

# SIMPTOMATOLOGIA ALERGIEI LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ – STUDIU RETROSPECTIV

Netta Katry<sup>1</sup>, Anca Lădaru<sup>1</sup>, Diana Goran<sup>1</sup>, Alexandra Ana-Maria Zotta<sup>1</sup>,  
Ioana-Alina Anca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

<sup>2</sup>Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, București

## REZUMAT

**Introducere.** Metaanalize recente bazate pe studii populaționale relevă o heterogenitate considerabilă în prevalența reacțiilor alergice suspionate și confirmate, precum și în sensibilizarea la ingestia de lapte de vacă. Reacțiile adverse apărute la consumul laptelui de vacă au șabloane diferite de prevalență în funcție de grupa de vârstă interesată. Există un interes public în creștere în ceea ce privește adevărata prevalență și posibilitatea unei creșteri a apariției alergiilor alimentare în timp, cu precădere în rândul părinților și al persoanelor implicate în îngrijirea și educarea copiilor, precum și în rândul personalului medical și al producătorilor de alimente.

**Materiale și metodă.** Am derulat un studiu retrospectiv pe un lot de copii internați în Clinica de pediatrie a IOMC „Alfred Rusescu“ București în perioada cuprinsă între ianuarie 2011 și mai 2013. Obiectivul principal al studiului a fost de a analiza și compara reacțiile alergice alimentare la copiii internați în Clinica de Pediatrie IOMC cu rezultatele găsite de alte grupuri de cercetare.

**Rezultate.** Din 312 pacienți evaluați prin panelul alimentar pediatric la 20 de alergeni, 64 au fost IgE pozitivi pentru proteinele laptelui de vacă.

**Discuții.** Am stabilit că simptomele asociate reacțiilor adverse la lapte sunt frecvente în rândul sugarilor și apar indiferent de vârsta gestațională la naștere sau de genul copilului. Așa cum era de așteptat am descoperit că cei mai mulți dintre copiii diagnosticați cu APLV proveneau din mediul urban. Simptomele debutează adesea în timpul primului an de viață, chiar și la copiii alimentați exclusiv natural. Semnele și simptomele importante de alarmă în cadrul APLV observate au fost falimentul creșterii, anemia carențială, precum și simptomatologia digestivă și respiratorie.

**Cuvinte cheie:** alergia la proteinele laptelui de vacă, falimentul creșterii

## INTRODUCERE

Alergia la laptele de vacă este una dintre cele mai frecvente alergii alimentare la copii și reprezintă un răspuns anormal al sistemului imun la lapte și produsele care conțin lapte. Cel mai frecvent incriminat este laptele de vacă însă și laptele de oaie, capră sau alte mamifere poate cauza o reacție similară. Prevalența estimată a alergiei la laptele de vacă (APLV) variază între 0,25% și 4,9%, fiind mai mare la copii decât la adulți. În schimb suspiciunea de APLV este mult mai frecventă decât APLV confirmată. Semnele clinice ale APLV apar cel mai frecvent în primele luni după naștere, adeseori la

câteva zile sau săptămâni după introducerea în dietă a laptelui de vacă. Semnele clinice pot să apară chiar și la copiii alimentați exclusiv natural dar a căror mamă are în dietă lapte de vacă sau derivate ale acestuia. Pacienții cu APLV dezvoltă simptome gastrointestinale între 32 și 60% dintre cazuri, simptome cutanate între 5 și 90% dintre cazuri și anafilaxie între 0,8 și 9% dintre cazuri. Anafilaxia este una dintre cele mai mari probleme ale APLV, lucru sugerat de mai multe publicații.

Mecanismul imunologic al APLV este o reacție adversă asociată cu legarea IgE de antigene capabile să elaboreze un răspuns imun (1). Atunci când alergica nu este IgE mediată, alte clase de

Adresa de corespondență:

Anca Lădaru, Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“ Str. Lacul Tei nr. 120, București

E-mail: ancaladaru@yahoo.com

imunoglobuline, complexe imune sau răspunsuri celulare imune au fost identificate ca fiind responsabile de apariția semnelor și simptomelor.

