



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان / كلية العلوم
قسم الكيمياء / الدراسة المسائية

الحساسية الغذائية

(مراجعة محدثة حول التسبب في المرض والتشخيص والوقاية والإدارة)

بحث مقدم الى جامعة ميسان / كلية العلوم / قسم الكيمياء كجزء من متطلبات نيل شهادة
البكالوريوس في علوم الكيمياء

أعداد الطالبتان

نبأ غازي رحمه

هدى سعد سلمان

بإشراف

أ.م.د اسراء قصي فالح

2024م

1445 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ)

صدق الله العلي العظيم

البقرة ٣٢

الإهداء

ما سلكنا البدايات الا بتيسيره وما بلغنا النهايات الا بتوفيقه وما حققنا الغايات الا بفضلله ،
فالحمد لله حُباً وشكراً وامتناناً ، الحمد لله على البدء والختام.

(وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

وبكل ما أتينا من مشاعر الحُب نهدي بحث تخرجنا

إلى من وهبونا الحياة والأمل ، والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة ، ومن علمونا أن نرتقي سُلم
الحياة بحكمة وصبر ، الذين دعمونا مؤمنين بقدراتنا فخورين بإنجازاتنا والدي الأعزاء.

إلى ارواحنا التي سهرت كفاحاً واجتهاداً سعياً لرفعتنا في سبيل العلم والرقى ، لتجني ثمار
طموحاتها .. آملين وصولها لأعلى المراتب .

إلى من وهبنا الله نعمة وجودهم في حياتنا إلى العقد المتين من كانوا عوناً لنا ، إخوتنا العظماء ،
ورفقاء دروبنا ، تعبيراً لحبنا وتقديرنا لدعمكم لنا في جميع أوقاتنا.

ثم إلى كل طالب علم سعى بعلمه ، ليفيد الإسلام والمسلمين بكل ما أعطاه الله من علم ومعرفة
وأخيراً إلى كل من ساعدنا وكان له دور من قريب أو بعيد في إتمام هذا البحث ، سائلين المولى عز
وجل أن يجزي الجميع خير الجزاء في الدنيا والآخرة .

الشكر والتقدير

الحمد لله على النعمة التي لا تقدر والصلاة والسلام على أشرف الخلق والمرسلين إبي القاسم محمد صلى الله عليه واله وسلم .يسر الباحثين وقد انهوا من اعداد هذا البحث ان يتقدموا بخالص الشكر والامتنان الى الأستاذة د. اسراء قصي فالح المشرفة على البحث الذي كان برعايتها العلمية وصبرها الجميل وملاحظاتها القيمة الأثر الكبير في انجاز هذا البحث .

ولابد للباحثين ان يتقدموا بشكرهم وامتنانهم الى كل من قدم العون والمساعدة في انجاز هذا البحث

الخلاصة

حساسية الطعام (FA) هي استجابة مناعية معاكسة تنجم عن مستضدات البروتين الغذائي غير الضارة عادة. يمكن تصنيف FA على نطاق واسع إلى تلك التي تتوسط فيها IgE ، وتلك التي تتوسطها كل من المسارات المعتمدة على IgE والمستقلة عن IgE (المختلطة)، وتلك التي لا تتوسط فيها الجلوبيولين المناعي (IgE). يتميز التفاعل بوساطة سريعة ظهور الأعراض التي تشمل الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والأمراض الجلدية والقلب والأوعية الدموية. المختلط وغير المتوسط بـ IgE له بداية أطول ويظهر بشكل أساسي في الجهاز الهضمي والجلد. يعتمد تشخيص حساسية الطعام على التاريخ السريري، و(الاختبارات التشخيصية) اختبار وخز الجلد ومستويات IgE الخاصة بمسببات الحساسية في المصل والنظام الغذائي للتخلص من المرض، وتحدي الطعام عن طريق الفم. في السنوات الأخيرة، تحسن تشخيص وعلاج FA لدى الأطفال بشكل ملحوظ. في المسار التشخيصي لمرض FA ، هناك ابتكار حديث مهم وهو إدخال CRD. أدى ذلك إلى إمكانية تحسين دقة التشخيص من خلال شدة التنبؤ بـ FA والتشخيص وبالتالي تقليل ضرورة OCF. تؤكد الدراسات الحديثة على إمكانية الوقاية من FA من خلال التقديم المبكر للأغذية (الفول السوداني والبيض) للرضع المعرضين للخطر. تعتمد إدارة FA على تجنب الأطعمة الضارة والعلاج الفوري لرد الفعل التحسسي. حاليًا قيد الدراسة تم تطوير طرق علاجية لإدارة FA بما في ذلك OIT محدد.

الاختصار	المعنى
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CMA	Cow's milk allergy
CRD	Chronic respiratory diseases
DBPCFC	double-blind placebo-controlled food challenge
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FA	food allergy
FcεRI	The high-affinity IgE receptor
FDEIA	food-dependent exercise-induced anaphylaxis
LGA	Immunoglobulin A
IGE	Immunoglobulin E
PAMPS	Pathogen-associated molecular pattern
TGF-β	Transforming growth factor beta TH1
TREGs	Regulatory T cell
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
IL-10	Interleukin 10

المحتويات	الصفحة
الاهداء	III
الشكر والتقدير	IV
الخلاصة	V
قائمة الاختصارات	VI
قائمة الجداول	VIII
المقدمة	2
طريقة تطور المرض	4-2
العرض السريري	6-4
التشخيص	9-7
نهج تشخيصي جديد	11-10
الوقاية	15-11
اداره	15
العلاج الدوائي	17-16
إزالة التحسس الغذائي	18-17
الاستنتاجات	18
المراجع	27-19

الجدول	الصفحة	عنوان الجدول
الجدول 1	6	معايير لتشخيص الحساسية المفرطة
الجدول 2	7	العلامات والاعراض والحساسية المفرطة
الجدول 3	10-9	اضطرابات الحساسية الناجمة عن الغذاء، مصنفة على أساس العمر والأمراض المناعية الكامنة
الجدول 4	15-14	أجريت دراسات التدخل المستقبلية لاختبار ما إذا كان الإدخال المبكر للأطعمة الصلبة في النظام الغذائي قادرا على الحد من تطور الحساسية الغذائية
الجدول 5	18	تتوفر حاقنات الإبينفرين الذاتية . في إيطاليا

الفصل الأول

مراجعة بحوث

FA هو استجابة مناعية ضارة تحدث بشكل متكرر عند التعرض لطعام معين. ويجب تمييزه عن عدم تحمل الطعام، وهو رد فعل غير مناعي يتضمن آليات أضرارية وسمية ودوائية وغير محددة¹. في الوقت الحاضر، يعد FA مشكلة صحية كبيرة. وقد زاد انتشاره بشكل ملحوظ في السنوات العشرين الماضية في جميع أنحاء العالم، وخاصة في البلدان المتقدمة الغربية³⁻⁵. وتظهر البلدان النامية اتجاهات مماثلة مع نمو اقتصاداتها، علاوة على ذلك، يتبنى سكانها أسلوب حياة أكثر غربية⁶. يُقدر معدل انتشار مرض FA بشكل عام بنسبة 5% عند البالغين و8% عند الأطفال³. تهدف المراجعة السردية الحالية إلى تقديم مراجعة محدثة حول التسبب في مرض FA عند الأطفال وتشخيصه والوقاية منه وإدارته.

2-1 طريقة تطور المرض Pathogenesis

إن انهيار التحمل المناعي والسريري للطعام المبتلع هو سبب المرض. وينتج عن هذا تفاعلات IgE أو غير IgE أو تفاعلات مختلطة بوساطة IgE وغير IgE³. يتميز FA بوساطة IgE بمظاهر سريرية فورية، بسبب إطلاق الوسيط الناتج عن ارتباط الأجسام المضادة IgE، والخلايا البدينة، والقاعدات. يرجع FA غير بوساطة IgE إلى الاستجابات الالتهابية التي تحركها الخلايا التائية⁷.

يتكون التحمل الفموي من قمع نظامي للاستجابة المناعية الخلوية والخلطية لمستضد تم مواجهته لأول مرة في الجهاز الهضمي⁸، على الرغم من أنه يمكن تحفيز التحمل المناعي بطرق أخرى مثل من خلال المسالك الهوائية والجلد السليم⁹. تحدد الحواجز المادية، والعمليات الهضمية، والخلايا المناعية المحددة، والتعديل المناعي قدرة الجهاز الهضمي على تطوير تحمل الفم. تلعب الخلايا المعدية المعوية المتخصصة (الخلايا البلعمية الدقيقة، والخلايا الظهارية المعوية، والخلايا الجذعية) دورًا أساسيًا في عرض المستضد، وتطوير تحمل الفم، ومعالجة البروتينات الغذائية التي تتجاوز العملية الهضمية. تلعب الخلايا الجذعية دورًا مركزيًا في تحفيز والحفاظ على تحمل المستضدات الغذائية. بعد امتصاص المستضد، تهاجر إلى العقد الليمفاوية المساريقية حيث تحدد تنشيط وتمايز الخلايا التائية المستجيبة. تحدد البلدان النامية الجيل النشط للخلايا التنظيمية الخاصة بمستضد الغذاء (Tregs)، والتي ربما تتأثر بالميكروبيوم المحلي¹⁰،¹¹. تقوم خلايا Treg بتكوين استجابة مناعية تنظيمية ومتسامحة عن طريق إنتاج عامل التحويل بيتا (TGF-β) والسيتوكينات المثبطة (IL-10) من خلال آلية تعتمد على حمض الريتينويك¹². يتم قمع الإجراءات اللاحقة لكل من الخلايا التائية والبائية بواسطة TGF-beta ويساعد الأخير أيضًا في إنتاج الإفراز IgA¹³؛ يتم تحفيز طاقة الخلايا التائية بواسطة IL-10 الذي يدعم أيضًا مجموعات Treg. يتم أيضًا توفير تبديل فئة الخلايا B لإنتاج IgA الإفرازي جزئيًا بواسطة IL-10¹⁴. التحسس هو حالة IgE تجاه مستضد غذائي معين يمكن اكتشافه والذي يمكن أن يسبق (أو يتبع في بعض الأحيان إذا تطور التحمل السريري) تطور مرض السكري السريري.

