

Prevalence of Ig E-mediated food allergies in pediatric patients with cystic fibrosis – a monocentric retrospective study

Prevalența alergiilor alimentare mediate Ig E la pacienții pediatrici cu fibroză chistică – studiu retrospectiv monocentric

Asist. Univ. Dr. Alina Angelica BELIVACĂ^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Iustina Violeta STAN^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Anca BĂLĂNESCU¹, Asist. Univ. Dr. Ioana Florentina CODREANU^{1,2},
Dr. Valentina Daniela COMĂNICI², Conf. Dr. Mihai CRAIU^{1,2}, Prof. Dr. Dumitru MATEI^{1,2}

¹“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

²“Alessandrescu-Rusescu” Mother and Child’s Health National Institute, Bucharest, Romania

ABSTRACT

Malnutrition continues to be a major issue concerning pediatric cystic fibrosis patients’ medical care. Supplementary diagnostic association with food allergy in a cystic fibrosis patient leads to worse nutritional status decline. This particular association determines low quality of life and life expectance impairment.

Low caloric intake, recurrent pulmonary infections, maldigestion and malabsorption, low treatment adherence, genetic susceptibility and chronic infections are all risk factors and/or causes of malnutrition in cystic fibrosis patients.

The aim of our study was to evaluate the prevalence of IgE mediated food allergies in cystic fibrosis patients. A secondary objective was to assess nutritional status in cystic fibrosis patients with food allergies after exclusion diet. In order to accomplish our objectives, we conducted a descriptive, retrospective study on a 68 pediatric patient cohort with cystic fibrosis (CF). All children were diagnosed and followed in the Regional center for CF of INSMC “Alessandrescu-Rusescu”, Bucharest, between 2011 and 2016. After data collection and statistic analysis we observed a prevalence of 11.7% of food allergies in our cystic fibrosis patients cohort. Also, specific exclusion diet impact on nutritional status was evaluated.

Keywords: cystic fibrosis, food allergy, malnutrition

REZUMAT

Malnutriția protein-energetică a copiilor cu fibroză chistică reprezintă o problemă importantă și o provocare continuă în practica pediatrică. Asocierea alergiilor alimentare conduce la un declin suplimentar al statusului nutrițional, ceea ce implică o povară suplimentară asupra calității vieții, cu implicații în ceea ce privește speranța de viață.

Aportul caloric inadecvat, exacerbările pulmonare frecvente, maldigestia și malabsorbția, complianța scăzută la tratament, susceptibilitatea genetică, infecțiile cronice subiacente sunt alte cauze care favorizează malnutriția la această categorie de pacienți.

Studiul își propune să evalueze prevalența alergiilor alimentare IgE mediate și evoluția stării de nutriție secundar dietei de excludere a alergenilor alimentari dovediți într-un lot de pacienți pediatrici aflat în evi-

Autor de corespondență:

Iustina Violeta Stan
E-mail: iustinas@yahoo.com

dența Centrului Regional de FC din INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, București. Astfel, a fost derulat un studiu descriptiv cu design retrospectiv pe un lot de 68 de copii diagnosticați cu FC și aflați în evidența Centrului Regional de FC din INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, București, în perioada 2011-2016. În urma colectării și analizei statistice a datelor, a fost stabilită o prevalență a alergiilor alimentare de 11,7% în cadrul pacienților cu FC. De asemenea, a fost urmărit și impactul dietei de excludere asupra statusului nutrițional.

Cuvinte cheie: fibroză chistică, alergii alimentare, malnutriție

Abrevieri

FC = fibroză chistică
Ac TTG IgA = anticorpi antitransglutaminază tip IgA
IgE = imunoglobulină E
IMC = indice de masă corporală
INSMC = Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului
CFTR = cystic fibrosis transmembrane regulator

CRGM = Centrul Regional de Genetică Medicală
PERT = pancreatic enzyme replacement therapy
IPP = inhibitori de pompă de protoni
PCR = polymerase chain reaction
ELISA = enzyme linked immunosorbent assay

INTRODUCERE

Fibroza chistică reprezintă o entitate complexă, cu transmitere genetică și impact multisistemic.

Malnutriția protein-energetică a copiilor cu fibroză chistică reprezintă o problemă importantă și o provocare continuă în practica pediatrică deoarece are la bază un mecanism multifactorial reprezentat de consum mare energetic, necesar caloric mare, pe fondul unui aport caloric suboptimal. Asocierea alergiilor alimentare conduce la un declin suplimentar al statusului nutrițional, ceea ce implică o povară în plus asupra calității vieții, cu implicații în ceea ce privește speranța de viață [1].