Diagnosticul este susținut pe baza examenului clinic, luând în considerare semnele și simptomele caracteristice, însă suspiciunea de APLV trebuie confirmată sau exclusă prin eliminarea alergenului din dieta urmată de proba de încărcare la acesta. APLV este de obicei pasageră, până la vârsta de 3 ani 85% dintre copii recăpătându-și toleranța la laptele de vacă (2).

## MATERIALE ȘI METODE

Obiectivul principal al studiului a fost de a analiza și compara reacțiile alergice alimentare la copiii internați în Clinica de Pediatrie IOMC cu rezultatele găsite de alte grupuri de cercetare. Obiectivele secundare au fost acelea de a evalua implicația posibilă a factorilor determinanți pentru APLV-antecedente heredo-colaterale, vârsta diversificării cu alimente solide, greutatea la naștere (percentile), infecții, factori psiho-sociali și de mediu. Astfel, a fost realizat un studiu retrospectiv al copiilor internați în Clinica de Pediatrie IOMC „Alfred Rusescu”, București. Datele au fost obținute din foile de observație ale pacienților iar baza de date a inclus următoarele informații ale fiecărui pacient:

- Date demografice: Nume, vârsta la internare, gen, zona de rezidență.
- Antecedente personale: Vârsta gestațională la naștere, tipul nașterii, greutatea la naștere.
- Istoricul alimentar: tipul și durata alimentației la sân, alimentarea artificială, diversificarea, tipul de alimentație la internare.
- Semne și simptome la internare: durata și prezentarea simptomelor, simptome asociate, acestea fiind împărțite în baza de date după sistemele implicate-cutanate, digestive și respiratorii. Înălțimea și greutatea. Istoric de faliment al creșterii, BRGE (boala de reflux gastroesofagian) sau leziuni cutanate.
- Rezultate de laborator: Nivelul seric IgE, nivelul hemoglobinei, al hematocritului, numărul de eozinofile în periferie, colesterol total, proteine totale, sideremia, IgE specifice împotriva fracțiilor laptelui de vacă – Lactalbumina 76, Lactoglobulina 77, Cazeina.

Toate datele au fost sumarizate într-o bază de date EXCEL.

Criteriile de includere au fost reprezentate de existența fișei de internare continuă în IOMC (Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului) Alfred Rusescu în perioada ianuarie 2011 – martie 2013 cu

un panel pozitiv de alergeni la cel puțin 2 din cei 3 IgE specifice laptelui de vacă (Lactoglobulina 76, Lactoglobulina 77, Cazeina)

Criteriile de excludere au fost reprezentate de prezența unui panel negativ, pacienți la care nu existau date despre antecedente (copii abandonati) și pacienți care nu au fost spitalizați în regim de spitalizare continuă.

## REZULTATE

Din 312 pacienți evaluați prin panelul alimentar pediatric la 20 de alergeni, 64 au fost IgE pozitivi pentru proteinele laptelui de vacă. După ce datele au fost introduse în baza de date, acestea au fost interpretate comparativ retrospectiv, rezultatele fiind integrate într-o manieră logică.

Datele demografice sunt sumarizate în Tabelul 1.

**TABELUL 1.** Datele demografice și clinice ale pacienților incluși în studiu

Pacienți		N = 64 (100%)
Date demografice	Băieți	33 (51%)
	Naștere prin cezariană	29 (45,31%)
	Proveniență urbană	50 (79,13%)
	Vârsta la internare* (luni)	21,5 (5-138)
Simptome	Respiratorii	15 (23,44%)
	Gastrointestinale	40 (62,5%)
	Dermatologice	20 (40%)
	Falimentul creșterii	39 (60,94%)
Istoric familial	Atopie	11 (17%)
	Alergie	4 (6%)
Date paraclinice	Anemie**	17 (26,5%)

\*Prezentat ca mediana (min-max)

\*\*Conform criteriilor standard CDC pentru pacienții pediatrici (nivel scăzut al hemoglobinei)

Cei mai mulți pacienți (62,5%) au prezentat simptome digestive (Tabelul 1). 35,85% au avut diaree, 20,75% au avut scaune semiconsistente și 5,56% au avut scaune cu mucus. 11,32% dintre pacienți au prezentat anorexie, iar 3,77% au refuzat alimentația cu produse lactate. 5,66% dintre pacienți aveau constipație, iar 3,77% au avut dureri abdominale. 5,66% au prezentat vărsături. Scaune cu striuri sangvinolente sau cu alimente nedigerate au fost prezente la câte un pacient inclus (1,89%).

