

Raziskovalni članek / Research article

ALERGIJA NA KRAVJE MLEKO V OBDOBJU NOVOROJENČKA: PREGLED KLINIČNE SLIKE IN LABORATORIJSKIH PREISKAV

COW'S MILK ALLERGY IN THE NEONATAL PERIOD: REVIEW OF CLINICAL PRESENTATION AND LABORATORY TESTS

M. Jakič¹, M. Jager¹, G. Nosan²*(1) Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična Klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Izhodišče. Alergija na kravje mleko (AKM) je neželen imunski odziv na eno ali več beljakovin v kravjem mleku (KML). Klinična slika AKM v obdobju novorojenčka je zelo raznolika in nespecifična. Edina metoda, s katero lahko z gotovostjo ovržemo ali potrdimo AKM, je provokacijsko testiranje, a ga zaradi možnih zapletov izvajamo le redko. Namesto provokacijskega testiranja AKM ugotavljamo z določanjem imunoglobulinov E (IgE) v serumu in s preizkušanjem morebitnega izboljšanja klinične slike ob uvedbi prehrane brez KML.

Materiali, preiskovanci in metode. V analizo smo vključili 361 preiskovancev s sumom na AKM. Podatke o kliničnih znakih in načinih potrditve AKM smo pridobili z analiziranjem zdravstvene dokumentacije ter jih nato statistično obdelali s Fisherjevim eksaktnim testom in Spearmanovo analizo.

Rezultati. Klinični znaki AKM v obdobju novorojenčka so visoko občutljivi (95 %) in nizko specifični (10 %). Dokazali smo pozitivno korelacijo med pojavom kožnega izpuščaja in AKM ($p < 0,001$) ter med pojavom hematohezije in AKM ($p < 0,001$).

Zaključki. Najobčutljivejši znak AKM v obdobju novorojenčka je kožni izpuščaj, najbolj specifični znak pa trebušne kolike. Najpogostejši način potrditve AKM v obdobju novorojenčka je določanje celokupnih in specifičnih IgE v serumu.

Ključne besede: preobčutljivost na kravje mleko, novorojenček, kožni izpuščaj, črevesna krvavitev.

ABSTRACT

Background. Cow's milk allergy (CMA) is an adverse immune response to one or more of the proteins in cow's milk. The clinical presentation of CMA in the neonatal period is very diverse and nonspecific. The only method that can definitively confirm or refute CMA is the challenge test, which is rarely carried out due to possible complications. The diagnosis of CMA is instead based on the determination of serum immunoglobulin E (IgE) levels or clinical improvement after implementation of an allergen elimination diet.

Materials and methods. In the analysis, 361 subjects with suspected CMA were included. Details of the clinical signs and the tests used to confirm the diagnosis of CMA were obtained from the available medical records. The acquired data was statistically analysed using Fisher's exact test and Spearman's analysis.

Results. The clinical signs of CMA in the neonatal period showed high sensitivity (95 %) and low specificity (10 %). We proved a positive correlation between eczema and CMA ($p < 0.001$) and between haematochezia and CMA ($p < 0.001$).

Conclusions. The most sensitive sign of CMA in the neonatal period is eczema, and the most specific sign is abdominal colic. The most commonly used confirmatory test for CMA in the neonatal period is the evaluation of total and specific serum IgE.

Key words: cow's milk hypersensitivity, newborn, exanthema, gastrointestinal haemorrhage.

IZHODIŠČE

Alergija na hrano je neželen imunski odziv organizma na beljakovine, ki jih ta hrana vsebuje. Najpogostejši povzročitelji alergije na hrano so mleko, jajca, oreščki, ribe in školjke (1). Razširjenost (prevalenca) alergije na hrano je pri otrocih približno 6 %, pri odraslih pa 3–4 %; pri otrocih je alergija na beljakovine kravjega mleka (AKM) prisotna v 2,5 % (1, 2). Beljakovine kravjega mleka (KML) so prva večja skupina prehranskih beljakovin, uvedenih v novorojenčkovo prehrano. Otrok jim je najpogostejše izpostavljen ob uživanju prilagojenih mlečnih formul na osnovi kravjega mleka. Zaradi prenosa KML preko materinega mleka lahko AKM ugotovljamo tudi pri izključno dojenih novorojenčkih (3). Za nastanek preobčutljivosti na KML sta večinoma odgovorna dva patofiziološka mehanizma: prvi je posredovan z imunoglobulini E (IgE), drugi pa z imunskimi celicami (4). Večina celično posredovanih AKM mine do tretjega leta starosti (5), 15 % z IgE posredovanih alergij pa do drugega desetletja življenja (2).