Aportul caloric inadecvat, exacerbările pulmonare frecvente, maldigestia și malabsorbția, complianța scăzută la tratament, susceptibilitatea genetică, infecțiile cronice subiacente sunt alte cauze care favorizează malnutriția la această categorie de pacienți [2,3,4].

Cu o incidență de 1/2.500 nașteri, fibroza chistică reprezintă cea mai frecventă boală genetică cu transmitere autozomal recesivă descrisă în populația caucaziană, ce afectează cu precădere aparatul respirator și digestiv [2,3,4]. Boala este determinată de mutații ale genei ce codifică sinteza proteinei CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator), situată pe brațul lung al cromozomului 7. Cea mai frecventă mutație genetică implicată în apariția FC este Delta F508, detectată în peste 70% dintre cazuri. La nivel global, există peste 100.000 pacienți diagnosticați [5].

Insuficiența pancreatică exocrină cu malabsorbție secundară, pancreatita acută și cronică recurentă, boala de reflux gastroesofagian, ileusul meconial, sindromul de obstrucție intestinală distală, boala hepatică cronică reprezintă cele mai frecvent întâlnite manifestări ce traduc afectarea gastrointestinală.

Cu o prevalență în creștere a alergiilor alimentare în populația generală, ce atinge valori de până la 8% în

rândul populației pediatrice, datele din literatura de specialitate încep să descrie prevalența în creștere a manifestărilor alergice și la pacienții cu FC [6,7,8].

Alergiile alimentare sunt caracterizate printr-un polimorfism simptomatic. Se pot exprima prin manifestări gastrointestinale (dureri abdominale, greață, vărsături, disfagie, constipație, diaree, refuzul alimentației), prin manifestări tegumentare (de tipul prurit tegumentar, eczemă, dermatită, angioedem), respiratorii (rinoconjunctivită, astm bronșic, tuse persistentă, fenomene asthma like), malnutriție, falimentul creșterii și anafilaxie [6]. În patogenia alergiilor alimentare sunt implicate 3 tipuri de mecanisme: alergii mediate IgE, nonmedicate IgE (au evoluție de lungă durată și manifestări tardive – proctocolită, enterocolită), mecanism mixt IgE și nonIgE (dermatită atopică, gastroenteropatie eozinofilică) [7].

În cazul pacienților cu FC ce prezintă simptome gastrointestinale, de tipul dureri abdominale, greață, vărsături, pirozis, refuzul alimentației, constipație, diaree și în special curbă ponderală nesatisfăcătoare, în ciuda medicației specifice corect instituite și urmate, diagnosticul de alergii alimentare trebuie luat în considerare [7].

Principalul obiectiv al studiului a fost să evalueze prevalența alergiilor alimentare mediate IgE într-un lot de pacienții pediatrici diagnosticați cu fibroză chistică. Un alt obiectiv a fost evaluarea răspunsului asupra stării de nutriție secundar dietei de excludere.

MATERIALE ȘI METODE

Designul studiului și populația de studiu

A fost implementat un studiu descriptiv cu design retrospectiv ce a avut ca populație de studiu cohorta de 68 pacienți de vârstă pediatrică diagnosticați cu fibroză chistică (FC) și aflați în evidența Centrului Regio-

nal de FC din INSMC „Alessandrescu-Rusescu“ din București în perioada 2011-2016.

Pentru colectarea datelor, s-au utilizat informațiile acestor pacienți înscrise în foile de observație (fie foaie de spitalizare de zi, fie foaie de internare continuă) și informațiile clinice și datele paraclinice înregistrate în Sistemul Informatic Hipocrate al INSMC „Alessandrescu-Rusescu“.

