

Överkänslighet där pricktest och blodprov inte ger diagnos

Det finns överkänslighetstillstånd som är icke-IgE-medierade, och det finns de som är både IgE- och icke-IgE-medierade. Diagnostiken baseras då på provokation–elimination–provokationstest.

THOMAS CASSWALL, docent, överläkare, sektionen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Huddinge, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
thomas.casswall@ki.se

Det finns många överkänslighetstillstånd som inte är IgE-medierade och som därför inte går att diagnostisera med ett enkelt IgE-test. Bland barn gastroenterologer kallades förr de icke-IgE-medierade allergiska reaktionerna för intolerans. I den nya klassifikationen från World Allergy Association (WHA) [1] (Figur 1) ska dessa tillstånd i stället kallas för icke-IgE-medierade, vilket kräver att både läkare och patient håller tungan rätt i mun för att skilja de olika tillstånden åt.

Utöver de rent allergiska tillstånden finns flera icke-allergiska födoämnesreaktioner, som beror på tex enzymbrist, som laktosintolerans, eller toxiska reaktioner av tex färgämnen. Även om celiaki är en form av allergi, då immunförsvaret är inblandat, räknas det mer som ett autoimmunt tillstånd och berörs på annan plats i detta temanummer.

Vid komjölksproteinallergi beskrivs ofta både IgE- och icke-IgE-medierade reaktioner, och det är först på senare år som man börjat särskilja dessa. Frekvensen av icke-IgE-medierade födoämnesreaktioner är därför inte helt enkel att ange. Incidensen av komjölksproteinallergi hos spädbarn brukar anges till 2–3 procent, varav 50–60 procent har symptom från mag–tarmkanalen, 50–60 procent från huden och 20–30 procent från andningsvägarna [2]. Prognosen är relativt god, och toleransutveckling ses hos 50 procent vid 5 års ålder och hos 80–90 procent vid 15 års ålder [3].

Inget är dock så enkelt som det verkar, och vid flera tillstånd bidrar både IgE- och icke-IgE-medierade immunologiska mekanismer, som vid eosinofil esofagit. En klassifikation av tillstånden visas i Fakta 1 [4]. Flera nya översikter har kommit med rekommendationer om hur barn med födoämnesallergi ska utredas, bl a från European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [5–7].

Diagnostiska fällor

Ett enkelt sätt att tänka vid diagnostik av födoämnesallergi är att ett positivt IgE-test bekräftar en IgE-medierad reaktion men utsluter inte icke-IgE-medierade reaktioner, där diagnosen i stället ställs med provokation–elimination–provokationstest. Lapptest har föreslagits som ett diagnostiskt hjälpmedel [8], men det finns ingen standardiserad metodik, varför det inte rekommenderas allmänt [7]. Ett nytt lymfocytstimuleringsstest av κ -kasein, LST, har prövats för diagnostik av icke-IgE-medierade reaktioner, men det är relativt komplicerat och kan inte skilja mellan IgE- och icke-IgE-medierade tillstånd. Ett negativt test skulle dock kunna användas för att urskilja dem som kan provoceras [9].

Födoämnesallergi kan inte utslutas genom blodprov, vilket

många tror, även läkare. Andra diagnostiska misstag är att låta föräldrar ta ansvar för en eliminationskost, som då sällan blir 100 procent strikt fri från det livsmedel man misstänker och inte följs under tillräcklig lång tid. Eliminationskost ska alltid prövas i samarbete med dietist under minst två veckor, vid gastroenterologiska symtom i helst fyra veckor. Cirka 60–80 procent av symtomen från mag–tarmkanalen hos spädbarn utgörs av icke-IgE-medierade reaktioner [10], varför kunskap om diagnostik är viktig.

Patogenes

Medan patogenesen vid icke-IgE-medierade reaktioner oftast är komplex och oklar, är den desto klarare vid tillstånd som celiaki och enzymbrist. Det nyfödda barnet föds med steril tarm, som omgäende koloniserar med framför allt moderns tarmflora då barnet läggs till bröstet. I samband med detta utsätts också tarmen för främmande antigener. Således uppstår en inkomplex balans mellan tolerans och immunreaktivitet, och det är lätt att förstå att immunhomeostasen i mag–tarmkanalen kan rubbas.

