

重度牛奶蛋白过敏一例诊治并文献复习

· 病例报告 ·

马汉伟， 慕丽慧， 张 妮， 徐晓楠， 李元泉

作者单位：730030 甘肃,兰州大学第二医院小儿消化科(马汉伟,张 妮,徐晓楠,李元泉); 745600 甘肃,庆阳市华池县中医院儿科(慕丽慧)

作者简介：马汉伟(1985 -),女,医学硕士,主治医师,研究方向:儿童消化系统疾病诊治。E-mail:mahanwei_xjtu@163.com

通讯作者：张 妮(1972 -),女,医学硕士,主任医师,研究方向:儿童消化系统疾病诊治。E-mail:1005939382@qq.com

[关键词] 牛奶蛋白过敏; 特应性皮炎; 低蛋白血症; 贫血

[中图分类号] R 174 [文章编号] 1674 - 3806(2021)02 - 0197 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2021.02.18

牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)是机体对牛奶蛋白产生的免疫反应,有研究发现人乳喂养发生速发型过敏反应的婴儿血清中可检测到牛奶蛋白^[1]。现报道母乳喂养致重度 CMPA 1 例。

1 病例介绍

患儿,女,5 月龄,因“皮疹 4 月,呕吐、腹泻 1 月”于 2019-03 入院。患儿于入院前 4 月无明显诱因全身出现散在皮疹,头面部反复出现红斑、丘疹、丘疱疹,口服盐酸西替利嗪,外用地奈德乳膏治疗后,病情减轻,但易反复。于入院前 1 个月无明显诱因出现间断呕吐,非喷射状,呕吐物为中量胃内容物,不含胆汁及咖啡渣样物质。呕吐日渐频繁,入院时 10 余次/d,无法进食。伴腹泻,呈黄色稀水样便,量多,5~6 次/d,无黏液及脓血,无发热、腹胀,对症治疗无好转。病程中患儿易激惹,偶有咳嗽,伴喉间痰响,无喘息及呼吸困难,无惊厥及意识障碍。患儿自发病以来,精神欠佳,纳乳及睡眠欠佳,小便量明显减少。患儿系第 2 胎第 2 产,足月,顺产,生后母乳喂养,尚未添加辅食。生长发育情况与同龄儿相仿。患儿父母否认近亲结婚,父亲身体健康。母亲患有鼻炎。孕产史无异常,但患儿母亲哺乳期间的饮食种类繁杂,未忌口。家长述患儿哥哥曾在婴儿期患“湿疹”,未诊治自愈。入院查体:体温 36.9℃,脉搏 130 次/min,呼吸 26 次/min,体重 6.2 kg。神清,哭闹不安,精神欠佳,发育正常。头皮、双颊皮肤潮红、肿胀、糜烂、结痂,躯干、四肢可见红斑、丘疹,臀部可见糜烂、结痂。会阴部皮肤发红,可见红色皮疹。颜面部及四肢呈轻至中度凹陷性水肿,尤以双下肢为著。头围 42 cm,前囟约 2 cm×2 cm,平软,张力可,眼眶无凹陷,哭时有泪,咽部略充血。腹平软,未见肠型及蠕动波,未触及包块,肝脾肋下未触及,肠鸣音 7 次/min。心

肺及神经系统查体阴性。行辅助检查,血常规:白细胞计数 $27.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 23%,淋巴细胞比率 50%,嗜酸性粒细胞计数 $6.4 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞比率 23%,红细胞计数 $4.04 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 104 g/L,血小板计数 $1\ 094 \times 10^9/L$ 。总蛋白 32.6 g/L,白蛋白 16.9 g/L。血钠 116.6 mmol/L,血钾 6.2 mmol/L。外周血涂片:红细胞大小、形态正常,血红蛋白填充良好,白细胞易见,嗜酸性粒细胞比例偏高,占 33%,血小板散在多见。甲状腺功能:三碘甲状腺原氨酸 1.43 nmol/L,甲状腺素 43.3 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸 3.79 pmol/L,游离甲状腺素 6.81 pmol/L,促甲状腺激素 $>150 \mu IU/ml$,甲状腺球蛋白 $>300 ng/ml$,抗甲状腺球蛋白抗体 $<15 U/ml$,甲状腺过氧化物酶抗体 122.9 U/ml。过敏原 IgE:鳕鱼、玉米、牛奶、小麦、点青霉、分支孢菌、烟曲霉、交链孢霉、屋尘、根霉、毛霉均阳性。尿常规、粪常规、轮状病毒、肾功、凝血功能、C 反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、EB 病毒抗体、肺炎支原体抗体、贫血检查(铁蛋白、叶酸及 B_{12} 测定)、胸片、腹部彩超均未见明显异常。曾在院外查染色体及血串联质谱及尿气相色谱未见异常。新生儿期未行足跟血筛查。入院后家属拒绝骨髓穿刺及内镜检查。根据患儿有典型的特应性皮炎表现,皮损表现多样且反复出现,伴长期呕吐、腹泻、低蛋白血症、贫血等,治疗前嗜酸性粒细胞计数显著升高,过敏原检测提示多种物质总 IgE 阳性,结合母乳喂养期间母亲未能回避易过敏的食物,且存在过敏相关疾病的家族史等,因此诊断考虑为重度 CMPA,同时合并先天性甲状腺功能减退症。入院后嘱母亲回避相关饮食,暂停母乳喂养,予以氨基酸奶粉喂养,给予静滴甲泼尼龙 1 mg/(kg·d)、丙种球蛋白抑制免疫反应、输注白

