

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“GRIGORE T.POPA” IAȘI  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**ALERGIA LA PROTEINELE  
LAPTELUI DE VACĂ**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,  
Prof. Univ. Dr. MARIN BURLEA**

**DOCTORAND,  
BĂILĂ (CONSTANTINIDE) PAULA**

2012

## CUPRINS

<b>Introducere .....</b>	<b>1</b>
<b>Capitolul I.</b>	
Date privind particularitățile sistemului digestiv la sugar și copilul mic	
<b>Capitolul II.</b>	
Laptele de vacă – aliment alergizant	
<b>Capitolul III</b>	
Definiție, cadrul nozologic, date epidemiologice ale APLV	
<b>Capitolul IV</b>	
Etiopatogenia alergiei la proteinele laptelui de vacă	
<b>Capitolul V</b>	
Manifestările clinice ale alergiei la proteinele laptelui de vacă	
<b>Capitolul VI</b>	
Diagnosticul pozitiv al alergiei la proteinele laptelui de vacă	
Diagnosticul clinic al APLV	
Diagnosticul paraclinic	
Teste de eliminare încărcare	
Teste pentru APLV mediata IgE	
Teste pentru APLV non-IgE	
<b>Capitolul VII</b>	
Tratamentul alergiei la proteinele laptelui de vacă	
<b>Capitolul VIII</b>	
Evoluția și prognosticul alergiei la proteinele laptelui de vacă	

## CONTRIBUȚII PERSONALE

<b>Capitolul IX</b>	
Motivația și obiectivele studiului .....	3
<b>Capitolul X</b>	
Aspecte metodologice .....	6
<b>Capitolul XI</b>	
Rezultate și discuții .....	8
<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ .....</b>	<b>79</b>

## INTRODUCERE

Alergiile alimentare reprezintă un domeniu relativ nou de cercetare, studiile statistice ale ultimelor decenii indicând faptul că prevalența globală a afecțiunilor alergice este de 25- 30%, respectiv 15-20% pentru dermatita atopică, 7-10% pentru astmul bronșic, 15-20% pentru rinita și conjunctivita alergică. La ora actuală, la copii cele mai frecvente alergii alimentare apar la laptele de vacă, ouă, cereale și pește. Alergia alimentară cu manifestări digestive este mai frecventă în primii ani de viață, după care înregistrează un platou, iar frecvența scade la 50% între 4 și 7 ani pentru a face loc alergiei respiratorii.

Factorii implicați în sensibilizarea alimentară la sugar sunt predispoziția genetică, expunerea la alergenii alimentari (vârsta, doza, frecvența), preluarea antigenelor alimentare din lumenul intestinal dependentă de imaturitatea barierei intestinale și a sistemului imun local și sistemic, dezvoltarea fenomenului de toleranță orală. Expresia clinică poate fi extrem de variată; nici o manifestare nu este patognomonică, astfel pentru diagnostic sunt necesare un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și investigații, adesea costisitoare.

În alegerea temei s-a ținut cont de impactul pe care îl are alergia alimentară asupra pacientului de vârstă pediatrică. Deficitele nutriționale datorate manifestărilor gastro-intestinale (vărsături, diaree cronică), la care se asociază manifestările respiratorii (rinoree, strănut, wheezing), cutanate (urticarie, angioedem) și, uneori sistemice, reprezintă o cauză importantă de deficit ponderal în copilărie. De asemenea, insuficiența aportului proteic și energetic datorate malabsorbției intestinale, încă din primul an de viață, are repercusiuni importante asupra dezvoltării ulterioare a copilului. Astfel, alergia la proteinele laptelui de vacă constituie o cauză importantă de diaree cronică și malnutriție în primul an de viață al copilului, alimentația naturală și utilizarea preparatelor hipoalergenice, atunci când este cazul, reprezentând singurele metode de prevenire și tratament.

Vastitatea aspectelor clinice, fiziopatologice și de cercetare, cu ramificații în patologia extradigestivă fac din alergia la proteinele laptelui de vacă un subiect permanent în actualitate, acesta fiind reactualizat periodic, în funcție de achizițiile recente de diagnostic și tratament.

Diagnosticul alergiilor alimentare se bazează pe anamneză amănunțită, un examen fizic atent, investigații de laborator clinic obișnuit (eozinofilie sanguină, dozare de IgE serice și de unele enzime, examene de digestie și coproparazitologice) și o serie de metode specifice de diagnostic (teste cutanate, RAST/ELISA, teste de provocare, dietă de excludere, biopsie intestinală).

În diagnosticul APLV proba de eliminare și încărcare alimentară reprezintă “standardul de aur”, iar testele imunologice sunt utile pentru evitarea erorilor de diagnostic.

Profilaxia alergiei alimentare la copil, mai ales în cazul celor atopici sau cu ascendențe alergice, cuprinde o serie de măsuri preventive începând cu prelungirea alimentației la sân până la 6 luni și introducerea treptată, până la vârsta de 1 an, a alimentelor solide „nealergice” (cele alergice după 1-2 ani), cu evitarea infecțiilor digestive și a celor virale respiratorii care măresc riscul alergiei alimentare și dezvoltării bolii atopice la copil.

Tratamentul de elecție al bolii rămâne cel dietetic, de excludere a proteinelor din laptele de vacă atât din alimentația sugarului cât și a mamei când alimentația este mixtă. Laptele de vacă este înlocuit cu preparate hipoalergenice pe bază de hidrolizate proteice și soluții de aminoacizi, preparatele pe bază de soia nemaifiind utilizate în prezent datorită sensibilizării mixte ce reprezintă o veritabilă problemă pentru practicieni.

Teza este structurată în două părți: partea generală care abordează aspecte actuale generale cu privire la alergia la proteinele laptelui de vacă și partea personală care cuprinde studiu de caz conform unui protocol propriu de diagnostic, tratament și monitorizare a bolii.

S-a efectuat un studiu derulat pe o perioadă de 5 ani (2006-2010) în două spitale din regiunea Moldovei, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați, Compartimentul de gastroenterologie și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași.

Lucrarea și-a propus realizarea unui studiu amplu al cazuisticii Clinicii a-V-a a Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” din Iași și a Compartimentul de gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați pe o perioadă de 5 ani (2006 - 2010) în vederea stabilirii incidenței, etiologiei, metodelor de diagnostic dar și aprecierea eficacității principiilor de tratament a alergiei la proteinele laptelui de vacă la pacienții de vârstă pediatrică. În studiu au fost incluși 817 de pacienți cu alergie la proteinele la proteinele laptelui de vacă diagnosticați și monitorizați în cele două clinici de pediatrie.

## CAPITOLUL IX

### MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

#### MOTIVAȚIA STUDIULUI

Asemănările simptomatologiei alergiei alimentare și în special a alergiei la proteinele laptelui de vacă, cu cele ale altor boli și lipsa unui test de diagnostic cu valențe reale de *gold standard* fac dificilă depistarea acestei boli. Amploarea investigațiilor alergologice se stabilește în funcție de vârstă, anamneza familială, simptomatologie, caracterul simptomelor (variații sezoniere sau diurne), expunerea individuală la alergeni de interior și exterior.

Cercetarea a avut în vedere impactul pe care îl are alergiia alimentară asupra pacientului de vârstă pediatrică. Deficitele nutriționale datorate manifestărilor gastro-intestinale (vărsături, diaree cronică), la care se asociază manifestările respiratorii (rinoree, strănut, wheezing), cutanate (urticarie, angioedem) și, uneori sistemice, reprezintă o cauză importantă de deficit ponderal în copilărie. De asemenea, insuficiența aportului proteic și energetic datorate malabsorbției intestinale, încă din primul an de viață, are repercusiuni importante asupra dezvoltării ulterioare a copilului. Astfel, alergiia la proteinele laptelui de vacă constituie o cauză importantă de diaree cronică și malnutriție în primul an de viață al copilului, alimentația naturală și utilizarea preparatelor hipoalergenice, atunci când este cazul, reprezentând singurele metode de prevenire și tratament.

Prevalența alergiilor alimentare prezintă valori din ce în ce crescute, studiile statistice ale ultimelor decenii indicând faptul că prevalența globală a afecțiunilor alergice este de 25- 30%, respectiv 15-20% pentru dermatita atopică, 7-10% pentru astmul bronșic, 15-20% pentru rinita și conjunctivita alergică. La ora actuală, la copii cele mai frecvente alergii alimentare apar la laptele de vacă, ouă, cereale și pește. Alergia alimentară cu manifestări digestive este mai frecventă în primii ani de viață, după care înregistrează un platou, iar frecvența scade la 50% între 4 și 7 ani pentru a face loc alergiei respiratorii.

Factorii implicați în sensibilizarea alimentară la sugar sunt predispoziția genetică, expunerea la alergeni alimentari (vârsta, doza, frecvența), preluarea antigenelor alimentare din lumenul intestinal dependentă de imaturitatea barierei intestinale și a sistemului imun local și sistemic, dezvoltarea fenomenului de toleranță orală. Expresia clinică poate fi extrem de variată; nici o manifestare nu este patognomonică, astfel pentru diagnostic sunt necesare un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și investigații, adesea costisitoare.

Vastitatea aspectelor clinice, fiziopatologice și de cercetare, cu ramificații în patologia extradigestivă fac din alergiia la proteinele laptelui de vacă un subiect

permanent în actualitate, acesta fiind reactualizat periodic, în funcție de achizițiile recente de diagnostic și tratament.

### OBIECTIVELE CERCETĂRII

Modul de manifestare a alergiei la proteinele laptelui de vacă, care deseori prezintă simptome similare cu cele ale altor boli și lipsa unui test de diagnostic cu valențe reale de *gold standard* fac dificilă uneori depistarea acestei boli. Amploarea investigațiilor alergologice se stabilește în funcție de o serie de aspecte particulare ale pacientului de vârstă pediatrică, ținându-se totodată seama de implicațiile imunologice ale bolii.

Diagnosticul alergiilor alimentare se bazează pe anamneză amănunțită, un examen fizic atent, investigații de laborator clinic obișnuit (eozinofilie sanguină, dozare de IgE serice și de unele enzime, examene de digestie și coproparazitologice) și o serie de metode specifice de diagnostic (teste cutanate, RAST/ELISA, teste de provocare, dietă de excludere, biopsie intestinală).

În diagnosticul APLV proba de eliminare și încărcare alimentară reprezintă „*gold standardul*”, iar testele imunologice sunt utile pentru evitarea erorilor de diagnostic.

Profilaxia alergiei alimentare la copil, mai ales în cazul celor atopice sau cu ascendențe alergice, cuprinde o serie de măsuri preventive începând cu prelungirea alimentației la sân până la 6 luni și introducerea treptată, până la vârsta de 1 an, a alimentelor solide „nealergice” (cele alergice după 1-2 ani), cu evitarea infecțiilor digestive și a celor virale respiratorii care măresc riscul alergiei alimentare și dezvoltării bolii atopice la copil.

Tratamentul de elecție al bolii rămâne cel dietetic, de excludere a proteinelor din laptele de vacă atât din alimentația sugarului cât și a mamei când alimentația este mixtă. Laptele de vacă este înlocuit cu preparate hipoalergenice pe bază de hidrolizate proteice și soluții de aminoacizi, preparatele pe bază de soia nemaifiind utilizate în prezent datorită sensibilizării mixte ce reprezintă o veritabilă problemă pentru practicieni.

Frecvența bolii, manifestările și implicațiile acestora asupra dezvoltării copilului, cu consecințe importante în ceea ce privește descoperirea multitudinii de aspecte clinice, imunologice, genetice și anatomopatologice au fost urmărite pe parcursul studiului.

S-a urmărit în mod deosebit dificultățile de diagnostic și tratament.

Obiectivele studiului au fost reprezentate de:

- Scopul studiului de a stabili evoluția clinică alergiei la proteina laptelui de vacă (APLV) precum și a factorilor care favorizează apariția toleranței la laptele de vacă (LV). Copiii au fost urmăriți până la dobândirea toleranței la lapte de vacă.

- Stabilirea incidenței, etiologiei, metodelor de diagnostic dar și aprecierea eficacității principiilor de tratament a alergiei la proteinele laptelui de vacă la pacienții de vârstă pediatrică.
- În studiu au fost incluși 817 pacienți cu alergie la proteinele laptelui de vacă diagnosticați și monitorizați în cele două clinici de pediatrie.
- Identificarea factorilor de risc (terenul atopic personal și familial) în apariția bolii;
- Evaluarea datelor anamnestic-clinice și paraclinice în vederea stabilirii diagnosticului;
- Evaluarea parametrilor imunologici și biochimici;
- Aprecierea valorilor unor parametri în diagnosticul de alergie la proteina laptelui de vacă:
  - testul de transformare limfoblastică, biopsia intestinală, imunoglobulinele E, testul de permeabilitate intestinală ;
  - demonstrarea prezenței, în unele cazuri, și a intoleranței la alte proteine alimentare (ou, soia, orez);
- stabilirea măsurilor terapeutice adecvate și aplicarea profilaxiei prin promovarea alimentației naturale, mai ales în primele luni de viață ale copilului.

## CAPITOLUL X

### ASPECTE METODOLOGICE

Alergia la proteinele laptelui de vaca se definește ca o reacție de hipersensibilitate de tip imun produsă de proteinele laptelui de vaca ce survine la sugarul mic alimentat artificial.

Este necesar să se facă diferența între alergie și intoleranța sau reacții adverse la alimente, acestea fiind produse prin mecanisme neimune farmacologice, biochimice sau prin toxine alimentare. Deoarece simptomele sunt uneori foarte asemănătoare (în special cele digestive) și testele alergologice adesea neconcludente se preferă termenul de intoleranță la proteinele laptelui de vaca [Moraru Dan, Cîrdei Eugen, Bozomitu Laura – *Aspecte actuale privind alergia alimentară la copil*. Revista Română de Pediatrie, 2001; vol.I, nr.4: 439-456].

#### LOT DE STUDIU

S-a efectuat un studiu prospectiv derulat pe o perioadă de 5 ani (2006-2010) pe un lot de sugari selectat timp de un an (2006) din două spitale din regiunea Moldovei, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați, Compartimentul de gastroenterologie și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași ce prezentau alergie la proteina laptelui de vacă. Alergia la proteina laptelui de vacă a fost confirmată prin testul de probă și contraprobă ce reprezintă gold standardul în stabilirea acestui diagnostic.

- Analiza a cuprins un număr de 817 copii ce prezentau un tablou clinic sugestiv pentru alergie la proteina laptelui de vacă, simptome digestive, asociate sau nu și cu unele semne cutanate și/sau respiratorii apărute după ingerarea laptelui de vacă, internați în două clinici din regiunea Moldovei.
- La copiii prezenți în studiu s-au identificat antecedente personale și/sau familiale de atopie sau alergie. S-au urmărit datele anamnestic-clinice, evaluarea IgE specific, dieta de excludere și proba de provocare.
- Datorită schimbărilor în IgE ca răspuns la proteina laptelui de vacă, au fost efectuate două analize: una folosind datele disponibile la diagnostic și alta folosind date disponibile după 12 luni de la diagnosticare.
- Factorii care sunt incluși în studiu au fost antecedente familiale de atopie, fumatul parental, numărul de frați (0-1 sau 2) cu simptome alergice, prezența de animale cu blană.
- Pozitivitatea IgE la proteina laptelui de vacă s-a măsurat la 12 luni de la diagnosticare. La copiii cu APLV am analizat efectele independente ale expunerii la lapte de vacă, istoria de APLV, antecedente familiale de atopie, prezența de animale cu blană, fumatul părinților, precum și



numărul de frați mai mari cu astm, rinoconjunctivita alergică, eczema atopică și cu sensibilizare la alergenii.

În perioada analizată din cei 26.938 copii internați în clinicile luate în studiu 4.485 au prezentat afecțiuni gastroenterologice dintre care 817 (18.22%) au fost alergii la proteina laptelui de vacă. Raportat la numărul total de internări incidența alergiei la proteina laptelui de vacă a fost de 3.03%. Prevalența sugarilor cu vârste mai mici de 12 luni ce prezintă alergie la proteina laptelui de vacă este de 8.69% din numărul total de copii diagnosticați cu APLV.

Studiul efectuat s-a bazat pe studierea foilor de observație ale bolnavilor internați, folosind arhiva și pe studiul clinico-paraclinic al bolnavilor cu APLV spitalizați în perioada 2006-2010.

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN LOTUL DE STUDIU**

Criteriile de selecție au fost reprezentate de :

→<sup>1</sup> **criterii clinice de diagnostic :**

- a. apariția simptomelor la puțin timp după introducerea laptelui de vacă (LV) în alimentație ;
- b. dispariția simptomelor după excluderea LV (proba și contrapoba cu LV);
- c. reapariția simptomelor după proba de reintroducere a LV ;
- d. eliminarea altor cauze de tulburări digestive cronice.

→<sup>1</sup> **criterii anamnestice:**

- a. anamneza sugestivă;
- b. prezența terenului atopic familial.
- c. criterii histologice :
- d. evidențierea atrofiei vilozitare în grade variabile ;
- e. efectuarea biopsiei intestinale după o perioadă de excludere a LV (8 săptămâni, 1 an) pentru constatarea normalității mucoasei intestinale ;
- f. încărcarea cu LV și verificarea recăderii histologice prin a doua biopsie intestinală.

→<sup>1</sup> **criterii paraclinice și de laborator:**

- a. testul la D-xiloză, testul de transformare limfoblastică, Ig E, proteinemia, steatoreea, anemia, testul de permeabilitate intestinală, etc.

Lotul de studiu format din cei 817 pacienți de vârstă pediatrică a fost împărțit, în funcție de simptomatologia clinică prezentată:

→<sup>1</sup> subplotul 1: APLV cu manifestări digestive;

→<sup>1</sup> subplotul 2: APLV cu manifestări respiratorii;

→<sup>1</sup> subplotul 3: bolnavi la care APLV s-a exprimat prin simptome mixte:

- digestive + respiratorii;
- digestive + cutanate;
- respiratorii + cutanate.

→<sup>1</sup> subplotul 4: APLV cu manifestări cutanate.

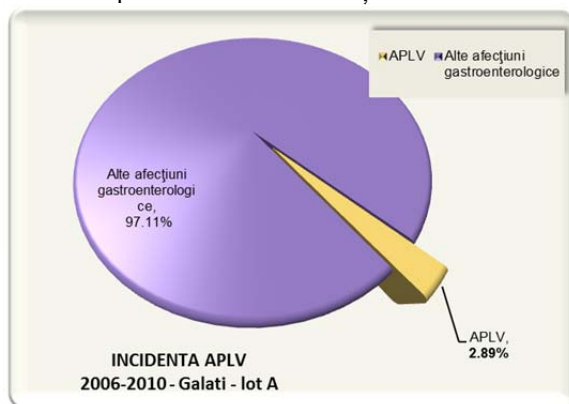
## CAPITOLUL XI

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada analizată din cei 26.938 copii internați în clinicile luate în studiu 4.485 au prezentat afecțiuni gastroenterologice dintre care 817 (18.22%) au fost alergii la proteina laptelui de vacă. Raportat la numărul total de internări incidența alergiei la proteina laptelui de vacă a fost de 3.03%.

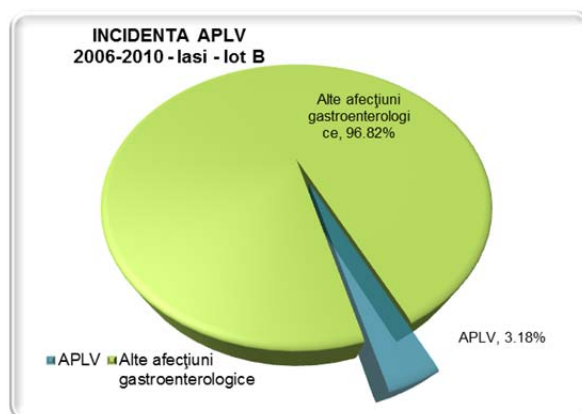
Prevalența sugarilor cu vârste mai mici de 12 luni ce prezintă alergie la proteina laptelui de vacă este de 8.69% din numărul total de copii diagnosticați cu APLV. Aceste rezultate sunt confirmate și datele din literatură care menționează faptul că simptomele alergiei alimentare se manifestă cu atât mai frecvent cu cât vârsta este mai mică [4].

Incidența variază în funcție de zona geografică, de posibilitățile de diagnostic folosite, de durata observației, ea fiind estimată între 0.5% - 7%. Frecvența este maximă în primul trimestru de viață.



**Fig.30.** Incidența alergiei la proteina laptelui de vacă ca pacienții de vârstă pediatrică în perioada 2006 – 2010 în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați

Situația comparativă a incidenței cazurilor de copii cu vârstă pediatrică ce prezintă alergii la proteinele laptelui de vacă în cele două clinici din regiunea Moldovei este ușor diferită, incidența în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" din Galați, Compartimentul de gastroenterologie prezentând o valoare mai mică (2.89%) comparativ cu incidența înregistrată în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" din Iași (3.18%).



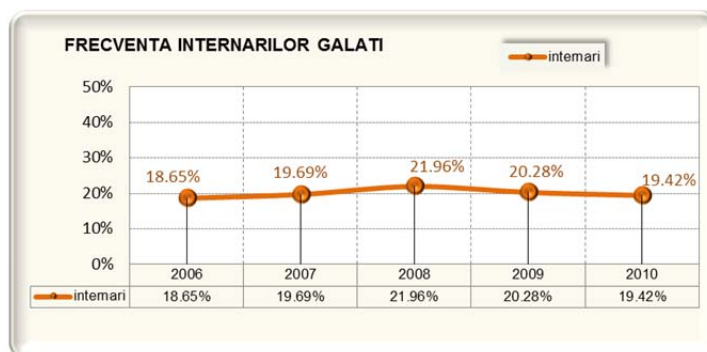
**Fig.31.** Incidența alergiei la proteina laptelui de vacă ca pacienții de vârstă pediatrică în perioada 2006 – 2010 în Compartimentul de gastroenterologie și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași

Datele epidemiologice din literatura de specialitate confirmă aceste rezultate semnalând că alerggia este mult mai frecventă în țările industrializate decât în țările în curs de dezvoltare și mult mai frecventă în mediul urban decât în mediul rural. Aceasta a condus la dezvoltarea “ipotezei igienei”, care afirmă că scade răspunsul Th1 cu stimularea Th2 urmată de creșterea IgE cu manifestări alergice.

Evoluția anuală a incidenței afecțiunilor gastroenterologie înregistrată în cele două loturi analizate este prezentată în studiul următor.

**Tabelul 20.** Incidența afecțiunilor gastroenterologice la pacienții de vârstă pediatrică în perioada 2006 - 2010

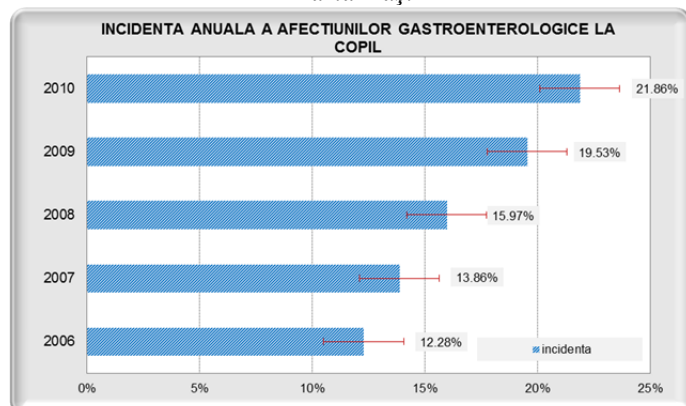
Nr. cazuri				
An studiu GALATI	Nr. internări	Gastroenterologie	Alergie APLV	Vârstă 0-12luni
2006	2487	298	63	11
2007	2626	367	49	6
2008	2928	478	73	7
2009	2704	507	98	6
2010	2589	539	102	4
<b>Total cazuri</b>	<b>13334</b>	<b>2189</b>	<b>385</b>	<b>34</b>
IASI				
	Nr. internări	Gastroenterologie	Alergie APLV	Vârstă 0-12 luni
2006	2506	315	116	12
2007	2894	398	94	8
2008	3154	493	76	5
2009	2653	539	84	7
2010	2397	551	62	5
<b>Total cazuri</b>	<b>13604</b>	<b>2296</b>	<b>432</b>	<b>37</b>



**Fig.32.** Frecvența internărilor în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați

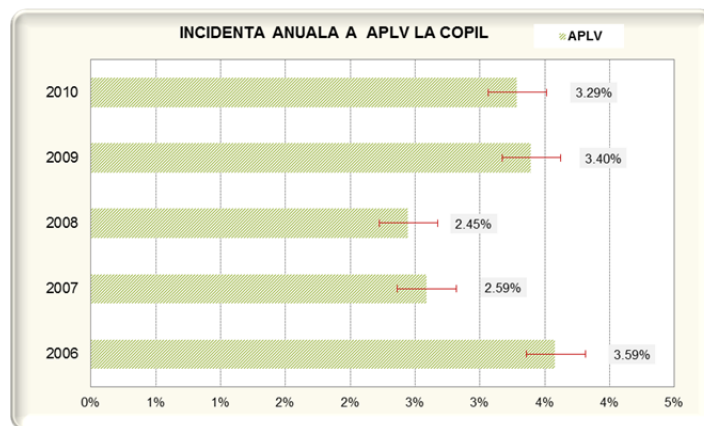


**Fig.33.** Frecvența internărilor în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași

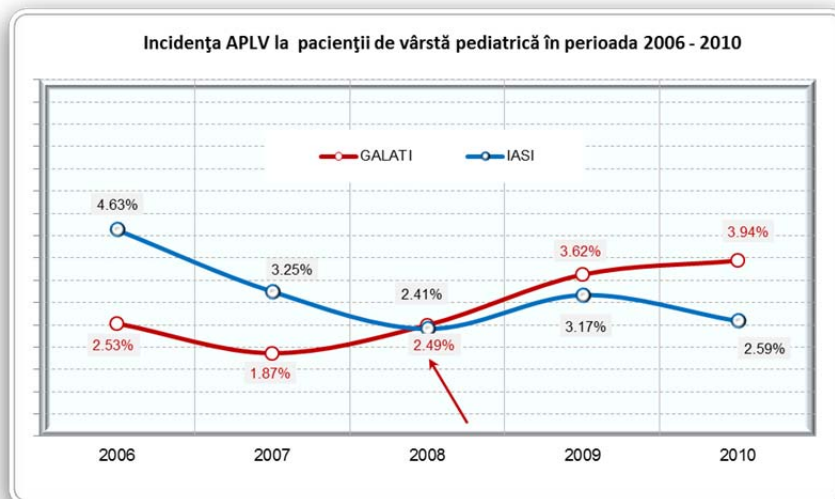


**Fig.34.** Prevalența afecțiunilor gastroenterologice în perioada 2006-2010

Incidența afecțiunilor gastroenterologice la copil a crescut semnificativ în ultimii ani, aspect demonstrat de 12.28% cazuri din numărul anual total de internări în anul 2006 și 21.86% valoare atinsă în anul 2010. Studiul următor evidențiază creșterile înregistrate în fiecare lot analizat.