Under de första levnadsåren ökar mängden tarmassocierad lymfatisk vävnad (gut-associated lymphoid tissue, GALT), och både IgE- och icke-IgE-medierade tillstånd ses ofta i denna ålder [11–12]. Genetiska faktorer har sannolikt stor betydelse då det är vanligt att fler familjemedlemmar drabbas [13]. Påverkan på den intestinala barriärfunktionen är en annan orsak [11], liksom obalans mellan Th1- och Th2-lymfocyter. Senare forskning har även visat på en obalans i regulatoriska T-celler som uttrycker transkriptionsfaktorn FoxP3 (forkhead box P3). Mutationer i denna gen leder till IPEX-syndromet (immundysreglering, polyendokrinopati, enteropati, X-bunden), där man ser ett kraftigt Th2-svar, höga IgE-nivåer och allergier [14]. Man har vidare sett lägre nivåer av FoxP3 hos spädbarn som utvecklar allergier än hos icke-allergiska barn. Regulatoriska T-celler är också viktiga för reglering av tarmfloran, vilket sannolikt har betydelse för uppkomsten av allergier. Tarmfloran tros ha betydelse för toleransutveckling och uppkomst av allergi. Tarmfloran hos allergiska barn avviker från den hos icke-allergiska kontroller genom att nivån av klostridier är högre och nivån av bifidobakterier lägre [15].

Symtom

Symtomen kopplade till födoämnesöverkänslighet, som inte beror på snabba IgE-medierade reaktioner, är många och varierande. De behöver inte komma från enbart mag–tarmkanalen utan kan uppträda i flera andra organsystem, såsom lungor och luftvägar, hud och nervsystem. Tabell I visar vanli-

SAMMANFATTAT

Icke-IgE-medierade födoämnesreaktioner kan inte diagnostiseras med vanliga IgE- och pricktest utan provokation–elimination–provokationstest bör göras.

En varierande symtombild från mag–tarmkanalen är vanlig.

Behandlingen består av strikt komjölksproteinfri kost till ammande mödrar eller ett extensivt

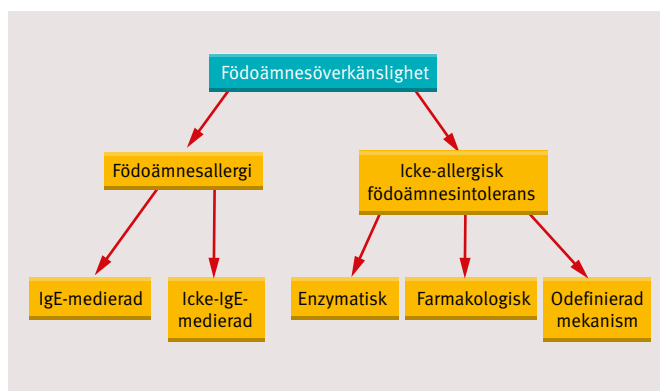
komjölkshydrolysat till barnet.

Dietist ska alltid vara med i behandlingen av mor och barn.

Flera födoämnesreaktioner beror på enzymbrist.

Även livsmedelstillsatser kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner hos känsliga barn.

Ökad kunskap om de icke-IgE-medierade födoämnesreaktionerna är önskvärd.



Figur 1. Klassifikation av födoämneskänslighet enligt World Allergy Association [1].

ga symtom i olika organsystem vid komjölksproteinallergi.

Redan 1960 beskrevs ett syndrom vid komjölksproteinallergi, Heiners syndrom, med svåra luftvägssymtom i kombination med gastrointestinala symtom och dålig viktuppgång. Symtomen kan vara hosta, obstruktivitet, hemoptys, nästärpa, dyspné, återkommande mediaotiter, feber, illamående, kräkningar och kolit. På lungröntgen ses spridda och peribronkiella infiltrat, lokaliserade atelektaser, lymfkörtelförstoring i hilus och pleural förtjockning. Symtomen försvinner med komjölksproteinfri kost [16].

Icke-IgE-medierade födoämnesreaktioner

Typiska icke-IgE-medierade reaktioner i mag-tarmkanalen är allergisk proktokolit, enterokolit respektive enteropati.

Behandlingen utgörs av strikt komjölksproteinfri kost med ett extensivt komjölkshydrolysat. Vid utebliven effekt kan ett aminosyrabaserat preparat övervägas då ca 5 procent av spädbarnen även reagerar på ett extensivt hydrolysat [17]. För kvinnor som uteslutande ammar rekommenderas strikt komjölksfri kost med 1 g kalciumtillskott dagligen och 400 IU av vitamin D₃. Dietist ska alltid medverka i behandlingen. Figur 2 visar hur man kan gå tillväga när komjölksproteinallergi misstänks. Tiden med eliminationskost vid icke-IgE-medierade reaktioner med gastrointestinala symtom är 2–4 veckor. Under det första levnadsåret ges ett extensivt komjölkshydrolysat i samband med provokation, mellan 1 och 3 år kan vanlig mjölk användas och från 3 års ålder ett laktosfritt alternativ för att undvika falskt positiv reaktion vid laktosintolerans [7]. Även om flertalet barn utvecklar tolerans i tonåren är det inte ovanligt att barn som haft komjölksallergi under första levnadsåret senare får problem med funktionell buksmärta och irritabel tarm (IBS) [18].

