

## RELAȚIA ALERGIE ALIMENTARĂ – BOALĂ DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN LA SUGAR

Paula Constantinide, Marin Burlea, Monica Alexoae, Valeriu V. Lupu

Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Iași

### REZUMAT

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) și alergia la proteinele laptelui de vacă (APLV) au numeroase caracteristici clinico-evolutive comune. Autorii analizează un lot de 110 sugari spitalizați cu suspiciunea de BRGE (45 cazuri) și APLV (65 cazuri). Rezultatele evidențiază riscul de evoluție concomitentă a APLV și RGE ca simptom în acest context.

**Concluzii:** Investigarea prin pH-metrie esofagiană și aplicarea testelor de diagnostic a APLV se impune atât în BRGE, cât și în APLV (mai ales la bolnavii cu risc familial sau manifestări atopice).

**Cuvinte cheie:** reflux gastro-esofagian, alergie la proteinele laptelui de vacă, asociere

### INTRODUCERE

Relația alergie la proteinele laptelui de vacă (APLV) – boală de reflux gastro-esofagian (BRGE) este raportată fie ca două boli distincte asociate, fie considerând RGE ca manifestare a APLV (30-40% din cazurile de RGE sunt atribuite RGE). (1)

Cele două entități clinice au o serie de caracteristici clinico-evolutive comune: debutează frecvent la sugarul mic, manifestările clinice sunt adesea intricate și frecvența lor scade cu vârsta, fie prin modificări ale alimentației, creștere și ameliorarea funcției sfincterului esofagian inferior (2), fie prin dobândirea toleranței orale pentru laptele de vacă (80-85% la vârsta de 3 ani)(3).

**OBIECTIVUL** studiului a fost determinarea analiza dificultăților de diagnostic și tratament generate de interferențele RGE cu sensibilizarea la proteinele laptelui de vacă.

### MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu prospectiv pe o durată de 2 ani (2009-2010) pe un lot de 110 sugari internați în Compartimentul de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf Ioan” Galați,

Clinica II (Compartimentul de Alergologie și Imunologie Clinică) și V Pediatrie (Compartimentul de Gastroenterologie) ale Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria Iași”.

Au fost alcătuite două subploturi funcție de diagnosticul de internare:

- subplotul I – sugari internați cu diagnosticul de BRGE (45 cazuri);
- subplotul II – sugari internați cu diagnosticul de APLV (65 cazuri).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Vârsta: 0-1 an
- Simptomatologia comună BRGE și APLV: vărsături recurente, refuzul alimentației cu/ fără falimentul creșterii, colici abdominale, agitație extremă, tulburări de somn

Protocolul de studiu a inclus:

- anamneza (antecedentele familiale și/sau personale atopice, ancheta alimentară cu precizarea duratei alimentației naturale, vârstei introducerii laptelui praf/laptelui de vacă, vârstei debutului simptomatologiei și relația temporală cu introducerea alimentației artificiale sau diversificarea cu derivate de lapte de vacă);
- examen fizic complet;
- investigații paraclinice: hemoleucograma, determinarea IgE serice specifice pentru proteinele laptelui de vacă (*AllergoScan Food*, Innogenetics,

Corresponding Author:

Dr. Valeriu V. Lupu, Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Cod 700115, Iași, România

e-mail: valeriuulupu@yahoo.com

Germania), dieta de eliminare a laptelui de vacă și derivatelor sale, tranzitul baritat esogastro-duodenal, pHmetria esofagiană inferioară (scor Boix Ochoa), fibroscopie digestivă superioară.

- tratament igienico-dietetic la sugarii cu APLV – înlocuirea laptelui de vacă/laptelui praf cu preparate extensiv hidrolizate, evitarea derivatelor din lapte de vacă (brânză de vaci, unt, smântână), educația părinților pentru citirea etichetelor produselor comerciale;
- terapia comorbidităților alergice asociate funcție de treapta de severitate: dermatită atopică – hidratarea și emolieria tegumentelor +/- corticoterapie cutanată în cură scurtă, 5 zile +/- inhibitori de calcineurină; wheezing recurent – corticoterapie inhalatorie +/- inhibitori de leucotriene;
- terapia BRGE – înclinarea planului patului la 30de grade, fracționarea aportului alimentar în prânzuri mici și repetate, evitarea alimentelor care cresc secreția gastrică acidă (citrice, acrituri, condimente, cacao), esomeprazol 1mg/kg/zi,, administrat în priză unică zilnică cu 15-30 minute înainte de primul prânz, timp de 6 săptămâni.