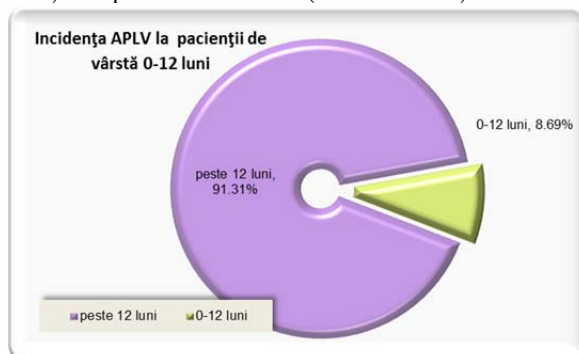


**Fig.36.** Incidența APLV în lotul de studiu



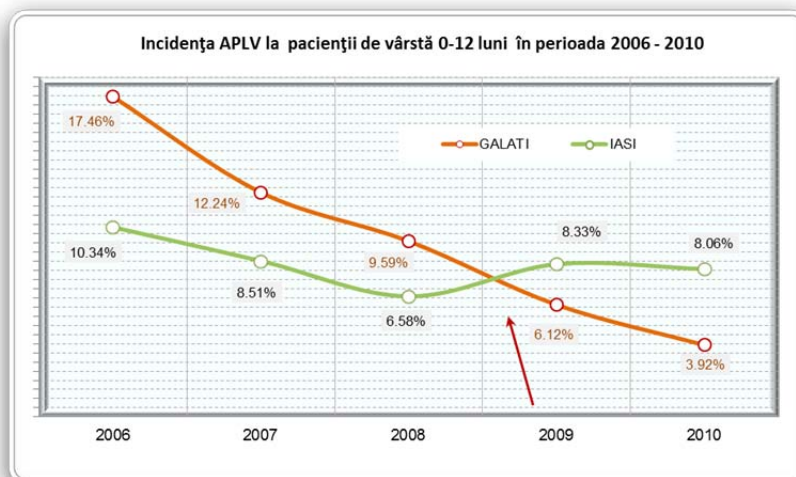
**Fig.37.** Incidența APLV la pacienții de vârstă pediatrică în perioada 2006 - 2010

Analiza rezultatelor demonstrează faptul că dacă în prima parte a intervalului studiat incidența alergiei la proteinele laptelui de vacă era mai mare în lotul B, începând din anul 2006 incidența crește semnificativ în lotul A atingând valori superioare celor din lotul B. Aceste rezultate demonstrează tendința de scădere a incidenței APLV în lotul B deși în perioada analizată aceasta este mai mare (3.18%-lot B) comparativ cu lotul A (2.89% - lot B).

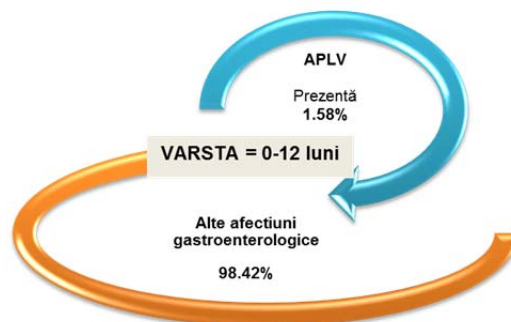


**Fig.38.** Prevalența APLV în funcție de vârsta pacienților în perioada 2006-2010

Din pacienții de vârstă pediatrică ce prezintă APLV în medie 9.12% au vârsta mai mică de un an (0-12luni). Studiul anual al incidenței evidențiază o scădere a frecvenței cazurilor pentru această categorie de vârstă.



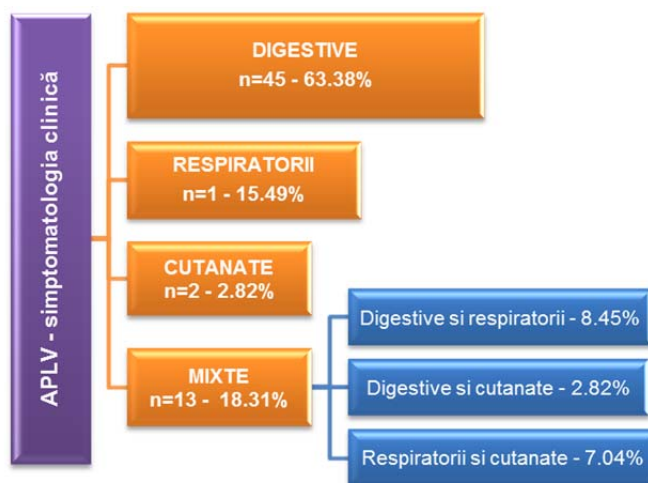
**Fig.39.** Incidența APLV la pacienții de vârstă 0-12 luni în perioada 2006 - 2010



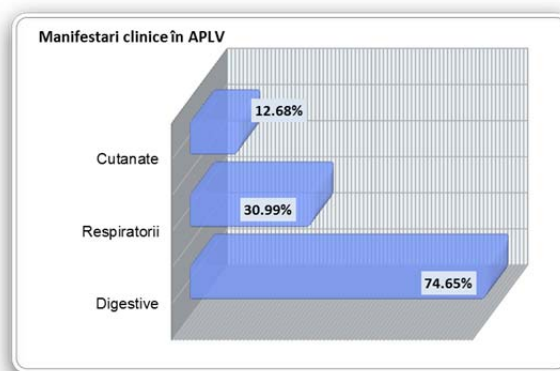
**Fig.40.** Prevalența APLV pentru pacienții cu vârstă 0-12 luni în perioada 2006-2010

Lotul de studiu format din cei 817 pacienți de vârstă pediatrică a fost împărțit, în funcție de simptomatologia clinică prezentată: sublotul 1: APLV cu manifestări digestive; sublotul 2: APLV cu manifestări respiratorii; sublotul 3: bolnavi la care APLV s-a exprimat prin simptome mixte: digestive și respiratorii; digestive și cutanate; respiratorii și cutanate. sublotul 4: APLV cu manifestări cutanate.

În studiul următor sunt prezentate principalele manifestări ale lotului de studiu comparativ cu loturile altor autori.



**Fig.41.** Frecvența cazurilor în funcție de simptomele clinice în APLV



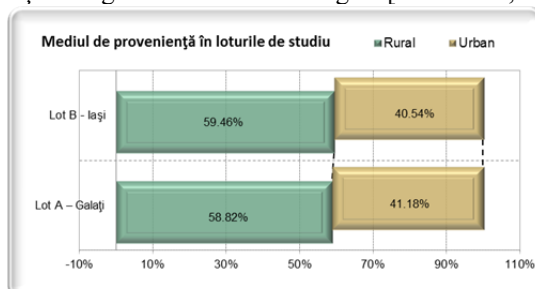
**Fig.42.** Manifestări clinice în APLV pentru pacienții cu vârstă 0-12 luni

Se remarcă faptul că în APLV cele mai frecvente sunt manifestările digestive ce apar singure sau asociate (74.65%), fiind urmate de manifestările respiratorii (30.99%), iar cel mai puțin frecvente sunt cele cutanate.

Comparativ cu alte studii manifestările cutanate ocupă în studiul realizat o frecvență mică (12.68%), comparativ cu valoarea minimă a frecvenței celorlalte studii care a fost de 40%. În cazul manifestărilor digestive și respiratorii rezultatele din lotul de studiu analizat sunt comparabile.

#### Repartiția în funcție de mediul de proveniență

Datele din literatura de specialitate menționează faptul că alergiile sunt mult mai frecvente în țările industrializate decât în țările în curs de dezvoltare și mult mai frecvente în mediul urban decât în mediul rural. Aceasta a condus la dezvoltarea “ipotezei igienei”, care afirmă că scade răspunsul Th1 cu stimularea Th2 urmată de creșterea IgE cu manifestări alergice [Matricardi, 2002].

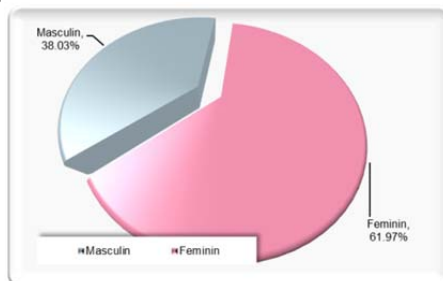


**Fig.45.** Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență în loturile de studiu



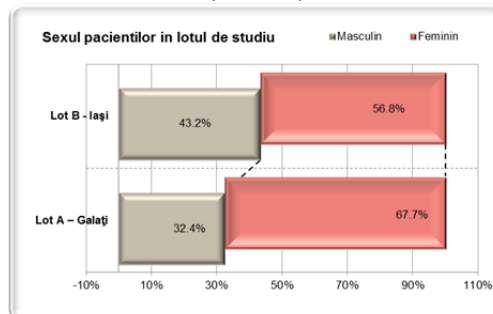
Rezultatele analizei lotului de studiu demonstrează o frecvență ușor crescută a cazurilor din mediul urban, aspect diferit de datele din literatura de specialitate. Atât în lotul A cât și în lotul B frecvențele cazurilor în funcție de mediul de proveniență nu prezintă diferențe semnificative ( $\chi^2=0.029$ ,  $p=0.956$ , 95%CI).

#### Sexul pacienților cu APLV



**Fig.46.** Repartiția cazurilor în funcție de sexul pacienților cu APLV

Rezultatele analizei lotului de studiu demonstrează o frecvență ușor crescută a pacienților de sex feminin (61.97%).

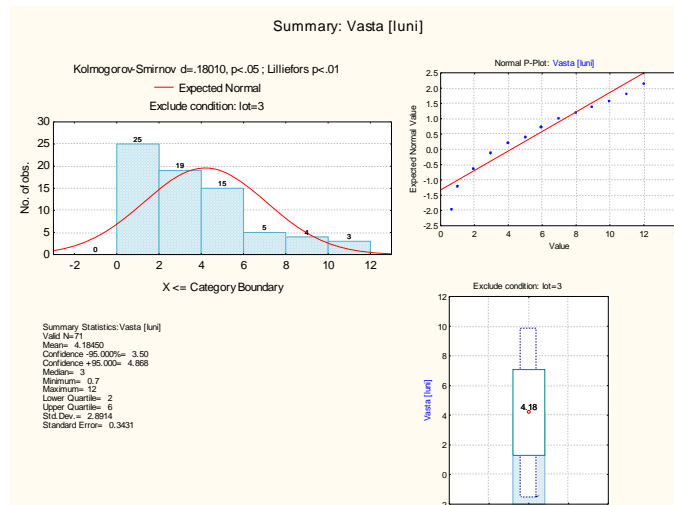


**Fig.47.** Repartiția cazurilor în funcție sexul pacienților cu APLV în loturile de studiu

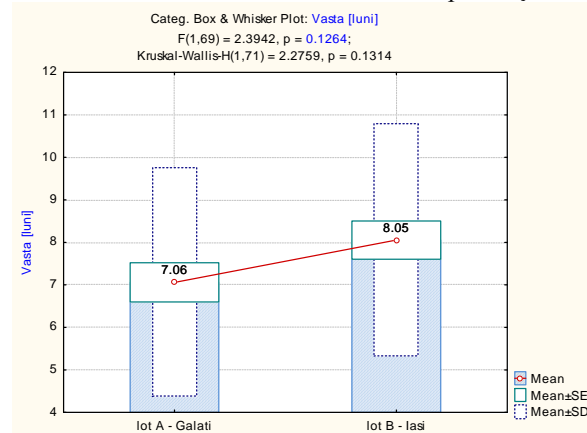
Rezultatul analizei neparametrice evidențiază absența unor diferențe semnificative între frecvența sexului feminin în cele două loturi analizate ( $\chi^2=0.891$ ,  $p=0.345$ , 95%CI).

#### Vârsta în loturile de studiu

Vârsta medie în APLV la pacientul de vârstă pediatrică (0-12 luni) a fost de  $4.18 \pm 2.89$ DS luni, cu valori minime de 0.7 luni și maxime de 12 luni, 50% dintre copii având vârste mai mici de 3 luni (mediana=8 luni).

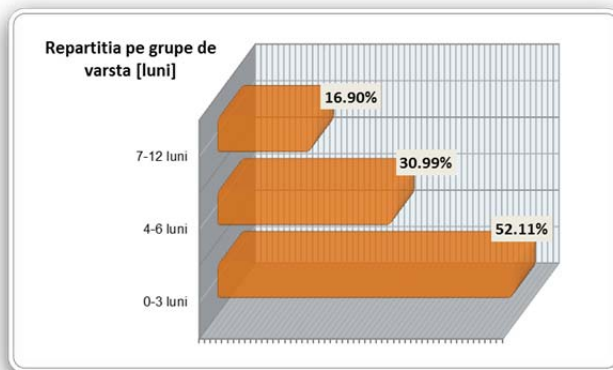


**Fig.49.** Indicatorii statistici ai valorilor vârstei pacienților cu APLV



**Fig.50.** Valorile medii ale vârstei pacienților cu APLV în loturile de studiu

Vârsta media a pacienților din loturile de studiu nu a prezentat diferențe semnificative demonstrându-se încă odată faptul că acestea sunt omogene din punct de vedere al mediului de proveniență, al sexului pacienților și al vârstei acestora ( $F=0.054$ ,  $p=0.815$ , 95%CI).

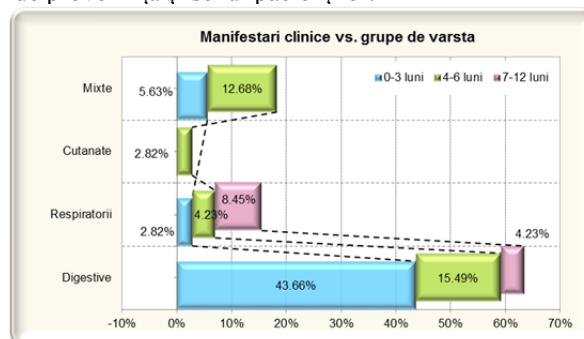


**Fig.51.** Distribuția cazurilor cu APLV pe grupe de vârstă

Din analiza cazurilor luate în studiu se observă o afectare predominantă a grupei de vârstă 0-3 luni (52,11%), urmată de grupa 3-6 luni (30.99%).

### MANIFESTĂRILE CLINICE

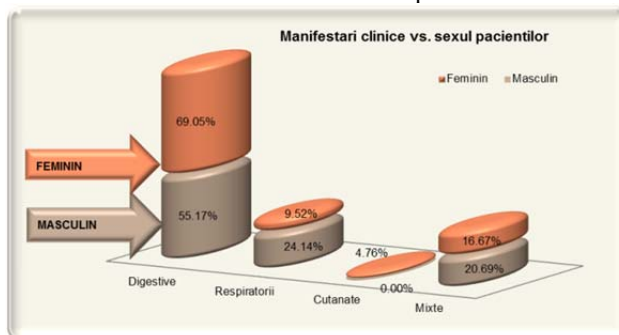
Pentru comparații a fost constituit un lot martor a cuprins 30 de pacienți diagnosticați cu celiachie la care valorile parametrilor de referință s-au situat în limite normale. În studiul următor s-au urmărit manifestările clinice pe grupe de vârstă, mediul de proveniență și sexul pacienților.



**Fig.52.** Repartiția cazurilor în funcție grupa de vârstă a pacienților cu APLV vs. manifestări clinice

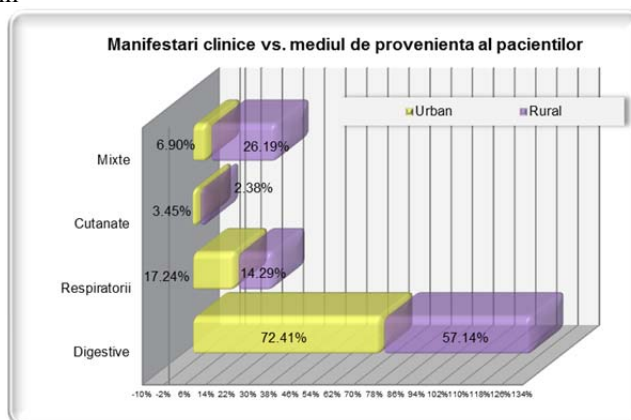
Există o asociere semnificativă între grupa de vârstă și manifestările clinice ale APLV, aspect demonstrat și de rezultatele testului de corelație neparametrică și a testului Chi-pătrat (Yates) ( $\chi^2=12.9$ ,  $p=0.035$ ,  $r=0.41$ , 95%CI).

Astfel, în cadrul grupei de vârstă 0-3 luni sunt cel mai frecvent întâlnite manifestările digestive, iar cele respiratorii sunt regăsite la pacienții cu vârstă mai mare de 7 luni. Manifestări cutanate au fost regăsite doar la copii cu vârstă 4-6 luni. Manifestările mixte s-au identificat doar la copii cu vârste mai mici de 6 luni.



**Fig.53.** Repartiția cazurilor în funcție de sexul pacienților cu APLV vs. manifestări clinice

Rezultatele analizei demonstrează faptul că la sugarii de sex feminin cele mai frecvente sunt manifestările digestive (69.05%) în timp ce manifestările respiratorii (24.14%) și cutanate (20.69%) sunt mai frecvent întâlnite la pacienții de sex masculin



**Fig.54.** Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență al pacienților cu APLV vs. manifestări clinice

Sugarii din mediu rural prezintă în special manifestări mixte, în timp ce restul manifestărilor neasociate se regăsesc la pacienții din mediul urban.

Comparativ, în lotul martor, format din 30 copii cu celiachie, vârsta medie a fost de 130 săptămâni, cu valori minime de 15 săptămâni și, respectiv, valori maxime de 624 săptămâni.



**Fig.55.** Valorile medii ale vârstei pacienților cu APLV în loturile de studiu

Astfel, așa după cum arată și datele din literatură, afecțiunile datorate APLV, sunt afecțiuni care interesează în special, primul an de viață, după această vârstă toleranța atenuându-se treptat.

În cadrul studiului, am remarcat că cele mai multe cazuri au provenit din județul Vaslui (25 cazuri = 35.21%), urmat de județul Iași (21 cazuri = 29.58%).

Doar în 8 cazuri (11.27%) am remarcat o frecvență mai mare a manifestărilor respiratorii ale APLV vara, probabil datorită intervenției și a altor alergeni, dar în majoritatea cazurilor nu s-a remarcat caracterul sezonier.

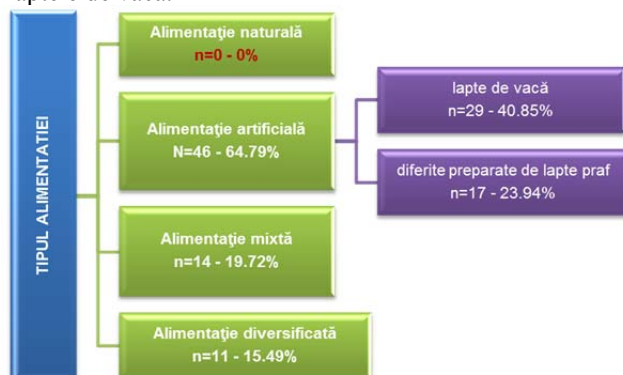
### Tipul alimentației

În perioada analizată din numărul total de copii internați 4485 cazuri, doar 17.75% au primit alimentație naturală, aspect ce demonstrează riscul crescut pentru APLV în cazul absenței alimentației naturale.

În lotul de studiu am evaluat tipul alimentație sugarilor în momentul apariției simptomatologiei:

- 46 cazuri (64.79%) primeau alimentație artificială dintre care:
  - 29 (40.85%) cu lapte de vacă și
  - 17 (23.94%) cu diferite preparate de lapte praf;
- 14 cazuri (19.72%) primeau alimentație mixta (lapte uman + lapte de vacă din lapte praf);
- 11 cazuri (15.49%) primeau alimentație diversificată.

În cursul aceleiași anchete alimentare am încercat să aflăm, dar fără a putea totdeauna obține răspunsuri ce pot fi considerate sigure, dacă sugarii au primit în maternitate, în cursul primelor zile de viață, pe lângă lapte uman și proteine din laptele de vacă.



**Fig.56.** Tipul alimentației lotului studiat în momentul apariției simptomelor

În 14 cazuri (19.72%) părinții au afirmat cu siguranță faptul că copiii lor au primit în maternitate, în cursul primei săptămâni de viață, proteine din laptele de vacă sub forma preparatelor industriale de lapte. În nici un caz nu s-au observat tulburări clinice în cursul acestor prânzuri care au fost, totuși, totdeauna limitate (1-3 prânzuri/zi).

Pentru 32 cazuri (45.07%) părinții ne-au putut asigura că copilul lor nu a primit proteine din laptele de vacă în maternitate. Pentru restul de cazuri (25 cazuri) nu am reușit să obținem date viabile.

Deci, urmărind tipul alimentației sugarii, în special a celor cu vârsta sub 4-5 luni, am observat că în momentul începerii studiului doar 14 cazuri (19.72%) mai primeau lapte uman în cadrul alimentației mixte.

29 cazuri (40.85%) au prezentat diaree la vârstă mică (sub 3 luni), realimentarea făcându-se prin preparate delactozate.

#### Rolul imunoglobulinelor

Un factor favorizant poate fi discutat legat de rolul protector al Ig As și de conținutul scăzut al laptelui uman în Ig A specifice anti-proteine din laptele de vacă. Deficitul de Ig As la nou-născut, pick-ul secreției retardat (luna a VI-a) al acestor imunoglobuline, asociate cu un deficit de aport al Ig A protectoare prin laptele uman ar putea favoriza apariția manifestărilor reaginice când se introduc iar brutal proteine din laptele de vacă în momentul înțărării.

Importanța alimentației naturale a fost apreciată încă de la începutul istoriei medicinei și mai ales după introducerea primelor formule lactate, laptele

uman fiind perfect tolerat pentru că proteinele sale sunt omologe celor ale copilului.

De aceea, în cursul anchetei alimentare am cercetat și durata alimentației naturale, cât și modul în care s-a făcut înțărarea.

Durata alimentației naturale a fost variabilă, între 10 zile și 16 săptămâni. În 2% (71,05%) din 38 cazuri înțărarea a fost brutală, începând cu prânzuri mai mari de 80 ml de formulă lactată.

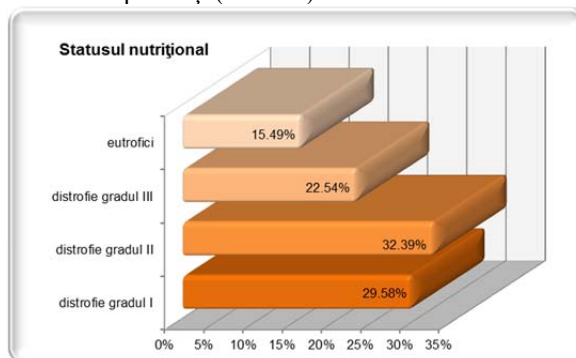
#### **Durata alimentației naturale**

Numai 6 bolnavi (8.45%) au putut beneficia în primele 3 luni de viață de un apte hipoalergenic (Aptamil H.A.), dar aceasta nu le-a permis evitarea apariției ulterioare a APLV. 6 bolnavi (15,78%) au fost alimentați artificial de la naștere.

Mai mult, vârsta în momentul introducerii proteinelor din LV în regimul alimentar are o influență asupra incidenței APLV. Introducerea masivă și brutală a proteinelor din LV în momentul înțărării, între lunile I - V de viață (cum s-a evidențiat, practic, în toate cazurile noastre) ar putea juca un rol, așa după cum arată și alte studii experimentale ce subliniază că dobândirea toleranței imunitare depinde de vârstă, dar în același timp de cantitatea de antigene ingerată. Administrarea repetată și progresivă a proteinelor cu putere antigenică crescută a permis mai ușor dobândirea unei toleranțe decât în cazul unei ingestii masive, așa după cum arată și Ghisolfi și Olives.

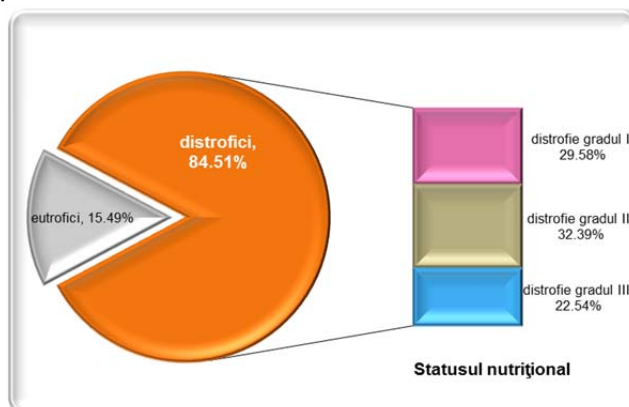
În ce privește consumul matern de lapte de vacă, mamele interogate nu ne-au semnalat în nici un caz un consum personal de produse lactate care ar putea fi considerat anormal de crescut. Acesta a fost cuprins între 0,5 l/zi și 1 l/zi.

