgE- i ne IgE posredovana nutritivna alergija(2). Patofiziološki mehanizmi IgE posredovane nutritivne alergije su rasvetljeni u celosti; klinička slika se razvija u roku od 60 minuta od ingestije (urtikarija, angioedem, bronhospstrukcija, rinoreja, gastrointestinalni simptomi, anafilaksa). Ishod IgE posredovane nutritivne alergije može biti fatalan(3). Suprotno tome, ne IgE posredovana i mešovita nutritivna alergija se manifestuju odloženom hipersenzitivnom reakcijom koja se može javiti satima i danima nakon ingestije hrane. Izuzetak je FPIES – Food induced enterocolitis syndrom, koji se javlja u proseku 2-4 sata nakon ingestije(2). Ne IgE posredovana nutritivna alergija se javlja u prvoj i drugoj godini života, a rešava se tokom ranog detinjstva.

Mešovito posredovane bolesti kao što je Eozinofilni ezofagitis - EoE i Eozinofilni gastroenteritis - EoGE, uzrokovane su kompleksnim imunološkim mehanizmima koji su samo delimično posredovani IgE, a simptomi zavise od dela gastrointestinalnog trakta koji je zahvaćen i od nivoa Eo infiltracije(1).

Postavljanje dijagnoze ne IgE posredovane nutritivne alergije je kliničko, zbog nedostatka specifičnih biomarkera i nije uvek lako. Često se dijagnoza postavlja na osnovu uporednih simptoma, isključivanjem drugih bolesti, prestankom simptoma čim se isključi određena namirnica iz ishrane i ponovnim javljanjem simptoma kad se pomenuta namirnica ponovo uvede u ishranu(4).

Definicije i patofiziologija

1. **Proteinima hrane indukovani alergijski proktokolitis - Food protein - induced allergic proctocolitis ili FPIAP:** ovo je blaža forma ne IgE posredovane nutritivne alergije; odložena ne IgE posredovana inflamacija rektuma, uobičajeno prisutna u prvih par meseci života, najčešće između 2. i 8. meseca i češće kod beba koje su na prirodnoj ishrani. Stolica sadrži krv(hematohezije) i +/- sluz. Odojče je dobro i napreduje(5). Promene su u najvećem broju slučajeva ograničene na rektosigmoidni kolon. Postoji pojačano ekspresovanje inflamatornog citokina TNF α , dok je aktivnost receptora za ekspresiju TGF β 1 i TGF β 2 snižena uz učešće mononukleara(6). Sve ovo slabi epitelnu barijeru intestinalne mukoze i pospešuje izlazak tečnosti što uzrokuje dijareju i hematohezije(6). Retko se pristupa endoskopiji i biopsiji, ali kada se ipak uradi biopsija uvek se nađe ogroman fokalni eritem sa hiperplazijom limfnih čvorova, sa značajnom eozinofilnom infiltracijom i degranulacijom u rektosigmoidnom kolonu u blizini limfnih čvorova. Nije pronađena korelacija između tkivne i periferne eozinofilije u FPIAP. Još uvek nema biomarkera koji bi olakšali dijagnozu FPIAP(7). Deca sa dijagnozom FPIAP imaju dva puta veći rizik da razviju IgE posredovanu nutritivnu alergiju, čak se ovaj rizik odnosi i na atopijski dermatitis(7).

2. **Proteinima hrane indukovana enteropatija - Food protein – induced enteropathy ili FPE:** odložena, ne IgE posredovana inflamacija tankog creva, uobičajeno se javlja u ranom infantilnom periodu. Stalne prolivaste stolice i povraćanje su uobičajeni simptomi i mogu biti uzrok gubitka u težini(8)i. Odojče je neretko nemirno-nervozno, može imati sekundarnu malapsorpciju laktoze što često uzrokuje nadimanje i perianalne ekzorijacije(8). Dijagnoza se potvrđuje biopsijom tankog creva kod dece sa napred pomenutim simptomima, a rezultat je pozitivan kad postoji promenljiv stepen oštećenja intestinalnih vila, hiperplazija kripti i inflamacija, limfonodularna hiperplazija, porast broja intraepitelnih limfocita uz značajnu eozinofilnu infiltraciju i degranulaciju u mukozi. Pretpostavljena ćelijska etiologija inflamacije prouzrokuje strukturalna oštećenja, prisustvo hrana(mleko) specifičnih T limfocita u duodenumu koji ekspresiraju Th2 citokine nakon stimulacije

hranom(mlekom). Slično kao kod celijakije, zabeležen je porast CD8+T ćelija koje su hrana(alergen) specifične i to dodatno doprinosi malapsorpciji(9). U uzorcima biopsije jejunuma pronađena je ekspresija INF γ i IL4. Ukratko patofiziologija FPE: eozinofili, kralje mleko-spec. T limfociti i specifičan citokinski profil(9).