## REZULTATE

Incidența BRGE (172 cazuri) a fost de 0,64% din numărul total de internări în perioada studiată (26938 cazuri) și 3,84% dintre afecțiunile gastro-enterologice spitalizate. Boala de RGE la sugar a reprezentat 0,94% din cazurile spitalizate în Compartimentele de Gastroenterologie ale celor două spitale din Moldova.

Din cele 45 cazuri cu BRGE, 31 cazuri au răspuns favorabil la terapia medicamentoasă cu esomeprazol. La celelalte 14 cazuri (31%) non-responder, persistența simptomatologiei și asocierea unor comorbidități alergice (eczemă atopică – 9 cazuri, wheezing recurent sau persistent – 5 cazuri), a determinat invocarea diagnosticului de APLV:

- determinarea IgE specifice pentru proteine din laptele de vacă a evidențiat sensibilizare alergică în 10 cazuri, justificând introducerea preparatelor extensiv hidrolizate.
- evoluția clinică favorabilă (dispariția simptomatologiei, reluarea creșterii ponderale) sub regim de excludere a laptelui de vacă a confirmat APLV, probabil prin mecanism mediat celular în celelalte 4 cazuri.

În sublotul sugarilor cu APLV, efectuarea pH-metriei esofagiene inferioare în 35 cazuri selectate pe baza simptomatologiei clinice a confirmat BRGE în 33/65 cazuri (50,77%).

**Tabelul 1. Manifestări clinice în cele două subloturi**

BRGE (n – 45 cazuri)			APLV (n – 65 cazuri)		
	N	%		N	%
Disfagie	23	51.11%	Diaree	38	58.46%
Hematemază	5	11.11%	Hematochezis	3	4.62%
Melenă	11	24.44%	Obstrucție nazală cronică	18	27.69%
Erucții	34	75.56%	Urticarie	15	23.08%
Bradycardie	8	17.78%	Șoc anafilactic	1	1.54%
Sughit	9	20.00%	Constipație	24	36.92%
Sindrom Sandifer	2	4.44%	Eczemă atopică	48	73.85%
Laringită recidivantă	12	26.67%	Angioedem labial	6	9.23%
Infecții respiratorii repetate	31	68.89%			
Disfonie	24	53.33%			

Vârsta medie a fost de 7.49luni ± 3.48DS. La copiii cu BRGE vârsta medie (4.67luni ± 2.9DS a fost semnificativ mai mică (F = 24.51, p < 0.05, 95% CI) comparativ cu vârsta medie a copiilor cu APLV (8.2 luni ± 3.2DS).

## DISCUȚII

Refluxul gastro-esofagian definit ca trecerea involuntară a conținutului gastric în esofag poate fi primar (fiziologic/patologic) și secundar. RGE primar dispare în 55% din cazuri la vârsta de 10 luni, 81% din cazuri până la 18 luni și 98% din cazuri la vârsta de 2 ani. Prevalența acestuia, demonstrată prin studii de pHmetrie esofagiană inferioară într-o populație neselectată de sugari este de 10%. RGE patologic (BRGE) are un spectru larg de manifestări: agitație/iritabilitate izolată, refuzul alimentației, vărsături, wheezing, bradicardie, apnee, colici abdominale, stridor, disfonie, pneumonie recurentă, tuse cronică, spor ponderal insuficient, etc; acestea pot fi prezente în diferite combinații, diagnosticul fiind facil sau izolat.

Diagnosticul evocat clinic este confirmat prin pH-metriea esofagiană inferioară care demonstrează scăderea valorii pH-ului în esofagul distal sub 4, cuantifică numărul total al acestor episoade și al celor cu durata de peste 5 minute; în plus, face corelația simptom clinic (tuse, vărsătură, etc) cu RGE și este utilă pentru evaluarea eficienței terapiei antisecretorii.