AKM se v obdobju novorojenčka izrazi s širokim spektrom simptomov in znakov. Glede na tip pre-

občutljivosti lahko klinično sliko AKM razdelimo v dve skupini. Pri takojšnji oz. z IgE posredovani preobčutljivosti se simptomi in znaki pojavijo nekaj minut po izpostavitvi KML; prizadenejo zlasti kožo in prebavila, redkeje dihala. Pri pozni oz. celično posredovani preobčutljivosti se klinična slika pokaže šele nekaj ur ali celo dni po izpostavitvi KML, v večini z značilno prizadetostjo prebavil (6).

Postavitev diagnoze AKM je v obdobju novorojenčka zahtevna. V vsakdanji praksi uporabljamo različne metode. Najbolj zanesljiva metoda je provokacijsko testiranje, a ga zaradi morebitnega pojava hude preobčutljivostne reakcije izvajamo le redko. V klinični praksi se zato pogosto poslužujemo prehrane z izločitvijo alergena (7) in laboratorijskih testiranj za dokaz prisotnosti in količine celokupnih IgE in specifičnih IgE za beljakovine KML v serumu (3). Z raziskavo smo želeli prikazati klinično sliko in diagnostične postopke ob sumu na AKM v obdobju novorojenčka ter analizirati morebitne medsebojne povezave.

MATERIALI, PREISKOVANCI IN METODE

Izvedbo raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. V analizo smo vključili 361 novorojenčkov, ki so bili med letoma 2002 in 2014 hospitalizirani na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in pri katerih smo ob izključitvi drugih bolezenskih stanj postavili klinični sum na AKM. Kot obdobje novorojenčka smo upoštevali prvih 28 dni otrokovega življenja, pri nedonošenčkih (novorojenčkih, rojenih pred dopolnjnim 37. tednom nosečnosti starosti) pa obdobje do zaključenega 44. tedna pomenstruacijske starosti.

Klinični znaki, ob katerih smo postavili sum na AKM in jih hkrati opredelili tudi kot vključitvena merila raziskave, so bili: bruhanje ali polivanje, generaliziran makulozen kožni izpuščaj, slabo pridobivanje telesne teže, trebušne kolike (Rimska merila III) (8), hematohezija ter kolitis ali driska. V manjši meri so bili prisotni tudi drugi klinični znaki (npr. povečana jokavost, razdražljivost in zaprtje), ki smo jih ob obdelavi podatkov uvrstili v kategorijo »Drugo«. Izključitveno merilo je bila pomanjkljiva zdravstvena dokumentacija.

Na osnovi dosegljive zdravstvene dokumentacije smo zbrali podatke o porodni teži in nosečnosti starosti novorojenčkov, kliničnih znakih morebitne AKM, starosti ob pojavu znakov AKM ter načinu potrditve AKM (laboratorijsko z določitvijo celokupnih IgE in specifičnih IgE za KML, s provokacijskim testiranjem, z izboljšanjem stanja po uvedbi prehrane brez KML). V skupino otrok s potrjeno AKM smo uvrstili otroke s pozitivnim izvidom vsaj enega od prej navedenih potrditvenih testov. Pri laboratorijskem določanju protiteles IgE v serumu smo za potrditev AKM upoštevali serumske vrednosti celokupnih IgE >2 kU/l in/ali specifičnih IgE na KML $>0,35$ kU/l.

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS Statistics. V okviru osnovne analize smo izračunali povprečne vrednosti in standardne odklone ter minimalne (tj. najmanjše) in maksimalne (tj. največje) vrednosti spremenljivke. Simptome in znake ter potrditvene teste smo analizirali s Fisherjevim eksaktnim testom, povezave med spremenljivkami pa opredelili s Spearmanovo analizo.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 361 preiskovancev, od tega 206 (57,1 %) dečkov in 155 (42,9 %) deklic. Nosečnostna starost preiskovancev je bila 24–42 tednov, v povprečju $38,8 \pm 2,7$ tedna. Porodna teža preiskovancev je bila 645–4690 g, v povprečju 3187 ± 681 g. Kronološka starost preiskovancev je bila 3–140 dni, v povprečju $15,9 \pm 14,6$ dneva. AKM smo z enim od potrditvenih testov potrdili pri 110 preiskovancih (30,5 %).