Criteriile de includere folosite la înrolarea pacienților în studiu au fost obligativitatea vârstei pediatrice (0 luni-18 ani), a semnării consimțământului informat de către părinte/apartinător/reprezentant legal, precum și diagnosticul de certitudine de fibroză chistică susținut pe baza rezultatului obținut la testul sudorii (iontoforeză la pilocarpină), test gold standard pentru acest diagnostic. Astfel, au fost considerați eligibili acei copii care au avut două determinări cert pozitive ale testului sudorii, cu valori peste 60 mEq/l clor în sudoare. În cazul în care rezultatul testului sudorii a fost incert, demersul diagnostic a fost completat cu diagnostic molecular, fiind înrolați și acei pacienți care au întrunit criteriile de diagnostic genetic. Testarea moleculară s-a efectuat în Centrul Regional de Genetică Medicală (CRGM) București, integrat în structura INSMC „Alessandrescu-Rusescu“, utilizând tehnica PCR, având la dispoziție un panel (CF genetic assay nuclear laser medicine genotyping kit, furnizat de Nuclear Laser Medicine, Settala, Italia) de 38 mutații și 1 polimorfism la nivelul genei CFTR (F508del (delta F508), I507del, F508C.I502T, 1706del17, 1677delTA, G542X, 1717-1G>A, R553X, Q552X, G551D, S549R(A>C), N1303K, 4016insT, R1162X, R1158X, W1282X, G1244E, 2789+5G>A, 711+1G>T, G85E, 3849+10kbC>T, 621+1G>T, R117H, D1152H, L1065P, R1066H, L1077P, 4382delA, 1259insA, 852del22, R347P, T338I, S912X, I148T, 3199del6, alele 5T-7T-9T). Nu au fost incluși în studiu pacienții care nu întruneau criteriile de includere.

La înrolare, toți pacienții au fost evaluați uniform atât din punct de vedere clinic (evaluarea statusului nutrițional și a dezvoltării somatice prin măsurători antropometrice, cu notarea greutatei în kg, a taliei/înălțimii în cm, calcularea IMC, în kg/mp, și a Z-score pentru IMC, greutate și talie, examen obiectiv pe aparate și sisteme), cât și paraclinic. S-au notat și introdus în baza de date comorbiditățile asociate.

În cazul acelor pacienți înrolați la care, în urma evaluării inițiale standardizate, s-au constatat modificări ale examenului clinic posibil asociate unei reacții alergice cu trigger alimentar (manifestări cutanate sugestive pentru atopie de tipul eczemei periorale, erupții cutanate pruriginoase și/sau status nutrițional nesatisfăcător, cu dureri abdominale recurente în ciuda dietei adecvate caloric, PERT corect conduse și administrării corecte de IPP), s-au prelevat probe suplimentare de sânge în vederea testării unei ipotetice reacții IgE mediate

la alergeni alimentari. În acest scop, probele de sânge au fost prelucrate în cadrul Laboratorului de Analize Medicale al INSMC „Alessandrescu-Rusescu“, Compartiment Imunologie, utilizând un kit ELISA tip panel pediatric – 20 alergeni, dintre care 13 alergeni alimentari (lapte vacă F2, lactoalbumine F76, lactoglobuline F77, cazeine F78, albuș de ou F1, gălbenuș de ou F75, albumină serică bovină E204, soia F14, morcov F31, cartof F35, făină de grâu F4, alune F17, arahide F13). În cazul decelării nivelurilor serice semnificativ crescute de IgE specifice la făină de grâu, evaluarea a fost completată de dozarea serică a Ac TTG tip IgA.

Toți pacienții înrolați au primit tratament complex adecvat diagnosticului principal și comorbidităților, iar, în cazul celor cu alergii alimentare decelate, dieta a fost adaptată prin excluderea alergenului incriminat.

Pentru desfășurarea acestui studiu, a fost obținut avizul Comisiei Locale de Etică a INSMC „Alessandrescu-Rusescu“. Totodată, la înrolare, aparținătorii sau reprezentanții legali ai copiilor au consimțit în scris.

Analiza statistică

Pentru abordarea descriptivă, datele numerice au fost exprimate fie ca mediană (valoare minimă – maximă), fie ca medie +/- deviație standard. Variabilele nominale au fost exprimate sub formă de procente. Toate datele introduse în baza de date au fost analizate folosind softul Microsoft Excel for Mac, versiunea 16.43.

REZULTATE

Din lotul de 68 pacienți studiați, 8 au prezentat concomitent cu diagnosticul de FC și rezultate pozitive la unul sau mai mulți alergeni alimentari, ceea ce a determinat o prevalență a alergiilor alimentare în lotul studiat de 11,7%. Vârsta pacienților la formularea diagnosticului de alergii alimentare a variat între 2 luni și 10 ani.

Alergenii cei mai incriminați în lotul studiat au fost proteina laptelui de vacă (6,32%), urmată de alune (5,26%), arahide (4,21%), făină de grâu (2,11%), albumină serică bovină (1,5%) și ou (1,5%). Niciunul dintre pacienții la care s-a decelat o valoare crescută la IgE specific pentru făina de grâu nu a prezentat valori modificate ale anticorpilor antitransglutaminază tip IgA, excluzându-se astfel asocierea cu boala celiacă.