تبدأ الآليات المناعية المؤدية للحساسية مع أول اتصال مع مسببات الحساسية. اضطراب تحمل الطعام هو نتيجة للأضرار التي لحقت بالحاجز الظهاري بعد التعرض لعوامل مختلفة مثل الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة (PAMPs). استجابة للإصابة، تنتج الخلايا الظهارية السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل IL-25، IL-23، والمفوبويتين اللحي الغدة الصغترية (TSLP) وتنشط الخلايا الجذعية¹⁵. يؤدي هذا إلى إطلاق إشارات الخطر، وإطلاق السيتوكينات الالتهابية، وتنشيط الخلايا الجذعية. تقوم الخلايا الجذعية المنشطة بدورها بتنشيط الخلايا التائية الساذجة لاكتساب النمط الظاهري للخلية التائية المساعدة 2 (Th2)، مما يعزز الإشارات الالتهابية، ويحفز الخلايا البائية الخاصة بالغذاء لتبديل الطبقة وإنتاج IgE الخاص بمستضد الغذاء. كما ارتبط التعرض لمستضد الجلد بالحساسية. تشمل العوامل التي تكسر التحمل المناعي عبر الجلد عيوب حاجز الجلد الناتجة عن طفرات الفيلاجرين، وهو بروتين ضروري لسلامة الجلد^{16، 17}، والأضرار التي تلحق بالجلد، والمواد المساعدة الميكروبية مثل المكورات العنقودية المعوية B. كل هذه العوامل تحفز الالتهابات الفطرية، استجابة الجلد، الحساسية⁹. يعد الطريق التنفسي مسؤولاً أيضاً عن إثارة الحساسية: يمكن أن تتفاعل مسببات الحساسية الهوائية المستنشقة مع مستضدات الطعام، مما يؤدي إلى متلازمة الحساسية الفموية. بمجرد تأكيد التحسس، فإن إعادة التعرض للمستضد يمكن أن تؤدي إلى مظاهر موضعية أو جهازية. بمجرد إنتاجه، يرتبط IgE بمستقبله عالي الألفة FcεRI الموجود على سطح الخلايا البدينة والقاعدات، وبالتالي يسلح هذه الخلايا للتنشيط عند إعادة التعرض للمستضد. الاتصال الثاني مع المستضد ينشط ويسبب تحلل هذه الخلايا، مما يؤدي إلى إطلاق الوسائط (الهستامين، التريبتاز، عامل تنشيط الصفائح الدموية، البروستاجلاندين واللوكوترين) ويمكن أن يؤدي إلى مظاهر موضعية وجهازية¹⁸. تمت صياغة العديد من الفرضيات لتفسير زيادة FA.

- فرضية النظافة *The hygiene hypothesis*: قد يؤدي نقص التعرض للميكروبات والالتهابات في مرحلة الطفولة المبكرة إلى زيادة القابلية للإصابة بأمراض الحساسية عن طريق تغيير تطور الجهاز المناعي من خلال خلل في الاستجابات المناعية لصالح صورة الخلايا الليمفاوية Th2 بدلاً من Th1 (19). تشير الدراسات الرصدية إلى أن العوامل المرتبطة بزيادة التعرض الميكروبي، مثل التعرض للحيوانات الأليفة، وحضور رعاية الأطفال، والولادة المهبلية ووجود الأشقاء الأكبر سناً، قد يكون لها آثار وقائية ضد تطور الحساسية الغذائية (20-22).
- فرضية الحساسية المزدوجة *The dual-allergen hypothesis*: تشير العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات والبشر إلى أن وظيفة حاجز الجلد المعطل في أكرزما الرضع قد تسبب حساسية للحساسية من خلال التعرض البيئي عبر الجلد بدلاً من الفم (23). تفترض هذه الفرضية أيضاً أن تعرض الجلد لمستضدات الطعام من المرجح أن يؤدي إلى الحساسية مقارنةً بالاستهلاك الفموي المبكر، والذي من المرجح أن يؤدي إلى التسامح (24). من المحتمل أن يكون FA عبارة عن مزيج من تعرض الجلد والأمعاء لمستضد غذائي، مع ميل أكبر نحو التحسس إذا كان التعرض الأول عن طريق الجلد.
- نظرية فيتامين دي *The Vitamin D hypothesis*: يتمتع فيتامين د بوظائف تنظيم مناعية ومسببة للتسامح معروفة جيداً، ويعتبر نقصه أحد عوامل الخطر المحتملة لتطور مرض FA²⁵. تم ربط فيتامين د لأول مرة بالوقاية من مرض السكري من خلال إظهار أن الرضع الذين لديهم مستوى فيتامين د أقل من 50 نانومول / لتر عند عمر سنة واحدة لديهم خطر أعلى بمقدار 11 ضعفاً للإصابة بحساسية الفول السوداني، وهو ما أكدته تحدي الطعام عن طريق الفم، مقارنة بالرضع الذين يعانون من فيتامين د. مستويات $D > 50$ نانومول / لتر²⁶. تشير بعض الأدلة إلى أن فيتامين د مهم في تنظيم تمايز الخلايا Th وتحفيز خلايا T-reg²⁷ وقد ثبت أن الاستجابات المناعية Th2 مفضلة في ظل انخفاض فيتامين د أو ظروف نقص فيتامين د²⁸⁻³⁰. قد يمثل النظام الغذائي الغربي، إلى جانب تناول كميات قليلة من الفواكه والخضروات وقلة التعرض لأشعة الشمس، خطر نقص فيتامين د، والذي من المحتمل أن يزيد.
- فرضية الميكروبات *The microbiota hypothesis*: إن وجود سلالات بكتيرية معينة بالإضافة إلى الركيزة الغذائية ومستقبلاتها يمكن أن يؤثر على تطور FA^{31,32}.
- فرضية الإنذار الكاذب *The “false alarm hypothesis”*: سميث وآخرون.³³ اقترحت مؤخراً نظرية مختلفة لتفسير زيادة حساسية الطعام. يحتوي النظام الغذائي الغربي على نسبة عالية من منتجات السكر النهائية المتقدمة (AGEs) المشتقة من اللحوم المطبوخة والزيت والجبن، وتركيز عالٍ من السكر. يقترحون AGEs، الموجودة أو المتكونة من الطعام الموجود في نظامنا الغذائي، وهي منبهات، وهي إشارات فطرية رئيسية تؤدي إلى تطور FA³⁴.