Allergisk proktokolit [19, 20] debuterar vanligen under de första levnadsåren, nästan alltid före 6 månaders ålder, och ger efter en asymtomatisk latensperiod oftast upphov till tunn diarré med slem och färsk blödning i avföringen (hematochezi). Upp till 60 procent av dessa barn ammas. De oroliga föräldrarna söker oftast akut med ett i övrigt välmående barn men med röda stråk i avföringen. Tillståndet anses orsaka 20–60 procent av ändtarmsblödningar hos spädbarn [21]. Histopatologiskt ses framför allt inflammation med eosinofila mikroabscesser i kryptorna i distala tjocktarmen och ändtarmen. Barn som uteslutande ammas har en lindrigare symtombild än barn som föds upp på komjölksbaserade modersmjölksersättningar. Utan behandling kan anemi och dålig viktuppgång bli följden.

Differentialdiagnostiskt bör man framför allt tänka på tarmpatogener, *Staphylococcus aureus* [21], polyper, Meckels divertikel och invagination. Förloppet är godartat, och besvä-

FAKTA 1

Immunologisk mekanism vid gastrointestinala allergiska reaktioner

IgE-medierade

- Omedelbart gastrointestinal hypersensitivitet
- Oralt allergisyndrom

Blandformer: IgE- och icke-IgE-medierade

- Allergisk eosinofil esofagit
- Allergisk eosinofil gastrit

- Allergisk eosinofil gastroenterit
- Icke-IgE-medierade
- Födoämnesenterokolit
- Allergisk kolit/proktit
- Födoämnesenteropati
- Förstoppning
- Gastroesofageal reflux
- Spädbarnskolik
- Lymfoid nodulär hyperplasi

Efter Sampson HA et al [4].

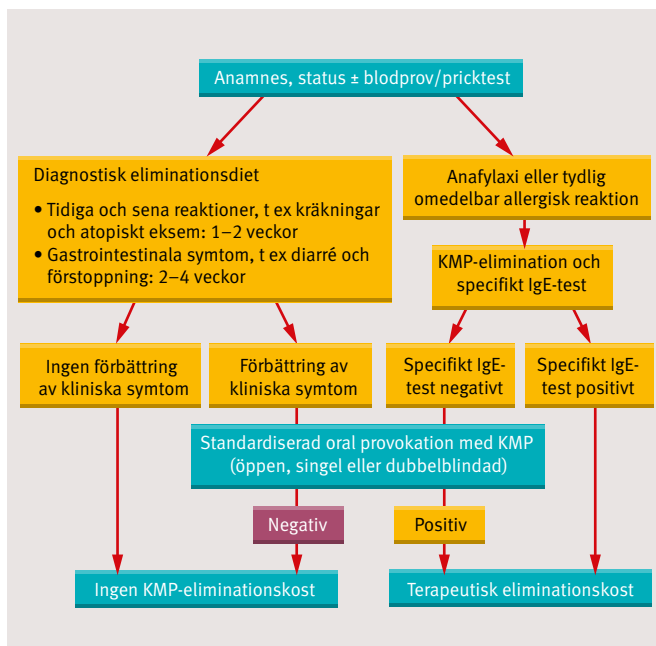
TABELL 1. Symtom vid icke-IgE-medierad födoämnesallergi enligt ESPGHAN [7].

Organsystem	Symtom
Mag-tarmkanal	Svullnad runt munnen, dysfagi Kräkningar, regurgitation, dyspepsi Tidig mättnad Buksmärta Aptitlöshet, mataversion, dålig viktuppgång Stor buk, perianala förändringar Diarré, förstoppning, blod, slem, fett och socker (kolhydratmalabsorption) i avföringen Avvikande vikt och längdtillväxt Malnutrition/malabsorption, anemi (folsyra, B ₁₂ , Fe, blödning), rakit, övriga bristsjukdomar
Andningsvägar	Rinnande näsa Obstruktivitet Kronisk hosta, ej relaterad till infektion
Hud	Urtikaria, ej relaterad till infektioner, läkemedel Atopiskt eksem Angioödem
Systemiskt	Anafylaxi Chockliknande tillstånd med metabolisk acidos, kräkningar och diarré (FPIES, födoämnesproteinreducerat enterokolitsyndrom)

ren försvinner senast vid 18–24 månaders ålder. Behandlingen består av komjölksproteinfri kost till ammande mödrar eller elimination av komjölksprotein och ersättning med ett extensivt hydrolysat i samarbete med dietist. Modern kan behöva kalcium och D-vitamin. Komjölksprovokation kan utföras då blödningarna upphört eller efter 6–12 månader.