Klinična slika, ob kateri smo postavili sum na AKM, je bila zelo raznolika in se odražala z najrazličnejšimi kombinacijami kliničnih znakov. Med manj specifičnimi kliničnimi znaki AKM, ki so bili najpogosteje prisotni pri naših preiskovancih, sta bili povečana jokavost in razdražljivost. Kožni izpuščaj in hematohezija sta bila prisotna pri večini otrok z AKM in sta bila z diagnozo tudi najbolj statistično značilno povezana, medtem ko so se trebušne kolike izkazale kot najbolj specifičen klinični znak pri odkrivanju otrok z AKM v obdobju novorojenčka (Tabela 1).

Izračunana skupna občutljivost različnih kliničnih znakov za potrditev AKM v obdobju novorojenčka je bila – ob neupoštevanju kategorije »Drugo« – 95 %, specifičnost pa 10 %. Pozitivna napovedna vrednost kliničnih znakov v obdobju novorojenčka je bila 32 %, negativna napovedna vrednost pa 84 %.

Tabela 1. Občutljivost, specifičnost ter pozitivna in negativna napovedna vrednost kliničnih znakov za potrditev alergije na kravje mleko v obdobju novorojenčka.

Table 1. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of clinical signs for confirmation of CMA in the neonatal period.

Klinični znak	Občutljivost	Specifičnost	PNV	NNV
bruhanje ali polivanje	36 %	53 %	25 %	65 %
kožni izpuščaj	48 %	71 %	43 %	77 %
slabo pridobivanje telesne teže	29 %	66 %	27 %	68 %
trebušne kolike	17 %	84 %	33 %	70 %
hematohezija	29 %	88 %	51 %	74 %
kolitis ali driska	21 %	81 %	33 %	70 %
drugo	76 %	25 %	31 %	70 %

Legenda: PNV – pozitivna napovedna vrednost (angl. Positive Predictive Value)

NNV – negativna napovedna vrednost (angl. Negative Predictive Value)

Laboratorijske teste za določanje celokupnih in specifičnih IgE na KML smo opravili pri vseh 361 preiskovancih. Med 110 preiskovanci s potrjeno AKM smo povišane vrednosti IgE ugotovili pri 79 preiskovancih (71,8 %). Šestinsedemdeset (21,1 %) preiskovancev je imelo povišane vrednosti celokupnih IgE, 30 (8,3 %) preiskovancev pa specifičnih IgE za KML. Pri 27 preiskovancih (7,5 %) so bile povišane vrednosti celokupnih in vrednosti specifičnih IgE, pri 49 preiskovancih (13,6 %) samo vrednosti celokupnih IgE ter pri treh preiskovancih (0,8 %) samo vrednosti specifičnih IgE.

Izmed 110 preiskovancev s potrjeno AKM smo pri 71 (64,5 %) diagnozo potrdili na osnovi izboljšanja klinične slike po uvedbi prehrane brez KML, pri štirih (3,6 %) pa s provokacijskim testiranjem.

Z analiziranjem morebitnih povezav med kliničnimi znaki AKM in različnimi načini potrditve smo

ugotovili pozitivno korelacijo med pojavom kožnega izpuščaja in potrditvijo AKM s povišanimi vrednostmi IgE ($R=0,175$; $p=0,001$; $N=361$) ter pozitivno korelacijo med pojavom kožnega izpuščaja in potrditvijo AKM z izboljšanjem stanja po uvedbi prehrane brez KML ($R=0,193$; $p<0,001$; $N=361$). Potrdili smo tudi pozitivno korelacijo med pojavom hematohezije in potrditvijo AKM z izboljšanjem stanja po uvedbi prehrane brez KML ($R=0,232$; $p<0,001$; $N=361$).