3. **Proteinima hrane indukovani enterokolitisni sindrom - Food protein – induced enterocolitis syndrom ili FPIES:** to je ozbiljna forma ne IgE posredovane reakcije na hranu. U akutnom FPIESu većina pacijenta ima ponavljana povraćanja u mlazu i/ili dijareju sa dehidracijom, uglavnom 2-4h nakon ingestije hrane koja je triger tegoba. Uobičajeno se javlja u prvoj godini života, nakon uvođenja čvrste hrane(10). Nutritivni trigeri su: kralje mleko, pirinač, soja, ali uzročnik može biti bilo koja hrana. Kod hroničnog FPIESa postoji povremeno povraćanje i/ili dijareja i simptomima se teže mogu dovesti u vezu sa hranom koja je uzrok tegoba(10). U težim formama FPIES može dovesti do pothranjenosti i nenapredovanja. Opisan je i atipični FPIES kod dece koja su takođe senzibilisana na hranu i imaju pozitivne kožne probe i spec IgE na hranu(11).

Pretpostavlja se da kaskada inflamatornih faktora (povećana ekspresija TNF α , a snižena ekspresija receptora za TGF β) slabi integritet epitelne barijere intestinuma, olakšan je ulaz antigena, kao i izlaz tečnosti u lumen gastrotrakta. U toku oralne provokacije hranom raste nivo citokina IL2, IL5, IL 8, kao i nivo triptaze što ukazuje na činjenicu da neutrofili i mastociti igraju bitnu ulogu u reakcijama u FPIESu(12). Pokazana je i dominantna aktivacija monocita, eozinofila i NK ćelija nakon pozitivne provokacije hranom pa je verovatno upletena i urođena imunost(11). Studije su potvrdile i učešće T limfocita, njihovu opštu aktivaciju i ekstravazaciju iz periferne krvi nakon pozitivne provokacije dokazanu kroz značajan gubitak cirkulišućih T limfocita i up regulaciju CD69 preostalih limfocita(12). Međutim, putevi i odgovori posredovani T ćelijskom specifičnom imunošću kao i subtipovi efektnih ćelija i citokinski milje koji je medijator ovih reakcija su još uvek nejasni. Poslednje prospektivne studije dece u akutnom FPIES-u, a nakon pozitivne provokacije povezane su sa aktiviranjem IL17 signalnog puta (skok hemokina CCL20 i Th17 povezanih citokina) i smatraju se ključnom osobinom akutnog FPIES, što ranije nije bilo opisano(13). Postoje dodatni parametri imunog procesa koji uključuju humoralni imunitet: prisustvo spec.IgE na hranu koja je triger je u vezi sa perzistentnim FPIES, a 30% pacijenata ima niske nivoe pozitivnih spec.IgE(14). Studije koje ukazuju na učešće drugih izotipova imunoglobulina su konfliktne. IgA i IgG poreklom iz plazma ćelija su identifikovani u intestinalnoj mukozi kod pacijenata sa malapsorpcionim sindromom na kralje mleko kao i na jaje i soju, ali rezultati se ne podudaraju u svim studijama.

1. GERB ili gastroezofagusna refleksna bolest:

GER (gastroezofagusni refluks) je fiziološki fenomen definisan kao prolaz bilo kog gastričnog sadržaja u ezofagus sa ili bez regurgitacije i/ili povraćanja. Kada je GER povezan sa komplikacijama i problematičnim simptomima, utičući

negativno na kvalitet života novorođenčeta i porodice to predstavlja gastroezofagusnu refluksnu bolest(15).

2. EoE ili eozinofilni ezofagitis je hronični tip T2 imunološkog/antigen posredovanog kliničko-patološkog poremećaja koji se klinički karakteriše ezofagealnom disfunkcijom, a histološki eozinofilnom inflamacijom ezofagusa. Simptomi u ranom uzrastu mogu obuhvatati odbijanje hrane, povraćanje i loše napredovanje. Dijagnoza se postavlja endoskopski, na osnovu broja eozinofila u biopatu(16).