Allergisk enterokolit [22] kan ge upphov till en mycket dramatisk symtombild. Tillståndet drabbar vanligtvis spädbarn som får modersmjölksersättning och ses extremt sällan hos barn som uteslutande ammas. Allergisk enterokolit var betydligt vanligare tidigare då modersmjölksersättningar var mer allergena. I en studie av 13 000 spädbarn från Israel beräknades incidensen till drygt 3/1000 barn [23]. Cirka en tredjedel av barnen utvecklar atopi, som eksem, astma eller rinit. Atopi ses hos 40–80 procent av förstagsläkningar. Allergisk enterokolit orsakas framför allt av komjölksprotein, men hälften av de drabbade reagerar också på soja. Ägg, fisk och ris är andra vanliga livsmedel som kan utlösa tillståndet.

Patofysiologiskt förefaller det handla om en T-cellsmedierad reaktion, där man ser TNF- α -sekretion från mononukleära celler i blodet, minskning av den regulatoriska cytokinreceptorn TGF- β och ökad intestinal permabilitet, vilket orsa-



Figur 2. Algoritm för handläggning av barn med komjölkproteinallergi enligt ESPGHAN [7]. KMP = komjölkprotein. Diagnostisk eliminationsdiät = strikt KMP-fri kost för mödrar till ammade barn och extensivt komjölkshydrolysat för icke-ammade barn. För extremt sjuka som uteslutande ammas kan aminosyrabaserad ersättning övervägas.

kar ett vätskeskifte. I mikroskopet kan man se fokal erosiv gastrit och esofagit. I tunntarmen ses en ödematös slemhinna med akut granulocytinfiltration och lätt villusatrofi. I tjocktarmen ses kryptabscesser med diffus inflammatorisk infiltration med plasmaceller [19].

Symtommässigt ses två typer av insjuknande: 1) akut reaktion med debut 2–3 timmar efter exponering för allergen, med intensiva kräkningar följt av diarréer och några timmar senare utveckling av svår dehydrering med i värsta fall hypovolemisk chock, 2) kronisk reaktion med bla kräkningar, dålig viktutveckling, hypoalbuminemi och anemi.

Den akuta reaktionen kan misstas för gastroenterit, och differentialdiagnostiskt måste nekrotiserande enterokolit (främst hos för tidigt födda under de första levnadsveckorna) och ileus uteslutas. Pricktest och IgE-test är negativa. Akutbehandlingen består i att häva dehydreringen med intravenös vätska och därefter sätta in strikt komjölkproteinfri kost. Provokation vid akut symtombild måste ske på sjukhus med chockberedskap. Tolerans utvecklas i de flesta fall före 3 års ålder, men besvären kan kvarstå upp i tonåren [22].

Allergisk enteropati är ett mer diffust tillstånd, som oftast drabbar litet äldre barn, mellan 2 och 18 månader. Symtomdebuten är smygande och kan utgöras av diarré, kräkningar, malabsorption med anemi, hypoalbuminemi och vitamin K-brist samt dålig viktuppgång. Proteinförlorande enteropati ses i sällsynta fall. Även om komjölk är den vanligaste orsaken kan soja, ris, kyckling, ägg och fisk utlösa tillståndet. En immunmedierad skada av tarmslemhinnan uppkommer. Histopatologiskt kan partiell villusatrofi med kronisk inflammation föreligga och inge misstanke om celiaki. Det senare kan dock uteslutas med IgA-antikroppar mot transglutaminas samt färgning för $\gamma\delta$ -T-celler, som är en celiakimarkör. Det är inte vanligt med en ospecifik, måttlig stegring av IgA-gliadinantikroppar.

Prognosen är god, och tillståndet har ofta försvunnit i 2-årsåldern, då komjölk kan återintroduceras. Behandlingen

består i strikt komjölkproteinfri kost; sojaprotein som alternativ bör inte ges. Om behandlingen inte har effekt bör tunnarmsbiopsi övervägas beroende på symtombilden [19, 22].

Varför inte sojaprotein som ersättning?

