

Nepoželjne imunološke (preosjetljivost) i neimunološke (nepodnošljivost) reakcije pri prehrani kravljim mlijekom*

Zvonimir Jurčić i Vlado Oberiter

Izlaganje sa znanstvenog skupa - Conference paper
Pregledni članak - Review

UDK: 637.051

Sažetak

Iznijeli smo dostupne znanstvene podatke o nepodnošljivosti i preosjetljivosti na kravlje mlijeko i dali korisne savjete za prevenciju i liječenje. Nepoželjna reakcija (nepodnošljivost) na određeni ugljikohidrat može se javiti bilo zbog urođenog ili stečenog manjka specifičnog enzima. Nepodnošljivost ovisi o unesenoj količini, a simptomi se gube nakon uklanjanja mlijeka iz prehrane.

Alergija na protein kravljeg mlijeka uzrokuje brojne simptome u gastrointestinalnom i respiratornom sustavu, te kožne promjene. Čak i tragovi proteina u osjetljive osobe mogu pokrenuti razvoj simptoma. Boljom definicijom i primjenom strogih dijagnostičkih kriterija omogućit će se bolje razumijevanje, prevencija i liječenje tog kliničkog sindroma.

Ključne riječi: mlijeko, preosjetljivost, intolerancija

Uvod

Nepoželjne reakcije na mlijeko ili hranu općenito podrazumijevaju svaku nepovoljnu i često neočekivanu reakciju, bez obzira na njen uzrok (Kerner, 1995.). U literaturi se za takve reakcije susreću različiti nazivi, ne uvijek jasno definirani i često dvosmisleni. U osnovi nepoželjne reakcije na mlijeko mogu činiti dvije skupine. Alergija na mlijeko ili preosjetljivost (hypersensitivity) etiološki podrazumijeva imunološku reakciju koju pokreće protein kravljeg mlijeka, bez obzira da li posreduju antitijela (atopija) ili se imunološka reakcija odvija po nekom drugom tipu (Dockhorn, 1989). Nepodnošljivost mlijeka (intolerance) obično je rezultat urođenog ili stečenog manjka određenog enzima, zbog čega se određeni hranjivi sastojak ne može uspješno metabolizirati (Bock, Sampson, 1995.).

Općenito uzevši, nepodnošljivost je vezana uz ugljikohidrate u mlijeku, a alergija uz količinu proteina ili njegove komponente.

*Rad je iznesen na simpoziju "Medicinsko prehrambena svojstva mlijeka", održanom 22.11.1995., u Zagrebu.

Ovdje neće biti riječi o urođenim greškama u intermedijatnom metabolizmu masti, ugljikohidrata i bjelančevina, posljedica kojih mogu biti znakovi nepodnošljivosti. Izlaganje će se ograničiti na pretežito gastrointestinalne manifestacije preosjetljivosti na protein kravljeg mlijeka (PKM) i na nepodnošljivost laktoze, ograničavajući se na dječju dob.

I. Alergija na protein kravljeg mlijeka

Već su Galen i Hipokrat opisali kliničku reakciju na PKM, a početkom ovoga stoljeća Finkelstein je opisao prvi slučaj anafilaktičkog šoka nakon unosa mlijeka (Goldstein, Heiner, 1970.). U odsutnosti strogih kriterija pedijatri su dugo izražavali sumnju s obzirom na dijagnozu alergije na PKM, ali danas mnogi prihvaćaju njeno postojanje. Njena učestalost i značenje u pojedinim dijelovima svijeta nisu sasvim jasni.

1. Pojavljivanje

U literaturi se mogu naći različiti podaci o pojavljivanju. Kreću se između 0,3 i 7,5% (Wood, 1986.) Razlog je tome odsutnost strogih dijagnostičkih kriterija u pojedinim istraživanjima, i najčešće, zamjena tog kliničkog poremećaja s nepodnošljivošću laktoze. Ali, ni danas ne možemo dati znanstveno utemeljenu procjenu o stvarnoj učestalosti. Ona svakako ne prelazi 1-2% u prve tri godine života, dok između 0,1 i 1% djece za života pokazuje znakove alergije na PKM (Kerner, 1995.).

2. Patogeneza

U razmatranju patogeneze treba početi od činjenice da je PKM za dijete strana bjelančevina na koju se može stvoriti tolerancija i ona tako može postati prehrambeno iskoristiva (ali to ne mora uvijek biti). Točan slijed zbivanja u nastanku alergije nije jasan u svim slučajevima, a posljedice mogu biti lokalizirane u samom gastrointestinalnom sustavu, ali mogu zahvatiti i druge organe, najčešće kožu i pluća. Ne tako rijetko razvije se i sistemska reakcija sve do anafilaktičkog šoka. To će ovisiti o tome je li antigen ostao ograničen u samome crijevu, ili je prodro u krvotok.

Od 20 i više proteina koji se nalaze u kravljem mlijeku barem pet njih je imunogeno. Kao takvi, oni mogu pokrenuti imunološku reakciju sa stvaranjem antitijela. Beta-laktalbumin, koji se inače ne nalazi u majčinu mlijeku, pokazuje najjaču imunogenost, a zatim slijede kazein alfa i beta, alfa-laktalbumin i kravljji serumski albumin (Silverberg, Pahlwa, 1988.)

U rijetkim slučajevima, senzibilizacija može nastati već u fetalno doba, prelaskom antigena in utero (Hamburger, 1990.). Nerazgrađeni ili samo djelomice razgrađeni proteini mogu se pojaviti u majčinu mlijeku, a zatim preko crijeva djeteta probiti nezrelu obrambenu barijeru i ući u sistemske krvotok

(Axelsson et al., 1986.). Najčešće se ipak senzibilizacija s PKM zbiva rano postnatalno, već u rodilištu, bilo dohranom adaptiranim mliječnim pripravcima ili isključivo rekonstituiranom mlijekom.