Tranzitul baritat esogastroduodenal, deși are parametri de performanță diagnostică scăzuți (sensibilitate: 29-86%, specificitate: 21-83%, valoare predictivă pozitivă: 80-82%, proporție crescută de rezultate fals-negative datorate timpului scurt de

Tabelul 2. Indicatorii statistici ai vârstei în funcție de diagnostic

	Media vârsta	Media		Dev. std	Er. std	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
		-95%	+95%							
BRGE	4.67	3.43	5.90	2.93	0.60	2.00	11.00	2.50	4.00	5.00
APLV	8.28	7.59	8.97	3.22	0.35	1.00	12.00	6.00	8.00	12.00
Total	7.49	6.83	8.15	3.48	0.33	1.00	12.00	5.00	8.00	11.00

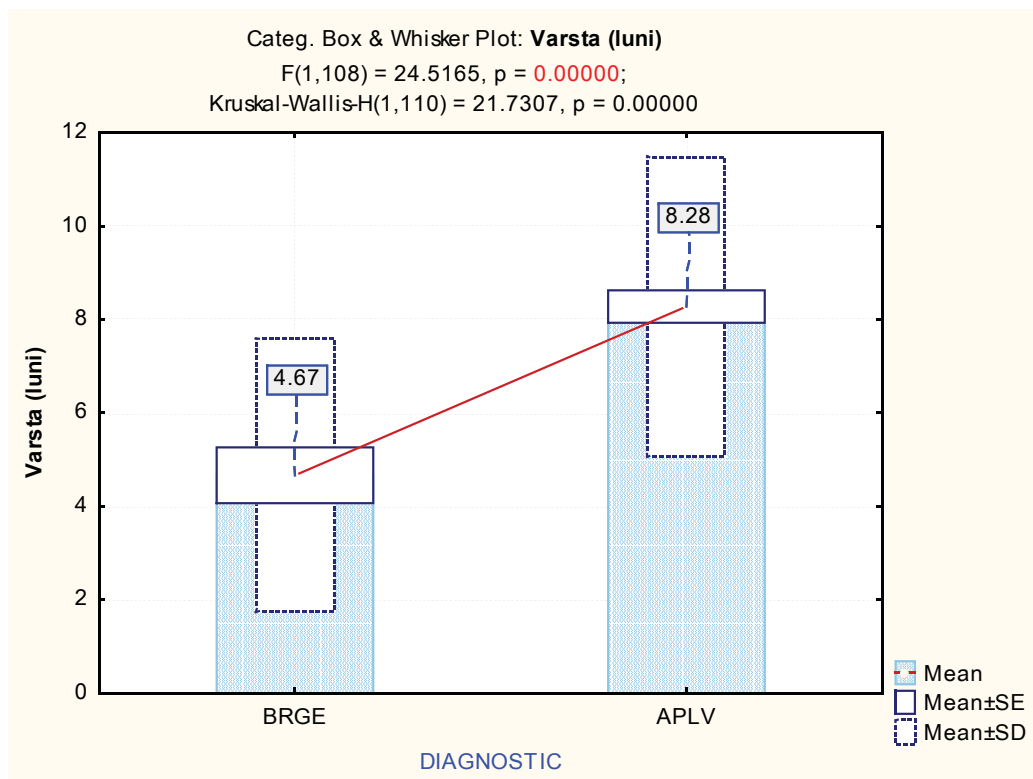


Figura 1. Valorile medii ale vârstei în cele două afecțiuni

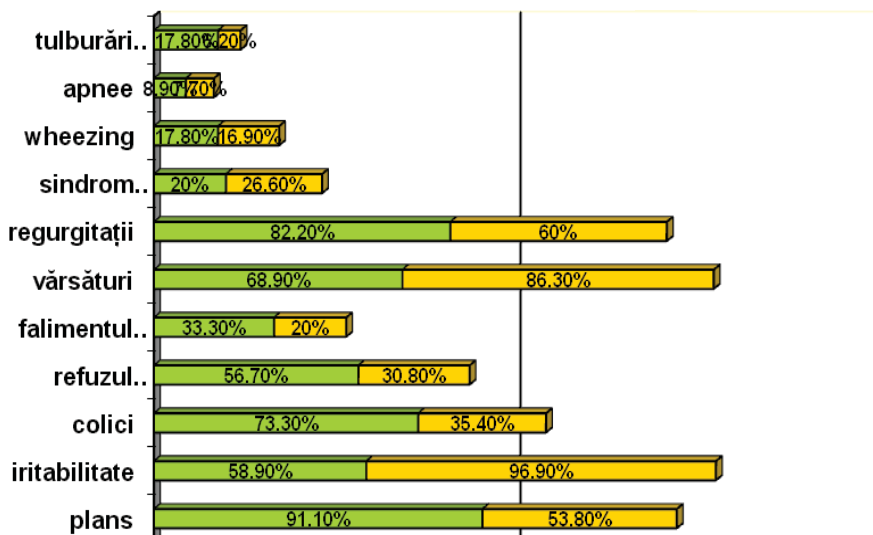


Figura 2. Manifestări clinice la sugarii care asociază BRGE și APLV

examinare) (4), rămâne obligatoriu în cazurile care nu răspund la terapia clasică anti-reflux întrucât poate detecta condiții anatomice predispozante (anomalii anatomice, stricturi esofagiene, hernie hiatală, acalazie sau stenoză pilorică).