În ceea ce privește expresia clinică a pacienților incluși în studiu, 7 dintre aceștia (87,5%) au acuzat dureri abdominale recurente, 5 (62,5%) prezentau tulburări de comportament alimentar, 3 (37,5%) meteorism abdominal, 1 (12,5%) pacient a prezentat sindrom de obstrucție a intestinului distal, 2 pacienți (25%) au prezentat exclusiv manifestări tegumentare, de tipul eczemei periorale (1 pacient) și prurit tegumentar (1 pacient).

Secvențierea genetică a pus în evidență faptul că mutația predominantă în lotul studiat a fost Delta F508

(identificată la 6 dintre cei 8 pacienți), cu o prevalență de 75%, în timp ce la ceilalți 2 pacienți s-au identificat mutații rare. Nu s-a observat nicio asociere semnificativă între mutația genetică și valoarea IMC, a greutateii sau a taliei pentru vârstă.

În tabelul 1 sunt prezentate caracteristicile genotipice și antropometrice ale subgrupului de pacienți pediatrici cu FC și alergii alimentare IgE mediate.

TABEL 1. Caracteristicile genetice și antropometrice ale subiecților cu FC și alergii alimentare IgE mediate.

Pacient	Mutație CFTR	Z-scor Înălțime pentru vârstă	Z-scor Greutate pentru vârstă
P1AA	N1303K/457TAT>G	-0,6	-3,62
P2BE	F508del/F508del	1,3	-2,3
P3AI	F508del/F508del	-2,2	-1,03
P4DM	F508del/F508del	1,8	-2,7
P5EE	C.828>A pCys276*&c2052delA p.Lys684Asnfs*38	-1	-2,83
P6GV	F508del/F508del	-3,1	-2,25
P7OD	F508del/F508del	-3,3	-4,26
P8SS	F508del/F508del	-1,6	-2,89

Din punctul de vedere al comorbidităților prezentate de lotul de pacienți studiați, s-a observat faptul că 25% dintre pacienți prezentau infecție cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*, 25% asociau boală de reflux gastroesofagian. Alte comorbidități prezente au fost: manifestările de tip asthma like (13%), sindromul de coleastăză (13%) și diabetul zaharat legat de FC (12%).

După excluderea din dietă a alimentului alergizant, rezultatele au fost favorabile pentru majoritatea pacienților în sensul remiterii simptomatologiei digestive și obiectivării sporului ponderal, însă la 2 dintre pacienți (25%) nu s-a observat o ameliorare semnificativă a simptomatologiei digestive, în timp ce 2 dintre pacienți (25%) au continuat să prezinte curbă ponderală nesatisfăcătoare chiar și la 12 luni de la excluderea alimentului respectiv.

DISCUȚII

FC și alergiile alimentare reprezintă două entități cu mecanisme patogene diferite, dar care pot coexista la același pacient, cu impact important asupra abordării terapeutice, evoluției și prognosticului acestuia. Malnutriția – derivată atât din mecanismele complexe implicate în etiopatogenia fibrozei chistice, cât și suplimentar prin mecanismele imune implicate în reacțiile alergice alimentare imediate cu trigger alimentar – este un factor de risc de o importanță colosală în evoluția pacienților cu fibroză chistică. Malnutriția determină o balanță negativă a aportului energetic care are la bază combinația dintre pierdere energetică (ex. malabsorb-

ția grăsimilor cu steatoree), necesar crescut energetic (catabolism crescut secundar infecțiilor cronice/recurente) pe fondul unui aport de multe ori sărac energetic inclusiv secundar asocierilor simptomatice (anorexie, reflux gastroesofagian, dureri abdominale etc.). Din acest motiv, recomandările universale valabile cu privire la necesarul caloric al acestor pacienți este de a oferi un aport de până la 200% din valoarea calorică recomandată pentru o persoană sănătoasă. Iar pentru acest obiectiv de aport caloric trebuie folosite toate resursele de suplimentare alimentară lipidică, protidică și glucidică și, în funcție de profilul pacientului, trebuie luate în considerare și rute de administrare complementare (alimentație enterală, gastrostomă etc.). Importanța combaterii malnutriției la acest grup particular de pacienți vine din faptul că IMC (indice de masă corporală) s-a dovedit a fi un fin predictor al mortalității și morbidității, precum și al calității vieții pacienților. Astfel, în acest context, asocierea unei alergii alimentare face și mai delicată abordarea terapeutică și intervenția nutrițională la un pacient fragil cărui trebuie să îi excludă din dietă alimentul/alimentele derivate care sunt trigger pentru alergii imediate ce potențează malabsorbția, fără a periclita aportul caloric targetat la 200% din recomandările calorice zilnice [9].