Tidigare behandling av icke-IgE-medierad komjölkallergi bestod ofta av sojabaserade produkter som förstahandsalternativ. Sojaprotein har dock sämre nedbrytbarhet och biotillgänglighet än komjölk samt innehåller höga halter av fytater, aluminium och fytoöstrogener, vars långtidseffekter hos spädbarn är oklara. ESPGHAN rekommenderar inte sojaprotein till barn yngre än 6 månader [24] utan i stället att man direkt går över till ett extensivt komjölkshydrolysat [7]. I över 40 procent av fallen korsreagerar barn med icke-IgE-medierade reaktioner mot sojaprotein [25], vilket är betydligt vanligare än vid IgE-medierad komjölkallergi.

Kombinerade IgE- och icke IgE-medierade reaktioner

Till tillstånd med mer blandad immunologisk orsak räknas allergisk eosinofil esofagit respektive gastrit och kolit.

Allergisk eosinofil esofagit är ett immun-antigenmedierat tillstånd som uppmärksammats de senaste decennierna. Det drabbar både barn och vuxna. Tillståndet innebär kronisk esofagit med eller utan gastroesofageal reflux och med eosinofil infiltration i esofagusslemhinnan.

Diagnosen ställs endoskopiskt, och allergiutredning rekommenderas vid diagnos. I svåra fall är symtomen dysfagi, särskilt av fast föda, intermittenta kräkningar, matvägran hos små barn, buksmärta, irritabilitet, sömnsvårigheter och uteblivet svar på konventionell antirefluxbehandling. Makroskopiskt kan man i matstrupen se slemhinneplack, en ringformation liknande den i luftstrupen och försnävning av lumen. För att ställa diagnosen behövs biopsier från flera nivåer i matstrupen [26]. Eosinofil esofagit har tidigare beskrivits i Läkartidningen [27], och ESPGHAN har nyligen, 2014, kommit ut med nya riktlinjer för behandling. Förutom födoämneseliminering har protonpumpshämmare och olika topikala steroider prövats som behandling [26].

Allergisk eosinofil gastrit och kolit är tillstånd med diffus eller fläckvis eosinofil infiltration i mag-tarmkanalen. Tillståndet är ovanligt men verkar öka. Symtomen beror på vilka delar som är drabbade och kan bli vara buksmärta, illamående, diarré, viktförlust, malabsorption, järnbrist, tunntarmsobstruktion och proteinförlorande enteropati. Diagnosen ställs med endoskopi med biopsi och kapselendoskopi samt uteslutande av parasitära eller andra tillstånd som kan orsaka eosinofili i slemhinnan. Magsäcken och tolvfingertarmen är de vanligaste lokaliseringarna, men hos 50 procent av patienterna ses även infiltration i tjocktarmen och matstrupen.

Behandlingen består i födoämneseliminering, som framför allt har gynnsam effekt hos små barn. Ju senare under barndomen man drabbas, desto sämre är resultatet av kostbehandling. Aminosyrabaserade preparat rekommenderas i dessa fall. Kortikosteroider är det läkemedel som rekommenderas. Två artiklar rekommenderas för läsning [29, 30].

Tillstånd med viss association till komjölkallergi

Förstoppning är vanligt hos barn. Prevalensen är ca 3 procent det första levnadsåret och >10 procent det andra [31]. I de flesta fall är orsaken funktionell, men i några studier har man noterat ökad förekomst av förstoppning hos komjölkallergiska barn med analfissurer och rektalinflammation med eosinofila lymfocyter i ändtarmen [32, 33]. Sambandet är dock oklart. En tänkbar förklaring skulle kunna vara att det hos genetiskt predisponerade spädbarn uppstår en inflammation i ändtarmen, proktit, som leder till smärta vid tarmtömning,

fördrojd avföring, utvecklande av hård avföring – och den onda förstoppningscirkeln är igång.

Till barn med atopi som har förstegradsläkningar med atopi, där sedvanlig förstoppningsbehandling inte hjälpt och framför allt om proktit påvisats via rektoskopi med histopatologi, kan kostbehandling prövas. Behandlingen bör pågå länge, tills defekationsreflexen normaliseras [34].

Spädbarnskolik definieras som mer än tre timmars skrikande i mer än tre dagar per vecka i minst tre veckor hos ett i övrigt friskt spädbarn [34]. Tillståndet är vanligt och beskrivs hos 9–19 procent de första levnadsmånaderna [35]. I flera studier har hypoallergena produkter givits till barnen eller strikt komjölkproteinfri eller lågallergen kost till deras ammande mödrar, med gynnsamma resultat [34, 36–37]. En finländsk studie har visat att barn med kolik oftare utvecklar atopisk sjukdom senare i livet [38], vilket dock inte sågs i en stor studie på över 980 spädbarn [39]. I svåra fall av kolik kan således komjölkproteinfri kost till modern eller barnet övervägas.