3-1 العرض السريري Clinical presentation

لُقبَت حساسية الطعام بالمتحول العظيم. في الواقع، فهو ليس مرضًا واحدًا، ولا ينجم عن اضطراب فيزيولوجي مرضي واحد³⁵. ويتغير نوع الأعراض وشدها من مادة إلى أخرى، وعند نفس المادة من تفاعل إلى آخر، حسب الغذاء ومع نفس الطعام حسب الجزيء المحسس. في كل من FA الذي يتوسط IgE وغير IgE، تؤثر الأعراض في أغلب الأحيان على الجلد والجهاز الهضمي والجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية، إما بمعزل أو بالاشتراك. تؤدي الفترة الزمنية القصيرة (عادةً أقل من ساعتين) بين تناول الطعام وظهور الأعراض إلى الاشتباه في حدوث تفاعل IgE متوسط، باستثناء الحساسية المفرطة للتمرينات المعتمدة على الغذاء (FDEIA) والحساسية المفرطة المتأخرة للحوم الحمراء³⁶. على سبيل المثال، يمكن أن تحدث حساسية حليب البقر (CMA) مع العديد من الآليات المناعية المختلفة التي تحفز أطر سريرية مختلفة إلى حد ما. في CMA بواسطة IgE، غالبًا ما يكون التاريخ السريري مميزًا ومتكررًا. غالبًا ما تظهر الأعراض خلال ساعتين من التعرض الأول لحليب البقر وتشمل أعراضًا جلدية (مثل الاحمرار والشرى والوذمة الوعائية والحكة) و/أو أعراض الجهاز الهضمي (مثل الغثيان والقيء وأحيانًا الإسهال) و/أو في بعض الأحيان أعراض أخرى مثل البكاء أو الخمول، وما إلى ذلك. المظاهر السريرية واضحة للغاية وفي معظم الحالات تتراجع في غضون ساعات قليلة وتعاود الظهور بعد التعرض الإضافي لبروتين حليب البقر³⁷. على العكس من ذلك، في CMA غير المتواسط بـ IgE، يكون التاريخ السريري أقل توحياً وخصائصاً، لأنه قد يكون لديهم أعراض معدية معوية، وغالبًا ما تحدث بعد عدة ساعات أو حتى بعد عدة أيام من التعرض للحليب. عادة ما تظهر في سن مبكرة وغالبًا أثناء الرضاعة الطبيعية. علاوة على ذلك، فإن الأعراض مثل البكاء وآلام البطن والغثيان والقيء والإسهال أو في بعض الأحيان البراز الصلب تكون أقل تحديدًا بسبب وجودها في أمراض أخرى مثل الارتجاع المعدي المريئي والمغص الطفولي واضطرابات الجهاز الهضمي الوظيفية^{38,39}. في الاضطرابات الأخرى، مثل التهاب الجلد التأتبي، واضطرابات الجهاز الهضمي اليوزيني والربو، يبدو أن FA في بعض الأحيان يكون له دور من خلال آلية مناعية مختلطة من نوع IgE وخلايا مناعية. أيضًا، في هذه الاضطرابات، لا تكون العلاقة بين تناول الطعام وظهور الأعراض واضحة دائمًا خاصة إذا كانت الأعراض مزمنة و/أو منتكسة³⁹. الحساسية المفرطة هي أشد ردود الفعل التحسسية. تشمل الحساسية المفرطة نظامين من أجهزة الجسم على الأقل ويتم تعريفها على أنها "رد فعل فرط حساسية عام أو جهازى خطير ومهدد للحياة" ورد فعل تحسسي خطير سريع البداية وقد يسبب الوفاة"⁴⁰. لتسهيل التشخيص الفوري للحساسية المفرطة، تتوفر معايير سريرية معتمدة⁴¹ (الجدول 1). عادة ما يعاني المرضى الذين يعانون من الحساسية المفرطة من أعراض تشمل الجلد أو الأغشية المخاطية، تليها أعراض الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والقلب والأوعية الدموية. أظهرت دراسة دولية كبيرة شملت 1970 مريضًا تم إحالتهم إلى مراكز الحساسية الثالثة في عشرة دول أوروبية، النسبة المئوية لأعراض الحساسية المفرطة لدى الأطفال^{42, 43} وهي مدرجة في الجدول 2.

الجدول (1) معايير لتشخيص الحساسية المفرطة

يشير وجود أي واحد من هذه المعايير الثلاثة إلى احتمالية حدوث الحساسية المفرطة:	
A	بداية تقدمية حادة وسريعة مع إصابة الجلد أو الأنسجة المخاطية أو كليهما وواحد مما يلي: 1. أعراض الجهاز التنفسي 2. انخفاض ضغط الدم أو خلل في وظائف الأعضاء
B	حدوث اثنين أو أكثر من الحالات التالية فجأة بعد التعرض لمسبب محتمل للحساسية
C	1. Mucocutaneous involvement تهيج بالجلد 2. Respiratory symptoms أعراض ضيق تنفس 3. Hypotension* انخفاض ضغط الدم 4. Persistent gastrointestinal symptoms الالام مستمرة في الجهاز الهضمي
C	انخفاض ضغط الدم بعد التعرض لمسببات الحساسية المعروفة

Hypotension in infant and children: Systolic BP <70 (1-12 months)*

x age) (1-10 years) 2+70(<

(years 17-11) < 90

انخفاض ضغط الدم عند الرضع والأطفال: ضغط الدم الانقباضي أقل من 70 .

الجدول (2) العلامات والأعراض والحساسية المفرطة .

Organ system		Presentation	Symptoms
Skin (الجلد) Oral and nasal mucosa (الغشاء المخاطي للفم والأنف)	92%	Urticaria 62% الشرى Pruritus 37% الحكة Erythema/flush 29% احمرار Angioedema 53% وذمة وعائية	Itching, flushing, hives, swelling, redness, rash) حكة، احمرار ، تورم، احمرار) Redness, swelling lips/tongue/uvula, Itching tingling, periorbital edema, conjunctival erythema, rhinorrhea, nasal congestion, sneezing. احمرار، تورم الشفاه / اللسان / اللهاة، مثير للحكة وخز، وذمة حمامي الملتحمة، سيلان الأنف، ا لاحتقان والعطس
Respiratory تنفسي	80%	Dyspnea 55% ضيق التنفس Wheezing 25% الصفير	Hoarseness, throat itching, throat tightness, stridor, cough, difficulty breathing, chest tightness, wheeze, cyanosis. بحة في الصوت، حكة في الحلق، ضيق في الحلق، صرير، سعال، صعوبة في التنفس، ضيق في الصدر، أزيز، زرقة
Cardiovascular قلبية	41%	Myocardial depression اعتلال عضلة القلب Myocardial vasoconstriction انقباض الاوعية الدموية Vasodilation توسع الاوعية الدموية	Tachycardia, bradycardia, chest pain, hypotension, collapse shock, weak pulse, heart palpitations عدم انتظام دقات القلب، بطء القلب، ألم في الصدر، انخفاض ضغط الدم، صدمة الانهيار، ضعف النبض، خفقان القلب
Gastrointestinal الجهاز الهضمي	45%	Vomiting 27% قيء Nausea 15% غثيان Abdominal pain 16% الآلام البطن Diarrhea 5% اسهال	
Central nervous system الجهاز العصبي المركزي	26%		Sudden behavioral changes, irritability, headache, altered mental status, confusion, anxiety, tunnel vision, sense of doom تغيرات سلوكية مفاجئة، والتهيج، والصداع، وتغير الحالة العقلية، والارتباك، والقلق، والرؤية النفقية، والشعور بالهلاك

4-1 التشخيص Diagnosis

إن تشخيص FA ليس بسيطاً بسبب مظاهره السريرية المتعددة ولأن الاختبارات التشخيصية ليست دائماً كافية لتوفير اليقين التشخيصي. إن الجمع بين الاختبارات التاريخية والتشخيصية في بعض الحالات (مثل الحساسية المفرطة أو في الأطفال الذين لديهم تاريخ سريري يوحى بالحساسية والنتائج الإيجابية في اختبارات الجلد أو IgE محدد)، يمكن أن يوفر موثوقية تشخيصية كافية لتشخيص مرض السكري دون إجراء فحص شفوي. تحدي الغذاء (OFC) ⁴⁴⁻⁴⁶. في جميع الحالات الأخرى، أو إذا تم البحث عن يقين في التشخيص، يلزم وجود OFC. نظراً لاحتمال حدوث تفاعلات حادة، يجب إجراء عملية OCF بواسطة أطباء ذوي خبرة في بيئة مناسبة ومجهزة لحالات الطوارئ ⁴⁷. يعتمد تشخيص FA بواسطة IgE على تاريخ سريري متوافق وعلى نتائج اختبارات وخز الجلد (SPTs) و/أو تحديد الجلوبيولين المناعي E (sIgEs) الخاص بالمصل. يعد جمع التاريخ السريري الدقيق أمراً ضرورياً لتحديد متى تكون هناك حاجة إلى مزيد من التحقيقات التشخيصية وكيفية تنفيذها وتفسير نتائجها. يهدف التاريخ السريري إلى تحديد حالات حساسية الطعام من خلال التحقق من الأعراض، ومسببات الحساسية المحتملة، والعلاقات بين تناول الطعام وظهور الأعراض، والجرعة المبتلعة، والأمراض المتزامنة، والعوامل المساعدة المحتملة أو التفاعل المتبادل، والحساسية الأخرى، ودور مسببات الحساسية المشتبه بها في النظام الغذائي. والآثار المحتملة للأنظمة الغذائية السابقة ³⁷. الهدف من التاريخ السريري هو أيضاً تحديد الآلية المناعية المحتملة الكامنة وراء FA. قد تشير بعض الحالات إلى تفاعلات حساسية تتوسطها الأجسام المضادة IgE مثل علامات الإصابة بالجلد (الشرى، الوذمة الوعائية، الطفح الجلدي الحاملي)، أعراض الجهاز التنفسي (التهاب الملتحمة، السعال، ضيق التنفس، أو الربو) أو أعراض الجهاز الهضمي (حكة الفم، الغثيان، القيء، آلام البطن). الألم والإسهال)، أو حتى الشعور بالضيق وانخفاض ضغط الدم الذي يحدث خلال ساعتين بعد تناول مسببات الحساسية المحتملة. يعد FDEIA استثناءً لأنه ينشأ بعد زمن انتقال زمني أكبر. وكانت أطول الفترات الفاصلة بين الأكل وظهور الأعراض 3.5 ساعة، بينما كانت بين بداية التمرين وظهور الأعراض 50 دقيقة. يكون الأشخاص المصابون بـ FDEIA حساسين للأغذية المسؤولة عن الحساسية المفرطة، حتى لو كانت مستويات الدم IgE المحددة أقل من تلك الموجودة في الحساسية الغذائية الأخرى. إن تناول الطعام المشتبه به يثير مظاهر سريرية فقط عندما يتبعه تمرين بدني. وفي الوقت نفسه، لا يسبب النشاط البدني ردود فعل سلبية إذا لم يسبقه تناول الطعام. في FDEIA الخاصة بمسببات الحساسية، يعد دور التمرين (أو العوامل المساعدة الأخرى مثل الأسبرين والكحول وما إلى ذلك) أمراً بالغ الأهمية، لأنه يحفز تطور التفاعلات السريرية تجاه الطعام الذي يتناوله المريض بشكل شائع، دون أي دليل سريري. مظهر. ومع ذلك، فإن الأعراض المتأخرة، خاصة تلك التي تؤثر على الجهاز الهضمي، تؤدي إلى تفاعل غير بواسطة IgE أو إلى تفاعل مختلط بواسطة IgE وغير بواسطة IgE (الجدول 3). يتمتع كلا الاختبارين بحساسية جيدة ولكن خصوصية منخفضة، مما يعني أنهما غالباً ما يكونان إيجابيين في الأشخاص غير المصابين بالحساسية. اقترح العديد من المؤلفين والمبادئ التوجيهية والإجماع الدولي استخدام قيم القطع للوصول إلى تشخيص FA دون إجراء OFC.