RAZPRAVLJANJE

Rezultati raziskave kažejo, da so klinični znaki za opredelitev suma na AKM občutljivi, a slabo specifični kazalniki AKM. Najbolj občutljiv klinični znak AKM v obdobju novorojenčka je kožni izpuščaj, kar je v skladu z ugotovitvami nedavne evropske raziskave, ki je pokazala, da se kožni iz-

puščaj pojavlja pri večini (84 %) otrok z AKM (9). Menimo, da je vzrok omenjenega izida dejstvo, da se kožni izpuščaj pri otrocih pojavlja predvsem v sklopu alergijskih reakcij (10), čeprav so, zlasti pri novorojenčkih, lahko v ozadju tudi drugi patofiziološki mehanizmi (npr. citokinski odziv ob okužbi ali toksičnem eksantemu novorojenčka). Kožni izpuščaj je največkrat posledica zaužitja KML, obstaja pa tudi možnost kontaktne urtikarije ob stiku kože s KML (11). Nekateri avtorji zato kot dodatno potrditveno metodo AKM, ki se kaže s kožnim izpuščajem, predlagajo t.i. prstni test, pri katerem KML naneseemo na novorojenčkovo kožo in nato opazujemo morebitni pojav kontaktne urtikarije (11).

Kot najbolj specifičen znak AKM v obdobju novorojenčka so se v naši raziskavi izkazale trebušne kolike. Po izsledkih nekaterih raziskav sicer med pojavom kolik pri novorojenčku in potrditvijo AKM ni nedvoumne povezave, saj so vzroki kolik pri novorojenčku zelo raznoliki (12–15). Prav zaradi raznolike etiologije trebušnih kolik zato v splošnem svetujejo uvedbo prehrane brez KML samo ob prisotnosti dodatnih kliničnih znakov AKM, kot so hematohezija, meteorizem, pogosto bruhanje ali polivanje, kožni izpuščaj in pozitivna družinska anamneza atopije (8, 13, 14).

V naši raziskavi je bila razširjenost hematohezije v skupini novorojenčkov z AKM značilno višja kot v skupini novorojenčkov z ovrženo AKM; hkrati pa smo dokazali pozitivno korelacijo med pojavom hematohezije in AKM. Pri novorojenčkih z AKM hematohezijo povzročajo beljakovine KML preko celično posredovanega vnetja črevesne sluznice; drobne razjede na črevesni sluznici kot posledica vnetja se histološko kažejo kot proktitis ali proktokolitis, klinično pa s pojavom krvavih nitk v blatu (16). Najpogostejši vzrok za pojav hematohezije v obdobju novorojenčka sicer ni AKM, pač pa prehodni idiopatski neonatalni kolitis, ki se kaže z nekajdnevnim pojavljanjem krvavih nitk na blatu s kasnejšo spontano regresijo (16–19). V literaturi zato pri novorojenčkih s hematohezijo in sumom na

AKM kot prvo preiskavo svetujejo endoskopijo in biopsijo rektalne sluznice, za dokončno potrditev AKM pa testiranje morebitnega izboljšanja simptomov po uvedbi prehrane brez KML in provokacijsko testiranje (16–19).

Z raziskavo nismo uspeli dokazati značilne razlike med nezadovoljivim pridobivanjem telesne teže ali driske v skupini novorojenčkov s potrjeno in ovrženo AKM. To nakazuje, da pojav samo enega od omenjenih znakov verjetno ni dovolj za postavitev suma na AKM, zato moramo pred tem izključiti tudi druge možne vzroke. V raziskavi smo za potrditev AKM največkrat uporabili laboratorijsko določanje celokupnih in specifičnih IgE za KML, najredkeje pa provokacijsko testiranje. Razlog pogoste uporabe laboratorijskega določanja celokupnih in specifičnih IgE za KML lahko razložimo z dejstvom, da je metoda enostavna, hitra in netvegana ob hkratni precejšnji občutljivosti za odkrivanje z IgE posredovane AKM (20). Glede na evropske epidemiološke podatke se AKM pri otrocih namreč najpogosteje pojavlja kot z IgE posredovana preobčutljivost (9). Kljub temu pa je omenjena oblika preobčutljivosti le eden izmed možnih mehanizmov preobčutljivosti, zato izključno z določitvijo IgE ne odkrijemo bolnikov z drugo obliko AKM. Pomembno je tudi, da pri tolmačenju vrednosti IgE upoštevamo tudi posebnosti novorojenčka. Pri novorojenčkih je namreč protitelesni imunski odziv (zlasti IgE) pomembno zmanjšan in se postopno razvije šele v starosti nekaj mesecev (20). Vrednosti IgE tako s starostjo naraščajo, vendar so normalne vrednosti za novorojenčke, zlasti nedonošenčke, slabo opredeljene. Ker je bila naša skupina preiskovancev glede nosečnosti in kronološke starosti nehomogena, je to morda vplivalo na tolmačenje rezultatov.