În lotul studiat, nu au existat cazuri de BRGE secundare anomaliilor anatomice.

Alergia alimentară are o prevalență în creștere în ultimele decade. Primul aliment implicat cronologic și ca frecvență la sugar este laptele de vacă.

Sunt evocatoare pentru diagnosticul de APLV eczema atopică, urticaria cu/fără angioedem, diareea sau constipația cronică, vărsăturile, wheezingul recurent/persistent.

Implicarea APLV în BRGE este apreciată la 30-40% din cazuri. În lotul studiat, această asociere a fost documentată în 47/110 cazuri (42,7%). Pledează pentru aceasta, absența ameliorării clinice sub tratamentul antireflux și efectul benefic al dietei de eliminare și/sau corticoterapiei, infiltrația eozinofilică a mucoasei esofagiene, prezența altor comorbidități alergice (dermatită atopică, wheezing recurent, rinoconjunctivită recidivantă, otită seroasă, colici abdominale, etc).

Există argumente genetice pentru relația BRGE-APLV. Gena responsabilă de fenotipul sever al BRGE este situată pe brațul scurt al cromozomului 13 (regiunea 13-cM 13q), în apropierea unor gene candidate recunoscute pentru astm bronșic și atopie: complexul RANTES (cu rol chemoattractant pentru

eozinofile, limfocite T, eozinofile), STAT5a (transductor al semnalului de sinteză al IL<sub>5</sub>), receptor β endoteline, factorul de eliberare al histaminei dependent de IgE (5,6).

## CONCLUZII

Cele două stări patologice (APLV și BRGE) au o bogată simptomatologie clinică comună ce face dificilă departajarea pe elemente clinice.

Investigarea gastroenterologică și alergologică concomitentă a bolnavilor suspecionați de BRGE sau APLV evidențiază asocierea celor două boli în procent de 42%.

Tratamentul asociat al BRGE și APLV (inhibitori de pompă protonică, dietă cu excluderea corectă a derivatelor de lapte, prânzuri mici și repetate, poziționare antireflux) a fost urmat de normalizarea clinică în toate cazurile; recidiva BRGE ridică suspiciunea unui fond malformativ.

## *Food allergy – gastro-esophageal reflux disease association in infants*

**Paula Constantinide, Marin Burlea, Monica Alexoae, Valeriu V. Lupu**  
*„Gr.T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania*

### ABSTRACT

Gastro-esophageal reflux disease (GERD) and cow's milk allergy (CMA) are two different diseases with many common clinical and evolutive features. The authors analyze a lot of 110 infants hospitalized for the clinical suspicion of GERD (45 cases) or CMA (65 cases). The results emphasize the risk of the concomitant evolution of CMA and GER.

Conclusions: Distal esophageal pH- metry must be performed both in GERD and CMA, especially in patients with atopic risks or manifestations.

**Key words:** gastro-esophageal reflux disease, cow's milk allergy, association

### INTRODUCTION

The association between gastro-esophageal reflux disease (GERD) and cow's milk allergy (CMA) is reported either as two different associated diseases, as considering GERD as a manifestation of CMA (30-40% of all the GERD cases are due to the CMA). (1)

There are many clinical and evolutive common features in GERD and APLV; the onset is, usually, in the first months of the life, clinical manifestations are often intricate and their frequency decrease with age, either as a consequence of diet changes, growth and improving the lower esopha-

geal sphincter function (2), either as tolerating the cow's milk (80-85% at the age of 3 years).(3)

The **OBJECTIVE** of this study is the analysis of the diagnosis and therapy difficulties generated by the interface between GER and cow's milk sensitization.

### MATERIAL AND METHODS

The prospective study during a two years period (2009-2010) includes a number of 110 infants hospitalized in the Gastroenterology Compartment of the „Sf. Ioan” Children Emergency Hospital Galați,

The Second Pediatric Clinic (Allergy and Clinical Immunology Compartment) and the Fifth Pediatric Clinic (Gastroenterology Compartment) of the “Sf. Maria” Emergency Children Hospital, Iași.