Zbog razvojne nezrelosti imunološkog sustava u prvim mjesecima života, samo dojenje pruža optimalnu zaštitu od prodora antigena. Ako to nije slučaj, lako se prekida obrambena sluznička barijera (Israel, Walker, 1988) (tablica 1). Crijevo postaje propusnije i za veće proteinske molekule, što uz nisku razinu sekretornih IgA stvara uvjete za razvoj alergije. Tom su riziku osobito izložena djeca iz atopijskih obitelji (genetička predispozicija), djeca s imunodeficijencijom (nizak IgA) i djeca već otprije pothranjena (Bock, Sampson, 1995.). Podrazumijeva se da svi ti rizici gube na važnosti ako je dijete na prsima.

Tablica 1. Sastavnice sluzničke obrane od antigena, toksina i patogena

Table 1 Components of mucous membrane defense from antigens, toxins and pathogens

Mehanički	<ul style="list-style-type: none"> želučana kiselina sluz proteolitički enzimi peristaltika površina sluznice
Imunološki	<ul style="list-style-type: none"> limfno tkivo pridruženo crijevu (GALT) sektetorni IgA imunost posredovana stanicama

Poseban je razvoj alergija na PKM tijekom akutnog gastroenteritisa koji se razvija zbog histološke ozljede crijeva bilo virusom (rotavirus) ili bakterijama (*E. coli*) (Walker-Smith, 1988.). Slijed zbivanja koja uzrokuju senzibilizaciju i razvoj enteropatije prikazan je na slici 1. Po nekim autorima, rizik za razvoj alergije na PKM može se predvidjeti mjerenjem razine IgE u krvi pupčanika, ali se to nije moglo potvrditi u drugim istraživanjima. Jednako se tako smatra rizičnim smanjen broj CD8 populacije i limfocita s obzirom na to da supresorski limfociti inhibiraju sintezu reaginskih antitijela. Bez kontrole supresora povećava se sinteza IgE i tako stvaraju uvjeti za razvoj reaginske preosjetljivosti (Walker-Smith, 1988.).

Mnogi se imunolozi i gastroenterolozi slažu da su imunološka zbivanja temelj različitih kliničkih slika koje se viđaju kod djece preosjetljive na PKM. Prema Gellu i Coombsu, imunološka se reakcija može odvijati po četiri obrasca (Silverberg, Pahwa, 1988.):

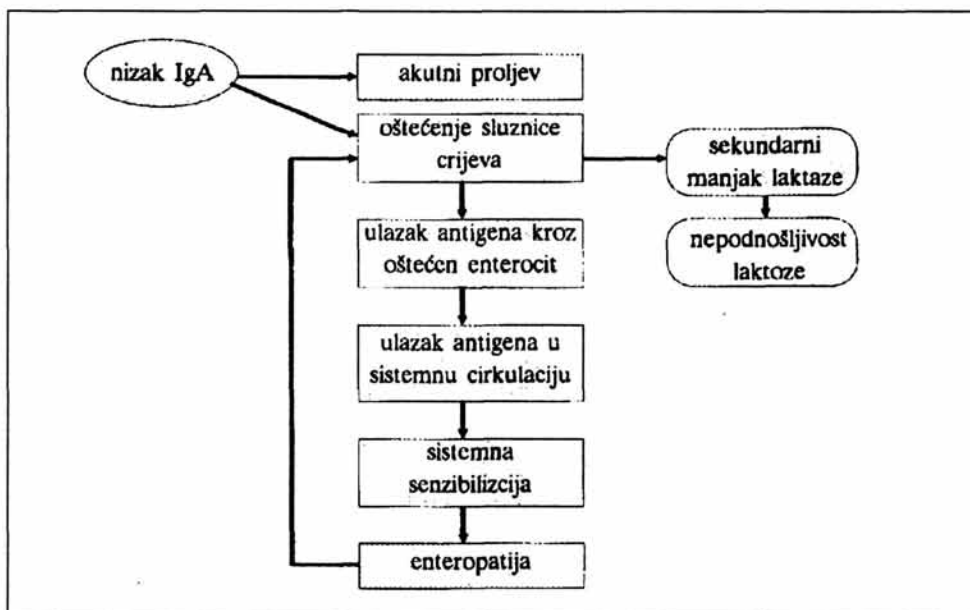
tip I.: imunološka reakcija (neposredna preosjetljivost) ili atopijska reakcija posredovanje je s IgE. Simptomi obuhvaćaju anafilaksiju, angioedem, urtikariju, astmu, ekcem i rinitis;

tip II.: poznat kao reakcija citotoksičnosti, posredovana antitijelima mimo IgE;
 tip III.: reakcija posredovana imunokompleksima Arthusova tipa (precipitirajuća antitijela na PKM, Heinerov sindrom),

tip IV.: reakcija kasne preosjetljivosti. Imunološka reakcija odvija se lokalno na razini sluznice crijeva, a posljedica toga je morfološko oštećenje i kasnije razvoj malapsorpcije.

Slika 1. Hipoteza o nastanku enteropatije potaknute proteinom kravljeg mlijeka tijekom akutnog proljeva.

Figure 1 Hypothesis on enteropathy induced by cow's milk protein during acute diarrhoea



Modificirano prema: Walker-Smith, Disease of the small intestine in childhood, 1988.