Drugi najbolj pogosto uporabljeni potrditveni test AKM v obdobju novorojenčka je bilo izboljšanje klinične slike po uvedbi prehrane brez KML. S tem testom lahko dokažemo AKM, ki je povzročena s takojšnjim ali poznim tipom preobčutljivostne reakcije (6). V praksi to pomeni, da ima tovrstno te-

stiranje v primerjavi z določanjem zgolj serumskih vrednosti IgE večjo verjetnost za potrditev AKM. Poleg tega smo dokazali pozitivno povezavo med omenjenim testom, kožnim izpuščajem in hematohézijo.

V raziskavi smo za potrditev AKM v najmanj primerih uporabili provokacijsko testiranje, s katerim lahko – podobno kot s testiranjem izboljšanja klinične slike po uvedbi izločitvene prehrane – potrdimo AKM, povzročeno s takojšnjim ali poznim tipom preobčutljivostne reakcije (6). Najpomembnejši razlog za redko uporabo provokacijskega testiranja v obdobju novorojenčka je visoko tveganje za sprožitev hude alergijske reakcije, če ima bolnik dejansko AKM. Kljub temu velja, da je provokacijski test edini potrditveni test, s katerim lahko z gotovostjo potrdimo ali izključimo AKM (3).

Glede na opisane omejitve diagnosticiranja AKM v obdobju novorojenčka in dejstvo, da so beljakovine KML najpogostejši alergen v tem starostnem obdobju nekateri avtorji pri novorojenčku s sumom na AKM na podlagi kliničnih znakov kot prvi ukrep svetujejo prehrano brez KML (3). Če se klinična slika po enem do dveh tednih izločitve KML izboljša, svetujejo nadaljevanje izločitvene prehrane, v nasprotnem primeru pa izvedbo dodatnih preiskav (8).

ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave so pokazali, da so v obdobju novorojenčka klinični znaki ob sumu na AKM občutljivi, a slabo specifični kazalniki AKM. Najbolj občutljiva klinična znaka sta kožni izpuščaj in hematohézija, zato menimo, da je ob njunem pojavu smiselno opraviti diagnostične preiskave za potrditev oz. izključitev AKM. Največkrat uporabljen diagnostični test za potrditev AKM je laboratorijsko določanje serumskih celokupnih IgE in. Povišane vrednosti specifičnih protiteles IgE za KML so pozitivno povezane s kožnim izpuščajem pri novorojenčku.

LITERATURA

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 470-5.
2. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
3. Järvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 978-87.
4. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 217-25.
5. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587-96.
6. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.
7. El-Agamy EI. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research* 2007; 68: 64-72.
8. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition* 2013; 29: 184-94.
9. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – Euro Prevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70: 963-72.
10. Landolt B, Staubli G, Lips U, Weibel L. Skin disorders encountered in a Swiss pediatric emergency department. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13731.
11. Schichter-Konfino V, Almog M, Bamberger E, Berkowitz D, Kessel A. The significance of allergic contact urticaria to milk in children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 218-22.

12. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS Jr, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954; 14: 421-35.
13. Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, Amoroso A, DiScala C, Amato F et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients* 2015; 7: 2015-25.
14. Vandенplас Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2015; 104: 449-57.
15. Critch J. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health* 2011; 16: 47-9.
16. Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr* 2013; 56: 514-8.
17. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M et al. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 766-70.
18. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117: 760-8.
19. Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1845-9.
20. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73.

Kontaktna oseba / Contact person:

Gregor Nosan, dr. med.
Klinični oddelek za neonatologijo
Pediatrična Klinika
Bohoričeva ulica 20
SI-1525 Ljubljana
Email: gregor.nosan@kclj.si

Prispelo/Received: 20. 11. 2015**Sprejeto/Accepted: 8. 12. 2015**