The entire lot was divided into two groups depending on the admission diagnosis: the first group – infants admitted for the suspicion of GERD (45 cases), the second group – infants admitted with the suspicion of CMA (65 cases).

The inclusion criteria:

- Age between 0-1 year old;
- Common manifestations for GERD and CMA: recurrent vomiting, refusal of feeding accompanied or not by malnutrition, abdominal colic, agitation, sleep disturbances.

Study protocol includes:

- History (familial and/or personal atopic features, diet: duration of breastfeeding, age of cow's milk/formula introduction, age of the onset of the disease and time between cow's milk introduction);
- Complete objective examination;
- Investigations: complete cell blood count, cow's milk serum specific immunoglobulin E (*AllergoScan Food*, Innogenetics, Germany), elimination of the cow's milk and cow's milk products from the infant diet, 24 hours distal esophageal pH-metry (Boix Ochoa score), upper digestive endoscopy;
- Diet therapy in infants with CMA – extensively hydrolyzed formulas, exclusion of cow's milk

containing products (cheese, butter, cream), parents education for carefully labels reading;

- Allergic associated comorbidities depending on the severity score: atopic eczema – emollients +/- topical corticosteroids in short cures (5 days)+/- calcineurin inhibitors; recurrent wheezing – inhaled corticosteroids +/- antileucotriens;
- GERD therapy –positional therapy (elevating the head of the bed to 30 degrees), splitting the caloric uptake in small and repeated meals, exclusion of gastric secreting foods (citrus, spices, chocolate), esomeprazole 1mg/kg/day in a single dose, 15-30 minutes before breakfast, 6 weeks.

## RESULTS

The incidence of GERD (172 cases) reported to the total number of hospital admissions (26938 cases) was 0,64% and 3,84% reported to the gastroenterological hospitalized diseases. GERD in infants represented 0,94% of the patients hospitalized in the Gastroenterology Compartments of the two Moldavia Hospitals. 31 of the 45 cases of GERD had a favorable response to esomeprazole therapy. In the other 14 non-responder cases (31%), the persistence of the clinical manifestations and the occurrence of the allergic comorbidities (atopic eczema – 9 cases, recurrent/persistent wheezing – 5 cases) determined the CMA diagnosis as following:

**Table 1.** Clinical manifestations in the GERD group and CMA group

GERD (n – 45 cases)			CMA (n – 65 cases)		
	N	%		N	%
Disphagia	23	51.11%	Diarrhea	38	58.46%
Haematemesis	5	11.11%	Hematochezis	3	4.62%
Melena	11	24.44%	Chronic nasal obstruction	18	27.69%
Belching	34	75.56%	Urticaria	15	23.08%
Bradycardia	8	17.78%	Anaphylactic chok	1	1.54%
Hiccups	9	20.00%	Constipation	24	36.92%
Sandifer's syndrome	2	4.44%	Atopic eczema	48	73.85%
Recurrent laryngitis	12	26.67%	Labial angioedema	6	9.23%
Repeted respiratory infections	31	68.89%			
Disphonya	24	53.33%			

**Table 2.** Statistical analyze of the age depending of the diagnose

	Median age	Media		Std. dev.	Std. er.	Min	Max	Q25	Median	Q75
		-95%	+95%							
GERD	4.67	3.43	5.90	2.93	0.60	2.00	11.00	2.50	4.00	5.00
CMA	8.28	7.59	8.97	3.22	0.35	1.00	12.00	6.00	8.00	12.00
Total	7.49	6.83	8.15	3.48	0.33	1.00	12.00	5.00	8.00	11.00



Specific immunoglobulin E to cow's milk revealed allergic sensitization in 10 cases justifying the extensively hydrolyzed formula introduction into the infant's diet;

Favorable clinical course (disappearance of symptoms, weight gain) under exclusion of cow's milk diet confirmed the CMA, probably by a cellular mechanism in the other 4 cases.

In the CMA group, distal esophageal pH -metryperformed in 35 selected cases revealed GERD in 33/65 cases (50,77%).

The median of the age was 7.49 months  $\pm$  3.48DS. In infants diagnosed with GERD, the median age (4.67 months  $\pm$  2.9DS) was statistically decreased ( $F=24.51$ ,  $p < 0.05$ , 95%CI) compared to the median age in infants diagnosed with CMA ((8.2 months  $\pm$  3.2DS).