Trei bolnavi (4.23%) au fost prematuri gradul I, iar alți 3 bolnavi (4.23%) au fost dismaturi. Analiza statusului nutrițional al bolnavilor a relevat în funcție de indicele ponderal faptul că 21 pacienți (29.58%) prezentau distrofie gradul I, 23 pacienți (32.39%) prezentau distrofie gradul II, 16 pacienți (22.54%) prezentau distrofie gradul III iar 11 pacienți (15.49%) erau eutrofici.



**Fig.57.** Distribuția cazurilor în funcție de statusul nutrițional în APLV

Se remarcă faptul că majoritatea bolnavilor (84.51%) prezentau diferite grade de distrofie și numai 15.49% erau eutrofici. Acest lucru va întreține cercul vicios al absorbție - malnutriție datorită scăderii competențelor digestive și de asimilație prin modificări complexe de ordin histologic, enzimatic, metabolic și imunologic.



**Fig.58.** Statusul nutrițional în APLV

### FACTORI ETIOLOGICI DOMINANȚI

Alergiile încrucișate au fost inițial descrise între unele pneumalergene cum ar fi polenul de graminee și acarieni. Ele se explică prin prezența alergenelor sau factorilor comuni.

Existența antigenelor comune trebuie să fie demonstrată prin tehnici de inhibiție fie inhibiția RAST-ului (Radio Allergo Sorbent Test), fie a EIA (Enzymatic Immuno Assay). De fapt, există antigene comune între două alergene aparent diferite, preincubarea serului cu unul dintre aceste alergene inhibând fixarea celuilalt alergen pe Ig E specifice [146]. Cunoașterea alergiilor încrucișate facilitează diagnosticul etiologic, permite o bună interpretare a testelor diagnostice și confirmarea rolului alergenelor alimentare în inducția astmului sau rinitei. [146]

Mai importante sunt asocierile între diferite alergene alimentare sau între alergene alimentare și pneumalergene.

Analiza comparativă a statisticilor asupra alergiilor alimentare demonstrează că există diferențe de la o țară la alta, în funcție de obiceiurile alimentare diferite și de criteriile nosologice utilizate.

Totuși, alimentele incriminate cel mai frecvent la copil sunt laptele de vacă, peștele, soia, alunele și fructele de mare, spre deosebire de adult la care cel mai adesea incriminate sunt fructele, legumele și melcii. [21,54,226].

Alergia la proteinele laptelui de vacă reprezintă aproximativ un sfert din totalul alergiilor alimentare.



Alergia alimentară la ou este frecventă la copil, ea survenind la 0,5% din copii în general și la 5% din copiii atopici. Albușul de ou este, în principal, responsabil de manifestările alergice, cele două antigene majore ale sale fiind ovalbumina și ovomucoidul ce reprezintă 64% și, respectiv 9 % din proteinele albușului de ou.[52,108] Semnele clinice de alergie la ou sunt adesea severe, asociind în grade diferite o atingere cutanată (urticarie, angioedem), respiratorie și laringospasm, criză de astm) și/sau digestivă (vărsături, diaree, dureri abdominale). Cel mai frecvent, manifestările survin în minutele ce urmează ingestiei

După câțiva ani de evoluție, unii bolnavi se pot vindeca.

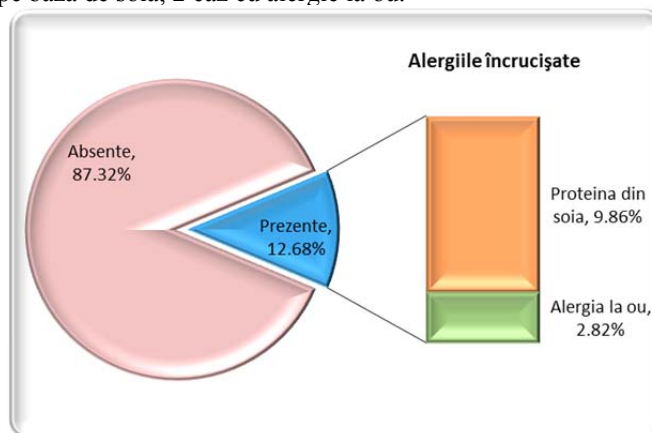
Peștele este implicat în 3-15% din cazuri, în funcție de țară. Poate determina alergii digestive sau accidente legate de inhalarea particulelor alergice volatile în cursul manipulării și preparării.

Alergia la proteina din soia a fost descrisă relativ recent, fie ca formă izolată, fie asociată cu APLV [218]. Unii autori au raportat că aproape jumătate dintre copiii alergici la laptele de vacă sunt alergici și la soia și au demonstrat că proteina din soia este cel puțin la fel de alergenă ca și cea din laptele de vacă.[27]

Alte alimente sau constituenți alimentari sunt mai rar implicați: leguminoase, carnea, fructele, coloranții alimentari și farmaceutici.

#### Alergiile încrucișate în lotul de studiu

În studiul nostru alergii încrucișate au fost prezente doar în 9 cazuri (12.68%) : 7 cazuri cu alergie la proteina din soia din totalul de 43 au primit preparate pe bază de soia; 2 caz cu alergie la ou.



**Fig.59.** Distribuția cazurilor în funcție de prezența alergiilor încrucișate în APLV

Cele 7 cazuri cu alergie la proteina din soia au apărut în cursul realimentării cu preparate pe bază de soia la sugari.

Simptomele principale ale bolii au fost reprezentate de: diaree și vărsături.

La aceste simptome gastro-intestinale s-au asociat paloarea, meteorismul abdominal, edemele periferice.

În aceste 7 cazuri s-a impus în cadrul tratamentului, excluderea din dietă a proteinei din soia și administrarea ulterioară de preparate sintetice, care au fost bine tolerate. Alergia la ou a fost limitată, fiind prezentă doar la un sugar alimentat diversificat.

Din punct de vedere clinic s-a manifestat prin simptome cutanate:

- ✓ erupție papulo-eritematoasă generalizată,
- ✓ edeme palpebrale.

De asemenea, în cadrul tratamentului s-a exclus oul din alimentație. Evoluția acestui caz a fost bună, așa cum arată și datele din literatură [75] care susțin că un caz din două evoluează favorabil, mai ales dacă manifestările clinice sunt cutanate (cum a fost și cazul nostru) sau gastro-intestinale, spre deosebire de cele respiratorii în care prognosticul este mai rău. Reintroducerea oului s-a făcut la vârsta de 18 luni, cu predilecție, introducând mai întâi gălbenușul în cantități mici și apoi albușul. De asemenea, în acest caz s-a atras atenția familiei asupra vaccinurilor fabricate pe suporturi pe bază de ou sau embrion de găină (anti-gripal, anti-rujeolic) care sunt contraindicate în alergia alimentară la ou.

În concluzie, cunoașterea alergenelor alimentare facilitează diagnosticul alergologic. În ultimii ani, interpretarea numeroaselor observații clinice a fost simplificată prin realizarea inventarului diferitelor alergene prezente într-o sursă proteică complexă. [146]

Demonstrarea omologiei structurale a unor alergene a permis prevederea altor reacții încrucișate neașteptate. Probabil că progresul efectuat în cunoașterea moleculară a epitopilor antigenici și a situsului lor de recunoaștere va permite în viitor mai buna înțelegere a unor asocieri clinice. [146]

În studiul efectuat pe sugari cu APLV putem considera că alergiile încrucișate au fost relativ limitate, comparativ cu datele din literatură prezentate anterior.

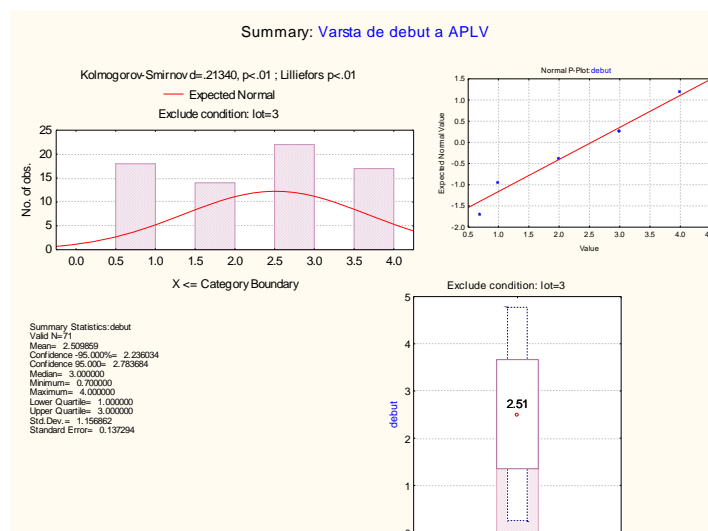
Cele 71 cazuri cu APLV au reprezentat 32.5% din totalul alergiilor alimentare (la ou, ciocolată, alune, pește, soia, etc.) internate în perioada 2006-2010

#### EVALUAREA SIMPTOMELOR CLINICE

Au fost evaluate :

- intervalul liber după introducerea laptelui de vacă ;
  - simptomele propriu-zise: la debut; în evoluție; simptomele digestive; simptomele extradigestive.

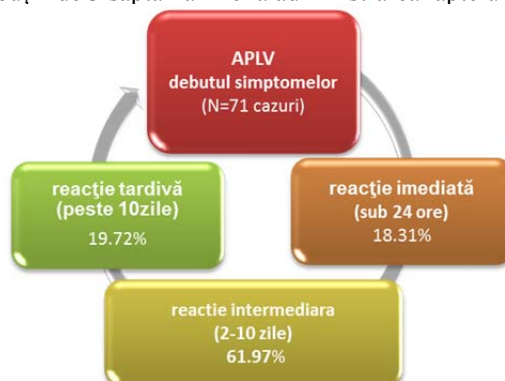
**a. Debutul afecțiunii** s-a situat în toate cazurile în primul semestru de viață, cu valori minime de 21 zile și maxime de 4 luni, imediat sau după maximum 3 săptămâni de la introducerea laptelui de vacă.



**Fig.60.** Histograma valorilor vârstei la debut a APLV

Vârsta medie a pacienților la debut a APLV a fost de  $2.51 \pm 1.16$ DS luni, cu valori minime de 0.7 luni și maxime de 4 luni, 75% dintre copii având vârste mai mici de 3 luni (mediana=3 luni).

Astfel, în funcție de momentul debutului simptomatologiei după administrarea laptelui de vacă, bolnavii au prezentat: reacție imediată (în primele 24 ore de la administrarea laptelui de vacă; reacție intermediară (în maximum 10 zile de la administrarea laptelui de vacă; reacție tardivă (la peste 10 zile, dar totdeauna în mai puțin de 3 săptămâni ie la administrarea laptelui de vacă).



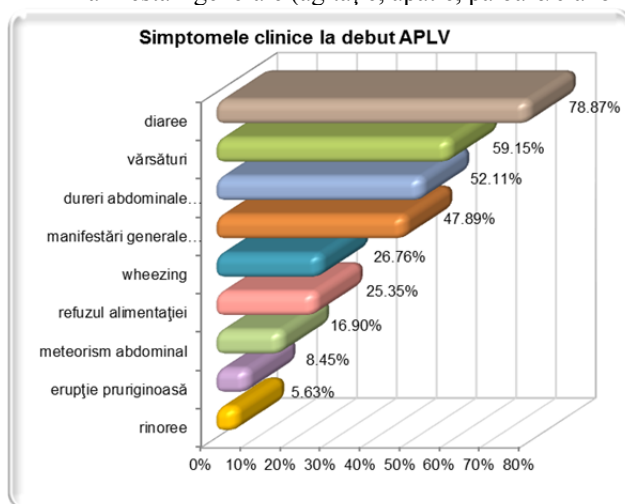
**Fig.61.** Momentul debutului simptomatologiei APLV la lotul de studiu

Se observă că în majoritatea cazurilor (80.28%) simptomatologia a debutat în primele 10 zile de la administrarea laptelui de vacă.

În 13 cazuri (18.31%) APLV s-a manifestat sub formă acută, simptomele - părând în primele 24 de ore de la ingestia laptelui de vacă.

**b. Simptomele clinice la debut și în evoluție.** Simptomele de debut au fost reprezentate de :

- vărsături
- diaree cu scaune apoase, numeroase, voluminoase
- dureri abdominale colicative
- meteorism abdominal
- refuzul alimentației
- erupție pruriginoasă sub forma unor placarde eritemato-scuamoase, rău derutate, situată la nivelul faciesului
- wheezing
- rinoree
- manifestări generale (agitație, apatie, paloare/cianoză periorală)



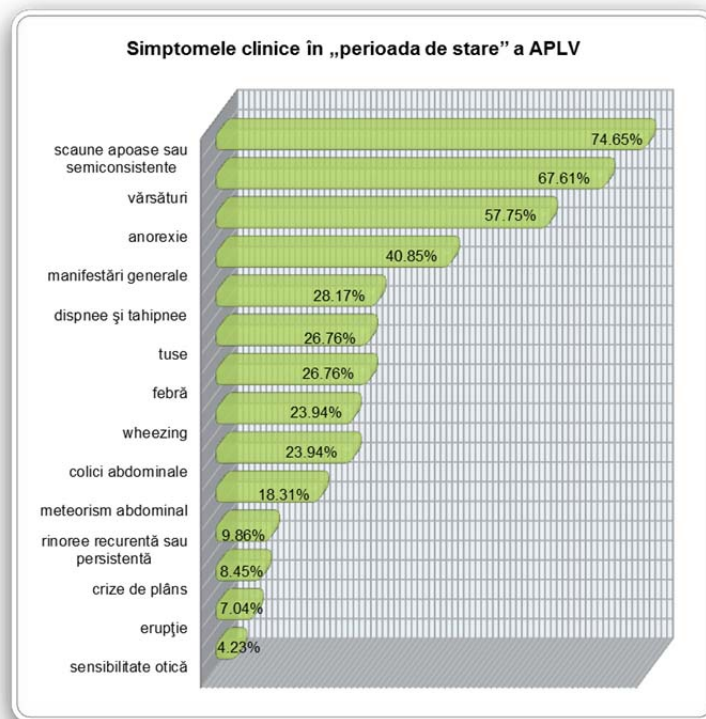
**Fig.62.** Distribuția cazurilor în funcție de simptomele clinice de debut a APLV

Într-un caz debutul bolii s-a produs prin simptome maxime (șoc anafilactic).

Pe parcursul evoluției bolii („perioada de stare”), simptomatologia prezentată de cele 71 cazuri a fost reprezentată de: febră, manifestări generale, crize de plâns, anorexie, vărsături, scaune apoase sau semiconsistente, numeroase

(peste 4-5/zi), voluminoase, colici abdominale, meteorism abdominal, erupție cu caracterele menționate anterior

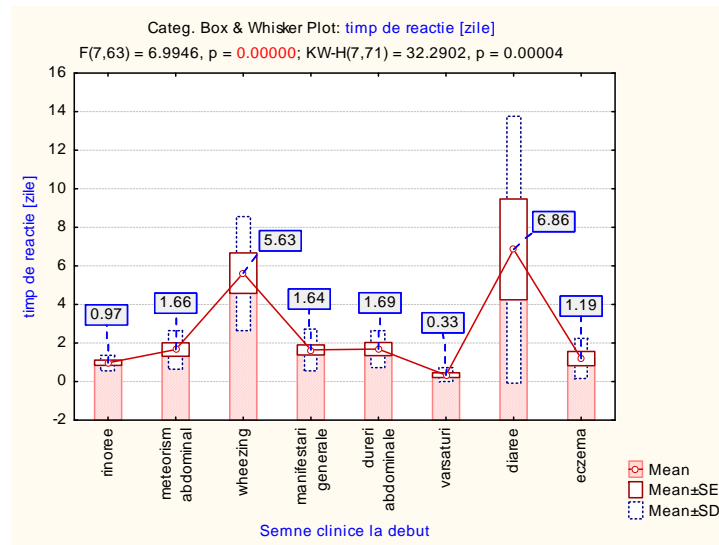
- wheezing
- dispnee și tahipnee
- tuse - 10 cazuri
- rinoree recurentă sau persistentă
- sensibilitate otică



**Fig.63.** Distribuția cazurilor în funcție de simptomele clinice în „perioada de stare” a APLV

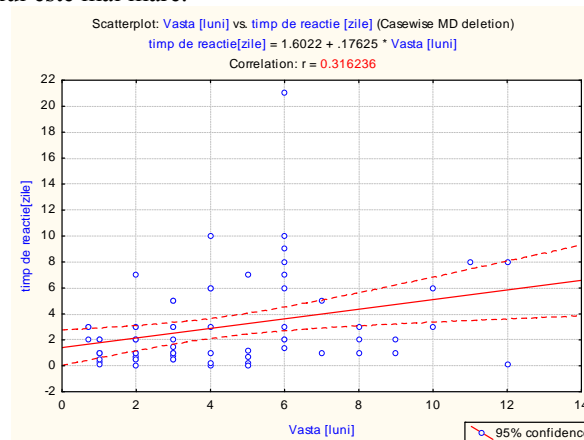
#### Semnele clinice de debut vs. intervalul de timp de debut

Valorile medii cele mai crescute ale timpului de reacție în APLV a fost înregistrat în cazul vărsăturilor ( $t_{\text{mediu}} = 6.86$  zile), wheezing ( $t_{\text{mediu}} = 5.63$  zile). Pentru restul manifestărilor valorile medii ale timpului de reacție au fost mai mici de două zile.



**Fig.64.** Valorile medii ale timpului de reacție a APLV

Analiza corelațională a vârstei sugarului și a timpului de reacție a APLV a demonstra prezența unei corelații moderate directe ( $r=0.31$ ,  $p=0.0317$ , 95%CI), aspect ce demonstrează faptul că timpul de reacție este cu atât mai mare cu cât vârsta sugarului este mai mare.

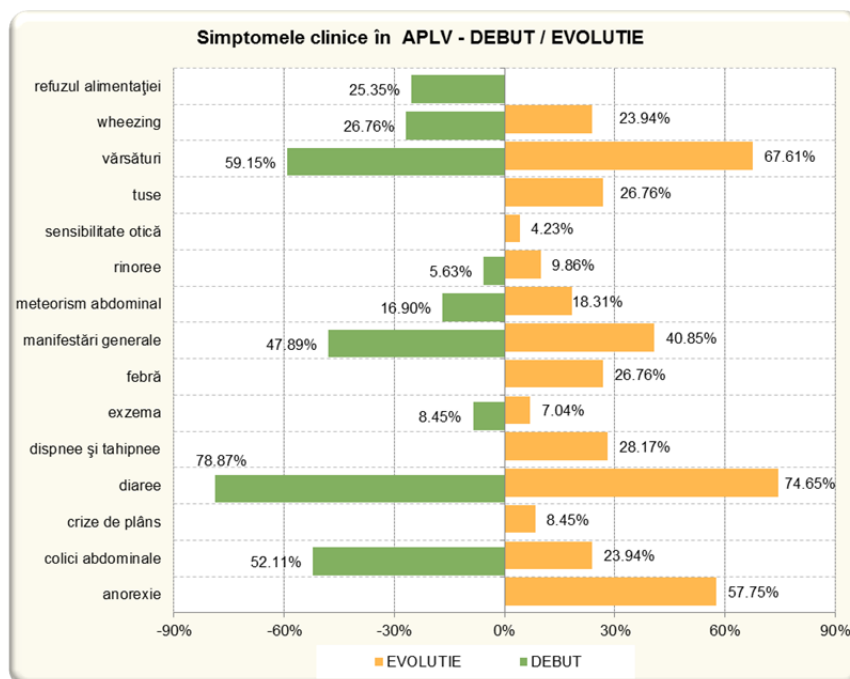


**Fig.65.** Dreapta de regresie în corelația vârsta sugarului vs. timpului de reacție a APLV

Astfel, manifestările prezentate de sugari au fost împărțite în manifestări digestive și manifestări extradigestive.



**Fig.66.** Distribuția cazurilor în funcție de tipul manifestării APLV



**Fig.67.** Frecvența simptomelor clinice a APLV la debut și în evoluție

Manifestările digestive au fost în 52 de cazuri (73.24%) primare, apărând imediat după introducerea laptelui de vacă în alimentație fără a exista o perioadă ce timp în care să fie bine tolerat. În trei cazuri (4.23%), manifestările clinice

digestive au fost secundare unei gastroenterite infecțioase cu Salmonella, iar într-un caz (1.41%) secundare unei gastroenterite cu Salmonella și Shigella.

Diareea a fost prezentă în 78.87% din cazuri. Scaunele au fost apoase și semiconsistente, frecvente (de la 4-5/zi până la 18/zi), cu caracter exploziv, abundente, cu striuri sanguinolente în unele cazuri.

Vărsăturile au precedat sau au însoțit diareea în 48 cazuri (67.61%). În 3 cazuri (4.23%) acestea au apărut chiar după primul prânz de lapte de vacă. Ele au un conținut bilios (24 cazuri) sau alimentar 14 cazuri).

Împreună cu diareea, vărsăturile au determinat fenomene de deshidratare în cele 56 cazuri cu manifestări digestive, iar persistența lor a contribuit la dezvoltarea distrofiei de diferite grade (60 cazuri – 84.51%). Colicile abdominale, care au precedat sau însoțit diareea, au fost prezente în - cazuri (23.94).

Constipația, manifestare rară, nu a fost întâlnită în nici unul din cazurile lotului studiat.

**Tabelul 63. Semnele de deshidratare în APLV cu manifestări digestive**

Semne și simptome	Nr. cazuri	%
Sete	Absentă	52 73.24%
	Prezentă	6 8.45%
	ușor diminuată	51 71.83%
Elasticitate tegumentară	scăzută	2 2.82%
	mult scăzută	3 4.23%
Mucoase	uscate	52 73.24%
	umede	4 5.63%
Fontanela anterioară	normotonă	16 22.54%
	deprimată	40 56.34%
Alura ventriculară	tahicardie moderată	49 69.01%
	tahicardie importantă, puls relativ slab	2 2.82%
	puls filiform, extrem de rapid	5 7.04%
Diureza	normală	31 43.66%
	oligurie	17 23.94%
	oligoanurie	8 11.27%
Starea de conștiență	păstrată	51 71.83%
	obnubilare, somnolentă	5 7.04%
	comă	0.00%
Pierderi aproximative de lichide în % din greutatea corporală	sub 5%	2 2.82%
	5 - 10%	28 39.44%
	peste 10%	26 36.62%

Studiu prezintă principalele manifestări gastro-intestinale în APLV prezentate de bolnavii cu forme digestive de boală.



**Tabelul 64. Manifestări gastro-intestinale în APLV**

Manifestări gastro-intestinale în APLV		Nr. cazuri	%
Manifestări frecvente	- vărsături	48	67.61%
	- diaree	53	74.65%
	- colici abdominale	17	23.94%
	- scădere ponderală	41	57.75%
	- anafilaxie	2	2.82%
Manifestări mai puțin frecvente	- hemoragii intestinale oculte	25	35.21%
	- colită	13	18.31%
	- obstrucție intestinală funcțională	-	-
Manifestări rare	- constipație	-	-

În 33 cazuri (50.01%) s-a asociat intoleranța secundară la dizaharide, determinată de leziunile atrofice ale mucoasei intestinale. Această depleție enzimatică a trasat tabloul clinic care a întreținut la rândul său modificările histologice.

Manifestările extradigestive au fost mai rare: 25 cazuri (35.21%). În 8 cazuri (11.27%) ele au însoțit manifestările digestive. Ele au fost reprezentate de manifestări respiratorii (21 cazuri = 29.58%), cutanate (8 cazuri = 11.27%) și hematologice - anemie (52 cazuri = 73.24%). Nu am întâlnit manifestări neurologice, renale și oculare.

**Manifestările cutanate** au fost reprezentate de eczemă care, inițial, a apărut la nivelul feței (obraji, bărbie, frunte) și ulterior la nivelul trunchiului și membrelor într-unul din cazuri a fost asociată cu tulburări digestive, iar în 3 cazuri (4.23%) cu manifestări respiratorii.

**Manifestările respiratorii** au fost prezente în 23 cazuri (32.39%). În 6 cazuri (8.45%) ele au însoțit tulburările digestive, iar în 4 cazuri (5.63%) pe cele cutanate.

Interogatoriul minuțios ce a evidențiat faptul că simptomatologia respiratorie debuta după introducerea proteinei din laptele de vacă și se ameliorea după excluderea acesteia din alimentație, coroborat cu datele clinice și examenele de laborator și paraclinice, ne-au permis evocarea diagnosticului de: astm bronșic, otită recurentă, laringită cronică.

**Manifestările hematologice** au fost reprezentate de anemie prezentă în 55 cazuri (77.46%) ca urmare a pierderilor enterale de sânge și scăderii absorbției fierului din laptele de vacă.

Au fost situații 11 cazuri (15.49%) în care pacienții au asociat mai mult decât un simptom (diaree recurentă + bronșită recurentă ; eczemă + diaree recurentă ; eczemă + otite repetate).