Zbivanja pojedinog bolesnika se ne mogu uvijek objasniti samo jednim tipom reakcije, pa je stoga dijagnostička vrijednost pojedinog testa znatno ograničena. Međutim, nalaz specifičnih IgE protutijela za pojedine antigene PKM (RAST) odgovara alergiji tipa neposredne preosjetljivosti, dok se u kliničkim oblicima s kasnijim nastupom simptoma ne nalaze povišeni IgE.

3. Klinička slika

Klinička je slika vrlo šarolika, a prvi simptomi javljaju se obično između 2. i 6. tjedna života, ali svakako u prvih šest mjeseci (Kerner, 1995.; Walker-Smith et al., 1984.). U mnogim slučajevima prvi se simptomi pojavljuju tjedan dana nakon

uvođenja mlijeka u hranu. Kada se alergija razvije, ponovni unos mlijeka uzrokuje pojavu simptoma nakon različitog trajanja. Reakcije u skladu s time mogu biti promptne (rane) i javljaju se unutar jednoga sata, ili odgođene (kasne) koje se javljaju nakon više sati, čak i dana od izlaganja (Walker-Smith et al.; 1984., Espgan, 1992.).

Simptomi bolesnika s alergijom na PKM mogu se općenito svrstati u dvije skupine. Jedni su simptomi u vezi s gastrointestinalnim sustavom, što se viđa u više od polovice bolesnika, a drugi se javljaju u drugim organima (dermatitis, spastički bronhitis ili urtikarija) (Walker-Smith et al., 1984.; Espgan, 1992.; Schrandler et al., 1993.). Međutim, velik dio bolesnika s primarno crijevnom simptomatologijom tijekom evolucije bolesti razvije ekstraintestinalne simptome, ali i obrnuto: kožne i plućne promjene često su praćene enteropatijom (tablica 2).

Tablica 2. Kliničke manifestacije alergijskog odgovora na protein kravljeg mlijeka
Table 2 Clinical manifestations of allergic response on cows' milk protein

-
1. Gastrointestinalni sustav
akutna enteropatija
kronična enteropatija
kolitis
Wilson-Lahey sindrom
Heinerov sindrom
infantilne kolike
 2. Koža
ekcem (atopijski dermatitis)
urtikarija
angioedem
 3. Respiratorni sustav
rinitis, edem sluznice nosa
opstruktivni bronhitis (astma)
kronički kašalj
 4. Ostalo
smetnje sna (nemir)
sindrom nagle i neočekivane smrti
anafilaktički šok
-

Modificirano prema: Kerner JA, Gastroenterol Clin N Amer, 1995;24:1-14

Vodeći simptom u akutnom obliku bolesti je povraćanje, uz bljedoću, dehidraciju i razvoj sličan šoku. Ako se javi anafilaktički šok, slika je vrlo dramatična, često i letalna. Zanimljivo je napomenuti da se sindrom nagle i neočekivane smrti dojenčeta pokušava objasniti razvojem akutne anafilaktičke reakcije na PKM.

U manje dramatičnoj kliničkoj slici obično se nakon povraćanja razvija proljev, često s edemom usana, ali i urtikarijom. Klinički sindrom tada se ne može razlikovati od akutnog proljeva druge etiologije, tim više što se preosjetljivost na PKM može pojaviti tijekom akutnog proljeva, praćena i sekundarnom malapsorpcijom laktoze (Lyngkaran et al., 1987.)

Sluznica je u takvim slučajevima morfološki obično normalna, specifična IgE su često povišena, jednako kao i rezultati kožnih prick-testova.

U dojenčadi s podmuklim razvojem kroničnog oblika bolesti glavni je klinički znak kroničan proljev i zastoj u rastu i razvoju, nerijetko s hipoproteinemijom i edemima (Walker-Smith, 1988). Kronični proljev izraz je morfoloških promjena sluznice tankog crijeva, nastalih kao rezultat imunološke reakcije. Histološke promjene mogu nalikovati promjenama u glutenskoj enteropatiji, s time da ozljeda samo mjestimice zahvaća sluznicu (patchy lesion), atrofija resica je slabije izražena, a kripe nisu uvijek hiperplastične (Fontaine, Navarro, 1975.)

Osim opisane akutne i kronične enteropatije, imuni proces može zahvatiti i sluznicu debelog crijeva (Jenkins et al., 1984.). Kolitis se može javiti u sklopu enteropatije, ali kao izolirana bolest. Javlja se u prvih nekoliko mjeseci života, a glavni je klinički znak pojava svježe krvi uz često normalno oblikovanu stolicu. Ta dojenčad ne izgleda bolesno, a njihov napredak zadovoljava. Histološka lezija ograničena je na kolon, a kolonoskopski je vidljiv mjestimičan edem i eritem sluznice, ali i male aftozne ulceracije s krvarenjem.

Jedna od posljedica imunološke reakcije na PKM može biti i kroničan, a i simptomski gubitak krvi iz gastrointestinalnog sustava (Wilson et al., 1984.). Taj sindrom, koji su opisali Wilson i Lahey, obično se javlja nakon unosa većih količina punomasnog kravljeg mlijeka, što osobito može biti opasno u prvih šest mjeseci života. Gubitak krvi može dnevno iznositi između 1,5 i 10 ml. Prevencija tog stanja je jednostavna: davanje adaptiranog mliječnog pripravka sa željezom tijekom dojenačke dobi, a unos punomasnog kravljeg mlijeka odgoditi za kasnije (Kerner, 1955.).