## DISCUSIONS

GER is defined as the involuntary passing of the gastric content into the esophagus; it could be primarily (physiologically/pathologically) and secondary to other diseases. The primarily GER disappears in 55% of all the cases at age of 10 months, 81% of cases at age of 18 months and 98% of cases at age of 2 years. GERD prevalence is 10% in an unselected infants lot in which distal esophageal

pH-metry had been performed. The spectrum of the clinical manifestations of the GERD (pathological GER) is quite wide: isolated agitation/irritability, feeding refusal, vomiting, wheezing, bradycardia, apnea, abdominal colic, stridor, dysphonia, recurrent pneumonia, chronic cough, poor weight gain; these could be associated or isolated, making difficult the diagnosis.

GERD clinical suspicion must be confirmed by distal esophageal pH-metry that could reveal the decrease of distal esophageal pH under 4, quantify the total number of these episodes and of those which exceed 5 minute; it could correlate the symptom (cough, vomiting) with GER and evaluate anti antisecretory therapy efficiency. The upper GI series are characterized by low performance parameters in GERD diagnosis (29-86% sensitivity, 21-83% specificity, 80-82% – positive predictive value, a high false-negative results percentage due to the short exposure time)(4). This investigation must be do in all the non-responder patients to classical anti-GERD therapy detecting anatomical predisposing conditions (anatomical abnormalities, esophageal strictures, hiatal hernia, pyloric achalasia or stenosis). Infants included in the study lot don't have anatomical anomalies.

The prevalence of food allergy increased dramatically during the last decades. Cow's milk is the