نشرت لجنة الحساسية الغذائية التابعة للجمعية الإيطالية لحساسية ومناة الأطفال (SIAIP) مؤخرًا مراجعتين منهجيتين حول القيمة التنبؤية لـ SPTs والأجسام المضادة IgE المحددة للبيض⁴⁸ والحليب⁴⁹. وتم تقييم الجودة المنهجية للدراسات المشمولة وفقًا لتصميم الدراسة (المستقبلية مقابل الاسترجاعية) ونوع OFC (المفتوح مقابل DBPCFC) وتقييمها وفقًا لأداة QUADAS-2 12. فترات التوقف المقترحة لحساسية الحليب والبيض من خلال أفضل الدراسات المنهجية⁵⁰⁻⁶¹ موضحة في الجدول 3. ومع ذلك، فإن هذه القيم التنبؤية تعتمد على معدل انتشار السكان ومتغيرات أخرى مثل تاريخ الخلفية، والعمر، والجنس، والموقع الجغرافي، والانتماء العرقي، والحساسية المصاحبة (مسببات الحساسية الغذائية المعنية، ودرجة الإصابة) طهي الطعام المستخدم لتحدي الطعام عن طريق الفم، ونوع مسببات الحساسية المستخدمة لإجراء اختبارات SPT (مثل المستخلص التجاري أو الطعام الخام)، وما إلى ذلك. ولذلك ليس من الممكن تطبيق القيم التنبؤية بسهولة عبر مجموعات سكانية مختلفة وفي بيئات مختلفة.

الجدول (3) اضطرابات الحساسية الناجمة عن الغذاء، مصنفة على أساس العمر والأمراض المناعية الكامنة.

Typical Age group	Disorder	Immunopathology	Clinical features	More common food*
Infant رضيع	Food protein induced proctocolitis البروتين الغذائي الناجم عن التهاب المستقيم والقولون	Non IgE Mediated	براز مخاطي ودموي بخلاف ذلك طفل سليم	بروتين حليب البقر تنتقل من حليب الأم، أو نادرًا بيضة الدجاج
Infant رضيع	Acute Food protein induced enterocolitis التهاب الأمعاء والقولون الناجم عن البروتين الغذائي الحاد	Non IgE Mediated	انخفاض القيء (بداية عادة 1-4 ساعات) مستوى النشاط، شحوب، خمول، إسهال، انخفاض ضغط الدم، الخ	حليب البقر، وفول الصويا، والحبوب، البقوليات، الدواجن، الأسماك
Infant رضيع	Chronic Food protein induced enterocolitis البروتين الغذائي المزمن الناجم عن التهاب الأمعاء والقولون	Non IgE Mediated	قيء متقطع، إسهال مزمن ضعف زيادة الوزن، والنمو	حليب البقر، وفول الصويا، والحبوب، البقوليات، الدواجن، الأسماك
Infant رضيع	Food protein induced enteropathy syndrome البروتين الغذائي الناجم عن متلازمة الاعتلال المعوي	Non IgE Mediated	فشل النمو والإسهال والمخاطو الانتفاخ وآلام البطن والتعثر النمو، نقص ألبومين الدم	حليب البقر، الصويا، الدجاج البيض والقمح
Infant رضيع	Food protein induced GORD البروتين الغذائي الناجم عن GORD	Non IgE Mediated	تعثر النمو والتغذية صعوبات في تقوس الظهر مع ألم مؤلم القيء	حليب البقر وفول الصويا
Infant رضيع	البروتين الغذائي يسبب الإمساك	Non IgE Mediated	إمساك والانتفاخ وآلام في البطن	حليب البقر وفول الصويا
Infant>child>adolescent الرضيع>الطفل>المراهق	Atopic dermatitis مرض في الجلد	Mixed IgE & cell mediated	يرتبط بالطعام بنسبة 30-40% الأطفال الذين يعانون من الأكزيما المتوسطة/الشديدة	بيضة دجاج، حليب البقر، الفول السوداني، الصويا

Infant>child> adolescent الرضيع < الطفل > المراهق	Eosinophilia gastrointestinal disorders فرط الحمضات -اضطرابات الجهاز الهضمي	Mixed IgE & cell mediated	تختلف الأعراض حسب موقع الجهاز المعوي المعدي و درجة الالتهاب اليوزيني	DHحليب البقر، الصو قمح البيض الدجاج
Infant>child> adolescent الرضيع < الطفل > المراهق	Rhino conjunctivitis/asthma التهاب الملتحمة الأنفي / الربو	IgE mediated	يصاحب الحساسية الناتجة عن الطعام رد فعل ولكن نادرا ما تظهر أعراض معزولة	حليب البقر، بيض الدجاج، الفول السوداني وشجرة الجوز، الفواكه والأسماك
Infant>child> adolescent الرضيع < الطفل > المراهق	Gastrointestinal symptoms أعراض الجهاز الهضمي	IgE mediated	الغثيان والقيء وآلام البطن و إسهال	حليب البقر، بيض الدجاج، الفول السوداني وشجرة الجوز، الفواكه والأسماك
Infant>child> adolescent الرضيع < الطفل > المراهق	Anaphylaxis الحساسية المفرطة	IgE mediated	رد فعل تقدمي سريع ومتعدد الأنظمة	حليب البقر، بيض الدجاج، الفول السوداني وشجرة الجوز، الفواكه والأسماك
Child> adolescent مراهق > طفل	Food dependent exercise induced anaphylaxis ممارسة تعتمد على الغذاء الناجم عن الحساسية المفرطة	IgE mediated	الغذاء يثير الحساسية المفرطة فقط في حالة الابتلاع ويتبعه مؤقتا ممارسة الرياضة	الحبوب، الخضروات، المكسرات، السّمك، حليب البقر، لحم البقر، لحم الخنزير والدجاج / الديك الرومي، القواقع،
Child> adolescent مراهق > طفل	Pollen food allergy syndrome متلازمة الحساسية الغذائية لحبوب اللقاح	IgE mediated	حكة، وذمة خفيفة تقتصر على الفم تجويف	الفواكه غير المطبوخة والنباتات خضروات
Child> adolescent مراهق > طفل	Urticaria, angioedema الشرى، وذمة وعائية	IgE mediated	انتفاخات (خلايا النحل) أو حكة أو حمامية أو تورم بلون الجلد في الأدمة السفلية وتحت الجلد أو الأغشية المخاطية،	حليب البقر، بيض الدجاج، الفول السوداني وشجرة الجوز، الفواكه والأسماك

5-1 نهج تشخيصي جديد Novel Diagnostic Approach

يعد الاختبار التشخيصي لحل مكونات مسببات الحساسية (CRD) طريقة قادرة على تحديد جرعات المواد المسببة للحساسية المنقاة أو المؤتلفة لتحديد جزيئات معينة تسبب التحسس أو الحساسية السريرية. يمكن إجراء CRD إما في تنسيقات اختبار فردية (Thermo-Scientific – ImmunoCap Phadia® – Singleplex®) أو في مصفوفة ميكروية (Multiplex-ImmunoCap ISAC®)، لاختبار مجموعة تضم أكثر من 100 مادة مسببة للحساسية النقية في وقت واحد. تم تشخيص عدد كبير من الجزيئات المسببة للحساسية الموجودة في الطعام حتى الآن، وعددها أخذ في الازدياد. ومع ذلك، يمكن استخدام بعضها فقط لإجراء الاختبارات المعملية. وفي الآونة الأخيرة، تم تطوير اختبارات أخرى قادرة على اكتشاف أكثر من 200 مستخلص وجزيء في نفس الوقت. اقترح دليل مستخدم علم الحساسية الجزيئية الصادر مؤخراً عن EAACI أن التشخيص الجزيئي (MD) يمكنه تحسين اختبار IgE الإجمالي لمسببات الحساسية حيث: (1) توجد بروتينات غذائية منخفضة الوفرة و/أو قابلة للتغير في اختبارات الحساسية التقليدية، (2) توفر معلومات عن المخاطر أو الشدة المرتبطة بها الجزيئات، و(3) توفر مؤشرات للتفاعل المتبادل المتعلق بالغذاء أو (4) علامات للحساسية الحقيقية (خاصة بالأنواع). تشمل المؤشرات الأخرى لاستخدام CRD الحساسية المفرطة مجهولة السبب، والحساسية المفرطة المتأخرة باللحوم الحمراء، والحساسية المفرطة الناتجة عن ممارسة التمارين الرياضية على القمح، للتمييز بين الجزيئات عالية المخاطر مقابل الجزيئات منخفضة المخاطر من الأطعمة التي تؤدي إلى الحساسية المفرطة الناجمة عن الغذاء (القول السوداني، والمكسرات، والروبيان، وما إلى ذلك)، حساسية البيض المخبوز أو الحليب (المخاط البيضوي، الكازين)، وما إلى ذلك. على العكس من ذلك، فهي قليلة الفائدة عندما يكون هناك تاريخ مقنع من الحساسية التي تتوسطها IgE و SPT أو sIgE إيجابي لمسببات الحساسية الغذائية الكاملة ذات الصلة؛ هذه المعلومات كافية بالفعل لإجراء التشخيص.