#### **Alți factori favorizanți ai APLV**

Alte etiologii considerate ca și factori favorizanți au fost reprezentate de:

**Tabelul 66. Factori favorizanți ai APLV**

Factori favorizanți	Nr. cazuri	%
intoleranță la lactoză	36	50.70%
intoleranță la proteina din soia	9	12.68%
alergie la ou	2	2.82%
diaree cu <i>Campilobacter jejuni</i>	5	7.04%
diaree cu <i>Cryptosporidium</i>	2	2.82%
methemoglobinemie dobândită	15	21.13%
lambliază	28	39.44%
ascaridioză	4	5.63%
oxiuroză	7	9.86%
gastrită cu <i>Helicobacter pylori</i>	2	2.82%
bronșiolită acută	9	12.68%
<b>Total</b>	<b>71</b>	

Alte manifestări mai rare, fără legătură aparentă cu APLV, prezentate de bolnavi au fost:

**Tabelul 67. Afecțiuni asociate ale cazurilor cu APLV din lotul de studiu**

Afecțiuni asociate	Nr. cazuri	%
plicatură gastrică	4	5.63%
stomatită albicans	11	15.49%
pneumonie interstițială	2	2.82%
stafilococie pleuro-pulmonară	1	1.41%
pneumonie cu <i>Pneumocystis carinii</i>	3	4.23%
rinofaringită acută	3	4.23%
rahitism	9	12.68%
infecție urinară cu <i>Proteus</i>	2	2.82%
stare septicemică	7	9.86%
hidrocel bilateral	2	2.82%
hipospadias	2	2.82%
pareză plex brahial stâng	2	2.82%
intoxicație cu monoxid de carbon	1	1.41%
boală Down	1	1.41%
defect septal ventricular	2	2.82%
<b>Total</b>	<b>71</b>	

## ASOCIEREA ALERGIEI LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ LA SUGARI CU BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Cercetări similare prezentate în literatura de specialitate apreciază că aproape la jumătate dintre cazurile cu reflux gastro-esofagian (RGE) la sugari există o asociere cu alergia la laptele de vacă, iar în alte studii se consideră că la aproximativ 16-40% dintre sugari refluxul gastro-esofagian se datorează alergiei la laptele de vacă [1, 2]. Luând în considerație toate perturbările legate de alergia alimentară (dermatita atopică, refluxul gastro-esofagian, colicile abdominale) prevalența urcă la 20-45%. Manifestările clinice sunt variate și în funcție de antigen. Astfel, alergia indusă de laptele de vacă va conduce în general la manifestări preponderent digestive (colici abdominale, diaree, constipație, proctocolită, reflux gastro-esofagian)

Reflux gastroesofagian (RGE) și alergia la lapte de vacă (CMA) apar frecvent la sugari cu vârste sub 1 an. În ultimii ani, relația dintre aceste 2 entități a fost investigată concluzionându-se că la jumătate din cazurile de RGE la copiii de sub 1 an, există o asociere cu CMA.

Într-o proporție mare de cazuri, RGE nu este numai asociat cu CMA, dar, de asemenea, este indus de CMA. Frecvența acestei asocieri ar trebui să determine medici pediatri la investigații concomitente pentru CMA la sugarul sub 1 an cu RGE cu excepția pacienților cu manifestări tipice de CMA (diaree, dermatite sau rinite).

Testele imunologice și de monitorizare a pH-ului esofagian pot fi de ajutor în cazul în care este suspectată o asociere între RGE și CMA, deși răspunsul clinic la o dieta de eliminare/provocare este singurul indiciu pentru diagnostic.

Acest studiu prezintă principalele caracteristici ale RGE și CMA, cu accent pe aspectele în comun și discrepanțele între cele două diagnostice.

Comparând caracteristicile alergiei la laptele de vacă și ale RGE în primul an de viață se evidențiază că cele două boli au caracteristici comune: epidemiologie – ambele au o incidență asemănătoare și afectează un procentaj important de sugari între 1-10%; clinic – au simptome de debut care adesea se suprapun, iar istoria naturală relevă că pentru ambele boli majoritatea cazurilor se vindecă în al doilea an de viață. Asocierea RGE și alergia la laptele de vacă poate releva două situații: RGE primar asociat cu alergia la laptele de vacă sau RGE indus de alergia la laptele de vacă sau altfel spus RGE secundar alergiei la laptele de vacă. RGE secundar poate fi dependent de factori diferiți, precum infecții (ITU, gastroenterite), alergii la laptele de vacă, boli metabolice sau alte alergii alimentare.

APLV se întâlnește cu o frecvență de 0,3-7,5% la sugar (82% din manifestările clinice fiind întâlnite în primele 4 luni de viață). Aproximativ 30-70% din sugari prezintă manifestări alergice, 50-60% simptome gastro-intestinale, iar 20-30% manifestări respiratorii. Deci, majoritatea pacienților cu APLV prezintă simptome asociate, în timp ce pacienții cu BRGE primară prezintă de cele mai

multe ori manifestări clinice de un singur tip (respiratorii sau digestive). Manifestările gastrointestinale ale APLV includ: vărsături recurente, refuzul alimentației, iritabilitatea, diareea, rectoragia, malabsorbția intestinală. Manifestările sistemice sunt reprezentate de falimentul creșterii și socul anafilactic. Proba și contra-proba reprezintă "gold-standardul" în diagnosticul APLV la sugar.

În aceste cazuri, refluxul reprezintă mai mult un simptom decât o simplă entitate de boală. Frecvența acestei asocieri trebuie să determine pediatrul să facă un *screening* pentru o posibilă asociere a alergiei la laptele de vacă la toți sugarii cu RGE.

În majoritatea cazurilor, simptomele RGE asociate cu alergia la laptele de vacă sunt aceleași cu cele din RGE primar; fac excepție cazurile cu manifestări tipice de alergie la laptele de vacă.

Factorii de risc având drept cauză laptele ar fi: esofagita, malabsorbția, diareea și dermatita atopică. Uneori, cele două entități, RGE și alergia la laptele de vacă, coexistă. Acest fapt este probat de existența unui grup de sugari la care simptomele RGE nu dispar complet după eliminarea laptelui de vacă și la care este necesară terapia farmacologică antireflux. Aceste date reflectă marea varietate a mecanismelor implicate în patogeneza RGE.

Refluxul gastro-esofagian este definit ca trecerea involuntară a conținutului gastric în esofag. Spectrul manifestărilor clinice a RGE este extrem de variat: de la refluxul asimptomatic fără manifestări clinice la formele severe, amenințătoare de viață prin moarte subită. RGE poate fi primar, fiziologic sau patologic și secundar. RGE primar dispare în 55% din cazuri la vârsta de 10 luni, în 81% din cazuri la 18 luni și în 98% din cazuri la vârsta de 2 ani.

S-a efectuat un studiu prospectiv derulat pe o perioadă de ani (2009-2010) pe un lot de sugari selectat timp de un an (2009) din două spitale din regiunea Moldovei, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați, Compartimentul de gastroenterologie și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași. Au fost incluși în studiu un număr de 110 sugari internați pentru vărsături recurente, refuzul alimentației, agitație extremă cu diagnostic la internare de BRGE (45 cazuri) sau APLV (65 cazuri).

Scopul studiului a fost acela de a determina asocierea alergiei la proteina laptelui de vacă (APLV) cu boala de reflux gastro-esofagian (RGE) la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 - 1 an.

Pentru atingerea acestor obiective s-a folosit preponderent cazuistica clinicii a V-a Pediatrie Gastroenterologie dar și din celelalte clinici, ale Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria", Iași, fiecărui caz aplicându-i-se un protocol investigațional propriu și terapeutic conform standardelor actuale în domeniu.

Sugarii prezentau un tablou clinic sugestiv pentru alergie la proteina laptelui de vacă, simptome digestive, asociate sau nu și cu unele semne cutanate

și/sau respiratorii apărute după ingerarea laptelui de vacă. S-au urmărit datele anamnestic-clinice, evaluarea IgE specific, dieta de excludere și proba de provocare. Alergia la proteina laptelui de vacă a fost confirmată prin testul de probă și contraprobă ce reprezintă „gold standardul” în stabilirea acestui diagnostic.

Diagnosticul bolii de reflux gastro-esofagian s-a stabilit cu ajutorul tranzitului baritat, pH-metrie esofagiana (scorul Boix-Ochoa). La toți pacienții s-a instituit regimul igienico-dietetic, tratament cu inhibitori de pompa (Nexium 1 mg/kg/zi). Persistența vărsăturilor la sugarii cu manifestări clinice asociate dermatita atopică, wheezing recurent, diaree cronică a determinat evocarea alergiei la proteinele laptelui de vacă, motiv pentru care s-a exclus laptele de vacă din alimentație. Sub regim igienico-dietetic (formule de lapte extensiv hidrolizate sau pe baza de aminoacizi) timp de 6-12 luni evoluția clinică și biologică a fost favorabilă.

Refluxul gastro-esofagian este prezent în aproape toți copiii și are un spectru larg de simptome: reflux fiziologic ocazional până la complicații severe esofagiene și extra-esofagian chiar și sindromul morții infantile subite.

Refluxul este cel mai bine clasificat ca primar patologic sau fiziologic (cu prezentare tipică sau atipică) și reflux secundar.

Refluxul este considerat fiziologic atunci când nou-născutul reacționează bine și fără complicații. Regurgitarea este de cel puțin 1 episod/zi și apare în 50% din sugarii de 0-3-luni, crește la două treimi (75%) din sugari de 4 luni și scade la 5%-10% la vârsta de 12 luni.

Prevalența crescută a RGE, documentată de către de monitorizarea pH-ului esofagian, într-o populație de neselectată de sugari a fost estimată a fi de 10%. Prevalența RGE scade cu vârsta, până la dispariția simptomelor la 55% la sugari de 10 luni, la 81% din cazuri până la vârsta de 18 luni, iar în 98% din cazurile peste 2 ani.

Anamneza completă și complexă, tipul alimentației, examenul clinic al sugarului permit decelarea semnelor și simptomelor secundare bolii de RGE. La sugarii cu BRGE recomandările igienico-dietetice (îngroșarea prânzurilor, prânzuri mici și repetate, poziționarea antireflux la 30° sunt primele măsuri terapeutice.

Când BRGE asociată cu APLV este suspectată la sugarii alimentați natural, se recomandă evitarea proteinei din laptele de vacă în dieta mamei pentru 3-4 săptămâni.

Prevalența APLV la sugarii alimentați exclusiv la sân a fost de 0.37%. Studii recente arată că prevalența APLV la sugarii alimentați natural a crescut la 0.5% iar sensibilizarea precoce la multiple antigene alimentare este în creștere.

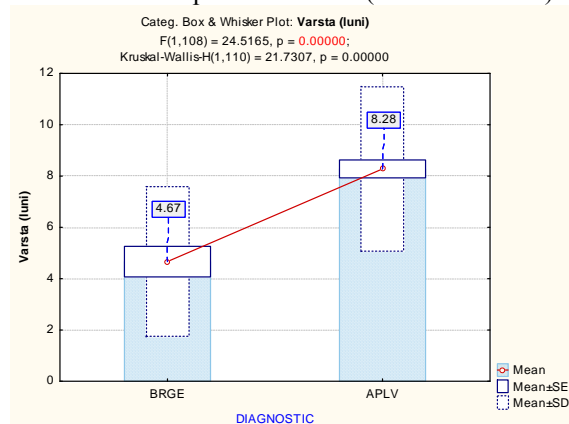
Nu există nici o diferență între frecvența regurgitațiilor la sugarii alimentați la sân comparativ cu sugarii care primesc formule de lapte.

Toleranța la laptele de vacă se redobândește după luni sau chiar ani de dieta de excludere a laptelui de vacă din alimentație. Reintroducerea formulelor de

lapte trebuie realizată la intervale regulate, pentru a evita prelungirea excesivă a dietei restrictive.

La pacienții cu istoric de reacții alergice severe proba de încărcare cu lapte trebuie efectuată obligatoriu în spital după un interval de excludere de minim 9-12 luni. În perioada analizată raportat la numărul total de internări incidența alergiei la proteina laptelui de vacă a reprezentat 3.03%. În cadrul acestora s-a remarcat faptul că prevalența sugarilor cu vârste mai mici de 12 luni ce prezintă alergie la proteina laptelui de vacă este de 8.69% din numărul total de copii diagnosticați cu APLV. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele din literatură care menționează faptul că simptomele alergiei alimentare se manifestă cu atât mai frecvent cu cât vârsta este mai mică. Dintre afecțiunile gastroenterologice în perioada studiată (4485 cazuri) 172 cazuri au prezentat boală de reflux gastro-esofagiană (BRGE) ceea ce reprezintă 3.84%, dintre aceștia 0.94% a fost reprezentată de sugarul cu vârstă până în 12 luni. Din numărul total de internări (26938 cazuri) BRGE a prezentat o incidență de 0.64%. Rezultatele dozării IgE specific la proteina laptelui de vacă (65 cazuri) a evidențiat faptul că 41 sugari (63.08%) au prezentat IgE pozitiv în timp ce 24 (36.92%) dintre aceștia prezentau IgE negativ. Pe parcursul urmăririi valorile IgE au prezentat modificări semnificative.

Vârsta medie a fost de 7.49 luni  $\pm 3.48$ DS. La copiii cu BRGE vârsta medie (4.67 luni  $\pm 2.9$ DS) a fost semnificativ mai mică ( $F=24.51$ ,  $p<0.05$ , 95%CI) comparativ cu vârsta medie a copiilor cu APLV (8.2 luni  $\pm 3.2$ DS).



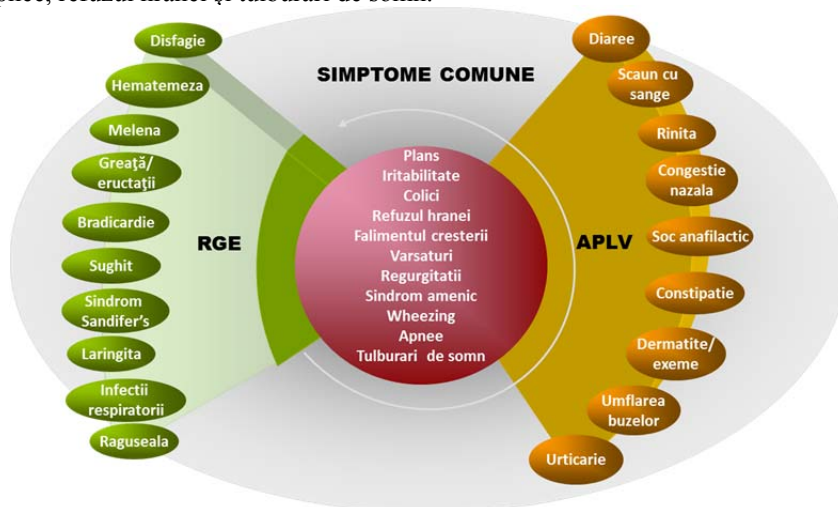
**Fig.68.** Valorile medii ale vârstei în funcție de diagnosticul sugarilor

Dintre manifestările clinice preponderente amintim manifestări respiratorii, digestive, cutanate și manifestări generale prezentate comparativ în analiza următoare. Au fost analizate manifestările comune atribuite atât RGE cât și ALPV pe de o parte cât și cele specifice fiecărui diagnostic.

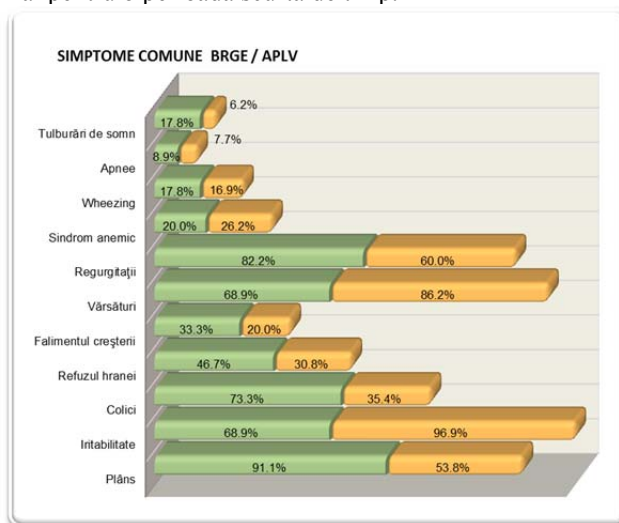
**Tabelul 69. Prevalența manifestărilor clinice în funcție de diagnostic**

BRGE			SIMPTOME COMUNE			APLV		
	N	%		N	%		N	%
Disfagie	23	51.11%	Plâns	76	69.09%	Diaree	38	58.46%
Hematemeza	5	11.11%	Iritabilitate	94	85.45%	Scaun cu sânge	3	4.62%
Melena	11	24.44%	Colici	56	50.91%	Rinită	18	27.69%
Greață/eructații	34	75.56%	Refuzul hranei	41	37.27%	Congestie nazală	17	26.15%
Bradycardie	8	17.78%	Falimentul creșterii	28	25.45%	Șoc anafilactic	1	1.54%
Sughit	9	20.00%	Vărsături	87	79.09%	Constipație	24	36.92%
Sindrom Sandifer's	2	4.44%	Regurgitații	76	69.09%	Exeme/dermatite	48	73.85%
Laringită	12	26.67%	Sindrom anemic	26	23.64%	Umflarea buzelor	6	9.23%
Infecții respiratorii	31	68.89%	Wheezing	19	17.27%	Urticarie	15	23.08%
Răgușeală	24	53.33%	Apnee	9	8.18%			
			Tulburări de somn	12	10.91%			
<b>Total</b>	<b>45</b>		<b>Total</b>	<b>110</b>		<b>Total</b>	<b>65</b>	

Manifestările clinice asociate au fost: iritabilitate, vărsături, regurgitații, colicile abdominale cu agitație extremă, falimentul creșterii, wheezing recurent, apnee, refuzul hranei și tulburări de somn.


**Fig.69. Simptome atribuite RGE și APLV**

Patologia RGE, sau BRGE boala de reflux-gastroesofagian s-a asociat și cu alte manifestări, cum ar fi: stagnare în creștere sau pierderea în greutate, refuzul hranei, tulburări de somn, tulburări respiratorii, esofagita, hematemeza, sindrom anemic, apnee, sindromul Sandifer. Atipic RGE apare adesea în absența regurgitației și a vărsăturilor și sunt în principal legate de simptome respiratorii recurente. RGE secundar este considerat o entitate diferită și poate fi cauzată de infecții, metabolice și neurologice tulburări și alergii alimentare. Cu toate acestea, chiar și în RGE secundar apar frecvent vărsături sau alte simptome de RGE primar, prin urmare, o distincție clară între RGE primar și secundar este uneori dificil să se facă. Cele mai multe studii și rapoarte cu privire la RGE menționează RGE secundar numai pentru o perioadă scurtă de timp.



**Fig.70.** Simptome atribuite RGE și APLV

Asocierea BRGE cu APLV a fost întâlnită la 21% din sugarii cu simptome sugestive pentru RGE (vărsături recurente, falimentul creșterii, wheezing recurent) care au primit inițial tratament igieno-dietetic și terapeutic anti-reflux.

APLV a fost suspiciunată în 29 de cazuri și au primit formulele de lapte extensiv hidrolizate (FEH). 7 sugari au prezentat alergii alimentare multiple fără răspuns la formulele de lapte extensiv hidrolizate (FEH). Simptomele de RGE au dispărut în 2 săptămâni de formula de lapte pe baza de aminoacizi (FAA).

Asocierea APLV cu RGE este specifică vârstei de sugar; la copilul de vârstă mică, simptomele specifice APLV sunt reprezentate de simptomele cutanate (dermatita atopică), respiratorii (wheezing recurent, astm bronșic, rinită alergică) sau manifestări gastrointestinale (vărsături recurente, diaree cronică, constipație,



colici abdominale), în special la cei cu anamneza sugestivă și istoric familial de boli alergice. Colicile abdominale și constipația induse de laptele de vacă sunt tulburări de motilitate întâlnite frecvent în BRGE și APLV. Citochinele și alți factori inflamatori sunt implicați în acest proces.

Limfocitele, infiltratul eosinofilic din lamina propria, precum și creșterea eosinofilelor intraepiteliale cu infiltrația criptelor au fost întâlnite în APLV forma cu constipație [3]. Sunt studii care arată că excluderea laptelui de vacă din alimentația copiilor cu constipație cronică duce la reluarea tranzitului normal, în timp ce reintroducerea laptelui determină reapariția simptomelor.

Endoscopia digestivă superioară a evidențiat în 3 cazuri leziuni de esofagita de reflux. Au fost întâlnite 3 cazuri de sugari non-responderi ce nu au avut răspuns la proba cu FAA, punând sub semnul întrebării diagnosticul de APLV.

Evoluția clinică, biologică și paraclinică a fost favorabilă în toate cazurile.

După o perioadă de la 6 la 12 luni, proba de încărcare cu lapte a fost realizată în toate cazurile: 12 sugari prezentau încă intoleranță la alte formule.

Ca și principii terapeutice s-a avut în vedere înainte de introducerea formulelor de lapte antireflux, schimbarea formulei de lapte și îngroșarea prânzurilor, metodă frecvent folosită la copiii cu BRGE. Totuși, formulele antireflux sunt frecvent folosite în prezent și scad semnificativ numărul și severitatea regurgitațiilor. Recomandările recente privind tratamentul dietetic al RGE refractar la tratament cuprind eliminarea proteinelor laptelui de vacă prin înlocuirea cu produse pe baza de soia, formule extensiv hidrolizate și formule pe baza de aminoacizi.

Formulele care au la bază proteinele din soia nu se recomandă în tratamentul inițial al APLV, marea majoritate a sugarilor cu APLV, cu IgE mediata tolerează aceste formule după vârsta de 6 luni.

Într-un studiu prospectiv în care au fost incluși sugari sănătoși care primeau alimentație naturală, lapte de vacă sau formule de soia s-a observat că alergia la soia a fost întâlnită în 0.5% și la lapte de vacă în 1,8% din cazuri. În scop profilactic formulele de soia nu sunt recomandate, iar datele din literatură arată că frecvența dermatitei atopice la soia sau laptele de vacă este similară [4]. Rata reacțiilor alergice la soia la pacienții cu APLV dovedită, variază între 10% și 67% (este crescută dacă doi părinți sunt atopici sau manifestările gastrointestinale sunt prezente) [5]. Enteropatia și enterocolita sunt produse prin mecanisme non-IgE. Astfel, conform Academiei Americane de Pediatrie la pacienții cu APLV non-IgE cu manifestări digestive se recomandă evitarea formulelor de lapte de soia și realimentarea cu formule extensiv hidrolizate sau formule de lapte pe baza de aminoacizi. [6]

La sugarii cu APLV dovedită singurele formule de lapte recomandate sunt cele hidrolizate extensiv și formulele pe baza de aminoacizi. Formulele parțial hidrolizate nu sunt recomandate în tratamentul APLV [7].

Formulele pe baza de aminoacizi sunt eficiente în toate formele de APLV, inclusiv în alergiile alimentare multiple. Simptomele pot reapărea după proba de încărcare, după o perioadă de 3 luni.

Totuși, se discută riscurile deprinderii de lactoză pe termen lung, ce duce la o posibilă modificare a microflorei intestinale, gustul, precum și, nu în ultimul rând costurile pe care le necesită folosirea anumitor formule de lapte la pacienții cu APLV. Dezavantajele dietei fără lactoză pe termen lung se referă la modificarea florei colonului și absorbția calciului [8].

În concluzie acest studiu relevă o legătură clară privind manifestările RGE și APLV. Baza moleculară privind patogenitatea lor combinată implică atât mecanisme imunitare cât și neurologice. Studiul clinic al rezultatelor pozitive a testelor alergice anterioare pot ajuta pentru a selecta pacienții pentru o abordare de primă linie, înainte de tratamentul convențional antireflux. Cele două stări patologice (APLV și BRGE) au o bogată simptomatologie clinică comună ce face dificilă departajarea pe elemente clinice. Investigarea gastroenterologică și alergologică concomitentă a bolnavilor suspecți de BRGE sau APLV evidențiază asocierea celor două boli în procent de 42%. Tratamentul asociat al BRGE și APLV (inhibitori de pompă protonică, dietă cu excluderea corectă a derivatelor de lapte, prânzuri mici și repetate, poziționare antireflux) a fost urmat de normalizarea clinică în toate cazurile; recidiva BRGE ridică suspiciunea unui fond malformativ.

#### ASPECTE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

Scopul studiului a fost de a identifica orientări generale, în diagnosticarea alergiei la proteinele laptelui de la sugari. Studiul s-a bazat pe experiență clinică și, ori de câte ori este posibil dovezi, comparativ cu literatura de specialitate.

Recomandările subliniază importanța examinării atente fizice a pacienților cu simptome severe de către un specialist. Eliminarea proteinelor din lapte de vacă de la sugari și din dieta mamei. Proba de provocare reprezintă standardul de aur pentru diagnostic.

Alergiile alimentare, definite ca reacții alimentare netoxice cu mediere imună (9), reprezintă un domeniu relativ nou de cercetare, studiile statistice ale ultimelor decenii indicând faptul că acest tip de patologie afectează 1-2% din populația adultă și se ridică până la un procent de 8% în cazul copiilor (10). La ora actuală, cele mai studiate reacții alergice alimentare sunt cele mediate de IgE, dar, fiind vorba de tulburări deosebit de complexe, este foarte probabil să fie implicate mai multe mecanisme.

Cercetarea reprezintă un studiu prospectiv în care s-a urmărit evoluția clinică a alergiei la proteina laptelui de vacă (APLV) și redobândirea toleranței la laptele de vacă, precum și factorii de risc ce determină dezvoltarea altor alergii la copii cu APLV. S-au analizat factorii care favorizează instalarea toleranței la laptele de vacă, precum riscul apariției astmului bronșic, rino-conjunctivitei,

dermatitei atopice și sensibilizarea la lapte de vacă persistența la copiii de vârstă mică.

APLV afectează 2% - 3% din copii în primul an de viață (11). De cele mai multe ori alergia este tranzitorie, majoritatea copiilor redobândindu-și toleranța la laptele de vacă (LV) în jurul vârstei de 3-4 ani. Copiii care au prezentat intoleranța la proteinele laptelui de vacă non-IgE și-au redobândit mai repede toleranța la LV decât cei cu reacție mediată prin mecanism IgE, dar cu siguranța sunt și alți factori necunoscuți până în prezent implicați în redobândirea toleranței la LV.