Gastroesofageal reflux. Vid gastroesofageal reflux brukar man som regel inte tänka på allergisk orsak i första hand, även om tillståndet tycks förekomma mer frekvent vid astma [40]. En del studier visar dock att födoämnesallergi hos i första hand spädbarn inte bara kan vara associerad till gastroesofageal reflux utan även vara en direkt underliggande orsak [41].

I en prospektiv studie på drygt 200 spädbarn med gastroesofageal reflux, endoskopiskt påvisad esofagit och patologisk 24 timmars pH-registrering förekom allergiska symtom hos 9 procent. Dock hade 42 procent komjölkproteinallergi, vilket påvisades med positiv dubbelblindad, placebokontrollerad födoämnesbelastning samt positiva allergiska test, såsom förhöjt IgG- β -laktoglobulin hos 20 procent [42]. Den underliggande orsaken till gastroesofageal reflux vid allergi är inte kartlagd men antas vara att proinflammatoriska mediatorer från aktiverade T-celler och eosinofiler stimulerar det enteriska nervsystemet, antingen direkt eller via motilitetsaktiverade gastrointestinala hormoner [34].

Att diagnostiskt skilja mellan komjölkproteinallergi och gastroesofageal reflux är inte helt enkelt då symtomen är liknande, såsom gråt, irritabilitet, kolik, födoämnesaversion, dålig viktuppgång, kräkningar, regurgitation, anemi, obstruktivitet, apné och sömnsvårigheter. I praktiken är det omöjligt att skilja på funktionella besvär och gastroesofageal reflux [43]. Komjölkproteinallergi bör dock misstänkas om barnet inte svarar på konventionell behandling av gastroesofageal reflux, såsom lägesändring, förtjockningsmedel i maten och i vissa fall protonpumpshämmare. Omvänt bör gastroesofageal reflux misstänkas om barnet inte svarar på eliminationskost.

För barn med hereditet för atopisk sjukdom och symtom från andra organsystem bör födoämnesallergi misstänkas i första hand som orsak till gastroesofageal reflux. Komjölk-elimination i minst fyra veckor rekommenderas för att eventuellt uppkommen esofagit ska hinna läka. Endoskopi eller impedansmätning kan utföras i osäkra fall. Strategin med födoämneselimination vid gastroesofageal reflux rekommenderas även i SPGHN:s (Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition) vårdprogram för gastroesofageal reflux till framför allt spädbarn men även äldre barn som inte svarar på konventionell behandling (http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_reg.html).

Lymfoid nodulär hyperplasi är en aggregation av lymfoid-folliklar (peyerska plack) och ses vid endoskopi som submukösa noduli i framför allt terminala ileum och kolon. Lym-

»Att diagnostiskt skilja mellan komjölkproteinallergi och gastroesofageal reflux är inte helt enkelt då symtomen är liknande ...«

foid nodulär hyperplasi betraktades tidigare som ett normalfenomen, särskilt hos små barn. Nyare data visar dock att tillståndet är ett tecken på ökat immunologiskt svar och korrelerar med födoämnesallergi [20]. Lymfoid nodulär hyperplasi har även betraktats som ett eget tillstånd med diarré, blödning från mag-tarmkanalen, buksmärta och proteinför-lorande enteropati [20].

Allergiskt dysmotilitetssyndrom. Experimentella data från framför allt djurförsök tyder på ett samband mellan dysmotilitet i mag-tarmkanalen, såsom spädbarnskolik, förstoppning, gastroesofageal reflux och IBS, och födoämnesallergi [46]. Det enteriska nervsystemet påverkas av produktion av Th2-cytokiner, såsom IL-4 och IL-13, samt rekrytering och aktivering av mastceller eller eosinofiler [46]. Dessutom tyder data på att allergiska svar kan ge visceral reaktioner, så att den inducerade dysmotiliteten kan ge ökande symtom genom nociceptiva banor [47].

Begreppet psykoimmunologi har vuxit fram då det råder ett komplext samspel mellan kognitiva funktioner, genetisk predisposition, immunsensibilisering och enteriska nervsystemet, som alla kan påverka uppkomsten av allergiskt dysmotilitetssyndrom. Även störd tarmflora, dysbios, som ses vid allergi och malabsorption, kan påverka motiliteten negativt genom påverkan på migrerande motorkomplex (MMC) [48].