ومع ذلك، لدى CRD بعض القيود في الممارسة اليومية:

(أ) فقط بعض الجزيئات المسببة للحساسية متوفرة تجارياً. على سبيل المثال، من المستحيل تناول جرعة Pru P7، الموجودة في الخوخ. ولذلك، إذا تم استخدام CRD وحده للبحث عن IgE محدد للخوخ، فقد تكون هناك بعض النتائج السلبية الكاذبة. علاوة على ذلك، لا يوجد IgE قادر على فحص الجزيئات المسببة للحساسية لبعض الأطعمة، مثل المشمش والسنوبر وما إلى ذلك.

(ب) تشير عائلة الجزيئات المسببة للحساسية إلى شدة التفاعل المحتمل؛ ومع ذلك، فإنه لا يتنبأ به على وجه اليقين. على سبيل المثال، ترتبط إيجابية PR-10 عادةً بتفاعلات خفيفة، ومع ذلك، فإن التحسس تجاه Gly m4 الموجود في الصويا، والذي ينتمي إلى نفس عائلة البروتين، يمكن أن يؤدي إلى تفاعلات حادة.

ج) لا يعني الاختبار الإيجابي للجزيئات المسببة للحساسية حدوث تفاعل سريري معين. أما بالنسبة لـ SPT، فإن ارتفاع قيم IgE لبعض الأطعمة يرتبط باحتمالية أكبر لحدوث رد فعل تحسسي عند إجراء فحص OFC.

د) يمكن أن تؤدي طرق التشخيص إلى نتائج مختلفة. توفر طريقة الإرسال الفردي نتائج كمية وتميل إلى أن تكون أكثر دقة فيما يتعلق بنتائج الإرسال المتعدد. ويقدم الأخير نتائج شبه كمية، يمكن أن تكون متضاربة، اعتماداً على المنهجية المستخدمة. تم تطبيق اختبارات التنشيط القاعدي (BATs) في تشخيص حساسية حليب البقر والبيض والفاصوليا السوداني، مما أظهر خصوصية أعلى وقيمة تنبؤية أكثر سلبية من اختبارات SPTs و sIgE، دون فقدان الحساسية أو القيمة التنبؤية الإيجابية. ومع ذلك، فإن أفضل التقنيات المتاحة فقط في عدد قليل من المختبرات، على الرغم من أنها لا تزال محدودة لأغراض بحث FA.

6-1 الوقاية Protection

بالإضافة إلى العوامل الوراثية، التي يشير إليها التاريخ العائلي لأمراض الحساسية، فقد ثبت أن العديد من العوامل البيئية تتداخل مع تطور أمراض الحساسية. هذه يمكن أن تعمل بشكل خاص أثناء الحمل (دخان التبغ، التلوث البيئي، النظام الغذائي غير المتوازن، إلخ) في فترة ما حول الولادة (الولادة عبر عملية قيصرية، البروبيوتيك، إلخ)، وفي فترة ما بعد الولادة (ميكروبات الأمعاء، الالتهابات، التغذية الصناعية، سن إدخال الأطعمة الصلبة، إلخ). من بينها، كان عصر إدخال الأطعمة الصلبة دائماً حاسماً. في السنوات الماضية كان يُعتقد أن تأخير إدخال الطعام يمكن أن يمنع تطور الحساسية الغذائية. وقد أظهرت الدراسات اللاحقة أن هذا النهج لم يكن فعالاً، بل ويمكن أن يكون سبباً في زيادة حدوث FA. أظهرت الدراسات أن معدل حساسية الفول السوداني أعلى في البلدان التي تم فيها تجنب الفول السوداني أثناء الحمل والرضاعة⁶². أظهرت العديد من الدراسات وجود علاقة بين الأكزيما التأتبية في مرحلة الطفولة وتطور الحساسية الغذائية، وخاصة تجاه البيض والفول السوداني وحليب البقر⁶³. بدءاً من هذه الملاحظات، اقترح لأك فرضية التعرض للحساسية المزدوجة للتسبب في مرض FA، كما هو مذكور أعلاه. لهذا السبب، تم إجراء سبع دراسات تدخلية محتملة حتى الآن لاختبار ما إذا كان الإدخال المبكر للأطعمة الصلبة في النظام الغذائي قادراً على الحد من تطور الحساسية الغذائية (الجدول 4). أظهرت الدراسة الأولى، وهي دراسة التعلم المبكر عن حساسية الفول السوداني (LEAP)، أنه عند الأطفال المعرضين لخطر كبير (التهاب الجلد التأتبي الشديد و/أو حساسية البيض وفول السوداني $SPT \geq 4$ مم)، فإن إدخال البيض المطبوخ بين 4-6 أشهر من العمر يعد أمراً ضرورياً. يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالحساسية (نسبة الأرجحية 1.0 [95% CI] مقارنة بالإدخال اللاحق عند 10-12 شهراً وبعد 12 شهراً (نسب الأرجحية المعدلة [95% CI 1.0-2.6، ORs] 1.6) و3، 4 [95% CI، 1.8-6.5]، على التوالي)⁶⁴. قامت دراسة لاحقة، بعنوان "الاستعلام عن التسامح" (EAT Study)، أجريت على عامة السكان، بتقييم تأثير الإدخال المبكر (3 أشهر من العمر) للفول السوداني وخمسة أطعمة أخرى (الحليب والبيض والسمسم والقمح والأسماك)⁶⁵.

وأظهرت الدراسة عدم وجود انخفاض في اتحاد كرة القدم في نية علاج المجموعة. أظهر تحليل البروتوكول (PP) فائدة وقائية للتغذية المبكرة ضد تطور حساسية الفول السوداني والبيض فقط. ومع ذلك، فإن الامتثال المنخفض للغاية للتدخل (>40%) أظهر صعوبة الفطام عند عمر 3 أشهر. ونتيجة لذلك، تم نشر ملحق محدد للوقاية من حساسية الفول السوداني في الولايات المتحدة⁶⁶. في هذه الوثيقة تم توفير إرشادات حول توقيت إدخال الفول السوداني، وتقسيم سكان الطفل حسب خطر الإصابة بالحساسية. بشكل عام، بحثت ست دراسات في فعالية الإدخال المبكر للبيض. تختلف الدراسات في إشراك عامة السكان أو أولئك المعرضين لخطر الإصابة بأمراض الحساسية وفي استخدام البيض المطبوخ أو النيء. يعد خطر الإصابة بأمراض الحساسية والظهي من البيانات المهمة التي يجب مراعاتها في تحليل الفعالية والآثار الجانبية لأنها تقلل من خطر الحساسية لحساسية البيض. وهذا قد يفسر الاختلافات في نتائج الدراسات. استخدمت تجربتان (دراسة الوقاية من حساسية البيض عند الرضع المصابين بالتهاب الجلد التأتبي⁶⁷ (PETIT) ودراسة الاستفسار عن التحمل (EAT) بروتين البيض المسخن. وأظهرت دراسة PETIT فائدة ملحوظة لإدخال البيض مبكرًا دون مخاوف كبيرة تتعلق بالسلامة في السكان المعرضين لخطر كبير. أظهرت دراسة EAT، كما هو مذكور أعلاه، انخفاض FA فقط في التحليل لكل بروتوكول (PP) في أربع دراسات (توقيت المواد الصلبة لأبحاث الحساسية⁶⁸ (STAR)، وقت بدء بروتين البيض (STEP)⁶⁹، بيضة الضرب. الحساسية⁷⁰ (BEAT) والوقاية من حساسية بيض الدجاج⁷¹ (HEAP) استخدموا البيض النيئ أظهر اثنان من هذه (BEAT و STAR) انخفاضًا في حساسية البيض، ولكن لم يكن هناك انخفاض في حساسية البيض أظهرت دراسة HEAP عدم وجود انخفاض كبير في التحسس ولا أظهرت دراسة حساسية البيض (STEP) عدم وجود انخفاض كبير في التحسس ولا حساسية البيض من ناحية أخرى، أظهرت هذه الدراسات أن نسبة تتراوح بين 3.9% إلى 30% من الأطفال أصيبوا برد فعل عند تقديم البيض لأول مرة وتكررت ردود الفعل يزيد مع زيادة خطر الإصابة بأمراض الحساسية: 3.9% في الدراسة التي تسجل عامة السكان ((HEAP، 8.4-6% في الدراسة التي تسجل الأشخاص المعرضين لخطر معتدل (BEAT و STEP، على التوالي)، 30% في السكان المعرضين للخطر العالي، مثل كأطفال يعانون من الأكزيما المتوسطة/الشديدة في عمر 4 أشهر (دراسة STAR). وأخيرًا، التحليل التلوي الذي أجراه Ierodiakonou وآخرون. استنادًا إلى 5 من هذه التجارب المعشاة ذات الشواهد، بما في ذلك 1915 طفلًا، وجدوا "يقينًا متوسطًا" من الأدلة على أن إدخال البيض من الشهر الرابع إلى الشهر السادس من العمر يقلل من خطر حساسية البيض (RR، 0.56؛ 95% CI، -0.36) (0.87)⁷².