De asemenea, antecedentele de alergie alimentară reprezintă un factor de risc crescut în dezvoltarea altor boli alergice.

Studiile de specialitate arată că alergia alimentară crește riscul pentru dezvoltarea astmului, rinitei, iar reacția la LV prin mecanism IgE crește riscul apariției bolilor alergice. Deși există date în literatura de specialitate cu privire la evoluția clinică și dezvoltarea toleranței la proteinele laptelui de vacă, puține studii prospective au urmărit evoluția bolii de la naștere.

Ținând cont de faptul că APLV este o boală alergică, cei 71 sugari au fost investigați în funcție de tipul de reacție de hipersensibilitate care o caracterizează, rezultatele fiind comparate cu cele din lotul martor.

Bilanțul imuno-alergic a cuprins:

- determinarea Ig E totale ;
- determinarea complementului seric;
- proba și contrapoba cu lapte de vacă.

La acesta s-a adăugat o serie de examene complementare, fără valoare specifică, dar care au adus argumente de prezumție:

- hemoleucograma
- examenul materiilor fecale
- probe hepatice și renale
- investigații ale principalelor metabolisme (protidic, lipidic, glucidic).
- Ig E totale au fost determinate la 10 din cei 38 bolnavi cu APLV și la un lot martor de 10 copii neatopici.

Analiza a cuprins un număr de 71 copii cu vârste cuprinse între 0-12 luni ce prezentau un tablou clinic sugestiv pentru alergie la proteina laptelui de vacă, simptome digestive, asociate sau nu și cu unele semne cutanate și/sau respiratorii apărute după ingerarea laptelui de vacă, internați în două clinici din regiunea Moldovei. La copiii prezenți în studiu s-au identificat antecedente personale și/sau familiale de atopie sau alergie. S-au urmărit datele anamnestic-clinice, evaluarea IgE specific, dieta de excludere și proba de provocare.

În corelația multivariată s-a utilizat analiza logistică regresivă în care s-a studiat efectul mai multor factori cu privire la dezvoltarea toleranței la laptele de vacă. Datorită schimbărilor în IgE ca răspuns la proteina laptelui de vacă, au fost efectuate două analize: una folosind datele disponibile la diagnostic și alta folosind

date disponibile după 12 luni de la diagnosticare. Factorii care sunt incluși în studiu au fost antecedente familiale de atopie, fumatul parental, numărul de frați (0-1 sau 2) cu simptome alergice, prezența de animale cu blană.

Pozitivitatea IgE la proteina laptelui de vacă s-a măsurat la 12 luni de la diagnosticare. La copiii cu APLV am analizat efectele independente ale expunerii la lapte de vacă, istoria de APLV, antecedente familiale de atopie, prezența de animale cu blană, fumatul părinților, precum și numărul de frați mai mari cu astm, rinoconjunctivită alergică, eczema atopică și cu sensibilizare la alergeni.

Scopul studiului de a stabili evoluția clinică a APLV precum și a factorilor care favorizează apariția toleranței la LV. Copiii au fost urmăriți până la dobândirea toleranței la LV.

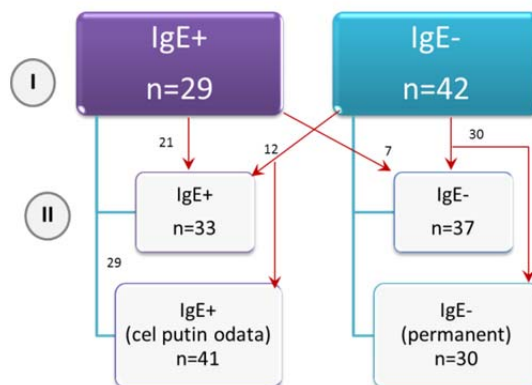
De asemenea, au fost urmăriți factorii de risc implicați în apariția manifestărilor alergice (formă digestivă, cutanată, respiratorie sau mixtă). Din lotul inițial s-a analizat subgrupul copiilor care au dezvoltat toleranță la proteina laptelui de vacă.

Rezultatele dozării IgE specific la proteina laptelui de vacă a evidențiat faptul că 42 sugari (59.15%) au prezentat IgE pozitiv în timp ce 29 (40.85%) dintre aceștia prezentau IgE negativ. Pe parcursul urmăririi valorile IgE au prezentat modificări semnificative.

Distribuția celor 71 copii cu APLV la momentul diagnosticului în funcție de statutul de IgE specifice la LV este prezentată în figura următoare (fig.1).

Rezultatele studiului evidențiază faptul că numărul cazurilor cu valori pozitive ale IgE specific a scăzut, din cele 29 cazuri pozitive inițial după 12 luni de urmărire 7 cazuri (24.14%) au devenit negative, iar la 12 (28.57%) din cele 42 cazuri cu IgE specific negativ statusul s-a schimbat. Se remarcă faptul că statusul IgE specific s-a schimbat la 19 cazuri (26.76%) în timp ce 41 cazuri (57.75%) au fost cel puțin odată IgE pozitiv, iar 30 cazuri au fost permanent negativ (42.25%).

Readministrarea laptelui de vacă s-a făcut la 12 luni după diagnostic la o vârstă medie de 1.6 ani (95%CI, 1.5 - 1.6 ani). Rezultatul testului a fost pozitiv (IgE s-a menținut negativ) la 37 cazuri (88.1%) iar la 12 (28.57%) copii IgE s-a pozitivat manifestându-se prin urticarie, exantem sau ambele, acestea fiind mai frecvente pentru copii cu IgE negativ – 35 cazuri comparativ cu frecvența la copii la care IgE s-a pozitivat (94.59% vs. 16.67%,  $p=0.00271$ , 95%CI), în acest grup de copii mai des s-a întâlnit eczema atopică (41.67%-5cazuri vs. 10.81%-4cazuri,  $p=0.003$ ) și diaree (58.33%-7cazuri vs. 16.22%-6cazuri,  $p=0.037$ ).



**Fig.71.** Distribuția cazurilor cu APLV la începutul tratamentului și la 12 luni în funcție de IgE specific

La prima probă de încărcare manifestările clinice au apărut la cei cu IgE prezent, la aceștia predominând manifestările de tip: urticarie, exantem, wheezing recurent, în timp ce la cei care inițial IgE a fost negativ au fost mai des întâlnite: diareea, dermatita atopică, vărsăturile, falimentul creșterii.

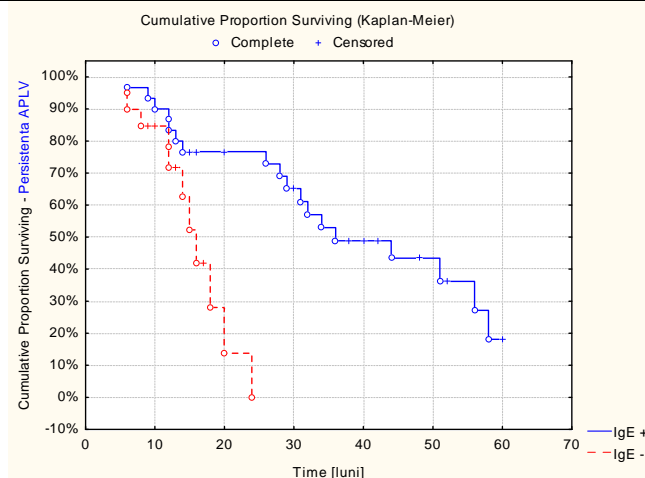
#### Dezvoltarea toleranței

În sublotul cu IgE negativ toleranța la laptele de vacă a apărut semnificativ mai repede comparativ cu lotul cu IgE prezent. La vârsta de 5 ani toleranța s-a întâlnit la toți copiii cu IgE (30 cazuri) negativ comparativ cu 70.73% în grupul copiilor cu IgE pozitiv (29 cazuri). La finalul studiului (vârsta medie  $3.64\text{ani} \pm 1.35\text{SD}$ ) 5 cazuri (17.24%) cu IgE prezent inițial au rămas în continuare alergici la laptele de vacă aceștia prezentau semne clinice respiratorii și cutanate. La vârsta medie de 1.6 ani 36 cazuri (48.65%) și-au redobândit toleranța la proteina laptelui de vacă (PLV) (fig.2). Sunt prezente diferențe semnificative în persistența APLV între grupul copiilor cu IgE + comparativ cu IgE- (Log-Rank test –  $p=0.1918$ , 95%CI).

Studiul factorilor de risc privind persistența manifestărilor alergice la proteina laptelui de vacă a fost realizată prin analiză multivariată ce a avut la bază regresia logistică, rezultatele fiind prezentat în tabelul următor. Au fost analizate antecedentele familiare de atopie, prezența de animale cu blană, fumatul părinților, precum și numărul de frați cu manifestări alergice, eczema atopică și cu sensibilizare la alergeni.

**Tabelul 71.** Estimarea parametrilor de șansă și risc ai persistenței manifestărilor alergice

	Valoare Estimată - OR	95% Interval de confidență	
		Minim	Maxim
IgE pozitiv	4.54	2.08	6.87
Antecedente familiale de atopie	2.26	1.26	4.06
Fumat parenteral	1.19	1.29	2.71
Numărul fraților alergici	1.05	0.85	1.97
Prezența animalelor cu blană	1.24	0.73	2.06



**Fig.72.** Curba Kaplan-Meier privind persistența APLV în funcție de statusul IgE

Reacția de tip IgE la LV crește riscul de a persista manifestările clinice în APLV, iar copiii din acest grup au avut o vârstă semnificativ mai mare în momentul redobândirii toleranței la proteina laptelui de vacă. În același timp copiii cu IgE negativ și-au redobândit toleranța la vârsta de 5 ani. Am observat că dezvoltarea tardivă a sensibilizării tip IgE (la 12 luni după proba de încărcare) ar putea prezice persistența APLV după vârsta de 2 ani. Apariția anticorpilor IgE specifici pentru LV poate fi tardivă comparativ cu momentul apariției manifestărilor clinice. Creșterea tranzitorie a IgE alimentare specifice este relativ frecventă, dar numai sensibilizarea persistentă la alergenii alimentari crește riscul apariției manifestărilor respiratorii, sugerând ideea că sensibilizarea tranzitorie este diferită de sensibilizarea persistentă. În momentul redobândirii toleranței nu număr semnificativ (17.24%) din cei cu manifestări clinice de toleranță la LV vor rămâne totuși sensibilizați la proteina laptelui de vacă.

Urticaria ca simptom la proba de încărcare cu LV este un factor de risc pentru persistența APLV până la vârsta de 2 ani. Alte studii nu au raportat o relație

între simptomele clinice și vârsta de redobândire a toleranței la LV [5]. Sensibilizarea la ou este un factor predictiv important al dezvoltării tardive a alergiei [6,7]. De asemenea, expunerea precoce la LV determină dezvoltarea tardivă a toleranței la LV. Astfel, expunerea scurtă sau inconstantă la cantități mici de LV este un factor de risc pentru dezvoltarea sensibilizării IgE la LV [8]. Studiile la animale au arătat ca vârsta expunerii și cantitatea de antigen influențează apariția toleranței [9]. Copiii cu APLV mediată IgE prezintă un risc crescut pentru alte boli alergice decât cei IgE negativ. Durata sensibilizării la alergenii alimentari precum și la alergenii inhalatori se corelează cu riscul dezvoltării astmului și a rinitei alergice. În studiul nostru am observat că intensitatea sensibilizării la LV la 12 luni de urmărire este un factor predictiv pentru rata de redobândire a toleranței și dezvoltarea tardivă a altor boli alergice. Studiul de față demonstrează faptul că nivelul crescut al IgE specific LV este un factor predictiv semnificativ pentru persistența APLV, aspecte menționate și de alți autori (5,6).

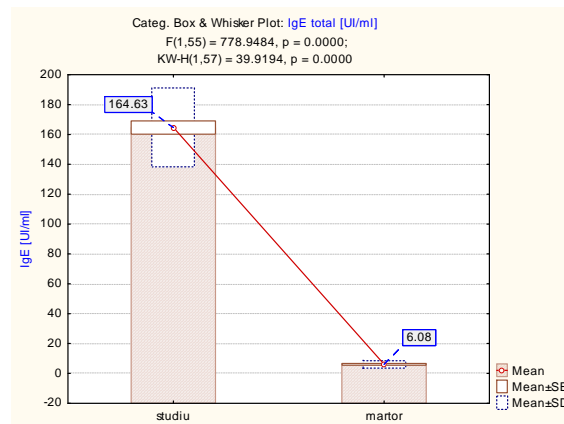
În concluzie cei mai mulți copii își redobândesc toleranța în timpul copilăriei, iar cei cu IgE cu valori normale, chiar la vârste mici. Majoritatea copiilor cu APLV au prezentat reacții mediate IgE la LV, iar aceștia prezintă un risc crescut pentru bolile alergice, sensibilizarea la alergenii alimentari și inhalatori, precum și APLV persistentă. Valoarea prognostică a IgE în sensibilizarea la LV depinde de vârstă; determinarea la 12 luni de la diagnostic fiind un factor predictiv pentru persistența APLV. APLV mediată IgE persistă adesea la copiii de vârstă școlară și este factor de risc și pentru alte atopii; APLV non-IgE, din contră, este o afecțiune tranzitorie a sugarului și copilului mic.

#### EVALUAREA IgE

Sunt multe investigații utilizate în diagnosticul alergiei la proteinele din laptele de vacă însă nici una nu poate fi considerată sigură în stabilirea acestui diagnostic. Cel mai frecvent se efectuează o hemoleucograma care poate evidenția prezenta **anemiei** și de asemenea **creșterea eozinofilelor**; pe lângă aceasta se dozează imunoglobulinele de tip E (**IgE totale**), însă nici acestea nu au o specificitate foarte mare, de aceea frecvent se indică dozarea imunoglobulinelor E specifice – **IgE specifice** (indreptate împotriva diferitelor alimente, în special cele cu potențial alergen cunoscut).

#### Evaluarea IgE totale

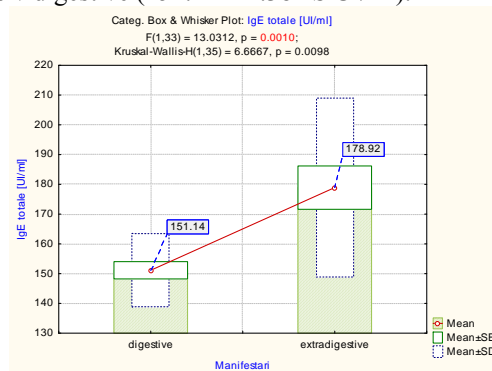
Se observă că Ig E totale au avut valori crescute la toți pacienții cu APLV. Aceste valori sunt semnificativ mai mari ( $F= 648.1$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI) la pacienții sin lotul de studiu, unde valorile medii au fost de  $164.63\text{UI/ml}\pm 26.47\text{DS}$ .



**Fig.73.** Valorile medii ale nivelului imunoglobulinelor de tip E (*IgE totale*)

### **IgE total vs. tipul manifestărilor APLV**

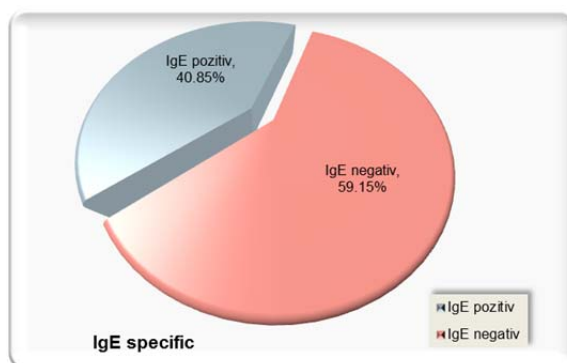
Media valorilor Ig E totale la pacienții cu APLV cu manifestări extradigestive ( $178.92 \pm 30.07$  DS U/ml) a fost semnificativ mai mare ( $F=13.03$ ,  $p=0.0010$ , 95%CI) decât media valorilor Ig E totale ale bolnavilor cu APLV cu manifestări exclusiv digestive ( $151.14 \pm 12.38$  DS U/ml).



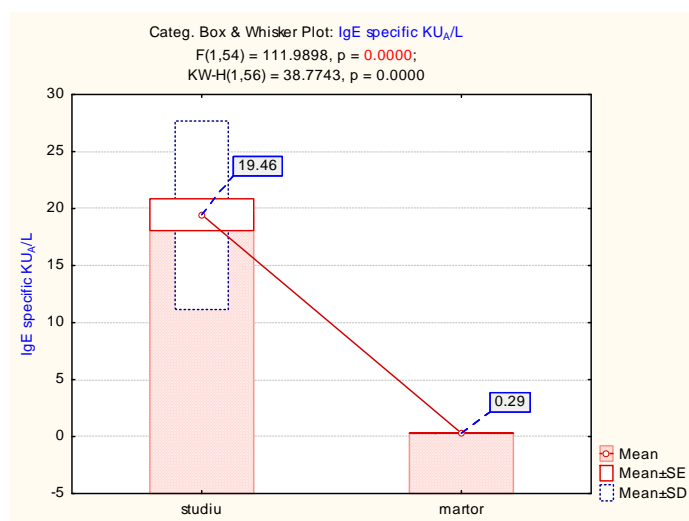
**Fig.74.** Valorile medii ale nivelului imunoglobulinelor de tip E (*IgE totale*) vs. tipul manifestărilor

### **Evaluarea IgE specifice**



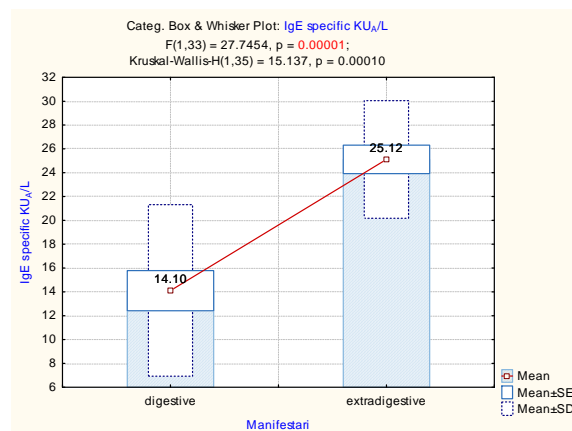


**Fig.75.** Distribuția cazurilor în funcție de valorile IgE specific



**Fig.76.** Valorile medii ale nivelului imunoglobulinelor de tip E (IgE specifice)

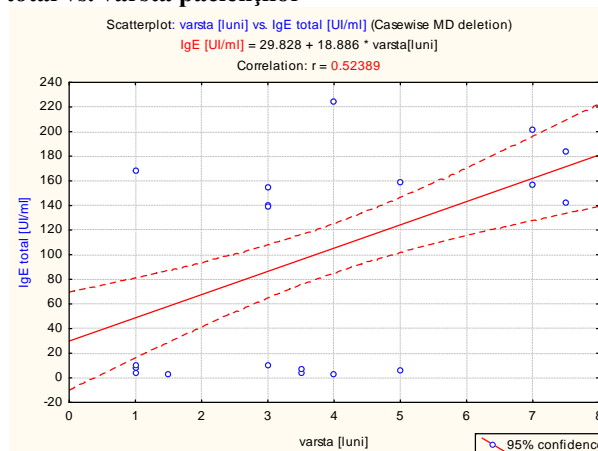
### IgE specific vs. tipul manifestărilor APLV



**Fig.77.** Valorile medii ale nivelului imunoglobulinelor de tip E (*IgE specifice*) tipul manifestărilor

Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate care apreciază că în APLV cu manifestări extradigestive alergica reagică au un rol preponderent spre deosebire de APLV cu manifestări numai digestive unde poate interveni și un alt mecanism, cum ar fi hipersensibilitatea întârziată.

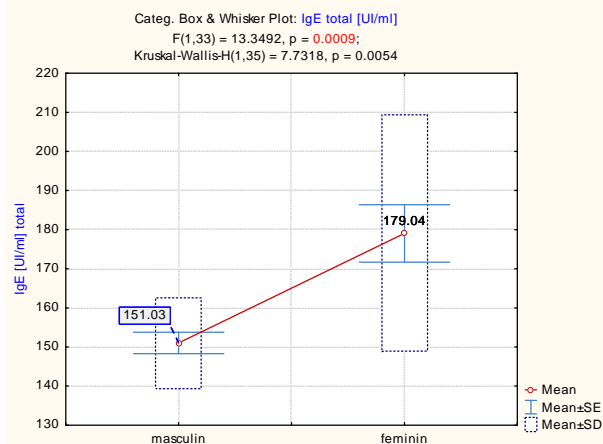
### IgE total vs. vârsta pacienților



**Fig.78.** Dreapta de regresie în corelația vârsta sugarului vs. *IgE specific*

Există o corelație moderată între nivelul IgE total și vârsta pacienților ( $r=0.523$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI).

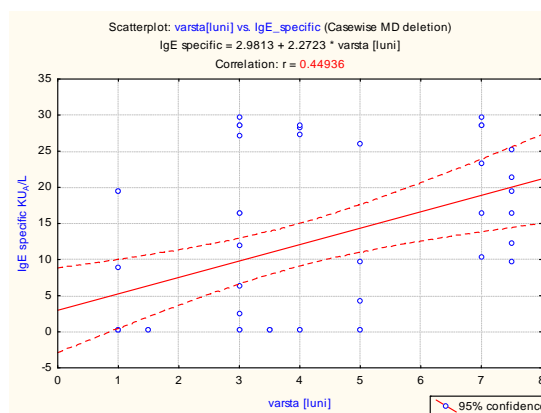
### IgE total vs. sexul pacienților



**Fig.79.** Valorile medii ale nivelului imunoglobulinelor de tip E (**IgE total**) vs. sexul pacienților

În ceea ce privește variația nivelului Ig E total în funcție de sex, s-au observat diferențe importante ( $F=13.34, p=0.000889, 95\%CI$ ) între cele două sexe.

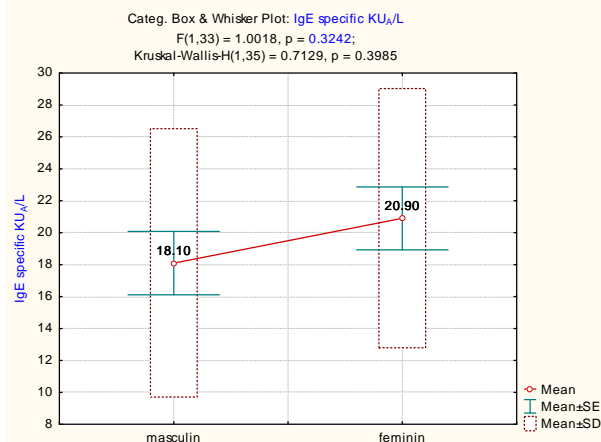
### IgE specific vs. vârsta pacienților



**Fig.80.** Dreapta de regresie în corelația vârsta sugarului vs. IgE specific

Există o corelație moderată între nivelul IgE specific și vârsta pacienților ( $r=0.44, p=0.001, 95\%CI$ ).

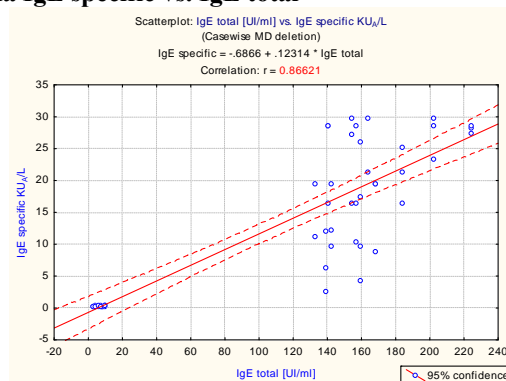
### IgE specific vs. sexul pacienților



**Fig.81.** Valorile medii ale nivelului *IgE specific* vs. sexul pacienților

În ceea ce privește variația nivelului IgE specific în funcție de sex, s-au observat diferențe semnificative ( $F=1.0018, p=0.324, 95\%CI$ ) între cele două sexe.

### Corelația IgE specific vs. IgE total

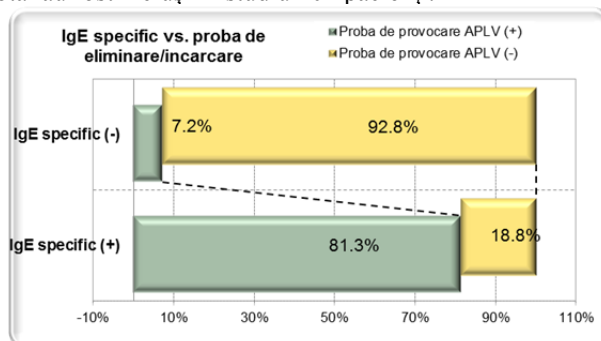


**Fig.82.** Dreapta de regresie în corelația *IgE total* vs. *IgE specific*

Analiza corelațională a valorilor IgE totale cu cele ale IgE specifice a demonstrat prezența unei corelații semnificative directe ( $r=0.86, p<<0.05, 95\%CI$ ), ceea ce demonstrează faptul că valorile crescute ale IgE totale corespund valori de asemenea crescute ale IgE specifice.

### SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA NIVELULUI IMUNOGLOBULINELOR DE TIP E (IgE specifice)

În vederea stabilirii **sensibilității, specificității, a VPA și a VPN** a IgE specifice pentru APLV s-a considerat proba de eliminare și încărcare alimentară *“gold standard”*, Testele imunologice fiind utile pentru evitarea erorilor de diagnostic. Din cei 71 de pacienți cu APLV, 29 au prezentat IgE specifice pozitive, iar în 42 cazuri IgE specifice negative. S-au inclus în studiu și pacienții din lotul martor. În total au fost incluși în studiu 101 pacienți.