Daljnji klinički sindrom, koji rijetko vidamo, jedan je oblik enteropatije, udružen s rekurentnim pneumonijama, anemijom, zaostatkom u rastu i hemosiderozom (Heinerov sindrom) (Heiner, 1984.) Obično se javlja u drugom polugodištu života, a patogeneza nije ni danas sasvim jasna.

Česta pojava u prvim mjesecima života, s kojom se pedijatar susreće svakodnevno, su infantile kolike. Klinički se očituju paroksizmima plača, nadutošću trbuha, pojačanom peristaltikom crijeva i flatulencijom te privlačenjem nogu k truhu (Sampson, 1989.) U malom broju istraživanja mogla se utvrditi neposredna veza između kolika i unosa PKM, pa se smatra da ta povezanost postoji samo u 10-15% slučajeva (Kerner, 1995.; Bock, Sampson, 1995.).

Stanovit uspjeh može se postići davanjem hipoalergenih pripravaka tijekom nekoliko mjeseci.

Ekstraintestinalne manifestacije opažaju se u visokom postotku dojenčadi s primarno gastrointestinalnom alergijom (Hill et al., 1986; Jakobsson, Lindberg, 1988.). I obrnuto, dominantna klinička manifestacija bolesti nekog drugog organa nerijetko je praćena i simptomima gastrointestinalnog sustava.

Kožne promjene najčešći su pridruženi simptomi (Bock, Sampson, 1995.; Walker-Smith, 1988.). U bolesnika s neposrednom imunološkom reakcijom često se viđa edem usnica, ali i urtikarija i angioedem, te analni i cirkumolarni dermatitis. Ekcem se viđa u kroničnom obliku enteropatije. Liječenje osnovnog poremećaja tzv. eliminacijskom dijetom povoljno utječe i na kožne promjene, ali ne mogu ostati kao izolirani simptom nakon izlječenja od enteropatije.

Respiratorni simptomi viđaju se u malom postotku oboljelih od primarno gastrointestinalnog poremećaja. Pojaviti se mogu kao izolirani simptom, ali češće uz rinitis i dermatitis.

4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Glavni uvjet za postavljanje dijagnoze je razmatranje mogućnosti da u djeteta postoji alergija na PKM. Sljedeći korak je pažljivo uzeta anamneza kako bi se objektivno utvrdila veza između unosa mlijeka i pojave simptoma. Ako takva mogućnost postoji, potrebno je najprije isključiti nepodnošljivost laktoze, što neće uvijek biti lako, jer u pojedinog bolesnika alergija na PKM i nepodnošljivost laktoze mogu koegzistirati (Espgan, 1992.; Lyngkaran et al., 1987.). Ako se biopsijom sluznice nađu morfološke promjene ili alternativno niska d-ksiloza (Morin et al., 1979.), te ako s isključenjem mlijeka iz prehrane nastupi kliničko poboljšanje, može se privremeno postaviti dijagnoza alergije na PKM (Walker-Smith, 1988.). U akutnim oblicima oporavak slijedi već tijekom 48 sati, a u kroničnom obliku bit će potrebno nekoliko tjedana. Ako isključenjem PKM ne nastupi poboljšanje, onda ili ne postoji senzibilizacija na PKM, ili se radi o nekom drugom antigenu (gluten, protein soje) s pridruženom enteropatijom. U dijagnostičkom postupku mogu biti korisni razni imunološki i kožni testovi, a za dokaz malapsorpcije testovi apsorpcije i biopsija sluznice jejunima (Bock, Sampson, 1995.; Espgan, 1992.).

Za konačnu potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti provokaciju (ponovo uvođenje mliječnog proteina ili specifičnog antigena), nakon što se tijekom više mjeseci provodila dijeta hipoalergenim pripravcima. Originalni Goldmanovi kriteriji (Goldman et al., 1963.), koji su zahtijevali tri pozitivna testa eliminacije/provokacije, danas su napušteni. Po preporukama ESPGAN-a, dovoljna je jedna provokacija, obično nakon 9-12 mjeseci dijete. Test provokacije treba provesti u bolničkim uvjetima, zbog uvijek prisutnog rizika od anafilaktičkog šoka (Espgan, 1992.).

5. Liječenje i prevencija

Nakon čvrsto utemeljene kliničke sumnje i relevantnih parakliničkih podataka, u provođenju dijete postoji nekoliko mogućnosti. Najdostupniji i najjeftiniji izbor je nastavak davanja hrane s mlijekom na osnovi proteina soje, ali uz rizik senzibilizacije koji se vidi u visokom postotku oboljelih (Kerner, 1995.; Mortimer, 1961.). Najbolji su izbor mliječni pripravci na osnovi hidrolizata kazeina (Pregestimil, Nutramigen) ili proteina sirutke (Alfare, Good Start). Pritom treba uvijek imati na umu da i ove tzv. hipoalergene formule nisu i neantigene, pa u rijetkim slučajevima i one mogu biti izvor dodatne senzibilizacije (Businco et al., 1989.). U takvim rijetkim slučajevima pedijatar mora imati mogućnost davanja tzv. elementarnih pripravaka, pri čemu se unos proteina osigurava davanjem aminokiselina.

Ako je liječenje bilo uspješno, simptomi se ublaže ili nestaju već tijekom druge polovice prve godine života, iako znatan broj djece i mnogo kasnije može pokazivati znakove intolerancije. Po jednoj nedavnoj studiji taj postotak iznosi i do 22% u šestoj godini života (Bishop et al., 1990.).