الجدول (4) أجريت دراسات التدخل المستقبلية لاختبار ما إذا كان الإدخال المبكر للأطعمة الصلبة في النظام الغذائي قادرا على الحد من تطور الحساسية الغذائية

Trial	Allergen	Poplation	Results	Notes
التعلم المبكر عن حساسية الفول السوداني (LEAP) Du Toit et al	الفول السوداني (زبدة الفول السوداني أو وجبة خفيفة) (6 غرام من البروتينات / أسبوع)	مخاطر عالية (التهاب الجلد التأتبي الشديد و / أو حساسية البيض والفول السوداني SPT ≤ 4 mm)	تقليل خطر الإصابة بحساسية الفول السوداني	تم استبعاد 9.1% من الموضوعات من أجل الفول السوداني $SPT > 4$ mm عند التسجيل
توقيت المواد الصلبة لأبحاث الحساسية (STAR) بالمر وآخرون.	بيضة الدجاجة (كاملة مجففة بالتجميد) (0.9 غرام من البروتينات ، أي 6/1 بيضة / يوم	مخاطر عالية (الأكزيما المتوسطة / الشديدة في عمر 4 أشهر)	تقليل التحسس للبيض ، لا يقلل من حساسية البيض	30% من الأشخاص لديهم رد فعل عند إدخال البويضة لأول مرة
وقت بدء بروتين البيض (STEP) بالمر وآخرون	بيضة الدجاجة (كاملة مجففة بالتجميد) (0.4 غرام من البروتينات / يوم أي 2/1 بيضة / أسبوع	خطر معتدل (لا الأكزيما ، الأم التأتبية)	لا يوجد انخفاض في حساسية البيض في نية علاج المجموعة. الحد من حساسية البيض في تحليل perprotocol	6% كان لديهم رد فعل عند إدخال البويضة لأول مرة ، ولم يكن لدى أي منهم
الوقاية من حساسية بيض الدجاجة (HEAP) Ballach J et al	بيضة الدجاجة (بياض البيض الخام المجفف بالتجميد ، 7.5 غرام من البروتينات ، أي 1 بيضة / أسبوع	عامة السكان (الرضع غير الحساسين للبيض)	لا يوجد انخفاض كبير في التحسس ولا حساسية البيض	في عمر 4-6 أشهر ، تم بالفعل توعية 5.7% بالبويضة ، وكان لدى 3.9% رد فعل تحسسي ، مع الحساسية المفرطة في 3/2 من الحالة
الاستفسار عن التسامح (EAT) بيركين وآخرون	حليب البقر ، بيض الدجاج المسلوق ، السمسم ، القمح ، الفول السوداني ، السمك	عامة السكان	عدم وجود انخفاض في حساسية الطعام في نية علاج المجموعة. في التحليل لكل بروتوكول (PP) أظهر فائدة وقائية للتغذية المبكرة ضد تطور أي حساسية غذائية وتحديد حساسية الفول السوداني والبيض	امتثال منخفض جدا للتدخل (>40%) ، مما يدل على صعوبة الفطام في عمر 3 أشهر
الوقاية من حساسية البيض عند الرضع المصابين بالتهاب الجلد التأتبي (PETIT) ناتسومي وآخرون.	بيضة الدجاجة (مسحوق مطبوخ بالكامل - 25 مجم من البروتينات / يوم من عمر 6 إلى 9 أشهر ، ثم 125 مجم / يوم	مخاطر عالية (الأشخاص الذين يعانون من التهاب الجلد التأتبي)	تقليل خطر الإصابة بحساسية البيض	لا توجد ردود فعل على إدخال البويضة الأولى
ضرب حساسية البيض (BEAT) تان وآخرون	بيضة الدجاجة (كاملة مجففة بالتجميد)	خطر معتدل (الأقارب الذين يعانون من الحساسية و SPT ≤ 2 mm)	الحد من حساسية البيض ، لا يوجد تقليل لحساسية البيض	تم استبعاد 3.9% من SPT > 4 mm عند التسجيل ، وكان لدى 8.4% من الأشخاص المسجلين رد فعل عند إدخال البويضة لأول مرة

في الدراسة التي تسجل عامة السكان (HEAP)، 6-8.4% في الدراسة التي تسجل الأشخاص المعرضين لخطر معتدل (STEP و BEAT ، على التوالي) ، 30% في السكان المعرضين لمخاطر عالية ، مثل الأطفال المصابين بالأكزيما المتوسطة / الشديدة في عمر 4 أشهر (دراسة STAR). أخيراً، وجد التحليل التلوي الذي أجراه Ierodiakonou et al استناداً إلى 5 من هذه التجارب العشوائية المضبوطة، بما في ذلك 1,915 طفلاً، "يقينا معتدلاً" من الأدلة على أن إدخال البيض من بين 4 حتى الشهر السادس من العمر يقلل من خطر حساسية البيض (RR، 0.56 ؛ 95% CI، 0.36-0.87)⁷². بالنظر إلى هذه النتائج ، تم اقتراح العديد من التوصيات المتباينة من قبل جمعيات علمية متنوعة. لم تؤيد مجتمعات أمريكا الشمالية الإدخال المبكر لمنتجات البيض. وفقاً للجمعية الأوروبية لأمراض الجهاز الهضمي للأطفال يمكن إدخال أمراض الكبد (ESPGHAN) الأطعمة التي يحتمل أن تكون مسببة للحساسية عند بدء التغذية التكميلية في أي وقت بعد 4 أشهر (17 أسبوعاً تبدأ في الشهر الخامس من العمر) ، سواء في الرضع الذين يرضعون من الثدي أو يتناولون حليباً صناعياً وبشكل مستقل عن خطر التأثبات⁷³. تقترح الجمعية البريطانية للحساسية والمناعة السريرية (BSACI) الإدخال المبكر (من الشهر 4 من العمر) للبيض المطبوخ فقط في الأطفال المعرضين لخطر الإصابة بالحساسية ، محذراً من ردود الفعل التحسسية المحتملة⁷⁴. تقترح الجمعية الإيطالية لحساسية الأطفال والمناعة (SIAIP) "مجموعة دراسة حساسية الطعام"⁷⁵ ،⁷⁶ اعتماد سلوك يشبه الفول السوداني⁶⁶ ،⁷³ ،⁷⁴. في الرضع المعرضين لمخاطر عالية ، يوصى بتقييم مستويات الأجسام المضادة IgE الخاصة بالبويرة الكاملة أو إجراء اختبارات وخز الجلد للبويرة قبل الإغذاء الأول. إذا كان اختبار وخز الجلد أو sIgE سلبياً ، فيمكن إدخال البيض المطبوخ بكمية منخفضة عند بدء التغذية التكميلية. إذا كان اختبار وخز الجلد أو sIgE إيجابياً ، فيجب إدخال البويرة في بيئة متخصصة مع توفر دعم الطوارئ على الفور وتحت إشراف أخصائي الحساسية من ذوي الخبرة في هذا المجال. فيما يتعلق بالإدخال المبكر للأطعمة الأخرى ، لا يبدو أن الأدبيات الحالية تشير إلى أي أخيراً ، نظراً لأن التهاب الجلد التأتبي معترف به كعامل خطر FA وضعف وظيفة الحاجز والالتهاب الجلدي الذي يسمح بالتنوع ، فقد سعت العديد من الدراسات إلى تقييم ما إذا كان علاج التهاب الجلد العدواني يمكن أن يقلل من تطور التهاب الجلد التأتبي والحساسية الغذائية والوقاية من التهاب الجلد. يبدو أن بعض الدراسات الأولية تشير الفعالية تطبيق الفطريات في الوقاية من كل من التهاب الجلد التأتبي⁷⁷ ،⁷⁸ والحساسيات التحسسية. وهكذا، تم تصميم وبدء تجربتين كبيرتين للوقاية العملية، وهما دراسة الوقاية من التهاب الجلد التأتبي و Allergies عند الأطفال (PreventADALL) ودراسة تعزيز الحاجز للوقاية من الأكزيما (BEEP).