**Fig.83.** Evaluarea prezenței APLV în funcție de rezultatul IgE specific vs. proba de eliminare/încărcare

Analiza corelațională privind prezenta APLV și prezența IgE specific (+) a demonstrat faptul că există o corelație semnificativă ( $\chi^2=56.28$ ,  $r=0.84$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI).

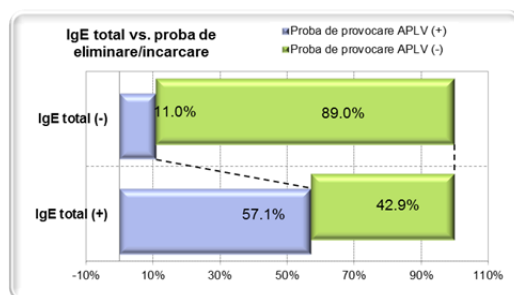
Evaluarea raportului de șansă (OR=55.47) și a riscului relativ (RR=11.21) evidențiază faptul că APLV are o șansă semnificativă să fie prezentă în condițiile rezultatului IgE specific (+).

Utilizând rezultatul probei și contraprobei ca metodă *gold standard*, s-au calculat sensibilitatea (83.87%), specificitatea (91.43%), valorile predictiv pozitive (81.57%) și predictiv negative (92.75%) dar și acuratețea (89.11%) privind utilizarea IgE specific ca metodă de evaluare a riscului pentru prezența APLV.

Rata rezultatelor fals pozitive a fost în cazul IgE specific (+) de 8.57%.

### SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA NIVELULUI IMUNOGLOBULINELOR DE TIP E (IgE totale)

Din cei 71 de pacienți cu APLV, 21 au prezentat IgE total pozitive, iar în 50 cazuri IgE specifice negative. S-au inclus în studiu și pacienții din lotul martor. În total au fost incluși în studiu 101 pacienți.

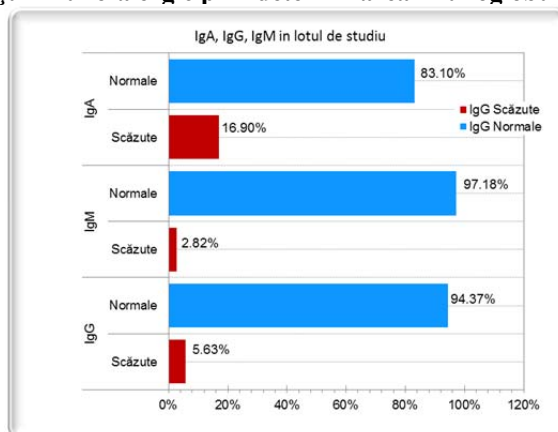


**Fig.84.** Evaluarea prezenței APLV în funcție de rezultatul IgE total vs. proba de eliminare /încărcare

Analiza corelațională privind prezenta APLV și prezența IgE total (+) a demonstrat faptul că există o corelație semnificativă ( $\chi^2=21.35$ ,  $r=0.70$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI).

Evaluarea raportului de șansă (OR=10.83) și a riscului relativ (RR=5.21) evidențiază faptul că APLV are o șansă semnificativă să fie prezentă în condițiile rezultatului IgE total (+). Utilizând rezultatul probei și contraprobei ca metodă *gold standard*, s-au calculat sensibilitatea, specificitatea, valorile predictiv pozitive și predictiv negative dar și acuratețea privind utilizarea IgE total ca metodă de evaluare a riscului pentru prezența APLV. Rata rezultatelor fals pozitive a fost în cazul IgE total (+) de 8.57%. Sensibilitatea IgE specific (este semnificativ mai mare 83.87%) comparativ cu sensibilitatea IgE total (66.9%). Un aspect important rezultat în urma analizei a fost acela că rata fals pozitivelor a fost mult mai mică în cazul IgE specific (8.57%) comparativ cu rata fals pozitivelor în cazul IgE total (15.58%).

#### Bilanțul imuno-alergic prin determinarea imunoglobulinelor serice.



**Fig 85.** Distribuția cazurilor în funcție de valorile IgG, IgM, IgA

La 16.9% (12 cazuri) dintre copiii cu manifestări intestinale Ig A au avut valori scăzute, restul cazurilor având valori normale. IgG și IgM au avut valori normale, cu excepția a 4 (5.63%) și respectiv 2 caz (2.82%) în care valorile au fost scăzute.

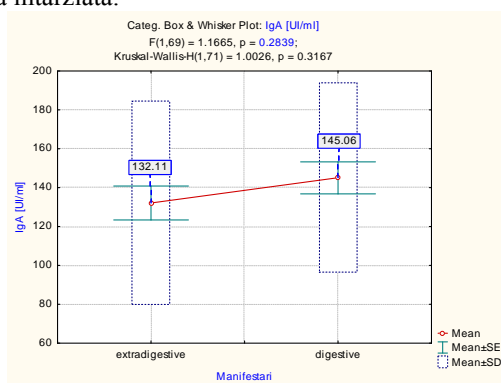
### Aspecte corelaționale între IgA, IgM și IgG

Valorile scăzute ale Ig A s-au corelat cu valori scăzute ale gamma-globulinelor serice ( $r=0.313$ ,  $p=0.0269$ , 95%CI). Există o corelație moderată între nivelul IgA și IgG ( $r=0.5205$ ,  $p=0.0269$ , 95%CI). Nu există o corelație semnificativă între nivelul IgM și IgG ( $r=0.054$ ,  $p=0.652$ , 95%CI).

### IgA vs. tipul manifestărilor APLV

În studiul următor sunt prezentate valorile Ig A, Ig G și Ig M la bolnavii cu manifestări digestive comparativ cu cei cu manifestări extradigestive.

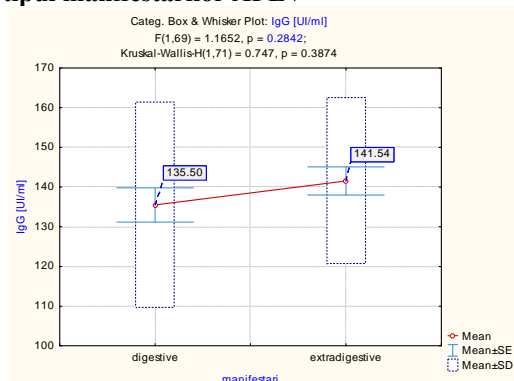
În literatura de specialitate se apreciază faptul că în APLV cu manifestări extradigestive alergica reagică ar avea un rol important spre deosebire de APLV cu manifestări numai digestive unde poate interveni și un alt mecanism, cum ar fi hipersensibilitatea întârziată.



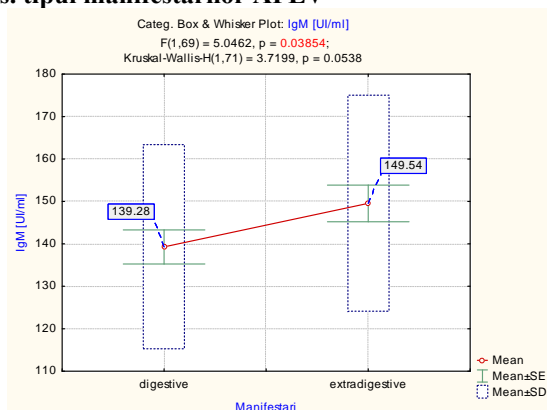
**Fig.89.** Valorile medii ale nivelului IgA vs. tipul manifestărilor

### IgA vs. vârsta pacienților

Nu există o corelație între nivelul IgA și vârsta pacienților ( $r=0.0971$ ,  $p=0.502$ , 95%CI).

**IgG vs. tipul manifestărilor APLV****Fig.91.** Valorile medii ale nivelului IgG vs. tipul manifestărilor**IgG vs. vârsta pacienților**

Nu există o corelație între nivelul IgG și vârsta pacienților ( $r=0.107$ ,  $p=0.374$ , 95%CI).

**IgM vs. tipul manifestărilor APLV****Fig.93.** Valorile medii ale nivelului IgM vs. tipul manifestărilor**IgM vs. vârsta pacienților**

Există o corelație moderată între nivelul IgM și vârsta pacienților ( $r=0.32$ ,  $p=0.005$ , 95%CI).

**Complexele imune circulante (CIC) și fracțiunea C<sub>3</sub>**

Determinarea complexelor imune circulante (CIC) și a fracțiunii C<sub>3</sub> a complementului a urmărit evidențierea intervenției mecanismului de tip III în APLV.



Astfel, determinarea CIC și  $C_3$  la toți cei 71 bolnavi a evidențiat valori normale, cu excepția a 5 cazuri (7.04%) în care s-au decelat CIC, iar fracțiunea  $C_3$  a avut valori scăzute. Pentru identificarea alergenului cauzal am efectuat proba și contraproba cu lapte de vacă. Întrucât vârsta tuturor bolnavilor era sub 4 ani, nu am efectuat teste cutanate, acestea fiind și de mic ajutor în explorarea unei alergii alimentare.

Proba și contraproba cu LV s-au executat în spital, sub strictă supraveghere medicală, după o perioadă de 12 săptămâni în care se exclusese LV și derivatele ale. Încărcarea cu LV s-a făcut progresiv conform protocolului.

În toate cazurile testul a fost pozitiv, la scurt timp (20-30 minute) de la începerea sa apărând simptome ca: vărsături, scaune diareice, dureri abdominale, erupție eritematoasă în special la nivelul faciesului, rinoree, wheezing. Prin excluderea LV, simptomele s-au remis în 3-4 zile.

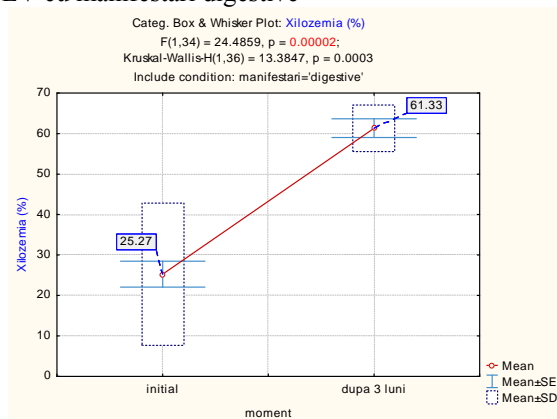
În afara testelor prezentate anterior și care investighează APLV în funcție de tipul de hipersensibilitate (Ig E, CIC,  $C_3$ , proba și contraproba cu LV) am efectuat și alte teste care ni s-au părut utile:

**Testul la D-xiloză** a fost efectuat pentru aprecierea indirectă a absorbției intestinale. Xilozemia la 1 oră a fost efectuată inițial în momentul debutului simptomatologiei, apoi la 3 luni după dispariția manifestărilor clinice și apoi la 4 zile după reintroducerea proteinelor din LV la cei cu manifestări digestive.

La majoritatea bolnavilor investigați (71.83% - 51 cazuri) se observă valori scăzute ale xilozemiei (sub 20 mg%) ceea ce pledează pentru o tulburare a absorbției intestinale. În toate aceste cazuri s-a impus biopsia intestinală.

#### Manifestări digestive

Valorile xilozemiei la debut și după 3 luni de la dispariția manifestărilor la bolnavii cu APLV cu manifestări digestive



**Fig.95.** Valorile medii ale nivelului xilozemiei vs. moment

### Xilozuria

Valorile xilozuriei la debut și după 3 luni de la dispariția manifestărilor la bolnavii cu APLV cu manifestări digestive

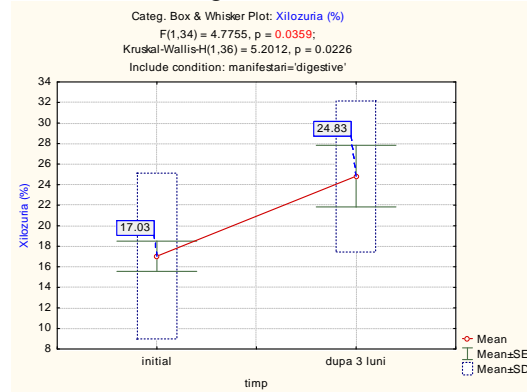


Fig.96. Valorile medii ale nivelului xilozuriei vs. moment

**Relația dintre xilozurie și xilozemie la debut și respectiv, după 3 luni de la dispariția manifestărilor clinice. Relația xilozurie-xilozemie la debut**

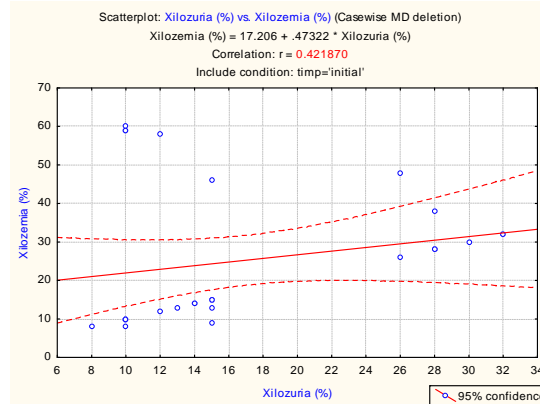


Fig.97. Dreapta de regresie în corelația xilozurie vs. xilozemie la debut

Există o corelație moderată între xilozurie vs. xilozemie la debut ( $r=0.42$ ,  $p=0.024$ , 95%CI).

**Relația xilozurie-xilozemie după 3 luni de la dispariția manifestărilor clinice**

Există o corelație semnificativă între nivelul xilozurie vs. xilozemie după 3 luni ( $r=0.536$ ,  $p=0.028$ , 95%CI).

Normalizarea sau apropierea de normal a valorilor xilozemiei la 3 luni de la dispariția manifestărilor clinice, cu o valoare a acestora de aproximativ 25 mg% la 4 zile de la reintroducerea LV, ne-a fost utilă în aprecierea diagnosticului de APLV. Nu s-a observat o concordanță fidelă între valorile xilozemiei și modificările histopatologice intestinale în sensul că xilozemia s-a normalizat în timp ce modificări histopatologice au persistat un timp mai îndelungat. Testul de toleranță la lactoză s-a efectuat în cazurile cu manifestări digestive de APLV.

Proba a fost pozitivă (curba glicemiei plată) la 37 (52.11%) din cei 71 pacienți, evidențiind și o intoleranță la lactoză. Aceasta a fost autenticată și prin pH-ul scăzut al scaunului.

### Rezultatele testului de permeabilitate intestinală

Testul de permeabilitate intestinală pentru evidențierea interacțiunii patologice între alimentul alergizant (LV) și mucoasa intestinală a fost efectuat la pacienții cu APLV comparativ cu un lot martor. Pentru determinarea compoziției optime a fazei mobile care să asigure separarea Manitolului și a lactulozei, s-au utilizat diferite rapoarte volumetrice între acetonitril și apă. S-a observat că la o compoziție 25/75, v/v, acetonitril/apă, se obține o separare bună a celor doi componenți, timpii de retenție în aceste condiții fiind de 9,4 minute pentru Manitol și 12,4 minute pentru lactuloză. Răspunsul detectorului (aria pick-ului) - concentrație etaloane din cele două zaharide, arată o dependență liniară și este constant pentru probe, având aceeași concentrație când acestea au fost repetate de mai multe ori. Ecuațiile obținute prin prelucrarea matematică prin metoda regresiei sunt: pentru Manitol - aria pick-ului ( $\text{mm}^2$ ) = 6,32 c (mg/ml), iar pentru lactuloză - aria pick-ului ( $\text{mm}^2$ ) = 11,29 c (mg/ml).

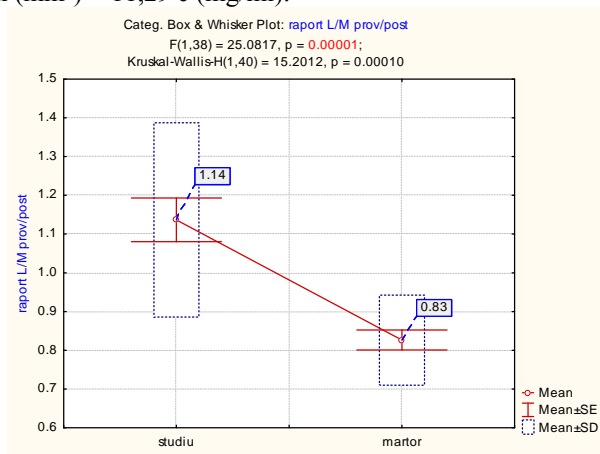


Fig.99. Valorile medii ale nivelului raportului L/M provocare / L/M post vs. lot

Din probele de urină au fost separate și dozate cantitativ cele două zaharide eliminate după administrarea pe cale orală a soluțiilor ce le conțin inițial.

Se observă că în lotul de studiu testul a fost pozitiv valori peste 1,1 ale raportului dintre lactuloză/Manitol de provocare și lactuloză/Manitol post.

Aceste valori atestă o permeabilitate intestinală crescută la pacienții lotului de studiu. La pacienții lotului martor, testul de permeabilitate intestinală a fost negativ.

În ceea ce privește argumentele pentru folosirea testului de permeabilitate intestinală, putem spune că tehnica noastră necesită un timp scurt și un volum mic de probă comparativ cu alte metode descrise în literatură, iar zaharidele pot fi analizate direct, fără a mai utiliza alte reacții chimice de derivatizare ce necesită reactivi chimici deosebit de scumpi și care nu totdeauna sunt selective și reproductibile.

### EXAMENE BIOLOGICE

**Examenul coprologic** efectuat la întreg lotul de 71 bolnavi, a urmărit evidențierea procesului de digestie și absorbție intestinală a principiilor alimentare la nivelul tubului digestiv.

Examenul macroscopic al scaunului a vizat: numărul și volumul scaunelor, consistența, mirosul și caracterul lor, iar examenul microscopic: prezența grăsimilor, amidonului, mucusului, fibrelor musculare și diferitelor celule, precum și a diferitelor bacterii sau paraziți.

De asemenea, s-a determinat pH-ul scaunelor și testul Adler.

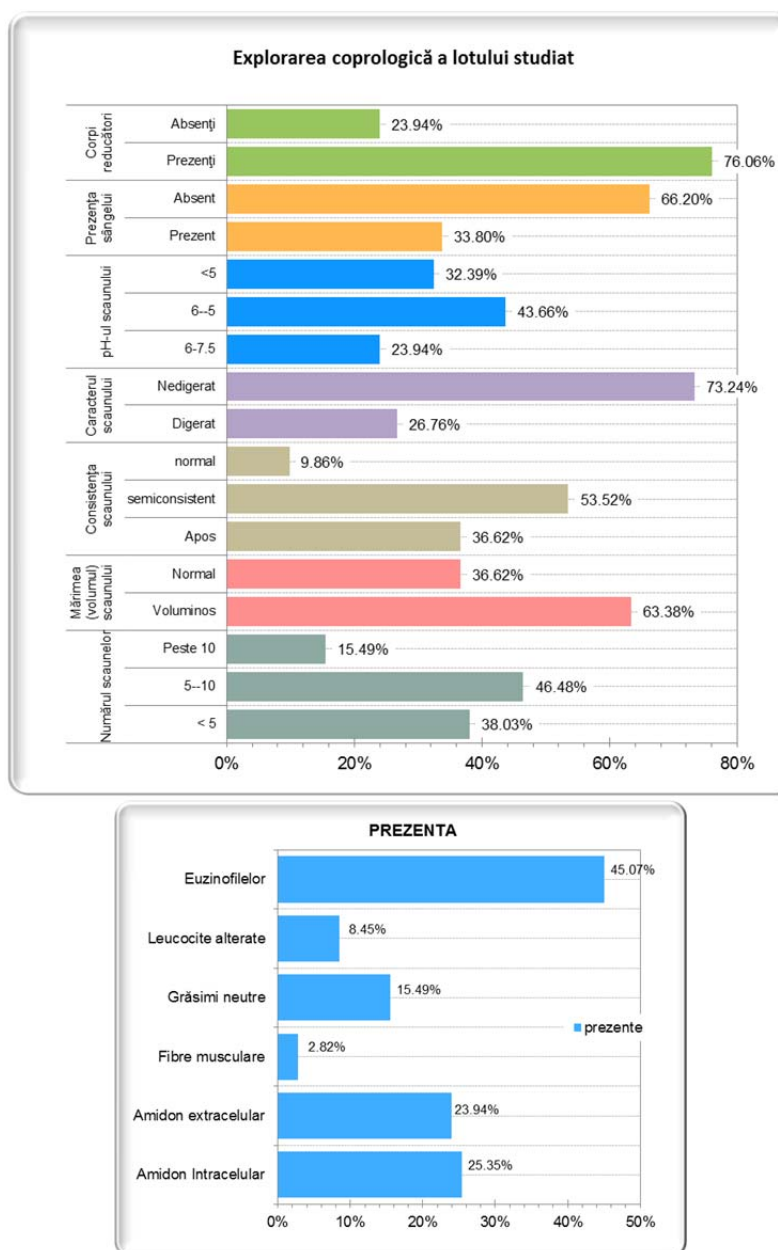
64 de bolnavi au prezentat scaune modificate (formele cu manifestări digestive), apoase și semiconsistente, voluminoase, numeroase (63.38% peste 5/zi), cu resturi alimentare

pH-ul scaunelor a fost acid în toate cazurile cu manifestări digestive de APLV, comparativ cu valoarea normală a pH-ului la sugarul alimentat cu lapte de vacă de 6,2-7,4.

Corpui reducători au fost prezenți în materiile fecale în cele 54 de cazuri, iar metoda Adler a evidențiat sângele fecal în 24 cazuri (33.80%). Aceste microhemoragii au contribuit la reducerea absorbției fierului, având drept consecință instalarea anemiei feriprive.

Componenta inflamatorie a fost dovedită de prezența mucusului și a puroiului în scaun, iar prezența eozinofilelor în materiile fecale (45.07%) este urmarea reacțiilor alergice ce au avut loc la suprafața mucoasei intestinale.

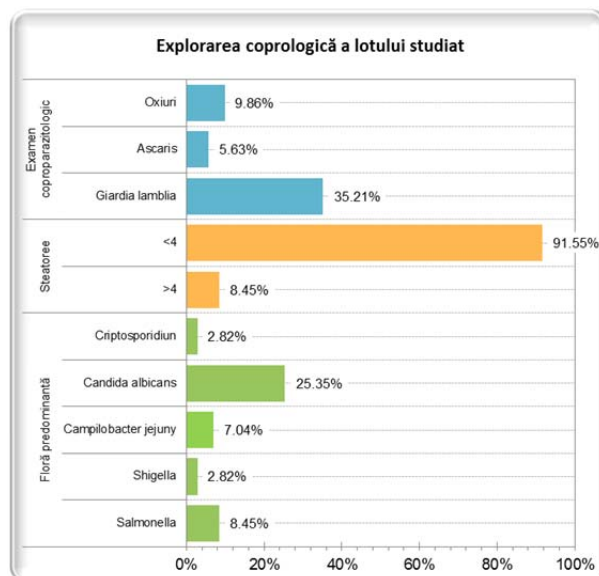
Coproculturile efectuate (minimum trei, dintre care prima totdeauna înaintea începerii antibioterapiei - unde a fost cazul) au fost negative, cu excepția a 6 cazuri (8.45%) în care s-a evidențiat prezența Salmonellei (grup B - 4 cazuri, grup D - 2 caz), într-un caz fiind prezentă și Shigella flexneri. Campilobacter jejuni a fost prezent în 5 cazuri (7.04%), iar Criptosporidium-ul doar într-un caz (2.82%).



**Fig.100.** Explorarea coprologică a lotului studiat

*Candida albicans*, considerată de unii autori [47] ca un factor favorizant independent de faptul că ea însăși este sensibilizantă, a fost prezentă la 25.3% dintre bolnavii cu APLV. *Giardia Lamblia* a fost regăsită la 35.2% dintre cazuri.

Numărul mediu de scaune/zi a fost de 5-6, cu extremele 4 și respectiv 18 scaune/zi.



**Fig.101.** Explorarea coprologică a lotului studiat

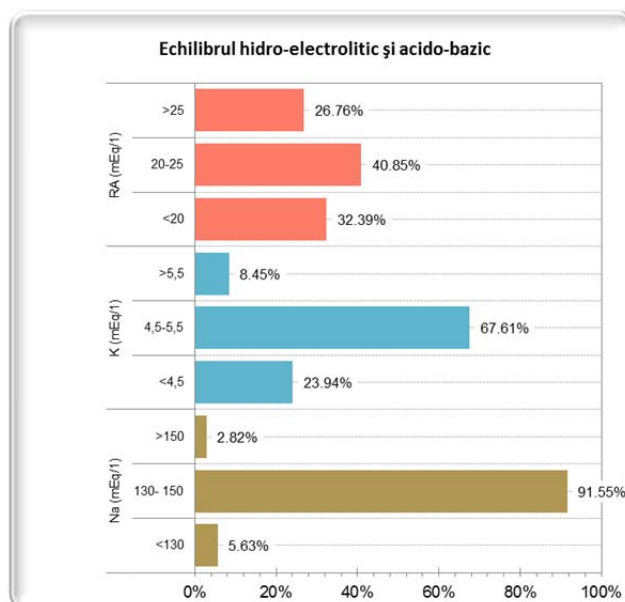
Prezența scaunelor diareice numeroase asociată sau nu cu prezența vărsăturilor a dus la apariția fenomenelor de deshidratare:

- deshidratare ușoară (sub 5%): 2 caz (2.82%)
- deshidratare medie (între 5-10%): 30 cazuri (42.25%)
- deshidratare severă (peste 10%): 27 cazuri (38.03%)

#### **Echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic**

Se observă că în majoritatea cazurilor (91.5%) natremia a avut valori normale, la fel ca și potasemia (67.61%). Hiponatremia ce a evidențiat deshidratarea extracelulară a fost întâlnită doar în 4 cazuri (5.63%), iar hiponatremia ce însoțește formele hipertone de deshidratare (intracelulară) doar în 2 cazuri (2.82%).