Literatura de specialitate este săracă în informații în ceea ce privește asocierea aparent relativ rară dintre FC și alergiile cu trigger alimentar.

Un studiu retrospectiv condus de către Van Metre et al., ce a inclus un număr de 135 de copii diagnosticați cu fibroză chistică, evidențiază existența fenomenelor alergice la 19 copii din lotul studiat, majoritatea cu semne și simptome caracteristice alergiilor cu trigger respirator (febra fânului, polipoză nazală, astm bronșic), în timp ce 4 pacienți au prezentat alergii alimentare dovedite [10].

O altă manifestare alergică cu trigger alimentar este reprezentată de esofagita eozinofilică. Asocierea acestei patologii la pacienții cu fibroză chistică a fost descrisă într-o scurtă suită de 3 cazuri prezentată în anul 2012 de către Goralski et al., care, în urma studierii literaturii de specialitate, identifică un singur studiu ce face referire la asocierea alergiilor alimentare cu fibroza chistică [11].

Un studiu publicat în anul 2014 de L. Pop et al. efectuat pe un lot de 67 pacienți pediatrici diagnosticați cu FC a avut ca obiectiv determinarea prevalenței alergiei la proteina laptelui de vacă. Studiul a cuprins pacienți cu vârste între 1 lună și 3 ani, 19 fiind sugari, iar restul de 48 având vârsta între 1 și 3 ani. Prevalența alergiei la proteina laptelui de vacă în rândul sugarilor a fost semnificativ mai mare (47,36%) față de grupul 1-3 ani (16,6%). Totodată, alergiile la proteina laptelui de vacă a fost mai frecvent întâlnită în rândul pacienților ce prezentau insuficiență pancreatică exocrină [12].

Un studiu al lui Daza et al. [6], publicat în anul 2014, a avut un obiectiv relativ asemănător cercetării noastre, și anume aprecierea prevalenței asocierii dintre alergiile alimentare și diagnosticul de fibroză chistică într-o populație pediatrică din Bogota, Columbia. Rezultatul acestui studiu retrospectiv este similar celui obținut în lotul de studiu urmărit în cercetarea noastră și vine să susțină concluziile ulterioare: în populația pediatrică columbiană evaluată, prevalența asocierii diagnosticului de FC și alergie alimentară a fost de 14.8%, prevalență similară cu cea din lotul nostru (11,7%). Similitudinile dintre cele două loturi independente (columbian și român) continuă inclusiv la distribuția pe grupe de vârstă a pacienților în momentul diagnosticării alergiilor alimentare la copiii cu FC. Dacă în studiul lui Daza et al. [6] vârsta minimă la diagnostic a fost de 1 lună și maximă de 13 ani, în lotul studiat de noi, vârstele la diagnostic s-au dovedit a fi relativ similare: minimum 2 luni și maximum 10 ani. Nu în ultimul rând, ambele studii observă prevalența crescută a statusului homozigot DF508 în asocieri cu alergiile alimentare, ceea ce contrazice studiul lui Tacier-Eugster et al. [13] din anul 1980, conform căruia prevalența alergiilor este comparabilă la homozigoți și heterozigoți. Prevalența statusului homozigot DF508 în lotul lui Daza et al. a fost de 41,6% (5 pacienți) și 75% (6 pacienți) în lotul nostru de studiu.

În ceea ce privește răspunsul la introducerea dietei de evicție în cadrul subgrupului de pacienți cu diagnostic simultan de alergie alimentară și fibroză chistică, studiul nostru obiectivează o prevalență de 25% a lipsei de răspuns la dietă, similar cu rezultatele obținute de Lucarelli et al. pe un lot independent de 20 pacienți pediatrici cu FC și alergii alimentare dovedite, unde eșecul ameliorării simptomatologiei digestive sub dieta de excludere a fost de 10% [14].