بشكل غير متوقع ، لا تدعم نتائج هذه الدراسات استخدام هذه التدخلات لمنع التهاب الجلد التأتبي. أظهرت دراسة PreventADALL أنه لا المطريات الجلدية العادية ، المطبوقة من أسبوعين من العمر ، ولا التغذية التكميلية المبكرة التي تم إدخالها بين 12 و 16 أسبوعاً من العمر ، يمكن أن تقلل من تطور التهاب الجلد التأتبي في عمر 12 شهراً في 2397 رضيعاً من عامة السكان. في دراسة BEEP ، تم تعيين 1394 من الأطفال حديثي الولادة الذين لديهم تاريخ عائلي من المرض التأتبي بشكل عشوائي لتطبيق المطريات يوميا لللسنة الأولى بالإضافة إلى نصيحة العناية بالبشرة القياسية (مجموعة

المطريات) أو نصيحة العناية بالبشرة القياسية فقط (المجموعة الضابطة). لم يمنع التدخل تطور الأكزيما في عمر 24 شهرا ، والذي حدث في 23٪ من المجموعة المعالجة و 25٪ من المجموعة الضابطة. علاوة على ذلك ، بدت النتيجة الثانوية لحساسية الطعام أكثر تواترا في المعالجة (7٪) منها في المجموعة الضابطة (5٪) (الخطر النسبي المعدل 1.47 ، 95٪ CI 0.93-2.33). في المناقشة ، يقترح المؤلف أن تركيبة المطريات الأكثر تطورا قد يكون لها تأثير وقائي. وهكذا ، فإن تجربة معشة كبيرة ذات شواهد على الرضع المعرضين لمخاطر عالية ، الوقاية من الأكزيما من خلال استراتيجية توازن الدهون الحاجزة (PEBBLES) ، جارية لتأكيد هذه الفرضية⁷⁹.

1-7 إدارة Management

يشمل العلاج الأولي ل FA تجنب الصارم للأغذية المسؤولة والتحديد الفوري وعلاج الحساسية المفرطة⁸⁰. يمثل تجنب الطعام الدعامة الأساسية لمنع التفاعلات التي يسببها الطعام في الإدارة طويلة الأجل ل FA بواسطة IgE وغير IgE. يحتاج المرضى وعائلاتهم إلى إرشادهم فيما يتعلق بتجنب الطعام ، مما يؤكد أهمية الالتزام الصارم بالمؤشرات الغذائية المقدمة ، جنبا إلى جنب مع العناية القصوى في الاتصال المتبادل والتخزين الآمن وإجراءات التنظيف احرص على المكونات والطعام. لا يتم تنظيم الملصقات الوقائية لمسببات الحساسية التي تشير إلى كميات منخفضة من مسببات الحساسية المحتملة في معظم البلدان بما في ذلك الاتحاد الأوروبي. إن استخدام الملصقات ، بما في ذلك "قد تحتوي على آثار" ، "قد تحتوي على" "معالجة في منشأة مع" ، "مصنعة على معدات مشتركة مع" ، طوعي ، لذلك ، يجب أن تكون العائلات على دراية بإمكانية التلوث المتبادل. ومع ذلك ، أدى الاستخدام المنتشر والمتضارب لهذه التعبيرات إلى التقليل من شأن هذا التحذير ، حيث تم تجاهله في ما يصل إلى 40٪ من المرضى⁸¹. يمكن أن يكون لتجنب الطعام آثار ضارة على تناول المغذيات ، مما يؤدي إلى نقص التغذية⁸² ،⁸³ لذلك يوصى بمراقبة التغذية ومراقبة النمو للأطفال والمرضى الذين يعانون من FA واحد أو متعدد. FA له تأثير على نوعية حياة الأطفال والمراهقين المتضررين وكذلك أسرهم ومقدمي الرعاية⁸⁴. علاوة على ذلك ، غالبا ما ينطوي اتباع تجنب الطعام على جهد اقتصادي للأسرة⁸⁵.

1-8 العلاج الدوائي Pharmacotherapy

يعتمد علاج حساسية الطعام على شدة ردود الفعل والأعراض. عادة ما تعطى مضادات الهيستامين مثل ديفينهيدرامين (1-2 مجم / كجم / جرعة بحد أقصى 50 مجم وريديا) والسيتريريزين للتفاعلات الخفيفة التي يسببها الطعام ، مثل الوذمة الوعائية أو الشرى فقط. على غرار مضادات الهيستامين ، يجب استخدام الجلوكوكورتيكويد (بريدنيزون 1 مجم / كجم (بحد أقصى 60 إلى 80 مجم أو إس) ، ميثيل بريدنيزولون 1 مجم / كجم (بحد أقصى 60 إلى 80 مجم وريدي) كعلاج مساعد للجلد أو المخاط أو الجهاز التنفسي ، خاصة في مرضى الربو. قد يكون كلا العقارين مفيدتين في تقليل الأعراض لكنهما لا يوقفان

تطور رد الفعل التحسسي ولا ينقذان الحياة ولا يلعبان دورا داعما في علاج الحساسية المفرطة. لديهم بداية تأثير متأخر وعلى الرغم من الأدلة النادرة التي تدعم دورهم في الحساسية المفرطة ، إلا أنها تستخدم بشكل شائع في هذا الإعداد ⁸⁶. تحديد الحساسية المفرطة هو الخطوة العلاجية الأساسية الأولى. حدوث مفاجئ وعرض سريري غير متجانسة هي نموذجية من الحساسية المفرطة. الإبينفرين (الأدرينالين) عند 0.01 ملغ/كغ (الجرعة القصوى 0.5 ملغ) الحقن العضلي في منتصف الفخذ الخارجي (العضلة الوجيهة الجانبية) هو العلاج المفضل في الحساسية المفرطة ⁴¹. من خلال تأثير مضيق للأوعية الأدرينالين منع أو يقلل من وذمة الغشاء المخاطي للممرات الهوائية العليا ، انخفاض ضغط الدم والصدمة. كما أن لها تأثيرات موسعات قصبية مهمة ، جنبا إلى جنب مع تأثيرات مؤثر في تقلص العضلي القلبي و chronotropic ^{87, 88}. قد يؤدي العلاج الفوري بالإبينفرين إلى إبطاء أو إيقاف تطور الحساسية المفرطة الشديدة. علاجات أخرى ، وفقا للأعراض والشدة ، بما في ذلك موسعات الشعب الهوائية ، والأوكسجين ، ومضادات الهيستامين ، والستيرويدات القشرية ، والسوائل الوريدية ، ومثبطات الأوعية ، والجلوكاجون ، أو الأتروبين ، إلخ ⁴². يحدث الحساسية المفرطة في الغالب في البيئات غير الطبية ، وبالتالي ، فإن استخدام حاقن الإبينفرين التلقائي أمر حيوي للإدارة الفورية ويجب وصفه لجميع المرضى الذين عانوا من الحساسية المفرطة أو أولئك المعرضين لخطر الحساسية المفرطة. يتم تفصيل جرعات جهاز الحاقن التلقائي المتاح في الجدول 5 . خطط عمل مخصصة للطوارئ تسرد الأدوية وجرعاتها

الجدول (5) تتوفر حاقنات الإبينفرين الذاتية في إيطاليا .

Brand	Dose	Needle length	Expiry in (months)	Cost (€)
Fastjekt®	150 mcg (for children 15-30 kg) 300 mcg (for children >30 kg)	16mm 16mm	19-20	77.90
Jext®	150 mcg (for children 15-30 kg) 300 mcg (for children >30 kg)	13mm 15mm	18	74.01
Chenpen®	150 mcg (for children 15-30 kg) 300 mcg (for children >30 kg)	10±1.5 mm 10±1.5 mm	21-24	62.13
Epinephrine doses may need to be repeated every 5–15 minutes Epinephrine autoinjectors should be kept at 20°C to 25°C				

1- 9 إزالة التحسس الغذائي Food desensitization

تشمل العلاجات الخاصة بمسببات الحساسية الغذائية العلاج المناعي عن طريق الفم (OIT) ، تحت اللسان (SLIT) ، والعلاج المناعي فوق الجلدي (EPIT) ^{89، 90}. أظهرت العديد من الدراسات أن SLIT و EPIT أقل عبئا بالآثار الجانبية (ردود الفعل التحسسية والتهاب المريء اليوزيني) ولكن أيضا أقل فعالية بكثير من OIT. تم إجراء العديد من الدراسات لإثبات فعالية وسلامة OIT. تم اختبار مجموعة متنوعة من مسببات الحساسية الغذائية ، ولكن معظم التجارب المعشاة ذات الشواهد ركزت على الفول السوداني والحليب والبيض. فيما يتعلق بالفعالية ، ذكرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي من قبل Nurmatov أنه في حالة FA بواسطة IgE ، قد يكون OIT فعالا في إحداث إزالة الحساسية ، والتي تتكون من رفع عتبة التفاعل مع الأطعمة ، أثناء تلقي الطعام ⁹¹. أظهرت مراجعة كوكرين الأخيرة على OIT و SLIT ، والتي شملت ما مجموعه 439 طفلا يعانون من حساسية البيض ، أن معظم الأطفال (82٪) يمكنهم تناول حصة جزئية من البيض (1-7.5 جم) مقارنة ب 10٪ من المجموعة الضابطة (RR: 7.48 ، 95٪ CI: 4.91-11.38) ⁹². أوصت إرشادات EAACI بشأن العلاج المناعي للحساسية OIT كخيار علاجي لزيادة عتبة التفاعل أثناء العلاج لدى الأطفال الذين يعانون من حساسية حليب البقر والبيض والفول السوداني المستمرة من سن حوالي 4-5 سنوات من العمر ⁹³.