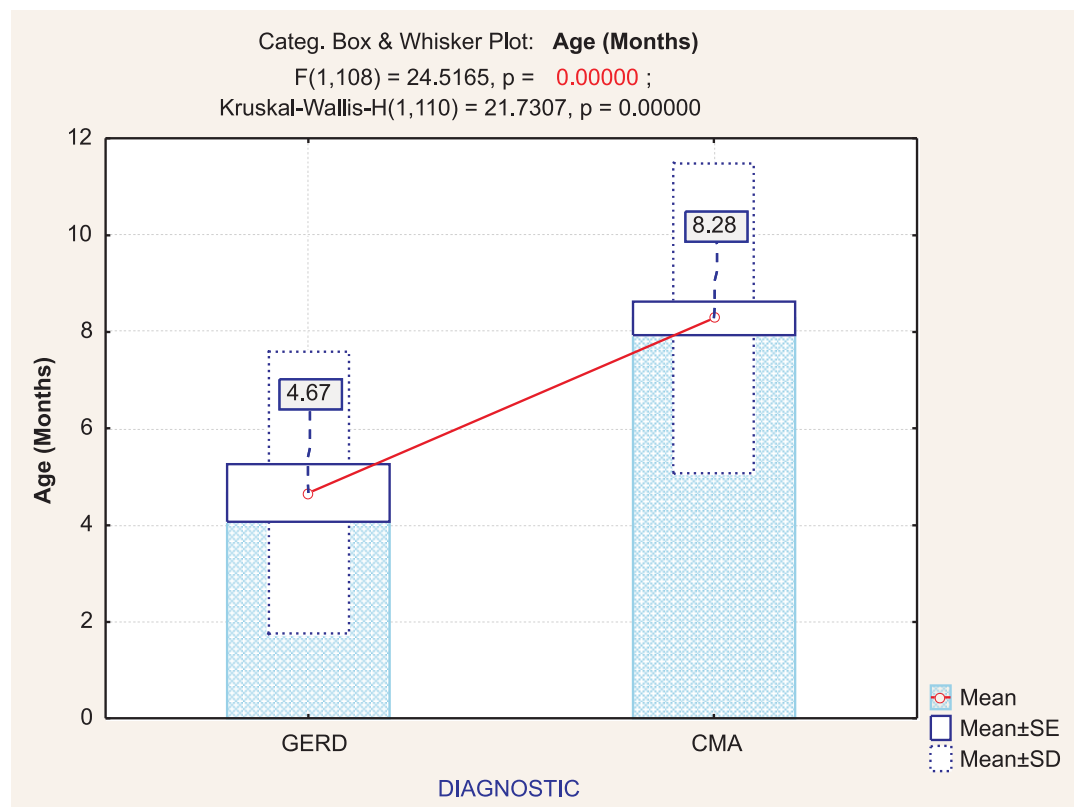


Figure 1. The median value of the age in the two groups

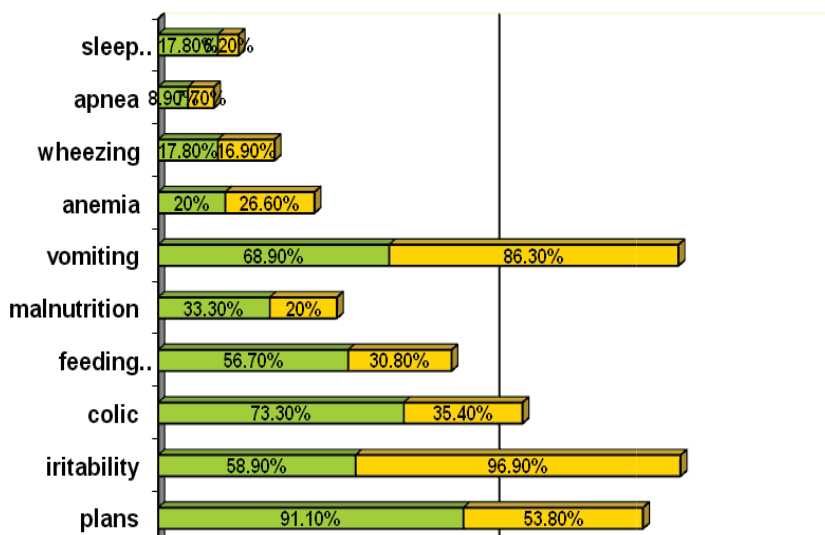


Figure 2. Clinical manifestations in infants with CMA and GERD

first chronologically implicated with the highest frequency in infants. Atopic eczema, urticaria with/without angioedema, chronic diarrhea or constipation, vomiting, recurrent/persistent wheezing are clinical evocative manifestations.

The percentage of the implication of CMA in GERD is 30-50%. The association between CMA and GERD had been demonstrated in 47/110 cases (42.7%). The key elements evocating the link between CMA and GERD are the persistence of symptoms under anti-GER therapy and the improvement of symptoms under the exclusion of cow's milk and corticosteroids, eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, the presence of the other allergic comorbidities (atopic eczema, recurrent wheezing, allergic rhino conjunctivitis, serous chronic otitis, abdominal pain).

There are some genetic arguments for the link between GERD and CMA. Gene responsible for the severe phenotype of GERD is located on the short chromosome 13 arm (13-cM 13q region), very closely to some candidate genes in atopy and

bronchial asthma: RANTES (eosinophils and T cells chemoattractant), STAT5a (IL<sub>5</sub> signal synthesis transduction),  $\beta$ endothelins receptor, immunoglobulin E-dependent histamine releasing-factor (5, 6).

## CONCLUSIONS

The two diseases (CMA and GERD) have many common clinical manifestations making difficult separating into clinical individual elements.

Concomitant gastroenterological and allergy investigations in infants with the suspicion of GERD for CMA revealed the association of these diseases in a percentage of 42%.

The concomitant therapy of GERD and CMA (pump proton inhibitors, correct exclusion of cow's milk and all the products containing cow's milk, small repeated meals, anti-GER positional therapy) was followed by clinical resolution of symptoms in all cases; GERD relapse is usually due to a anatomical anomaly.

## REFERENCES

1. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7
2. Nelson P, Chen EH, Syniar GM, Christoffle KK: Prevalence of symptoms of gastro-esophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-72
3. Juckett A, Chalbert-Broue A, Micheau P, Piot M, Bremont F. Evolution naturelle de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2003; 43 (3): 186-191
4. Aksglaede K, Pedersen JB, Lange A. Gastro-esophageal reflux demonstrated by radiography in infants less than 1 year of age. Comparison with pH monitoring. *Acta Radiol* 2003; 44; 136-8
5. MacDonald SM, Pazebas WA, Jabs EW. Chromosomal localization of tumor protein, translationally-controlled 1 (TPT 1) encoding the human histamine releasing factor (HRF) to 13q12-q14. *Cytogenet Cell Genet*.1999;84:128-129
6. Deloukas P, Schuler GD, Gyapay G, et al. A physical map of 30,000 human genes. *Science*.1998;282:744-746