U prevenciji senzibilizacije na PKM, osobito u tzv. rizične djece, najvažniji je korak isključivo dojenje tijekom prvih šest mjeseci života, uz napomenu da majka izbjegava konzumiranje mlijeka i mliječnih proizvoda (Garza et al., 1987.). U tom slučaju majka treba uzimati kalcij iz drugih izvora. Ako se dohranjuje, najbolji je izbor već spomenuti pripravak hidrolizata proteina koji treba davati do kraja prve godine života (Comite de nutrition . . . 1988.).

Tako treba postupiti i ako majka zbog bilo kojeg razloga ne može dojiti. Dvovrsnu hranu u prvih šest mjeseci života treba izbjegavati, a unos mlijeka odgoditi do druge godine života (Kerner, 1995.).

II. Nepodnošljivost ugljikohidrata

Nepodnošljivost ugljikohidrata u mlijeku u dojenčadi i djece po svojoj prirodi nije ista kao u odraslih, a i pristup u liječnju je različit. Glavni ugljikohidrat u mlijeku je laktoza, a stvara ga samo mliječna žlijezda sisavaca (Garza et al., 1987.). Ona je jedan od tri osnovna hranjiva sastojka mlijeka, a osigurava i do 40% ukupnog kalorijskog unosa. Zbog toga svaka nepodnošljivost ima neposredne nutritivne posljedice, a i mnogi uzroci nepodnošljivosti specifični su za dječju dob (Vanderhoof, 1988.).

S obzirom da će o kliničkom značenju nepodnošljivosti u odraslih biti riječi na drugome mjestu, ovdje će se spomenuti samo specifičnosti vezane uz dječju dob, s naglaskom na nepodnošljivost laktoze kao glavnog šećera u mlijeku. Ostali razlozi nepodnošljivosti šećera prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. *Klasifikacija nepodnošljivosti ugljikohidrata*
Table 3 *Classification of carbohydrate intolerance*

A. PRIMARNI NEDOSTATAK

I. Urođene greške (disaharidi)

nedostatak laktaze (early onset)

fiziološki (funkcionalni manjak laktaze

genetički determiniran manjak laktaze (late onset)

manjak saharaze-izomaltaze

II. Urođene greške (monosaharidi)

manjak glukoze-galaktoze

B. SEKUNDARNI NEDOSTATAK

(promjena morfologije crijeva)

I. Manjak disaharidaze

II. Malapsorpcija monosaharida

A. Nepodnošljivost laktoze

U literaturi se rabi nekoliko međusobno povezanih pojmova koji se odnose na klinički sindrom nepodnošljivosti laktoze. *Lebenthal* (1978.) definira manjak laktaze (lactase deficiency) ili hipolaktaziju kao sniženu aktivnost laktoze u bioptičkom uzorku sluznice crijeva. Malapsorpcija laktoze definira se kao stanje u kojem dio laktoze ostaje nehidroliziran i pritom izbjegne apsorpciju u tankom crijevu. Nepodnošljivost laktoze definira se kao kliničko stanje koje se razvije kao posljedica neresorbirane laktoze. Objektivna procjena takvog stanja nije uvijek jednostavna i često zadaje mnoge teškoće.

1. Ontogenetički obrazac aktivnosti laktaze

Laktaza, ili bolje laktaza-florizin hidrolaza, jer osim hidrolize laktoze cijepa glikozil-ceramid i glikolipide masnih kapljica u mlijeku, usidrena je u četkastoj uvlači enterocita i izbočuje se u lumen crijeva (*Sterchi et al.*, 1990.). U "mladim" enterocitima u dnu kripti aktivnost je slaba, no penjući se prema vrhu resice dosiže najveću aktivnost u zrelim enterocitima. Sinteza počinje u 6.-8. tjednu fetalnog života, a zatim postupno raste i punu aktivnost dosiže u 35. tjednu fetalnog života (*Lacroix et al.*, 1984.).

U mnogih sisavaca aktivnost laktaze najveća je u perinatalnom razdoblju, ostaje visoka tijekom dojenačke dobi, a maksimalna sposobnost hidrolize laktoze iznosi oko 60 g/dan, što odgovara količini jedne litre majčina mlijeka (*Aurichio*, 1965.). Njeno ponašanje u godinama koje slijede ovisi o etničkoj pripadnosti (*Simons*, 1973.). S iznimkom bijele rase i nekih populacija u Africi, nakon 3.-5. godine života aktivnost laktaze gotovo sasvim slabi, pa su stoga odrasle osobe "prirodno deficijentne" s obzirom na aktivnost laktaze (*Garza et al.*, 1987.).

2. Etiopatogeneza i klinička slika

Bez obzira na to koji je uzrok smanjene aktivnosti laktaze, nehidrolizirane i neresorbirane molekule laktoze nakupljaju se u crijevnom lumenu i povećavaju osmotski tlak (Kerner, 1995.). Navlačenjem vode i elektrolita u lumen tankog crijeva povećava se volumen crijevnog sadržaja. U kolonu laktoza fermentira do kratkolančanih masnih kiselina (octena, maslačna, propionska) i mliječne kiseline, uz oslobađanje CO₂ i vodika (Schmitz, 1991.). Jakost proljeva razmjerna je količini neresorbirane laktoze.

Klinička slika nepodnošljivosti laktoze, ali i drugih disaharida i monosaharida, slična je u dojenčadi, djece i odraslih, ali su njene posljedice mnogo teže u najmlađoj dobi. Osim proljevastih, tekućih, kiselkastih i pjenušavih stolica može se javiti i povraćanje distenzija abdomena, grčevita abdominalna bol s borborigmima i flatulencijom. Ako se dokaže prisutnost reduktivnih tvari u stolici (Clinitest) i povećano izlučivanje H₂ u izdahnutom zraku, danas se lako dokazuje veza s fermentacijom nerazgrađene laktoze (Kerner, 1995.; Schmitz, 1991.).