23,4% dintre pacienți au prezentat simptome respiratorii. 10,94%, 7 pacienți au prezentat wheezing iar restul au avut bronșiolită (4,69%), IACRS (3,13%), rinoadenoidita acută, traheomalacia și sindromul bronhoobstructiv fiind prezente fiecare la câte un pacient (1,56% fiecare). Cel mai frecvent simptom cutanat a fost erupția urticariană, prezentă

la 12 pacienți (40%). Dermatita atopică a fost prezentă la 5 pacienți (16,67%) iar pruritul a fost prezent la 3 pacienți (10%). Edemul, erupțiile maculopapuloase și dermatita seboreică au fost prezente fiecare la 6,67% dintre pacienți, iar carotenemia, dermatita de scutec și hemagiomatoza infantilă la 3,33% dintre pacienți. 39 de pacienți (60,94%) au prezentat falimentul creșterii la internare. La 53,1% (34 de pacienți), simptomele au debutat înaintea împlinirii vârstei de un an. 23 de pacienți (35,9%) aveau simptome încă dinaintea împlinirii vârstei de 6 luni. Nu au fost informații pentru 20,3% dintre pacienți. Mediana vârstei pentru debutul simptomelor a fost de 9 luni (min. 0 luni, la naștere – max. 120 de luni), 4 pacienți (6,25%) au avut simptome încă de la naștere, jumătate fiind alimentați natural și cealaltă jumătate cu formula de lapte.

### ANTECEDENTE HEREDOCOLATERALE ȘI PERSONALE

17% dintre pacienți au avut istoric de alergii și atopie cu episoade de urticare și multiple alergii la gluten, orez și banană.

### ISTORIC FAMILIAL

6% dintre pacienți (4 pacienți) au avut antecedente familiale de alergii multiple și simptome similare la cel puțin unul dintre părinți. 13% dintre pacienți (8 pacienți) nu au avut istoric familial relevant de alergii (HIV, rahitism, covulsii febrile), iar restul (81%) nu au avut niciun istoric familial declarat de părinți.

### REZULTATE DE LABORATOR

26,5% (n=17) dintre pacienți au avut anemie la internare (definind anemia conform criteriilor standard CDC pentru pacienții pediatrici).

### DISCUȚII

Într-un studiu publicat de Johns Hopkins University School of Medicine în 2007, 807 pacienți cu APLV IgE mediată au fost incluși în studiu, raportul masculin:feminin fiind de 2:1 (3). Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru diferă, cel mai probabil datorită eșantionului redus pe care l-am inclus în baza de date.

Predispoziția genetică ar putea explica incidența crescută la pacienții de sex masculin datorită unui defect genetic X-linkat asociat cu o patologie alergică ce ar putea fi evidențiată mai degrabă la

pacienții de sex masculin (cariotip XY), încă de la vârste mici. (4)

Studii diferite indică faptul că la copiii născuți prin cezariană există un risc mai mare de dezvoltare a alergiilor alimentare, susținând ipoteza că factorii ce interferă cu colonizarea bacteriană ar putea juca un rol în dezvoltarea alergiilor alimentare (5).

Conform raportului OMS din 2010, 23,6% dintre nașterile din România au fost prin operație cezariană. Acest aspect este important când evaluăm rezultatele prezentului studiu, având în vedere că proporția copiilor cu simptome alergice născuți prin cezariană este mare.

S-a observat că și mediul de proveniență poate influența apariția alergiilor alimentare (6). 38.465 de copii au fost evaluați într-un studiu cu privire la alergiile alimentare derulat în SUA în 2009. Prevalența alergiilor alimentare a fost direct proporțională cu creșterea densității populației de la 6,2% în mediul rural la 9,8% în mediul urban. Diferența semnificativ statistic mai mare în favoarea mediului urban a rămas semnificativă și după ce a fost ajustată după rasă/etnie, vârstă, latitudine sau venitul pe cap de locuitor.

Teoria igienei sugerează că îmbunătățirea standardelor de viață și scăderea expunerii la factorii infecțioși ar putea facilita dezvoltarea sensibilității. Și alți factori existenți în mediul urban cum ar fi expunerea la particule provenite din arderile motoarelor diesel, tratamentul cu antibiotice sau chiar cel cu suplimente pe bază de progesteron administrat mamei par să influențeze apariția alergiilor alimentare.