Epidemiologija

Podaci o učestalosti ne IgE posredovanih bolesti su veoma šarenoliki. Nowak-Wegrzyn i saradnici su dali podatak da je učestalost FPIESa 0,51% u pedijatrijskoj populaciji(17). Američka studija je objavila 2020. o učestalost FPIAP 17% u ranom uzrastu, bez potvrde oralnom provokacijom hranom(18). FPE je učestaliji poslednjih 20-30 godina, u Finskoj je pik učestalosti bio šesdesetih godina prošlog veka, a nakon isključivanja kravljeg mleka iz ishrane ogroman broj slučajeva je vidno smanjen u sledeće tri dekade. Lična anamneza o atopiji je bila pozitivna kod 22% dece sa FPE dok nije bilo podataka o porodičnoj anamnezi(19).

Populacione studije su prikazale da 25% dece do uzrasta od 5 godina prijavljuje tegobe u vidu gastroezofagealne refluksne bolesti u dolasku kod pedijatra, te bi to predstavljalo jedno od najčešćih patoloških stanja u najranijem uzrastu.

EoE se uzima kao retko oboljenja, ali u poslednjoj sistematskoj meta-analizi 40 studija (od kojih 34 uključuju decu) iz 15 zemalja i 5 kontinenata potvrđeno je da ima 4,95 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje. Kravlje mleko je najčešći alergen koji je uključen u sve forme nutritivne ne IgE posredovane alergije 76%, a za njim slede jaja 16%, soja 6% i kukuruz 2%. U 8% slučajeva postoji više uzročnika(20).

Atopijski komorbiditeti su česti i izraženi kod pacijenta sa ne IgE posredovanom nutritivnom alergijom, pogađajući 40-60% pacijenata sa FPIES i više od 40-50% pacijenata sa FPE i FPIAP. Takođe, porodična pozitivna anamneza u pravcu atopije je prisutna u više od 60-80% prvostepeni rođaka sa FPIAP i FPIES. Treba napomenuti da se FPIES i FPE često manifestuju kod pacijenata sa Daunovim sindromom kod kojih mogu imati dugotrajan tok. Razlog je verovatno u defektu u imunom sistemu kod ove dece, a odnosi se na disregulaciju sekrecije TNF α i IL10 (21).

Dijagnoza

Još uvek ne postoji test kao ni biohemijski markeri koji mogu da potvrde ili isključe postojanje ne IgE posredovanog oboljenja sa izuzetkom EoE i nekih formi FPE. Najbitnija je detaljna anamneza, klinička prezentacija sa periodom praćenja od 2-4 nedelje, eliminacija namirnica na koju se sumnja, zatim njeno ponovno uvođenje u smislu oralne provokacije da bi se dijagnoza potvrdila. U slučaju EoE i FPE neophodna je i endoskopija(5).

Oralna provokacija hranom (OFC) je zlatni standard za dijagnozu FPIES, FPIAP i FPE, kao i hranom izazvani GERB nakon povlačenja simptoma u toku eliminacione dijetete. Treba napomenuti da se provokacija hranom kod FPE i FPIAP i GERBa može izvoditi i u kućnim uslovima 2-4 ili 2-8 nedelja nakon eliminacione dijetete, ali u slučaju FPIESa mora se oralna provokacija uraditi pod medicinskim nadzorom u zdravstvenoj ustanovi zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija(22).

Dijagnoza EoE se potvrđuje nakon biopsije ezofagusa, a broj eozinofila je više od 15 na 0,3 mm² ili više od 60 na 1 mm² u vidnom polju u odsustvu drugog uzroka ezofagealne eozinofilije(23).

Terapija

Ne postoji specifična terapija osim strategije izbegavanja namirnica koje izazivaju tegobe. Neophodan je multidisciplinarni pristup (pedijatar, neonatolog, alergolog, dijetetičar) kako pacijentu tako i porodici zbog poboljšanja sveukupnog kvaliteta života(23). Isključivanje namirnica iz ishrane zahteva njihovu zamenu i obezbeđivanje adekvatnog rasta i razvoja deteta. Potrebna je edukacija majki dojlja o načinu ishrane i eventualnoj suplementaciji. Za decu koja nisu na prirodnoj ishrani preporučiti adekvatne hipoalergijske formule. Treba napraviti akcioni plan uvođenja namirnica u ishranu, a posebno ponovnog uvođenja onih koje su izazvale tegobe.

Prognoza

FPIAP se uglavnom rešava do navršene prve godine života, mada ipak može da ima i produženo trajanje. FPE se preraste u ranom uzrastu. Prognoza FPIESa varira u zavisnosti od populacije, vrste namirnica koja je izazvala tegobe, da li je u pitanju akutni ili hronični oblik ili atipični, mada većina dece preraste FPIES u kasnijem detinjstvu. Hranom uzrokovani GERD se uglavnom rešava do uzrasta od 12 meseci, perzistiranje simptoma zahteva dodatno ispitivanje. Kada je u pitanju EoE veoma je malo verovatno da se preraste i da se simptomi izgube tokom vremena(24).