3. Primarni nedostatak disaharidaza

a) Kongentalni manjak laktaze

Poremećaj je prvi opisao Durand (1958), a godinu dana kasnije Holzel et al. (1959). Budući da je dijagnoza utemeljena na testovima apsorpcije, njeno se postojanje danas dovodi u sumnju (Lebenthal, 1978.). Po svemu izgleda da su opisani bolesnici, a i mnogi od njih kasnije, bili vjerojatno djeca s glukozagalaktoza malapsorpcijom, odnosno s razvojnim manjkom laktaze. Međutim, dijagnoza u bolesnika koji su nedavno opisani u Finskoj ne ostavlja nikakve sumnje s obzirom na primijenjene najstrože dijagnostičke kriterije (Savilahti et al., 1983.).

Dijagnoza se inače postavlja lako, na osnovi jakog proljeva, već u prvim satima i danima života, odmah nakon podoja ili unosa mliječnog pripravka. Zamjena mlijekom bez laktoze brzo uzrokuje znatno poboljšanje. Formalno se dijagnoza potvrđuje biopsijom sluznice jejunima i nalazom morfološki uredne sluznice, uz potpun manjak laktaze (Schmitz, 1991.).

b) Fiziološki (funkcionalni) manjak laktaze

Prematurno rođena novorođenčad, između 32. i 35. tjedna gestacije, ali i djeca rođena na vrijeme, pokazuju znakove funkcionalne malapsorpcije laktoze (Schmitz, 1991.). U nedonoščadi, sudeći po testovima, čak 60% unesene laktoze dospijeva u kolon i fermentira ako je unos veći od 4,5 g/kg (MacLean, Fink, 1980.). Slična "fiziološka" malapsorpcija laktoze viđa se i u djece rođene na vrijeme, tijekom prva dva mjeseca života (Lifschitz et al., 1983.). Ti su podaci na prvi pogled proturječni, poznavajući prije spomenuti maksimalni

kapacitet hidrolize laktoze. Pojava se može objasniti čestim obrocima u mlade dojenčadi, brzinom pražnjenja želuca i motorikom crijeva, ali u svakom slučaju pokazuje djelotvornost kolona u iskorišćavanju neresorbirane laktoze. Štoviše, fermentacija neresorbirane laktoze prednost je za novorođenče, jer se u crijevu stvaraju uvjeti koji onemogućuju kolonizaciju patogena pri niskom pH (G a r z a et al., 1987.).

c) Genetički određen manjak laktaze u odraslih

Kako je spomenuto, samo određene etničke skupine zadržavaju za života sposobnost hidrolize i apsorpcije laktoze, dok u većine postoji genetički programirano smanjivanje aktivnosti laktaze nakon dojenačkog razdoblja (S c h m i t z, 1991.; G i l a t et al., 1972.). Sposobnost da se aktivnost laktaze održi doživotno nasljeđuje se vrlo penetrantnim autosomalno dominantnim genom, smještenim na drugom kromosomu, i smatra se evolutivnom prednošću (K r u s e et al., 1988.). Tako npr. između 80 i 95% bijelaca u Sjevernoj Americi tolerira uobičajen unos laktoze, dok tu sposobnost ima samo 25-30% osoba crne rase (V a n d e r h o o f, 1988.).

d) Urođeni manjak saharaze - izomaltaze

Saharaza - izomaltaza je enzim koji hidrolizira saharozu alfa-granične dekstrine koji nastaju razgradnjom amilopektina. Njen manjak jedan je od najčešćih prirođenih deficita disaharidaza (A m e n t, et al., 1973.). Oboljeli imaju normalan morfološki nalaz sluznice crijeva, normalnu apsorpciju laktoze i manjkavu apsorpciju saharoze. Simptomi se javljaju samo u one dojenčadi koja se hrani adaptiranim mliječnim pripravcima što sadrže saharozu. Ako se saharoza zamijeni nekim drugim šećerom u mlijeku, simptomi brzo nestaju.

4. Urođene greške u transportu monosaharida

Posljedica nedostatka specifičnog proteinskog nosača za aktivan prijenos glukoze i galaktoze u četkastoj navlaci enterocita je malapsorpcija spomenutih monosaharida. Oboljeli s kongenitalnom glukoza-galaktoza malapsorpcijom imaju od poroda proljevaste stolice, sklone su teškim dehidracijama i razvoju pothranjenosti. Sluznica crijeva histološki je normalna, a liječenje se sastoji u davanju mliječnih pripravaka u kojima je laktoza zamijenjena fruktozom (M e e u w i s e, M e l i n 1969.)

B. Sekundarna malapsorpcija ugljikohidrata

1. Sekundarni manjak disaharidaza

Sekundarni manjak disaharidaza s popratnom malapsorpcijom često se vidi u djece mlađe od dvije godine, a pojavljuje se uz oštećenje četkaste prevlake

enterocita (S c h m i t z , 1991.). Laktaza je ekstremno osjetljiva na ozljedu sluznice, ona je prvi enzim od svih disaharidaza koji strada, a posljednji oporavlja. Brojna su istraživanja utvrdila vezu između smanjivanja aktivnosti laktaze i stupnja oštećenja crijevnih resica (B e r g et al.). Proljev ima kao podlogu iste patogenetičke mehanizme kao i kod urođenih deficita enzima, ali je mnogo blaži, a klinička slika nije teška.