Expunerea la animale de companie este destul de frecventă atât în mediul urban, cât și în mediul rural. Această expunere a avut fie rol protector fie a fost identificată ca fiind factor de risc pentru apariția alergiilor alimentare. Totuși, niciunul dintre acești factori nu oferă o explicație definitivă pentru diferențele observate dintre mediul urban și mediul rural (7).

Conform mai multor studii, cele mai frecvente simptome respiratorii la copiii cu APLV sunt reprezentate de rinoree, wheezing, tuse cronică a sugarului și nou-născutului (nelegată de vreun agent infecțios) și stridor, wheezing și dispnee ca simptome alergice imediate. Rezultatele acestui studiu relevă același lucru – wheezingul; deși în nicio fișă nu a fost trecută tusea cronică, aceasta ar putea fi de fapt mascată sub prezența consemnării episoadelor recurente de bronșiolită.

Cele mai frecvente simptome gastrointestinale descrise în literatura de specialitate au fost disfagia, regurgitația, durerile abdominale, vărsăturile, anorexia, refuzul alimentației, diareea și/sau pierderea

intestinală de proteine sau de sânge, constipația cu sau fără rash perianal. Simptomele găsite la lotul nostru de pacienți coincid în cea mai mare măsură cu simptomele prezentate anterior, deși niciun pacient nu a prezentat disfație sau rash perianal.

Numai 6,15% dintre pacienți au asociat BRGE la internare, deși conform DRACMA (8) aproximativ 40% dintre copiii trimiși la specialist pentru tratamentul BRGE se dovedesc a avea APLV ulterior. Aceas lucru se întâmplă probabil datorită faptului că la examinarea inițială anumite aspecte sunt neglijate și care ar ține de simptomele respiratorii sau de interpretarea greșită a simptomelor asociate BRGE.

Simptomele frecvente ale BRGE cum ar fi vărsăturile, tusea și wheezingul persistent, balonarea, refuzul alimentației sau dificultăți ale deglutiției, toate sunt corelate cu APLV și pot orienta eronat medicul către BRGE. Urticaria nelegată de infecții, medicamente sau alte cauze, eczema atopică sau angioedemul sunt menționate în multe studii ca fiind simptome prevalente la pacienții cu APLV. Datele obținute în acest studiu confirmă datele din literatura de specialitate cu excepția angioedemului, în acest studiu nefiind identificat niciun pacient care să asocieze acest diagnostic.

Conform Ghidului de diagnostic și tratament al pacientului cu alergii la proteinele laptelui de vacă, mulți copii cu APLV prezintă afectarea a cel puțin două din următoarele sisteme digestive (50-60%), cutanat (50-60%), respirator (20-30%). Prevalențele acestea nu au fost similare cu cele găsite la pacienții incluși în studiul de față, probabil datorită lotului restrâns de pacienți, iar prin recrutarea unui număr mai mare, procentele putând probabil să se apropie de cele prezentate în metaanalize.

Din datele obținute, 60,94% (39 de pacienți) au avut falimentul creșterii obiectivat la momentul internării. Distribuția greutatei pacienților nu a fost gaussiană (distribuție non-normală), deși din datele obținute de la părinți, distribuția greutatei la naștere a pacienților incluși în studiu a fost gaussiană (pacienții au fost puși pe percentile). Aceste date se corelează cu cele din literatura de specialitate care sugerează că majoritatea copiilor cu APLV vor avea un ritm de creștere ulterioară mai lent (9).

Mai multe studii au demonstrat că la copiii ce prezintă un risc mai mare de a dezvolta boli alergice, alimentarea naturală în primele 4 luni scade riscul incidenței dermatiei atopice și a APLV (10).

În prezentul studiu se observă ca rezultatele au fost diferite, 70% dintre copiii alimentați natural au avut simptome mai devreme de vârsta de 2 ani. Aceasta datorită probabil faptului că acești copii nu

au fost alimentați exclusiv natural primele 4 luni. Mediana perioadei de alăptare a fost de 1,75 luni pentru toată populația studiului și de 3 luni în grupul celor cu simptome precoce ale APLV.