Sticanje tolerancije

Oralna provokacija je ključna za procenu razvoja tolerancije na određenu hranu. Vasconcelos i sar. su pratili 82-oje dece sa ne IgE posredovanom alergijom na kravlje mleko koja je dijagnostikovana u proseku 30.dana života, oralne provokacije su rađene do 8.meseca, a sticanje oralne tolerancije je u proseku bilo u 9.mesecu života. Deca sa FPIAP mnogo brže „prođu“ oralnu provokaciju, za razliku od dece koja imaju FPIES. Ovi podaci se podudaraju sa studijom Senocak i saradnika(25).

Zaključak

Iako je različit period sticanja oralne tolerancije kod FPIES, FPIAP, FPE još uvek se ne zna tačan način kako do tolerancije dolazi, a nisu jasne ni razlike kod pomenutih bolesti. U daljim studijama je neophodno u potpunosti

rasvetliti imunološke mehanizme bolesti, nastojati utvrditi dijagnostičke markere, kao i terapijske ciljeve za intervenciju. Treba razlučiti razloge pojave simptoma kako kod dece koja su na prirodnoj ishrani tako i kod dece koja se hrane adaptiranim formulama i tačno odrediti količinu proteina u majčinom mleku koja je u stanju da izazove simptome. Za sada se terapija mora bazirati na eliminaciji hrane i praćenju dece u smislu ponavljanih provokacija do sticanja oralne tolerancije.

Literatura

- 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 Immunol.* 2011;127(3):685-688.e1-8. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.019
- Connors L, O Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):56. doi:10.1186/s13223-018-0285-2
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-1025.e43. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.013
- Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel – PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134576/>. Accessed August 30, 2022
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):6-17. doi:10.1111/pai.12659
- Morita H, Nomura I, Orihara K, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):590-2.e1-6. doi:10.1016/j.jaci.2012.09.005
- Ozen A, Gulcan EM, Ercan Saricoban H, Ozkan F, Cengizlier R. Food protein-induced non-immunoglobulin E-mediated allergic colitis in infants and older children: what cytokines are involved? *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):61-68. doi:10.1159/000441471
- Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1114-1124. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.025
- Pajanen L, Vaarala O, Karttunen R, Tuure T, Korpela R, Kokkonen J. Increased IFN-gamma secretion from duodenal biopsy samples in delayed-type cows milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(5):439-444. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00312.x
- Baker MG, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrom: epidemiology and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(2):168-174. doi:10.1097/aci.0000000000000615
- Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):24-35. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.020
- Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta 1, transforming growth factor type I and receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):150-154. doi:10.1067/mai.2002.120562
- Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, Baker MG, Bird JA, Nowak-Węgrzyn A. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):895-901.e6. doi:10.1016/j.jaci.2021.04.012
- Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1323-1330. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.027
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516-54
- Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71
- Nowak-Węgrzyn A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, Cianferoni A, Schults-Matney F, Gupta RS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in the US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1128-30
- Martin VM, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food protein-induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1692-1699/j.jaip.2019.12.029
- Savilahti E. Food - Induced Malabsorption Syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):S61. doi:10.1097/00005176-200001001-00010
- Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976-2022: a systematic review and meta-analysis. *C Gastroenterol Hepatol.* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.005>. Epub ahead of print
- Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol.* 2009;2009:679381. doi:10.1155/2009/679381
- Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome, allergic proctocolitis, and enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(8):50
- Carina V, Mario CV, David F. Tolerance development in non-IgE mediated food allergies: lessons from Brazil. *Journal de Pediatria.* 2023;2:30. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.10.001>
- Chehade M, Aceves SS. Treatment of eosinophilic esophagitis: diet or medication? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(9):3249-3256. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.029
- Vasconcelos PD, Andrade AL, Sandy NS, Barreto JC, Gomez GS, Ricetto AG, et al. Outcomes and factors associated with tolerance in infants with non-IgE-mediated cows milk allergy with gastrointestinal manifestations. *J Pediatr (Rio J).* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.08.003>. Epub ahead of print

Correspondence to:

Prim. Dr Sc. Med. Mirjana Živanović
Specijalna bolnica Sokobanja
Sokobanja, Srbija
Mail: sveda1@ptt.rs

Primljen/Received: 30.1.2024.

Prihvaćen/Accepted: 23.2.2024.