لا ينصح باستخدام OIT بعد كخيار علاجي لتحقيق فعالية ما بعد التوقف ، أي عدم وجود رد فعل سريري ضد مسببات الحساسية الغذائية بعد التوقف عن العلاج النشط لبعض الوقت. أخيرا ، لم يتم بعد إثبات التسامح الفموي ، وهو النقص التام في الاستجابة السريرية بعد التعرض للطعام ، حتى بدون افتراضه ، لأي من الأطعمة الثلاثة الأكثر اختبارا المذكورة أعلاه ⁹⁴. فيما يتعلق بالسلامة ، أظهر التحليل التلوي الذي أجراه نورماتوف أن ردود الفعل النظامية والمحلية كانت أعلى في الأطفال الذين يتلقون OIT مقارنة بأولئك الذين يتلقون السيطرة. وبالتالي ، تقترح إرشادات EAACI اللاحقة بشأن العلاج المناعي للحساسية العديد من التوصيات بشأن السلامة ، بما في ذلك مراقبة المرضى بعناية بحثا عن ردود الفعل التحسسية ، خاصة أثناء الجرعات الزائدة مرحلة OIT ، ومراقبة أعراض التهاب المريء اليوزيني الجديد. علاوة على ذلك ، يوصى بشرح دقيق لكل من مخاطر ردود الفعل قبل بدء OIT وتقييم دقيق لعوامل الخطر للأحداث السلبية. أظهرت مراجعة منهجية حديثة وتحليل تلوي (PACE) ل 12 دراسة ، شملت >1000 مريض ، عولجوا ب OIT للفول السوداني ، أنه بالمقارنة مع تجنب مسببات الحساسية أو الدواء الوهمي ، زاد OIT من ردود الفعل التحسسية ، والحساسية المفرطة ، واستخدام الإبينفرين ⁹⁵. وبالتالي ، فإن OIT هي ممارسة فعالة في FA بواسطة IgE. يجب تنفيذ النهج التي تزيد من السلامة .

10-1 الاستنتاجات Conclusions

لا يزال تشخيص FA وإدارته يمثل تحديا على الرغم من التحسينات وزيادة توافر المعدات التشخيصية والعلاجية المطورة حديثا. في المستقبل ، هناك حاجة إلى مزيد من التحقيقات حول تطوير استراتيجيات الوقاية بالإضافة إلى العلاجات الفعالة الأمانة التي توفر إرشادات أكثر فائدة تستند إلى نهج الطب الدقيق الذي يمكننا من مواجهة FA بشكل كامل.

1. Boyce JA, Assa'ad A., Burk 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;126:1105-18.
2. Burks AW, TangM, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41-58.
4. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-55
5. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-e17.
6. Koplin JJ, Peters RL, Ponsonby AL, et al. Increased risk of peanut allergy in infants Asian-born parents compared to those of Australian-born parents. *Allergy* 2014;69:1639-47
7. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food Allergy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17098.
8. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3-12.
9. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of oral tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55:107-17.
10. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:201-12.
11. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:13145-50.

- 12.Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 2004;21:527-38.
- 13.Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:377-82.
- 14.Defrance T, Vanbervliet B, Briere f, Durand I, Rousset F, Banchereau J. Interleukin 10 and transforming growth factor beta cooperate to induce anti-CD40-activate naïve human B cells to secrete immunoglobulin A. *J Exp Med* 1992;175:671-82.
- 15.Barni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, Novembre E, Mori F. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Medicina (Kaunas)* 2020;56:111.
- 16.Wambre E, Bajzik V, DeLong JH, et al. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med* 2017;9.
- 17.Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:807-14.
- 18.Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The Immunology of food allergy. *J Immunol* 2014;192:2529-34.
- 19.Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008;63:1455-63.
- 20.Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-60.
- 21.Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012;67:1415-22.
- 22.Marrs T, Bruce KD, Logan K, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:311-20.

23. Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:419-24.
24. Caffarelli C, Di Mauro D, Mastroilli C, Bottau P, Cipriani F, Ricci G. Solid food introduction and the development of food allergies. *Nutrients* 2018;10:1790.
25. Suaini NHA, Zhang Y, Vuillermine PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients* 2015;7:6088-108.
26. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1109-16.
27. Molloy J, Ponsonby AL, Allen KJ, et al. Is low vitamin D status a risk factor for food allergy? Current evidence and future directions. *Min Rev Med Chem* 2015; 15:944-52.
28. Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308- 22.
29. Kongsbak M, von Essen MR, Boding L, et al. Vitamin D up-regulates the vitamin D receptor by protecting it from proteasomal degradation in human CD4⁺ T cells. *PLoS One* 2014; 9:e96695.
30. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004;173:3432-6.
31. De Martinis M, Sifuro MM, Suppa M, Ginaldi L. New prospective in food allergy. *Int J Mol Sci* 2020;21:1474.
32. Mastroilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:831-840.
33. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:429-37.

34. Keet CA, Allen KJ. Advances in food allergy in 2017. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1719-29.
35. Sicherer AH: Determinants of systemic manifestations of food allergy *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: s251-7
36. Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts Mills T: Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 2016;65:16-20.
37. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008–25.
38. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wezgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:6–17.
39. Lightdale JR, Gremse DA, Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684–e1695.
40. Simons FE, Arduso LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7: 1-19.
41. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:995-1005.
42. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest* 2018; 153:528-43.
43. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents. The European anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;
44. Rancè F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in children. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
45. Nowak-Wezgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma &

Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl 6): S365-83.

46. Calvani M, Bianchi A, Reginelli C, Peresso M, Testa A: Oral Food challenge. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55:651
47. Greenhawt M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:465-72.
48. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated and baked egg allergy in children using cut-offs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:509–21.
49. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: A systematic review. *Ital J Pediatr* 2017;43:1-10.
50. Sporik R, Hill D.J, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540–46.
51. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423–29.
52. Onesimo R, Monaco S, Greco M, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45:201–8.
53. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:553–60.
54. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Health Nuts Study. Skin prick test responses and allergen specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874–80.

- 55.Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Jimenez-Feijoo R. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:579–88.
- 56.Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected foodrelated symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923–29.
- 57.Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891–96.
- 58.Ando H, Moverare, R, Kondo Y. Utility of ovomucoidspecific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–88.
- 59.Garcia-Ara C. Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, MartinMuñoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M: Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J. Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 185–190.
- 60.Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, Work Group report: oral food challenge testing. Adverse reactions to food committee of American academy of allergy, asthma & immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl): S365–83.
- 61.Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:517–23.
- 62.Levy Y, Broides A, Segal N, Danon YL. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy* 2003;58:1206-7.
- 63.Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.
- 64.Du Toit G, Robert G, Sayre P, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- 65.Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.

66. Togias A, Cooper SF, Acebal ML. et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;139:29–44.
67. Natsume O, Kabashima S, Nakasato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:276-86
68. Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
69. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600-07.
70. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al . A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621-8.
71. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebocontrolled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-9.
72. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease. a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-92
73. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:119–32
74. BSACI; <https://www.bsaci.org/about/early-feedingguidance>).
75. Verduci E, Bianchi A, Brambilla M, Calvani M. Egg introduction during complementary feeding according to allergic risk: not just for peanuts! *Ital J Pediatrics* 2018;44:77.

76. Verduci E, Bianchi A, Atzeri F, Brindisi G, Cuomo B, Ferrara F, Romano G, Calvani M: Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie alimentari: revisione della letteratura. *Riv Allergol Immunol Ped* 2017; 3: 1-10.
77. Kvenshagen BK, Carlsen KH, Mowinckel P, Berents TL, Carlsen KC. Can early skin care normalise dry skin and possibly prevent atopic eczema? A pilot study in young infants. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:539–43.
78. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 824–30.e6.
79. Lowe A, Su J, Tang M, et al. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open* 2019;9: e024594.
80. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
81. Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. Food Allergies: current and future treatments. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(5):120.
82. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:171-6.
83. Hobbs CB, Skinner AC, Burks AW, Vickery BP. Food allergies affect growth in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:133-4.
84. Metha H, Ramesh M, Feuille E, et al. Growth comparison in children with and without food allergies in 2 different demographic populations. *J Pediatr* 2014;165:842-8.
85. Warren CM, Gupta RS, Sohn M-W, et al. Differences empowerment and quality of life among parents of children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:117-25
86. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood allergy in the United States. *JAMA pediatr* 2013;167:1026-31.

87. Wright BL, Walkner M, Vickery BP, Gupta RS. Clinical management of food allergy. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:1409-24.
88. Simons FER. First aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:837-44.
89. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:367-77.
90. Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31 Suppl 24:51-53.
91. Pajno GB, Castagnoli R, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: There is a measure in everything to a proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:415-422.
92. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133-47.
93. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD010638.
94. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815.
95. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1-9.
96. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019;393:22