Multe studii (1) asociază APLV cu alergii alimentare diverse (ou, alune sau alimente ce conțin aceste ingrediente). În prezentul studiu, majoritatea copiilor nu au avut și alte alergii asociate, probabil datorită faptului ca APLV este prima alergii care este descoperită și care crește adresabilitatea la medicul pediatru (1).

Istoricul de astm alergic, rinită, eczema, simptome respiratorii precoce cu simptome cutanate sau gastrointestinale sunt considerați factori de risc pentru APLV persistentă.

Agregările familiale de alergii respiratorii sau alimentare sugerează și un mecanism genetic însă locusurile specifice ale APLV rămân încă „Terra Incognita“. Genotipurile nu sunt încă bine cunoscute, iar susceptibilitatea genetică și distribuția acesteia în rândul populației sunt necunoscute.

## REZULTATE DE LABORATOR

Conform OMS, anemia în rândul populației pediatrice se ridică la 39,8%, fiind considerate o problemă moderată de sănătate publică.

Anemia feriprivă este o problemă serioasă de sănătate publică în țările aflate în curs de dezvoltare. Laptele de mamă oferă cantități adecvate de fier pentru primele 6 luni. După această perioadă, o dietă ce necesită adăugarea fierului este esențială pentru buna dezvoltare. Laptele de vacă are cantități și biodisponibilități reduse de fier, cu un exces de minerale (mai ales calciu) și proteine, ce interferează astfel cu absorbția fierului din alimente. Laptele de vacă este asociat și cu mici hemoragii intestinale la copilul mic. Utilizarea laptelui de vacă în locul altor alimente cu o biodisponibilitate superioară a fierului s-a dovedit a fi un factor de risc pentru anemie (9).

Limitările studiului: din cauza numărului mic de pacienți cu APLV diagnosticată, rezultatele nu se pot extrapola către populația generală, întrucât acesta nu poate fi considerat un eșantion reprezentativ. Totuși rezultatele obținute pe acest lot mai mic au fost comparate și comparabile cu cele recente ale altor metaanalize.

## CONCLUZII

În acest studiu a fost demonstrat că simptomele asociate APLV sunt frecvente la copii și apar în diferent de vârsta gestațională sau genul pacientului.

S-a observat că mai mulți copii cu APLV au provenit din mediul urban decât din cel rural.

Simptomele au apărut mai ales în primul an de viață, chiar și la copii alimentați exclusiv natural.

Falimentul creșterii este o problemă importantă deoarece majoritatea copiilor cu APLV asociază și falimentul creșterii.

Diagnosticul de APLV ar trebui căutat la copiii cu simptome digestive, cutanate și respiratorii.

Deși conform ghidurilor OMS, diversificarea nu ar trebui realizată mai devreme de 4 luni și nu mai târziu de vârsta de 6 luni și nu există consens în ceea ce privește relevanța întârzierii introducerii diversificării mai târziu de această perioadă pentru a obține un efect protector împotriva dezvoltării APLV, în studiul nostru am găsit o diferență mică de 4 luni în ceea ce privește vârsta de debut a acestei patologii la copiii expuși precoce la alimentația solidă, informație ce trebuie explorată sau aprofundată prin studii ulterioare.

Istoricul familial al altor alergii joacă un rol important în predicția riscului copilului de a dezvolta APLV și nu ar trebui să fie subestimat de către medicul de familie.

O altă problemă importantă la copiii cu APLV este asocierea anemiei carentiale, prezentă chiar și la populația non-alergică. Ea pare să aibă totuși o prevalență mai mare la grupul de copii cu APLV.

Este cunoscut faptul că aproximativ jumătate dintre copiii care au dezvoltat reacții adverse la laptele de vacă în primele luni de la administrare nu vor păstra aceste manifestări după vârsta de un an. Copiii care vor menține APLV după această vârstă își vor păstra simptomele sau vor dobândi altele noi.

Din păcate urmărirea pacientului este dificil de realizat și aceasta poate duce la subestimarea prevalenței reale a APLV. Studii viitoare ar fi utile pentru evaluarea prevalenței APLV în cadrul populației pediatrice.

Din considerente economice, sociale și practice este important ca în România să se stabilească un protocol care să includă un set de teste și examinări pentru copii care par să aibă probleme nutriționale.