Enzymbrist

Laktosintolerans. En vanlig missuppfattning är förväxling av komjölkproteinallergi med laktosintolerans. Överdiagnostik av laktosintolerans har nyligen beskrivits i Läkartidningen [49]. Kort kan sägas att primär laktosintolerans inte är en allergi, inte heller en sjukdom. Diagnosen är oftast lätt att ställa på rent kliniska grunder. Debuten sker oftast senare under barndomen, tidigast vid 3–5 år, och den minskade nivån av enzym i tunntarmsludd är genetiskt betingad.

Till skillnad från komjölkproteinallergiker tolererar de flesta laktosintoleranta en viss mängd mjölk, upp till 12 g laktos/dag, samt fermenterade produkter och hårdost. Sambandet mellan symtom, intolerans och hypolaktasemi är mycket svårvärderat då ospecifika symtom från mag-tarmkanalen är vanliga och bedöms som laktosintolerans fastän de kan ha andra orsaker, t ex IBS. Att undvika mjölkprodukter kan resultera i kalcium- och D-vitaminbrist, varför andra vägar har prövats, t ex tillförsel av exogent β -galaktosidas i yoghurtprodukter och probiotika på grund av deras laktasnedbrytande egenskaper. Vidare finns laktasenzym att tillgå [50], som kan prövas om kostbehandling inte fungerar.

Kongenital sukras-isomaltasbrist är en autosomalt nedärvd sjukdom som beror på en mutation i sukras-isomaltasgenen (SI) [51]. Låg enzymaktivitet leder till maldigestion av socker och stärkelse, med kronisk diarré, buksmärta och utspänd buk på grund av att sockret fermenteras av tarmfloran. Prevalensen är ca 1/500–2 000 i den europeiska och nordamerikanska befolkningen, men bland eskimåer på Grönland och urbefolkningen i Kanada är den så hög som 3–10 procent. Fenotypen varierar kraftigt, och symtomen tycks förbättras med åldern. Hos små barn kan dålig viktuppgång, irritabilitet och blöjdermatit ses, medan äldre barn har en mer IBS-liknande bild [52].

Det finns inget invasivt test för sjukdomen, utan den etablerade standarden är tunntarmsbiopsi med analys av enzymer från tunntarmsbiopsi. ¹³C-sukros-utandningstest kan utföras. Gentest finns för de fyra vanligaste mutationerna i SI-ge-
nen; testet kostar i dag drygt 300 euro.

Behandlingen består i att reducera sukros och stärkelse i kosten, vilket är svårt, och 60–75 procent av patienterna har kvarstående diarré, uppsvälld buk och buksmärta. Frystor-
kad bakningsjäst från jästsvampen *Saccaromyces cerevisiae* innehåller sackarasaktivitet och låg isomaltas- och maltasaktivitet. Färsk bakningsjäst kan få symtomen att förbättras eller helt upphöra men smakar inte så gott och är därför svår att fördras. I stället rekommenderas en smaklös flytande produkt, Sucraid, som har utvecklats från *Saccaromyces cerevisiae* och använts framgångsrikt i behandlingen. Produkten innehåller β -fruktofuransidas och är motståndskraftig mot det låga pH som finns i magsäcken. Även andra ersättningsenzymer finns att tillgå. Kunskapsunderlaget kring sjukdomen, som beskrevs för drygt 50 år sedan, har nyligen uppdaterats [53].

Fruktosmalabsorption ska inte sammanblandas med fruktosintolerans, som är en metabol sjukdom med helt annan patogenes och inte berörs här. Tillståndet är relativt oklart då även friska till viss del kan uppvisa fruktosmalabsorption om tillräckligt mycket fruktos intas [54]. Hur fruktos absorberas är inte helt kartlagt, men transporten sker huvudsakligen via två glukostransportörer i tunntarmsslemhinnan, GLUT-5 och GLUT-2. Även GLUT-7, GLUT-8 och GLUT-12 anses ha betydelse för fruktosabsorptionen [55, 56]. Fruktosabsorption sker oberoende av glukosabsorption. Fruktosmalabsorption

har även associerats med kronisk ospecifik småbarnsdiarré [57] och IBS [54].

Barn som dricker mycket fruktjuicer, mer än 15 ml/kg kroppsvikt, kan överskrida absorptionsmaximum. Diagnosen kan ställas med utandningstest, dvs analys av vätgas i utandningsluft efter fruktosprovokation. Testets värde i den kliniska vardagen har dock ifrågasatts på grund av osäkerhet i dosering och dålig reproducerbarhet [56]. Vid misstanke om fruktosmalabsorption ska fruktos, frukt och fruktjuicer elimineras ur kosten. Oftast är fruktosmalabsorption begränsad till småbarnsåren, varför försiktig återintroduktion kan ske i skolåldern.