Hiperpotasemia prezentă, de obicei, în stadiul avansat al bolii datorită trecerii potasiului din celule în interstițiu și asocierii oligoanuriei a fost prezentă în 6 cazuri (8.45%).



**Fig.102.** Valorile Na-miei, K-miei și rezervei alcaline în lotul studiat

Hipopotasemia datorată pierderilor importante de potasiu prin vărsături și diaree a fost întâlnită în 17 cazuri (23.94%). Dintre aceste 17 cazuri, 8 (11.26%) au fost întâlnite la distrofici. Modificările potasemiei au dus și la apariția modificărilor electrocardiografice. În hiperpotasemie, EKG-ul a evidențiat unde T ample, unda P applatizată, lărgirea complexului QRS, intervalul S-T subdenivelat (3 bolnavi);

În hipopotasemie, electrocardiografie s-au constatat unde T applatizate, intervalul Q-T alungit și subdenivelat, extrasistole ventriculare (9 bolnavi).

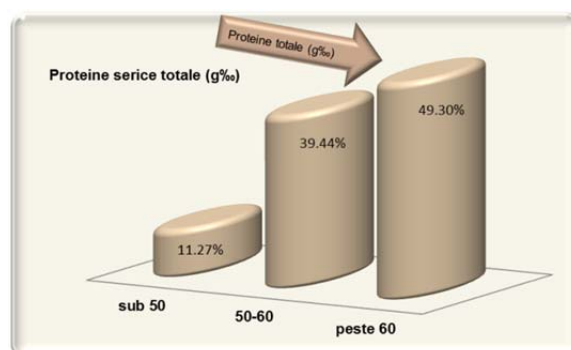
Explorarea echilibrului acido-bazic a evidențiat acidoza metabolică datorată pierderilor de baze prin scaunele diareice în 56 de cazuri (78.87%).

Ureea sanguină a fost crescută (peste 0,40g‰) doar în 6 cazuri (8.45%) datorită insuficienței renale funcționale și catabolismului proteic crescut.

Hipoproteinemie (sub 60 g‰) a fost înregistrată în 38 cazuri (53.52%) cu hiposerinemie (sub 30 g‰) în 28 cazuri (39.43%) comparativ cu datele din literatură (97) care o regăsesc în 70% din cazuri sub 60 g‰. 16 cazuri (22.53%) au prezentat valori ale proteinelor sub 55 g‰ comparativ cu procentul din literatură de 30%.

În studiu sunt prezentate comparativ valorile proteinelor totale la bolnavii cu APLV cu manifestări digestive cu cei cu manifestări extradigestive.

Modificările potasemiei au dus și la apariția modificărilor electrocardiografice:



**Fig.103.** Valorile proteinelor serice totale la lotul studiat

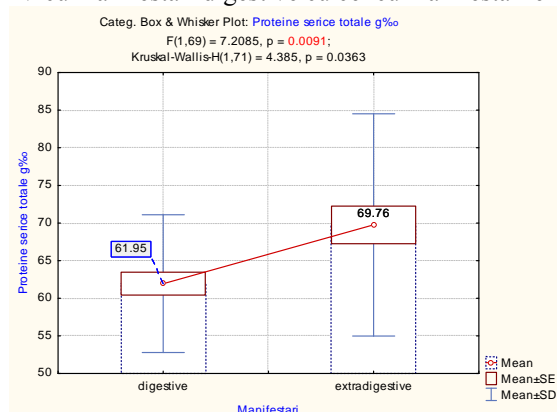
În hiperpotasemie, EKG-ul a evidențiat unde T ample, unda P aplatizată, lărgirea complexului QRS, intervalul S-T subdenivelat (6 pacienți);

În hipopotasemie, electrocardiografie s-au constatat unde T aplatizate, intervalul Q-T alungit și subdenivelat, extrasistole ventriculare (9 bolnavi).

Explorarea echilibrului acido-bazic a evidențiat acidoza metabolică datorată pierderilor de baze prin scaunele diareice în 28 de cazuri (73,68%).

Ureea sanguină a fost crescută (peste 0,40g%) doar în 3 cazuri (7,89%) datorită insuficienței renale funcționale și catabolismului proteic crescut.

Hipoproteinemia (sub 60 g%) a fost înregistrată în 19 cazuri (50%) - tabelul nr.45 - cu hiposerinemie (sub 30 g%) în 14 cazuri (36,84%) comparativ cu datele din literatură (97) care o regăsesc în 70% din cazuri sub 60 g%. 8 cazuri (21,04%) au prezentat valori ale proteinelor sub 55 g% comparativ cu procentul din literatură de 30%. S-au analizat comparativ valorile proteinelor totale la bolnavii cu APLV cu manifestări digestive cu cei cu manifestări extradigestive.



**Fig.104.** Valorile medii ale nivelului proteinelor serice totale vs. tipul manifestărilor



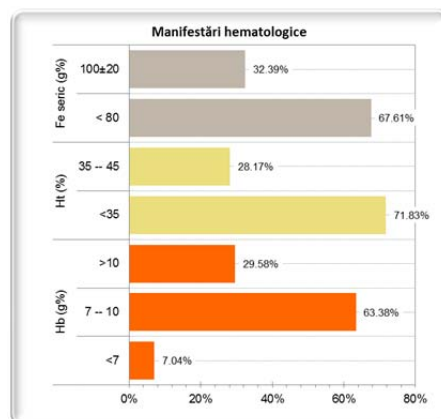
### Metabolismului lipidic

Explorarea metabolismului lipidic a evidențiat valori scăzute ale lipidelor și colesterolului în 17 cazuri (23.94%)

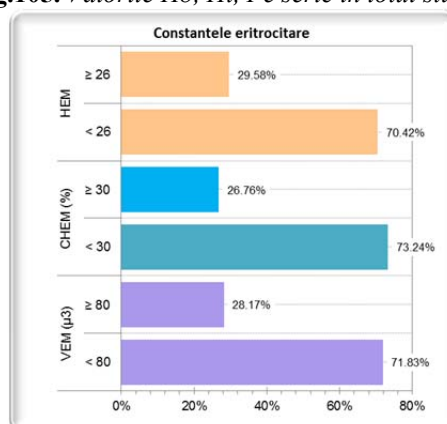
**Glicemia** a avut valori scăzute în 13 cazuri (18.3%).

### Manifestări hematologice

Serie eritocitară: am diagnosticat anemia în funcție de valoarea hemoglobinei (Hb), hematocritului (Ht), sideremiei, valorile VEM, CHEM și HEM.



**Fig.105.** Valorile Hb, Ht, Fe seric în lotul studiat



**Fig.106.** Valorile constantelor eritocitare în lotul studiat

Este de remarcant procentul mare de anemii – 63.38% dintre cazuri. 5 dintre aceste cazuri (7.07%) au prezentat forme severe de anemie hipocromă hiposideremică.

Corelația dintre valorile hemoglobinei și ale fierului seric, respectiv, dintre hemoglobină și proteine la lotul studiat.

Se observă că sexul feminin a prezentat valori ușor mai scăzute atât ale hemoglobinei, cât și ale fierului seric, fără ca din punct de vedere statistic diferența să fie semnificativă.

Pacienții proveniți din mediul rural au avut valori mai mici ale parametrilor urmăriți, diferența nefiind semnificativă din punct de vedere statistic pentru fierul seric.

În 11 cazuri (15.49%) am întâlnit valori scăzute ale hemoglobinei, valori crescute ale reticulocitelor, precum și prezența hemoragiilor oculte.

Determinarea feritinei serice în cazurile cu anemie a arătat valori scăzute ale acesteia.

Seria granulocitară s-a manifestat prin modificări în sensul leucocitozei (peste 12000/mm<sup>3</sup>) în 13 cazuri (34,21%), în sensul leucopeniei (sub 5000/mm<sup>3</sup>) în 2 cazuri (5,26%) și valori normale în 23 de cazuri (60,52%).

Valorile globulelor albe la bolnavii cu manifestări digestive sunt mai mari comparativ cu cele ale bolnavilor cu manifestări extradigestive.

Prezența febrei (peste 38,5°C) a impus recoltarea hemoculturii în 24 cazuri (33.8%). În toate aceste cazuri, hemocultura a fost negativă.

Hipereozinofilia (peste 500/mm<sup>3</sup>) a fost întâlnită frecvent: 26 cazuri (36.6%), dar 7 dintre acestea au prezentat în același timp și parazitoze intestinale (oxiuroză, ascaridiază, lambliază), boli în care eozinofilele pot fi crescute.

**Seria megacariocitară** s-a manifestat prin trombopenie (sub 150000/mm<sup>3</sup>) în 4 cazuri (10,53%), prin trombocitoză (peste 500000/mm<sup>3</sup>) în 2 cazuri (5,26%), în celelalte 32 cazuri (84,21%) valorile fiind normale.

**Explorarea metabolismului fosfo-calcic** a evidențiat modificări certe în 5 cazuri (13,15%) - tabelul nr.57, modificări care coroborate cu radiografia de pumn (metafize lărgite, aspect de "cupă rahitică", etc.) și datele clinice au stabilit diagnosticul de "rahitism de origine intestinală".

Menționăm că toate cazurile au primit corect profilaxia rahitismului.

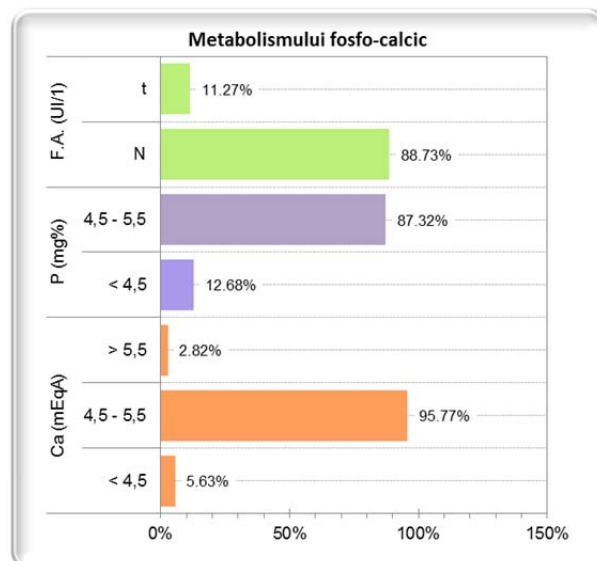
Proba transpirației efectuată în cazurile cu repetate afecțiuni digestive și/sau respiratorii (15 cazuri = 39,48%) a fost negativă (sodiul și clorul cu valori sub 40 mEq/l), excluzând diagnosticul de mucoviscidoză.

Aspiratul laringo-traheal recoltat în special la copiii malnutriți, plurispitalizați și care au primit antibioterapie prelungită (în general, cu rezistență scăzută) a fost pozitiv pentru *Pneumocystis carinii* în 2 cazuri (5,26%).

Prezența cianozei periorale fără altă justificare ne-a determinat să suspiciăm diagnosticul de methemoglobinemie dobândită. Determinarea methemoglobinei a confirmat acest diagnostic în 16 cazuri (22.53%)

Alte explorări paraclinice au evidențiat:

Tranzitul baritat eso-gastro-duodenal efectuat în 11 cazuri a arătat prezența refluxului gastro-esofagian în 11 cazuri (15.49%). În 3 cazuri (4.22%) a evidențiat prezența plicaturii marii curburii gastrice.



**Fig.116.** Valorile calciului (Ca), fosforului (P) și fosfatazei alcaline (FA) în lotul studiat

Ținând cont de datele din literatură care susțin că RGE poate fi secundar alergiei alimentare și că asocierea RGE cu APLV este frecventă la sugari, am încercat să efectuăm pH-metria esofagiană. Aceasta a putut fi efectuată la 4 bolnavi, în toate aceste cazuri folosindu-se testul prelungit (timp de 24 ore). Astfel, pH-metria a confirmat RGE la 4 din cei 6 bolnavi diagnosticați cu ajutorul tranzitului baritat. La acești bolnavi s-a observat și o descreștere graduală a pH-ului între un prânz și următorul.

Fibroscopia digestivă superioară efectuată a evidențiat în 4 cazuri (5.63%): congestia mucoasei esofagiene, fără ulceratii și congestia difuză a mucoasei gastrice - 1 caz și hemoragie gastrică "în pânză" - 1 caz.

Radiologie, aspectele au variat de la infiltrație interstițială (3 cazuri la transparență pulmonară crescută și desen bronșic îngroșat (10 cazuri) la opacități macronodulare (1 caz).

Examenul ORL a confirmat diagnosticul de otită recurentă suspiciat în 4 cazuri (5.63%). În celelalte cazuri a evidențiat: congestie faringiană (10 cazuri), depozite alb-cenușii murdare pe fața dorsală a limbii, mucoasa jugală și vălul palatin (5 cazuri), în restul cazurilor (21 cazuri) fiind normal.

### ASPECTE HISTOLOGICE

Biopsia de mucoasă intestinală care permite introducerea unor tehnici de urmărire directă a proceselor fizico-chimice de absorbție intestinală, a fost efectuată în toate cele 29 de cazuri cu manifestări digestive de APLV.

Histologia mucoasei intestinale a furnizat date importante pentru explorarea funcțională, mucoasa intestinului subțire fiind un țesut cu înaltă diferențiere care dă răspunsuri morfologice la stimuli nocivi.

Biopsia intestinală a fost efectuată inițial după apariția manifestărilor clinice în urma consumului de lapte de vacă și apoi a fost repetată după 3 luni și după 12 luni de la excluderea acestuia din alimentație, precum și după proba de încărcare cu lapte de vacă. Biopsia ne-a permis studiul morfologic și examenul enzimologic (în unele cazuri). Examenul morfologic a evidențiat în toate cazurile atrofia vilozitară, hiperplazia criptelor și infiltrat inflamator în epiteliu și corion.

Infiltratul celular și edemul corionic ce reprezintă expresii histologice ale reacțiilor inflamatorii alergice ca răspuns la pătrunderea în epiteliu a unor antigene străine (în cazul nostru: macromolecule alimentare nedigerate) au fost prezente, în grade diferite, în toate cazurile. Citologia leziunilor infiltrative, respectiv preponderența eozinofilelor ne-a furnizat elemente orientative în stabilirea diagnosticului etiologic al agresiunii intraluminale. Hiperplazia glandulară semnifică efortul de regenerare a mucoasei lezate și a constituit un element important de prognostic.

Repetarea biopsiei intestinale la 3 luni și la 12 luni de la excluderea laptelui de vacă ne-a permis aprecierea evoluției APLV din punct de vedere histologic, urmărind apariția reparării leziunilor histologice intestinale. Efectuarea biopsiei intestinale după proba de încărcare cu lapte de vacă a evidențiat recăderea histologică. Pentru a evalua mai bine aspectul morfologic al mucoasei intestinale la examenul histologic am folosit scorul propus de IYNGKARAN [97,101].

Rezultatele scorului IYNGKARAN la pacienții din lotul studiat înaintea excluderii laptelui de vacă, după 3 luni și respectiv 12 luni de la excluderea sa din alimentație, precum și după proba de provocare cu lapte de vacă sunt prezentate în studiul următor.

**Tabelul 132. Rezultatele scorului IYNGKARAN în lotul de studiu**

SCORUL IYNGKARAN	înainte de excluderea LV	După 3 luni de la excluderea LV	După proba de provocare cu LV	După 12 luni de la excluderea LV
3	-	6	6	34
4-7	10	17	31	9
8 – 10	28	19	19	2
11 - 13	11	13	-	-
peste 13	7	-	-	-

Interpretarea scorului IYNGKARAN s-a efectuat în evoluție, după diagnosticul pozitiv și nu în cadrul probelor de provocare.

Analizând scorul IYNGKARAN în funcție de vârstă și statusul nutrițional al bolnavilor studiați, am observat valori mai mari ale acestuia (deci afectare mai severă a mucoasei intestinale) la vârste mai mici și la cei cu distrofie gradul II și III. Odată cu înaintarea în vârstă, distrucția mucoasei a fost mai limitată. De asemenea, am observat leziuni mai severe și la cei care au ingerat o perioadă mai lungă lapte de vacă (intervalul de timp dintre începerea alimentației cu lapte de vacă și debutul simptomatologiei a fost mai mare).

Excluderea laptelui de vacă din alimentația sugarilor a condus în majoritatea cazurilor la o evoluție histologică favorabilă, repetarea biopsiei intestinale după 12 luni evidențiind în 16 din cele 29 cazuri biopsiate un aspect normal al mucoasei, în 3 cazuri au persistat leziuni de gradul I, iar într-un caz leziuni de gradul II. Acest lucru s-a datorat faptului că unele cazuri (mai grave) au reclamat un timp mai îndelungat pentru refacere, dar în unele cazuri și datorită nerespectării de către familie a regimului alimentar de excludere. 3 cazuri au decedat datorită afecțiunilor asociate.

În cele 3 cazuri cu forme secundare de APLV aspectul histologic al mucoasei după 3 luni de excludere a laptelui de vacă a fost normal, iar reintroducerea acestuia după această perioadă a fost urmată de o evoluție favorabilă.

Încercând să corelăm modificările histopatologice intestinale observate la 3 luni de la excluderea laptelui de vacă cu valorile xilozemiei după același interval de excludere, nu am regăsit în toate cazurile o corelație perfectă: doar 12 cazuri au prezentat o ameliorare netă a aspectului mucoasei, în concordanță cu normalizarea xilozemiei, în restul cazurilor persistând leziuni de gradul II-III.

Studiile enzimactice efectuate pe materiale bioptice intestinale aduc informații valoroase pentru descifrarea proceselor de digestie și absorbție intestinală. Tehnicile de imuno-histochimie, de histochimie calitativă și de dozare cantitativă biochimică a enzimelor în mucoasa intestinală permit atât diagnosticul de boală pur enzimatică, determinată genetic, cât și diagnosticul precoce al unor leziuni dobândite surprinzând faza lor enzimatică și favorizând tratamentul precoce. (97)

Studiile enzimactice în fragmentele de mucoasă recoltate prin biopsie au arătat reducerea activității dizaharidazelor, în special a lactazei până la 30% față de valoarea normală, iar pentru alfa-glicuronidază tot până la 30% față de valoarea normală. Sub regim lactopriv titrul alfa-glicuronidazelor (zaharaza și maltaza) se normalizează rapid, în timp ce hipolactazia poate persista încă 3-18 luni după excluderea laptelui, rămânând încă scăzută chiar și când mucoasa prezintă o reparație completă. Aceste determinări enzimactice au putu fi efectuate doar într-un număr redus de cazuri: 5 (13,15%)

Datorită caracterului nespecific al leziunilor din APLV, interpretarea rezultatelor histologice a fost făcută în corelație cu contextul clinic și evolutiv al bolii.

Biopsia intestinală rămâne o metodă valoroasă de explorare a intestinului subțire, mai ales că endoscopia digestivă nu permite abordarea zonelor ileale și jejunale. De asemenea, ea și-a făcut "proba timpului" ca metodă eficientă, fiind utilizată de peste 40 de ani, chiar dacă nu are o specificitate foarte mare.

#### ASPECTE TERAPEUTICE. TRATAMENTUL DIETETIC

Baza tratamentului a constituit-o dieta de excludere a laptelui de vacă și a tuturor alimentelor care îl conțin.

Principalele obiective au fost reprezentate de:

- controlul acutizărilor diareei;
- oprirea acesteia ;
- corectarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și acido-bazice ;
- instituirea unei diete cu principii ușor digerabile și asimilabile;
- după normalizarea tranzitului intestinal, tratamentul dietetic s-a completat cu tratamentul recuperator al distrofiei prin care am urmărit reechilibrarea metabolică și reluarea procesului de creștere.

În cazurile în care tulburările digestive au dominat prin intensitate și durată starea de malnutriție asociată cu deshidratare și leziuni intestinale severe (37 cazuri = 52.11%) am recomandat, într-o primă etapă, reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică prin perfuzie endovenoasă (conform schemei Thieffry), urmată de nutriție parenterală totală sau parțială. În celelalte 17 cazuri (23.94%), rehidratarea s-a făcut pe cale orală, cu soluție GESOL 150-200 ml/kgc/zi. Menționăm că toate cazurile cu teren biologic deosebit de deficitar (7 distrofici gradul II și 17 distrofici gradul III) au necesitat nutriție parenterală totală (NPT) sau parțială (NPP).

Acești bolnavi prezentau pe lângă imposibilitatea alimentării lor orale și o serie de boli grave ce au contribuit la scăderea toleranței digestive:

- 4 cazuri: stare septicemică ;
- 1 caz: infecție urinară cu *Proteus* ;
- 1 caz: stafilococie pleuro-pulmonară.

Compoziția lichidului de perfuzie folosit în nutriția parenterală totală (periferică și centrală) este prezentată în studiul următor.

În 5 cazuri (13,15%) a fost necesară NPT centrală, cu introducerea unui cateter prin incizie cutanată în condiții chirurgicale standard, într-o venă centrală. S-a preferat abordarea venei cave superioare, ținând cont de complicațiile septică și de riscul trombozelor în teritoriul renal, mai frecvente în cazul perfuzării în sistemul cav inferior.

Cantitățile de lichide, aminoacizi, glucoză și lipide au fost administrate conform tabelului 62.

S-a ținut cont și de faptul că proteinele conțin azot care se pierde odată cu acestea. Prin măsurarea cantităților de azot administrate ca proteină și a cantităților pierdute pe diferite căi se stabilește balanța azotului:

Balanța N = Ningerat - Nelminat Mai mult pierderile de azot conduc la o pierdere substanțială în greutate conform ecuației:

$$1 \text{ g N} = 6,25 \text{ g proteine} = 30 \text{ g masă musculară.}$$

În cursul nutriției parenterale, toți bolnavii au fost monitorizați atent pentru prevenirea sau detectarea precoce a complicațiilor metabolice sau infecțioase. Pentru monitorizare s-a folosit o schemă recomandată de M. Maiorescu, C. Iacob și A. Ciurea - după Heird.

Rezultatele nutriției parenterale au fost satisfăcătoare, în ciuda calității materialului biologic și a posibilităților tehnice încă destul de reduse.

În nici unul din cazurile studiate care au primit nutriție parenterală nu s-au semnalat complicații mecanice, infecțioase, metabolice sau psihiatrice.

Pentru dieta de tranziție s-au folosit vegetale antidiareice, bogate în pectine și celuloză, ca: supă de morcov (300‰ sau 500‰, după cum vârsta bolnavului este sub sau peste 2 luni și jumătate), mucilagiu de orez 3-5-8% (în funcție de vârstă). Cantitatea de aliment de tranziție administrată a fost de 150-180-200 ml/kgc/zi, repartizată în 5-7 mese.

Realimentarea bolnavilor s-a făcut cu carne de pui mixată sau cu formule pe bază de soia - Isomil, Nutricare cu soia, Milupa SOM.

Creșterea ponderală (%) = greutatea în momentul observației greutatea la internare

Studiul nostru evidențiază faptul că introducerea formulelor pe bază de soia, delactozate contribuie la reducerea numărului de scaune/zi, precum și a duratei diareei.

## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

### Manifestări digestive

La bolnavii eutrofici și distrofici de gradul I, cu forme ușoare de boală am recomandat doar preparate cu acțiune antiseptică intestinală (Fura- zolidon 6-8 mg/kgc/zi) sau citoprotectoare de mucoasă intestinală (Smecta 1 plic/zi);

La bolnavii cu forme medii și severe de boală (febrili, cu scaune numeroase, cu mucus), distrofici de gradul II și III am recomandat o terapie antiinfecțioasă "nețintită": Biseptol 6-10 mg Trimetoprim/kgc/zi; Gentamicină 5-7 mg/kgc/zi, Colistin 50.000-100.000 UI/kgc/zi; Cefalosporine 50 mg/kgc/zi;

În cele 6 cazuri în care coprocultura a fost pozitivă pentru Salmonella s-a administrat Ampicilină 100-150 mg/kgc/zi intramuscular, iar în cazul prezenței Shigellei - Colimicină 100.000 UI/kgc/zi oral (conform antibiogramelor); prezența Campilobacter jejuni în 5 cazuri a justificat tratamentul cu Eritromicină 50 mg/kgc/zi, timp de 7 zile ;

Tratamentul parazitozelor intestinale asociate care favorizează și întrețin diareea s-a făcut sistematic: pentru Giardia Lamblia s-a folosit asocierea Metronidazol 10-15 mg/kgc/ zi + Furazolidon 6-8 mg/kgc/zi + Stamicin 50.000 UI/kgc/zi, timp de 10 zile. De asemenea, s-a efectuat tratamentul ascaridiazeei cu Decaris 3 mg/kgc în doză unică și al oxiuzei (4 cazuri) cu Vermox.

În formele cu manifestări respiratorii (otice, pulmonare), în afara regimului dietetic de excludere am recomandat și antibioterapie impusă de datele clinice (febră, sensibilitate otică, stare generală modificată, ascultație pulmonară, etc.)

În cele 8 cazuri cu astm bronșic s-a folosit triada terapeutică constituită din stimulanti beta-2 adrenergici, teofilină și corticosteroizi.

În formele cu manifestări cutanate, pe lângă excluderea laptelui de vacă și a derivatelor sale din alimentație, s-a recomandat și tratamentul cu antihistaminice (Peritol, Ketotifen, Feniramin) și cu corticoizi (Prednison 2 mg/kgc/zi până la remisiunea completă a leziunilor, după care doza a fost scăzută lent, "în palier").

### **REINTRODUCEREA LAPTELUI DE VACĂ SUB CROMOGLICAT DISODIC**

La cei 37 de bolnavi (52.11%) care au prezentat câte una sau două tentative de reintroducere simplă a laptelui de vacă eșuate au fost incluși într-un studiu în care reintroducerea s-a făcut sub Cromoglicat disodic (NALCRON) - 20 cazuri sau sub Ketotifen - 17 cazuri.