Sekundarna malapsorpcija laktoze najčešće se sreće tijekom i nakon epizode akutnog proljeva, poglavito virusna podrijetla (Lifshitz et al., 1971.). Iako je ozljeda i manjak laktaze prolazne naravi. Neka dojenčad zbog toga imaju usporen oporavak. Primjena mlijeka bez laktoze tijekom nekoliko tjedana može biti korisna u takvim okolnostima.

O povezanosti sekundarnog manjka laktaze i razvoja entropatije potaknute senzibilizacije s PKM bilo je već riječi (W a l k e r - S m i t h , 1988.; I n g k a r a n et al., 1987.). Ako se iz prehrane ukloni PKM i zamijeni nekim hidrolizatom, oporavlja se i aktivnost laktaze, jer se zaustavljanjem imunološke reakcije oporavlja sluznica i raste aktivnost laktaze (S c h m i t z , 1991.). Ipak, mnogi su pedijatri skloni iz hrane izostaviti laktozu, što je danas jednostavno, jer je u pripravcima hidrolizata proteina laktoza zamijenjena kratkim polimerima glukoze i maltodekstrinima (Comite de nutrition. . . , 1988.).

U starijeg dojenčeta ili mlađeg djeteta sekundarni se manjak laktaze najčešće sreće u okviru glutenske enteropatije i lamblijaze, ali i u stanjima malnutricije bilo kojeg uzroka te imunodeficijencije (V a n d e r h o o f , 1988.).

2. Malapsorpcija monosaharida

Iako su opisani bolesnici sa stečenom malapsorpcijom monosaharida (Lifshitz et al., 1971., Jalili et al., 1982.), naziv može zbunjivati jer se ne radi o izoliranom poremećaju, već samo o simptomu u okviru teškog poremećaja u apsorpciji, poznatom kao tvrdokoma dijareja (H a m b u r g e r , 1990.; S c h m i t z , 1991.). Zbog difuzne lezije sluznice crijeva postoji intolerancija na sve šećere, uključujući i glukozu, a obično je tome pridružena i malapsorpcija masti i bjelančevina. Takva su djeca blijeda i atrofična, s distendiranim abdomenom, a svaki pokušaj oralnog unosa završava neuspjehom. Izbor u liječenju može biti hipoosmolarna formula s hidrolizatima proteina, polimerima glukoze i trigliceridima srednjih lanaca (G ö r t l e r et al., 1995.).

Summary

ADVERSE IMMUNOLOGIC (HYPERSENSITIVITY) AND NONIMMUNOLOGIC (INTOLERANCE) REACTION TO A COW MILK

We have presented available scientific information about mechanism of milk intolerance and hypersensitivity, with some useful information for prevention and treatment. Adverse reaction (intolerance) to an individual carbohydrate can occur because of an underlying congenital or acquired enzyme deficiency. Intolerance is dose dependent phenomenon, and removal from the diet led to elimination of symptoms.

Cow milk protein allergy is characterized by a wide range of symptoms and signs affecting the gastrointestinal tract, respiratory system and the skin. Even traces of the offending protein may precipitate characteristic symptoms. A better definition and application of stricter diagnostic criteria can contribute to a better understanding and preventive treatment of this entity.

Key words: milk, hypersensitivity, milk intolerance

Literatura

- AMENT ME, PERERA DR, ESTER L (1973): Surcace - Isomaltase deficiency: A frequently misdiagnosed disease. *J. Pediatr*, 83:3-18.
- AURICCHIO S, RUBINO A, MURSET G (1965): Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus and newborn. *J. Pediatr*, 35:944-54.
- AXELSSON I, JAKOBSSON I, LINDBERG T et al. (1986.): Bovine betalactoglobulin in the human milk: A longitudinal study during the whole lactation period. *Acta paediatrica*, 75:702-7.
- BERG NO, DAHLQUIST A, LINDBERG T, NORDEN A: Correlation between morphologic alternations and enzymes activities in the mucosa of the small intestine. *Scand J Gastroenterol*, 8:703-12.
- BISHOP JM, HILL DJ, HOSKING CS (1990): Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome. *J. Pediatr*, 116:862-7.
- BOCK SA, SAMPSON HA (1995): Food allergy in infancy. *Pediatr Clin North Amer*, 41:1047-63.
- BUSINCO L, CANTANI A, LONGHI A et al. (1989): Anaphylactic reaction to a cow's milk whey protein hydrolysate (Alfare, Nestle) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy*, 62:333-6.
- COMITÉ DE NUTRITION-SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE: Préparation diététiques hydrolysées pour l'allaitement du nourrisson et prévention de l'allergie (1988): *Arch Fr pediatr*, 45:435-7.
- DOCKHORN RJ (1989): Atopic and nonatopic intolerance to foods. U: Hamburger RN, ed.: *Food intolerance in infancy*. New York, Raven OPress, 223-36.
- DURAND P (1958): Lactosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi. *Minerva Pediatr*, 10:706-12.