Ca urmare a prevalenței crescute a alergiilor alimentare în populația generală, acest diagnostic trebuie avut în vedere și în cazul pacienților cu FC, mai ales dacă aceștia prezintă manifestări atopice tegumentare sau dacă manifestările gastrointestinale persistă în ciuda tratamentului cronic corect efectuat. Astfel, în cazurile în care nu se poate obține o îmbunătățire a statusului nutrițional, în ciuda tratamentului corespunzător, atât medicamentos (PERT, IPP), cât și igienico-dietetic (dietă hipercalorică, hiperlipidică, hiperproteică), prezența alergiilor alimentare trebuie imperios exclusă. În

ultimii ani, au fost elaborate algoritmi și ghiduri de diagnostic și tratament și implementate în practica pediatrică, având ca scop final stabilirea comorbidităților, printre care și alergiile cu trigger alimentar, și îmbunătățirea managementului terapeutic unitar la copiii cu FC.

O limitare a studiului de față este legată de metoda de investigare a alergiilor alimentare cu reacție imediată prin evaluare serologică a IgE specifice prin panel de 20 alergenii pediatrici, fără a avea și o evaluare prin patch-test în completare. Acest impediment vine primordial din designul retrospectiv al studiului. Studii prospective viitoare ar fi utile în clarificarea asocierilor dintre aceste două etiologii și pentru a avea o imagine mai fidelă a datelor epidemiologice curente.

O altă limitare care trebuie luată în considerare este faptul că studiul de față a înrolat pacienți urmăriți într-un singur centru (studiu monocentric), din dorința de a păstra o evaluare cât mai uniformă a lotului de studiu, având în vedere că datele au fost colectate retrospectiv. Nu trebuie însă ignorată valoarea rezultatelor deoarece fibroza chistică este considerată o boală rară, astfel încât, în condițiile date (studiu monocentric ce evaluează o boală rară), mărimea eșantionului de subiecți obținută rămâne relevantă științific.

CONCLUZII

Prevalența alergiilor alimentare IgE mediate în lotul nostru de studiu s-a dovedit a fi relativ similară cu cea din populația generală (11,7%). Dintre acești copii cu diagnostic concomitent de FC și alergie alimentară IgE mediată, majoritatea (75%) aveau status-homozigot Delta F508. Astfel, chiar dacă, aparent, reprezintă o asocieră rară, nu trebuie uitată investigarea unor posibile alergii alimentare asociate pacienților cu FC, mai ales în cazul în care aceștia prezintă un status nutrițional precar sau manifestări digestive persistente. Acești pacienți ce asociază alergii alimentare necesită o abordare multidisciplinară individualizată, fiind deseori dificilă recuperarea nutrițională.

Mențiuni

Acest studiu face parte dintr-o cercetare doctorală aflată în derulare ce stă la baza unei teze de doctorat din UMF „Carol Davila”, București, România.

BIBLIOGRAFIE

1. Slae M, Wilschanski M. Prevention of malnutrition in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Nov;25(6):674-679.
2. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2013 Dec;28(6):676-83.
3. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr.* 2000 Dec;19(6):387-94.
4. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, et al. Triage for Malnutrition Risk among Pediatric and Adolescent Outpatients with Cystic Fibrosis, Using a Disease-Specific Tool. *Children (Basel).* 2020 Dec 4;7(12):269.
5. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene

- Discovery. *Genes* (Basel). 2020 May 26;11(6):589.
6. Daza W, Dadán S, Rojas AM. Prevalence of food allergies in patients with cystic fibrosis seen in the Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Service of Gastronutriped in Bogotá between 2009 and 2013. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(3):247-252.
 7. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA). *J Allergy Clin Immunol*. 2010;3:57-161.
 8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2): 291-307.
 9. Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, et al. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2013 Mar;12(2):102-15.
 10. Van Metre TE Jr, Cooke RE, Gibson LE, et al. Evidence of allergy in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *J Allergy*. 1960 Mar-Apr;31:141-50.
 11. Goralski JL1, Lercher DM, Davis SD, et al. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature, *Journal of Cystic Fibrosis* 2012;12(1):9-14.
 12. Pop L, Ciuca I, Popa Z, et al. 207 Cow's milk allergy in cystic fibrosis children. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014;13:S99.
 13. Tacier-Eugster H, Wüthrich B, Meyer H. Atopic allergy, serum IgE and RAST specific IgE antibodies in patients with cystic fibrosis. *Helv Paediatr Acta*. 1980 Mar;35(1):31-7.
 14. Lucarelli S, Quattrucci S, Zingoni AM, et al. Food allergy in cystic fibrosis. *Minerva Pediatr*. 1994 Dec;46(12):543-8.