Toxiska och farmakologiska reaktioner

Det finns många tillsatser i livsmedel, och en del av dem kan ge överkänslighetsreaktioner. Att utreda dessa kan vara ett riktigt detektivarbete. Ofta krävs noggrann genomgång av kostintaget för att spåra den skyldiga tillsatsen. Livsmedelsverket kan hjälpa till med spårandet. Tillsatserna kan utgöras av bl a konserveringsmedel, färgämnen, smakförstärkare och förtjockningsmedel. Bland vanliga ämnen som kan ge överkänslighetsreaktioner kan nämnas bensoesyra (E210) och dess salter, bensoater (E211–215, E218–219), azofärgämnen och glutamat. På Livsmedelsverkets webbplats (www.slv.se) finns mer information om tillsatser i maten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl 1):33-7.
- Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):813-4.
- Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S87-94.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105-18.
- De Greef E, Hauser B, Devreker T, et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012;8(1):19-24.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-9.
- Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2013;68(2):246-8.
- Giavi S, Megremis S, Papadopoulou NG. Lymphocyte stimulation test for the diagnosis of non-IgE-mediated cow's milk allergy: a step closer to a noninvasive diagnostic tool? *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(1):1-2.
- Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(2):196-200.
- Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008;7(3):173-80.
- Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy - update of recent progress in mucosal immunity. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(5):382-96.
- Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):247-52.
- MacDonald TT, Di Sabatino A. The immunologic basis for gastrointestinal food allergy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(6):521-6.
- Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, et al. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1141-6.
- Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):545-52.
- Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8.
- Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):166-9.
- Bone J, Claver A, Guallar I, et al. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(1):36-42.
- Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(5):526-35.
- Arvola T, Ruuska T, Keranen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
- Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):371-7.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-53.e1-3.
- Agostoni C, Axelsson I, Foulet O, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(4):352-61.
- Ahn KM, Han YS, Nam SY, et al. Prevalence of soy protein hypersensitivity in cow's milk protein-sensitive children in Korea. *J Korean Med Sci*. 2003;18(4):473-7.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.
- Bove M. Eosinofil esofagitt - nygammal sjukdom med ofta sen diagnos. *Läkartidningen*. 2008;105(14):994-6.
- Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):456-63, 463.e1-3.
- Lucendo AJ, Arias A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(5):591-601.
- Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol*. 2008;43(10):741-50.
- Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359-63.
- Dahe R, Tahan S, Sole D, et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(6):339-42.
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1100-4.
- Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):220-5.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):398-403.
- Hill DJ, Roy N, Heine RG, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116(5):e709-15.
- Jakobsson I, Lothe L, Ley D, et al. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. 2000;89(1):18-21.
- Kalliomäki M, Laippala P, Korvenranta H, et al. Extent of fussing and colic type crying preceding atopic disease. *Arch Dis Child*. 2001;84(4):349-50.
- Castro-Rodriguez JA, Stern DA, Halonen M, et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics*. 2001;108(4):878-82.
- Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, et al. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;125(4):e925-30.
- Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S36-44.
- 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(3):822-7.
- Vandenplas Y, Gottrand F, Veerman-Wauters G, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr*. 2012;101(11):1105-9.
- Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, et al. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):361-6.
- Bellanti JA, Zelig BJ, Malka-Rais J, et al. Abnormalities of Th1 function in non-IgE food allergy, celiac disease, and ileal lymphonodular hyperplasia: a new relationship? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6 Suppl 3):84-9.
- Murch S. Allergy and intestinal dysmotility - evidence of genuine causal linkage? *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(6):664-8.
- Berstad A, Arslan G, Lind R, et al. Food hypersensitivity - immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation? *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):983-9.
- Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2560-8.
- Grimheden P, Anderlid BM, Gåfvels M, et al. Laktosintolerans hos barn är ett överdiagnostiserat tillstånd. Risk att tarmsjukdomar som IBD och celiaki missas. *Läkartidningen*. 2012;109(5):218-21.
- Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2006;12(2):187-91.
- Uhrich S, Wu Z, Huang JY, et al. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(Suppl 2):S34-5.
- Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrose-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(Suppl 2):S7-13.
- Research progress reported at the 50th Anniversary of the discovery of congenital sucrose-isomaltase deficiency (CSID) workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(Suppl):S1-47.
- Kyaw MH, Mayberry JF. Fructose malabsorption: true condition or a variance from normality. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):16-21.
- Li Q, Manolescu A, Ritzel M, et al. Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(1):G236-42.
- Putkonen L, Yao CK, Gibson PR. Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(4):473-7.
- Hoekstra JH, van Kempen AA, Kneepkens CM. Apple juice malabsorption: fructose or sorbitol? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(1):39-42.