- ESPGAN (1992): Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 14:108-12.
- FONTAINE JL, NAVARRO J. (1975): Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis child*, 50:537-62.
- GARZA C, SCHANLER RJ, BUTTE NF, MOTIL KJ (1987): Special properties of human milk *Clin Perinatol*, 14:11:31.
- GILAT T, RUSSO S, GELMAN-MALACHI E, ALDOR TAM (1972): Lactase in man: a non adaptable enzyme in man. *Gastroenterology*, 62:1125-7.
- GOLDSTEIN GB, HEINER DC (1970): Clinical and immunologic perspective in food allergy. *J. Allergy Clin Immunol*, 46:270-291.
- GOLDMAN AS, ANDERSON DW JR, SELLERS WA et al. (1963): Milk allergy: I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics*, 32:455-9.
- GÖRTLER I, URBANKE R, FORSTER J (1995): Characterisation of antigens and allergens in Hypo-allergenic infant formulae. *Eur J Pediatr*, 154:289-94.
- HAMBURGER RN (1990): Food intolerance. U: Issues in infant nutrition. Glendale, Carnation nutritionalproduct, 3-11.
- HEINER DC (1984): Respiratory disease and food allergy. *Ann Allergy*, 53:657-664.
- HILL DJ, DIRER MA, SKELTON MJ et al. (1986): Manifestation of cow milk allergy in infancy: Clinical and immunologic finding *J. Pediatr*, 109:270-5.
- HOLZEL A, SCHWARZ V. SUTCLIFFE KW (1959): Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet*, 1:1126-8.
- ISRAEL EJ, WALKER WA (1988): Host defense development in gut und related disorders. *Pediatr Clin North Amer*, 35:1-15.
- IYNGKARAN N, ROBINSON NJ, SUMITHRAN E, LAM SK, PUTCHEUSHEARY SD, YADAV M (1987): Cow's milk protein-sensitive enteropathy. An important factor in prolonging diarrhoea in acute infective enteritis in early infancy. *Arch Dis Child*, 53:150-6.
- JALILI F, SMITH O, NICHOLS VN et al. (1982): Comparison of acquired monosaharide intolerance and acute diarrheal syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1:81-89.
- JAKOBSSON I, LINDBERG T (1988): A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Pediatr Scand*, 77:663-70.
- JENKINS HR, PINCOTT JR, SOOTHILL JF et al. (1984): Major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child*, 59:326-31.
- KERNER J (1995): Formula allergy and intolerance. *Gastroenterol Clin N Amer*, 24:1-15.
- KRUSE TA, BOLUND L, GREZESCHIK KL et al. (1988): The human lactase-phlorizin hydrolase gene is located on chromosome 2. *FEBS Lett*, 240:123-6.
- LACROIX B, KEDINGER M, SIMON-ASSMAN, P, HAFFEN K (1984): Early organogenesis of human small intestine: scanning electron microscopy and brush border enzymology. *Gut*, 25:925-30.
- LEBENTHAL E (1978): Lactose intolerance. U: Lenenthal E, Hatch TF, Romano LR eds, New York, San Francisco, London, Grune and Straton, 367-388.
- LIFSCHITZ F, COELLO-RAMIREZ P, GUTIERREZ-TOPETE G et al. (1971): Carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *J Pediatr*, 79:760-4.
- LIFSCHITZ CH, O'BRIAN SMITH E, GARZA C (1983): Delayed complete functional lactase sufficiency in breast feed infants. *J pediatr Gastroenterol Nutr*, 2:478-82.

- MAC LEAN WC JR, FINK BB (1980): Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance. *J Pediatr*, 97:383-88.
- MEEUWSE GW, MELIN K (1969): Glucose-galactose malabsorption: A clinical study of 6 cases. *Acta Pediatr Scand*, 18:3-18.
- MORIN CL, BUTS JP, WEBER A et al. (1979): One hour blood xylose test in diagnosis of cow's milk protein intolerance. *Lancet*, 1:1102-04
- MORTIMER EZ (1961): Anaphylaxis following ingestion of soybean. *J Pediatr*, 58:90-3.
- SAMPSON HA (1989): Infantile colic and food allergy: fact or fiction. *J. Pediatr*, 115:583-4.
- SAVILAHTI E, LAUNALIA K, KUITUNEN P (1983): Congenital lactase deficiency. A clinical study of 16 patients. *Arch Dis Child*, 58:246-252.
- SCHRANDER JJP, BOGART JPH, FORGET PP, SCHRANDER-STUMPLE CTRM, KUIJTEN RH, KESTER ADM (1993): Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*, 152:640-44.
- SCHMITZ J (1991): Conduite a tenir devant une intolerance au lactose. *Cah Nutr Diet*, 26:207-210.
- SIMONS FJ (1973): A new light on ethnic differences in adult lactose intolerance. *Am J Dig Dis*, 18:585-61.
- SILVERBERG M, PAHWA S (1988): Immunologic aspects of the gastrointestinal tracts. U: Textbook of pediatric gastroenterology. Silverberg M, Daum F eds. Chicago, London, Boca Raton, Year book medicals publishers, 259-283.
- STERCHI EE, LENTZE MJ, NAIM HY (1990): Molecular aspects of disaccharidase deficiencies. *Bailliere Clin Gastroenterol*, 4:79-95.
- VANDERHOOF JA (1988): Malabsorption in the pediatric patient. U: Textbook of pediatric gastroenterology. Silverberg M, Daum F eds. Chicago, London, Boca Raton, Year Book Medical Publishers 330-361.
- WALKER-SMITH J (1988): Dietary protein intolerance. In: Walker-Smith J, ed Disease of the small intestine in childhood ed 3. London, Butterworths, 144-184.
- WALKER-SMITH JA, FORD RP, PHILIPS AD (1984): The spectrum of gastrointestinal allergies to food. *Ann Allergy*, 63:629-36.
- WILSON JF, LAHEY ME, HEINER DC (1974): Studies on iron metabolism: V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. *J Pediatr*, 84:335-9.
- WOOD C (1986): How common is food allergy. *Acta Pediatr Scand (suppl)* 323:76-83.

Adrese autora _ Author's addresses:
Primarius dr. Zvonimir Jurčić
Klinička bolnica "Sestara Milosrdnica" Zagreb
Prof. dr. Vlado Oberiter, Zagreb

Prispjelo - Received:
1.12.1995.