Nalcron-ul exercită o acțiune locală directă la nivelul mucoaselor (bronșică, digestivă, conjunctivală). El previne eliberarea mediatorilor chimici ai anafilaxiei prin stabilizarea membranei mastocitului la nivelul de la care inhibă penetrarea intracelulară a ionului de  $Ca^{++}$ , acest ion fiind indispensabil.

Se observă că toți cei 12 bolnavi cu antecedente familiale alergice au necesitat reintroducere sub Cromoglicat disodic.

Eficacitatea tratamentului a fost apreciată după un scor cu 4 puncte: rezultate foarte bune, rezultate bune, rezultate mulțumitoare și eșec.

Pe parcursul tratamentului nu au apărut probleme de toleranță și nici efecte secundare.

În cadrul protocolului de reintroducere sub Cromoglicat, la un bolnav au survenit episoade de urticarie discretă când s-a uitat administrarea unei prize de Cromoglicat, iar la un alt bolnav, urticaria apărută la scăderea dozei de Cromoglicat nu a mai reapărut la revenirea la doza anterioară. Celelalte 8 cazuri incluse în studiu au avut evoluție favorabilă.

Întreruperea Cromoglicatului s-a făcut, în medie, după 6 luni de la reintroducerea laptelui de vacă, cu limite între 5 și 8 luni.

Am observat că ameliorarea simptomatologiei s-a realizat după cel puțin 2-3 luni de tratament.



În cazul celor 17 bolnavi la care reintroducerea s-a realizat sub protecție cu Ketotifen, aceștia au primit câte 1 mg de 2 ori/zi per os, timp de 14 zile. După aceste 14 zile au fost evaluați clinic și s-a repetat proba de provocare cu lapte de vacă.

Rezultatele au fost inferioare celor obținute cu Cromoglicat, în sensul că ameliorarea simptomatologiei a fost mai puțin evidentă, iar la întreruperea administrării Ketotifenului și efectuarea provocării cu lapte de vacă au reapărut simptomele prezentate anterior în 6 cazuri.

Astfel, putem concluziona că eficacitatea tratamentului cu Cromoglicat, inițial asociat cu excluderea alergenului, este incontestabilă.

În cele 3 forme secundare de APLV, reintroducerea laptelui de vacă (fără protecție cu Nalcron) a evidențiat redobândirea toleranței pentru acesta după un interval de excludere de 3 luni. Acest fapt a constituit un element de distincție între formele dobândite tranzitorii și formele primitive.

## TRATAMENTUL CARENȚELOR ASOCIATE (ANEMIE, RAHITISM)

### Tratamentul anemiei

Anemia hipocromă hiposideremică a fost întâlnită în 51 cazuri (71.83%) dintre cele 71 cazuri cu APLV, 6 dintre acestea (8.45%) având forme severe.

Aceste ultime 6 cazuri au necesitat efectuarea unei transfuzii cu sânge, iar celelalte 45 cazuri au primit fier sub diferite forme:

- 12 cazuri au fost tratate cu Ferronat 5 mg/kgc/zi (5 ml = 50 mg), doză fracționată în 3 prize, administrate între mese, timp de 3 luni. La 7-10 zile de la începerea terapiei cu fier s-au determinat reticulocitele (în vederea surprinderii crizei eritrocitare) și hemoglobina, aceasta din urmă fiind repetată lunar până la sfârșitul tratamentului. Aceste 12 cazuri tratate cu fier per os au prezentat APLV - cu manifestări extradigestive (respiratorii, cutanate).

Celelalte 33 cazuri cu APLV cu manifestări digestive au primit fier pe cale intramusculară. (fier polimaltozat), doza fiind calculată cu formula:

$$mg \text{ de fier injectat} = Hb \text{ normală} - Hb \text{ actuală} \times 80 \times Greutatea(kg) \times 3,4$$

Această doză a fost fracționată în injecții efectuate la 2 zile interval.

La cei 12 pacienți care au primit transfuzie cu sânge, după atingerea unei valori convenabile a hemoglobinei (peste 8 g%) s-a continuat tratamentul cu fier per os sau injectabil.

Evoluția sub tratament a fost favorabilă, valorile hemoglobinei, hematocritului, fierului seric și ale constantelor eritrocitare normalizându-se.

Excepție au făcut 8 cazuri, la care familia nu a respectat durata tratamentului, întrerupându-l înainte de expirarea celor 3 luni. În aceste cazuri hemoglobina s-a menținut la valori sub cele corespunzătoare vârstei.

Menționăm că tratamentul cu fier nu a modificat semnificativ tranzitul intestinal la bolnavii cu anemie și tulburări digestive comparativ cu lotul cu anemie fără tulburări digestive.

Este prezentată evoluția hemoglobinei și a fierului seric la bolnavii cu manifestări digestive comparativ cu cei cu manifestări extradigestive.

#### **Tratamentul rahitismului**

Explorarea metabolismului fosfo-calcic coroborată cu radiografia de pumn a confirmat diagnosticul de rahitism în 9 dintre cele 71 cazuri cu APLV studiate

Aceste 9 cazuri (12.68%) au necesitat tratament care a avut ca prim obiectiv

administrarea vitaminei D care să aibă efect terapeutic și anume:

- <sup>1</sup> corectarea hipocalcemiei;
- <sup>1</sup> evitarea deformărilor osoase ;
- <sup>1</sup> asigurarea unei creșteri normale.

Schema tratamentului folosită în cele 9 cazuri a fost următoarea: vitamina D3 câte 100.000 UI intramuscular, 3 administrări la 2-3 zile interval (în total 300.000 UI); după 15 zile încă o doză de 200.000 UI vitamina D3 intramuscular, iar după alte 30 zile am trecut la o schemă de administrare profilactică a vitaminei D3.

În cursul tratamentului am recomandat și administrare de calciu (calciu lactic/gluconic) 40 mg/kgc/zi, timp de 3 zile. De altfel, datorită absenței produselor lactate din alimentație, toți sugarii mari și copiii cu vârsta peste 1 an au primit o suplimentare medicamentoasă cu calciu (1 g/m2Sc/zi Ca<sup>++</sup>).

Pentru aprecierea evoluției bolii sub tratament toți cei 9 bolnavi au efectuat controale clinico-biologice și radiologice la 1 lună de la sfârșitul tratamentului vitaminic și, ulterior, la intervale de 3-6 luni.

La 4 săptămâni de la terminarea tratamentului cu vitamina D, toți cei 9 bolnavi au prezentat valori normale ale calciului, fosforului și fosfatazei alcaline. Treptat s-a observat și o vindecare radiologică, structura normală a oaselor restaurându-se complet.

#### **ASPECTE EVOLUTIVE**

Au fost analizate manifestările clinice în evoluție și ameliorarea nutrițională. Au fost supravegheați următorii parametri clinici:

- culoarea tegumentelor
- starea de hidratare
- apetitul

- tranzitul intestinal
- vărsăturile
- creșterea ponderală
- fenomene extradigestive

Evoluția imediată sub regim de excludere a fost favorabilă în toate cazurile, tranzitul intestinal normalizându-se, fenomenele respiratorii cât și leziunile cutanate dispărând.

Intervalul de timp după care simptomele au dispărut a fost cuprins între 4 și 14 zile, în medie în 7 zile.

În cele 38 cazuri cu intoleranță la dizaharide, răspunsul favorabil a apărut după un timp mai îndelungat datorită leziunilor mai severe ale mucoasei intestinale.

Dar, nerespectarea ulterioară de către familie a indicațiilor terapeutice, prin reintroducerea precoce a laptelui de vacă a condus la reapariția manifestărilor în 26 cazuri (36.62%).

Din punct de vedere histologic, evoluția a fost de asemenea, favorabilă, repetarea biopsiei intestinale după 12 luni evidențiind un aspect normal al mucoasei în 27 dintre cele 45 cazuri de APLV cu manifestări digestive, în timp ce în 4 cazuri au persistat leziuni de gradul I, iar într-un caz leziuni de gradul II.

Toți bolnavii au fost dispensarizați, cu excepția a 14 bolnavi care după aproximativ 1 an și 6 luni nu au mai răspuns la solicitările noastre, iar 2 dintre cazurile studiate au decedat:

Un bolnav distrofic gradul III, plurimal format (defect septal ventricular + boală Down), decedat la vârsta de 6 luni; un bolnav distrofic gradul III cu stare septicemică și anemie severă ( $Hb = 5,85 \text{ g\%}$ ) decedat la vârsta de 8 luni.

Prima tentativă de reintroducere a laptelui de vacă a fost efectuată în formele primare de APLV la vârste cuprinse între 11 luni și 18 luni, în medie la 15 luni. La 39 dintre bolnavi (54.93%) această primă tentativă a eșuat. Ea a fost urmată de o a doua tentativă de reintroducere la 19 bolnavi, care de asemenea a eșuat, ceilalți 10 bolnavi fiind incluși direct în lotul la care reintroducerea laptelui de vacă s-a efectuat sub protecție cu Cromoglicat disodic sau Ketotifen.

În formele secundare, reintroducerea laptelui de vacă s-a făcut după 3 luni de la excluderea sa, fiind bine tolerat.

Evoluția bolnavilor sub protecție cu Cromoglicat sau Ketotifen este prezentată.

Se observă că majoritatea cazurilor (31,57%) au tolerat laptele de vacă la vârste cuprinse între 2 ani și 2 ani și 6 luni.

Menționăm că la cei 4 bolnavi diagnosticați cu APLV în 1997 nu s-a încercat reintroducerea laptelui de vacă datorită vârstei prea mici.

Evoluția sub tratament a carențelor asociate (anemie, rahitism) a fost favorabilă.

### ROLUL TERENULUI ATOPIC ÎN APARIȚIA APLV

După cum se știe, noțiunea de atopie implică necesitatea unui "teren" ereditar. Manifestarea bolii atopice la sugarii predispuși genetic apare ca dependentă de factorii de mediu cum ar fi fumatul, încălzitul cu gaze, gradul de expunere la alergeni. Răspunsul imunologic eventual la potențialele alergene pare a fi modulată de anticorpi secretori, de alți factori imuni din laptele uman și de producția de IgA.

În APLV există, cu siguranță, un "teren" care oferă atât o înțelegere patogenică mai bună, cât și facilitează uneori diagnosticul. În același timp, stabilirea diagnosticului poate fi dificilă datorită faptului că multe din simptomele cauzate de laptele de vacă se aseamănă cu cele cauzate de infecții.

De aceea, ni s-a părut important să luăm în considerare valoarea atribuită antecedentelor alergice familiale și chiar personale.

Astfel, antecedentele personale prenatale și intranatale au evidențiat că atât sarcina, cât și nașterea au fost normale, iar perioada perinatală a decurs fără complicații la toți sugarii cu APLV studiați (38 cazuri).

Părinții acestor bolnavi au fost chestionați asupra prezenței astmului bronșic, rinitei alergice, dermatitei atopice sau conjunctivitei, cât și asupra istoricului familial de boală atopică.

Nici unul dintre cei 12 bolnavi nu a avut aceeași suferință ca și părinții lui, confirmând studiile conform cărora "ceea ce se transmite descendenților nu este boala alergică, ci o anumită predispoziție către alergie" [58].

Menționăm că la 11 din cei 12 bolnavi cu antecedente familiale alergice, unul sau chiar ambii părinți erau fumători.

La grupa B (cu risc) am calculat un scor după parametrii clinic, după istoricul familial și după valoarea Ig E totale, același scor fiind calculat și pentru părinții lor.

Toți cei 12 bolnavi din grupa B au prezentat creșteri marcate ale Ig E. În același timp la acești bolnavi s-au observat valori scăzute ale Ig A.

Considerăm astfel că determinarea Ig E totale împreună cu antecedentele familiale alergice pot avea valoare predictivă, cu cât valoarea Ig E este mai mare, cu atât riscul de a face manifestare alergică fiind mai crescut.

Noțiunea de atopie implică existența unui "teren" ereditar.

Valorile crescute ale Ig E serice împreună cu antecedentele familiale de alergie au valoare predictivă.

Predispoziția nu presupune obligatoriu ca descendenții să facă neapărat aceeași boală.

"Disgammaglobulinemia" (valori crescute ale Ig E - valori scăzute ale Ig A) poate contribui la declanșarea sau întreținerea unor manifestări alergice la copii.

Se impune necesitatea efectuării unui chestionar, a dozării Ig E, a stabilirii scorului și interpretarea lui la un lot cu semnificație statistică.

## CONCLUZII GENERALE

În perioada analizată din cei 26.938 copii internați în clinicile luate în studiu 4.485 au prezentat afecțiuni gastroenterologice dintre care 817 (18.22%) au fost alergii la proteina laptelui de vacă. Raportat la numărul total de internări incidența alergiei la proteina laptelui de vacă a fost de 3.03%. Prevalența sugărilor cu vârste mai mici de 12 luni ce prezintă alergii la proteina laptelui de vacă este de 8.69% din numărul total de copii diagnosticați cu APLV. Aceste rezultate sunt confirmate și datele din literatură care menționează faptul că simptomele alergiei alimentare se manifestă cu atât mai frecvent cu cât vârsta este mai mică [4].

S-a efectuat un studiu prospectiv derulat pe o perioadă de 5 ani (2006-2010) pe un lot de sugari selectat timp de un an (2006) din două spitale din regiunea Moldovei, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" Galați, Compartimentul de gastroenterologie și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași ce prezentau alergii la proteina laptelui de vacă. Alergia la proteina laptelui de vacă a fost confirmată prin testul de probă și contraprobă ce reprezintă gold standardul în stabilirea acestui diagnostic.

- Situația comparativă a incidenței cazurilor de copii cu vârstă pediatrică ce prezintă alergii la proteinele laptelui de vacă în cele două clinici din regiunea Moldovei este ușor diferită, incidența în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Ioan" din Galați, Compartimentul de gastroenterologie prezentând o valoare mai mică (2.89%) comparativ cu incidența înregistrată în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" din Iași (3.18%).
- Analiza rezultatelor demonstrează faptul că dacă în prima parte a intervalului studiat incidența alergiei la proteinele laptelui de vacă era mai mare în lotul B, începând din anul 2006 incidența crește semnificativ în lotul A atingând valori superioare celor din lotul B. Aceste rezultate demonstrează tendința de scădere a incidenței APLV în lotul B deși în perioada analizată aceasta este mai mare (3.18%-lot B) comparativ cu lotul A (2.89% - lot B).
- Din pacienții de vârstă pediatrică ce prezintă APLV în medie 9.12% au vârsta mai mică de un an (0-12luni). Studiul anual al incidenței evidențiază o scădere a frecvenței cazurilor pentru această categorie de vârstă.
- Se remarcă faptul că în APLV cele mai frecvente sunt manifestările digestive ce apar singure sau asociate (74.65%), fiind urmate de manifestările respiratorii (30.99%), iar cel mai puțin frecvente sunt cele cutanate.

- Din analiza cazurilor luate în studiu se observă o afectare predominantă a grupei de vârstă 0-3 luni (52,11%), urmată de grupa 3-6 luni (30.99%).
- Există o asociere semnificativă între grupa de vârstă și manifestările clinice ale APLV, aspect demonstrat și de rezultatele testului de corelație neparametrică și a testului Chi-pătrat (Yates) ( $\chi^2=12.9$ ,  $p=0.035$ ,  $r=0.41$ , 95%CI). Astfel, în cadrul grupei de vârstă 0-3 luni sunt cel mai frecvent întâlnite manifestările digestive, iar cele respiratorii sunt regăsite la pacienții cu vârstă mai mare de 7 luni. Manifestări cutanate au fost regăsite doar la copii cu vârstă 4-6 luni. Manifestările mixte s-au identificat doar la copii cu vârste mai mici de 6 luni.
- În perioada analizată din numărul total de copii internați 4485 cazuri, doar 17.75% au primit alimentație naturală, aspect ce demonstrează riscul crescut pentru APLV în cazul absenței alimentației naturale.
- Se remarcă faptul că majoritatea bolnavilor (84.51%) prezentau diferite grade de distrofie și numai 15.49% erau eutrofici. Acest lucru demonstrează riscul malnutriției prin modificări complexe de ordin histologic, enzymatic, metabolic și imunologic.
- Vârsta medie debut a pacienților cu APLV a fost de  $2.51 \pm 1.16$ DS luni, cu valori minime de 0.7 luni și maxime de 4 luni, 75% dintre copii având vârste mai mici de 3 luni (mediana=3 luni), iar debutul a fost în primele 24h la 18.31% dintre copii.
- Cele mai comune simptome au fost diareea (78.8%), vărsăturile (59.15%) și durerile abdominale colicative (52.11%).
- Valorile medii cele mai crescute ale timpului de reacție în APLV a fost înregistrat în cazul vărsăturilor ( $t_{\text{mediu}}=6.86$  zile), wheezing ( $t_{\text{mediu}}=5.63$  zile). Pentru restul manifestărilor valorile medii ale timpului de reacție au fost mai mici de două zile.
- Manifestările digestive au fost în 52 de cazuri (73.24%) primare, apărând imediat după introducerea laptelui de vacă în alimentație fără a exista o perioadă ce timp în care să fie bine tolerat.
- Manifestările extradigestive au fost mai rare: 25 cazuri (35.21%). În 8 cazuri (11.27%) ele au însoțit manifestările digestive. Ele au fost reprezentate de manifestări respiratorii (21 cazuri = 29.58%), cutanate (8 cazuri = 11.27%) și hematologice - anemie (52 cazuri = 73.24%).
- Reflux gastroesofagian (RGE) și alergia la lapte de vacă (CMA) apar frecvent la sugari cu vârste sub 1 an. În ultimii ani, relația dintre aceste 2 entități a fost investigată concluzionându-se că la jumătate din cazurile de RGE la copiii de sub 1 an, există o asociere cu CMA.
- Cele două stări patologice (APLV și BRGE) au o bogată simptomatologie clinică comună ce face dificilă departajarea pe elemente clinice.

- Investigarea gastroenterologică și alergologică concomitentă a bolnavilor suspicionați de BRGE sau APLV evidențiază asocierea celor două boli în procent de 42%.
- Tratamentul asociat al BRGE și APLV (inhibitori de pompă protonică, dietă cu excluderea corectă a derivatelor de lapte, prânzuri mici și repetate, poziționare antireflux) a fost urmat de normalizarea clinică în toate cazurile; recidiva BRGE ridică suspiciunea unui fond malformativ.
- Analiza corelațională multivariată privind analiza logistică regresivă în care s-a studiat efectul mai multor factori cu privire la dezvoltarea toleranței la laptele de vacă, a luat în considerare modificările IgE ca răspuns la proteina laptelui de vacă, fiind efectuate două analize: una folosind datele disponibile la diagnostic și alta folosind date disponibile după 12 luni de la diagnosticare. Factorii care au fost incluși în studiu au fost antecedente familiale de atopie, fumatul parental, numărul de frați (0-1 sau 2) cu simptome alergice, prezența de animale cu blană.
- În concluzie cei mai mulți copiii își redobândesc toleranța în timpul copilăriei, iar cei cu IgE cu valori normale, chiar la vârste mici. Majoritatea copiilor cu APLV au prezentat reacții mediate IgE la LV, iar aceștia prezintă un risc crescut pentru bolile alergice, sensibilizarea la alergenii alimentari și inhalatori, precum și APLV persistentă. Valoarea prognostică a IgE în sensibilizarea la LV depinde de vârstă; determinarea la 12 luni de la diagnostic fiind un factor predictiv pentru persistența APLV.
- APLV mediată IgE persistă adesea la copiii de vârstă școlară și este factor de risc și pentru alte atopii; APLV non-IgE, din contră, este o afecțiune tranzitorie a sugarului și copilului mic. Există o corelație moderată între nivelul IgE total și vârsta pacienților ( $r=0.523$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI).
- Analiza corelațională privind prezenta APLV și prezența IgE specific (+) a demonstrat faptul că există o corelație semnificativă ( $\chi^2=56.28$ ,  $r=0.84$ ,  $p<<0.05$ , 95%CI).
- Evaluarea raportului de șansă (OR=55.47) și a riscului relativ (RR=11.21) evidențiază faptul că APLV are o șansă semnificativă să fie prezentă în condițiile rezultatului IgE specific (+).
- Utilizând rezultatul probei și contraprobei ca metodă *gold standard*, s-au calculat sensibilitatea (83.87%), specificitatea (91.43%), valorile predictiv pozitive (81.57%) și predictiv negative (92.75%) dar și acuratețea (89.11%) privind utilizarea IgE specific ca metodă de evaluare a riscului pentru prezența APLV.
- Examenul coprologic efectuat la întreg lotul de 71 bolnavi, a urmărit evidențierea procesului de digestie și absorbție intestinală a principiilor alimentare la nivelul tubului digestiv. pH-ul scaunelor a fost acid în toate

cazurile cu manifestări digestive de APLV, comparativ cu valoarea normală a pH-ului la sugarul alimentat cu lapte de vacă de 6,2-7,4. Corpii reducători au fost prezenți în materiile fecale în cele 54 de cazuri, iar metoda Adler a evidențiat sângele fecal în 24 cazuri (33.80%). Aceste microhemoragii au contribuit la reducerea absorbției fierului, având drept consecință instalarea anemiei feriprive.

- Coproculturile efectuate au fost negative, cu excepția a 6 cazuri (8.45%) în care s-a evidențiat prezența Salmonellei (grup B - 4 cazuri, grup D - 2 caz), într-un caz fiind prezentă și Shigella flexneri. Campilobacter jejuni a fost prezent în 5 cazuri (7.04%), iar Criptosporidium-ul doar într-un caz (2.82%).
- Candida albicans, considerată de unii autori [47] ca un factor favorizant independent de faptul că ea însăși este sensibilizantă, a fost prezentă la 25.3% dintre bolnavii cu APLV. Giardia Lamblia a fost regăsită la 35.2% dintre cazuri. Numărul mediu de scaune/zi a fost de 5-6, cu extremele 4 și respectiv 18 scaune/zi.
- Baza tratamentului a constituit-o dieta de excludere a laptelui de vacă și a tuturor alimentelor care îl conțin.
- Considerăm astfel că determinarea Ig E totale împreună cu antecedentele familiale alergice pot avea valoare predictivă, cu cât valoarea Ig E este mai mare, cu atât riscul de a face manifestare alergică fiind mai crescut.

Dispensarizarea bolnavilor include evidența specială din partea medicului de familie și asigurarea gratuită, prin eforturile comunității, o perioadă suficient de lungă a unui preparat hipoalergenic. Este foarte important:

- alăptarea exclusivă la sân până la vârsta de 6 luni cu excluderea din alimentația mamei a laptelui de vacă.
- introducerea formulelor hipoalergenice la copiii diagnosticați, recomandându-se formulele complet hidrolizate.
- evitarea laptelui de oaie, capra deoarece există o similitudine ridicată între laptele de vacă și cel de oaie sau capră (aspecte similare cu cele recomandate de Societatea Europeană de Gastroenterologie și Nutriție Pediatrică)



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1 Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-esophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child*. 1996;75:51–56.
- 2 Carroccio A, Cavataio F, Montalto D, et al. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1598–1603.
- 3 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339:1100–1104
- 4 Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:380–388
- 5 Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;134:614–622
- 6 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infants formulas. *Pediatrics*. 2000;106:346–349
- 7 McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cow's milk. *Arch Dis Child*. 1995;73:211–215
- 8 Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81:80–84
- 9 Host 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. *Allergy* 1990;45:587-596.
- 10 Schrandt JJP, van den Bogart JPH, Forget PP, Schrandt-Stumpel CTR, Kuijten RH, Kester ADM. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993;152:640-644.
- 11 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461.
12. Anton Dana Teodora, – Alergia la proteinele laptelui de vaca, Ed. "Gr. T.Popa" UMF Iasi, ISBN 973-7906-79-9, anul publicarii 2005.
13. Strobel S. Mechanisms of mucosal immunology and gastrointestinal damage, *Pediatr Allergy Immunol Suppl* 1993; 4/3:25–32.
14. Tuma P., Hubbard L. Transcytosis: Crossing Cellular Barrier, *Physiol Rev* July.2003 (3): 871-932.
15. Hauer A.C., Breese E.J., Walker-Smith J.A. The frequency of cells secreting interferon-gamma and interleukin-4,-5, and -10 in the blood and duodenal mucosa of children with cow's milk hypersensitivity, *Pediatr Res*. 1997; 42: 629-638.

16. Cîrdei E, Anton Dana- Alergia la proteinele laptelui de vacă în Iordache N. Constantin. Tratat de Pediatrie. Ed. "Gr. T.Popa" UMF Iasi, ISBN 978-606-544-046-3 ,anul publicarii 2011.
17. Bahna SL. Cows' milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):56-60
18. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Immunol* 2002;89 (Suppl 1):33-7
19. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-1336.
20. Dana Țârloiu, D.Moraru, E.Cârdei – Manifestări respiratorii de tip astmatiform în alergia la proteinele laptelui de vacă, Al IV-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională, Sibiu, 23-26 septembrie 1998.
21. Dana Teodora Țârloiu, D. Moraru, E. Cîrdei – Considerations on clinical course and evolution of children with cow's milk allergy. The XVth Balkan Medical Days, Iași, 28-30.04.1999.
22. Dana Anton, E. Cîrdei, Doina Mihăilă, D. Moraru – Recuperarea funcțională digestivă și nutrițional în intoleranța la proteinele laptelui de vacă, Congresul Național al Societății.
23. Moraru Dan, Cîrdei Eugen, Bozomitu Laura – *Aspecte actuale privind alergia alimentară la copil*. Revista Română de Pediatrie, 2001; vol.I, nr.4: 439-456.
24. Mackei I., Rosen F. Allergy and allergic diseases, *N Engl J Med*, 2001, 344, (2): 109-113.
25. Stoenescu M. Manifestări clinice ale alergiei alimentare la copil. *Infomedica*, 1995; 17:168-172.
26. Sicherer H.S. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood, *Pediatr*, 2003, June; 111 (6): 1609-1616.