蛋白、维持水电解质平衡、保护黏膜、左旋甲状腺素以纠正甲状腺素水平及皮肤外用药物等对症支持治疗。5 d 后患儿病情较入院时明显好转,呕吐缓解,大便呈黄色稀糊状,2~3 次/d,水肿减轻,皮疹逐渐消退,复查总蛋白 44.0 g/L,白蛋白 31.2 g/L。血钠 140.9 mmol/L,血钾 4.4 mmol/L,此后多次检测均稳定在正常范围。但患儿复查血常规:白细胞计数 $13.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 39%,淋巴细胞比率 55%,嗜酸性粒细胞比率 1%,红细胞计数 $2.37 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 62 g/L,血小板计数 $526 \times 10^9/L$ 。征得家属同意后给予输注红细胞悬液共计 0.5 U,输血前予以地塞米松 0.5 mg 预防过敏,患儿输血后全身皮疹及水肿复现,但病情较入院时轻,无发热、寒战、尿色加深等不适,继续等量地塞米松等抗过敏治疗,3 d 后病情好转。共住院 18 d,至出院时复查血常规:白细胞计数 $13.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 21%,淋巴细胞比率 63%,嗜酸性粒细胞比率 13%,红细胞计数 $4.06 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 116 g/L,血小板计数 $764 \times 10^9/L$ 。嘱出院后以氨基酸奶粉喂养为主,逐渐恢复并增加母乳喂养量,并口服优甲乐 12.5 $\mu\text{g}/\text{d}$,地塞米松于 2 周内逐渐减量至停药,同时予以碳酸钙 D3、氯化钾口服液等预防激素不良反应。患儿出院后一般情况可,生长发育良好,病情未再反复。自 6 月龄起逐渐缓慢添加辅食,8~11 月龄时奶粉过渡为深度水解配方,现为部分水解配方,耐受性良好。每月复查血常规、肝功及甲功等指标,每 2 个月监测生长发育及智力情况,结果均较满意(患儿皮疹改变见图 1)。



①治疗前; ②治疗后

图 1 患儿治疗前后皮疹表现照片

2 讨论

食物过敏是指由于摄入某种食物或食品添加剂等引发的免疫反应,可导致机体的生理功能紊乱和(或)组织损伤。CMPA 是婴幼儿最常见的食物过敏。CMPA 可累及皮肤、呼吸道、胃肠道等多个系统,临床表现多样,严重者可出现营养不良、生长障碍、贫血,甚至休克、死亡等。

2.1 近年来,儿童食物过敏的患病率逐年上升。

1999~2009 年间重庆地区婴儿过敏的患病率从 3.5% 升至 7.7%^[2]。CMPA 是婴幼儿最常见的食物过敏性疾病。国外 CMPA 患病率为 1.9%~4.9%^[3],而我国 CMPA 的患病率为 0.83%~3.5%^[4]。导致各种食物过敏的共同机制是机体对摄入食物的免疫和临床耐受被打破^[5]。根据其发病机制,分为可由 IgE 介导型、非 IgE 介导型、IgE/非 IgE 混合介导型,后者又可统称为非 IgE 混合介导型^[6]。食物过敏原致敏可发生在胃肠道或皮肤,呼吸道少见,提示可能与屏障功能受损和(或)炎症协同作用有关。研究认为食物抗原耐受的诱导和保持,需要机体产生活化的食物抗原特异性调节性 T 细胞(Treg),但食物过敏患者的 Treg 细胞被抑制,由抗原特异性 Th2 细胞代替,进而驱动 IgE 类转换以及过敏效应细胞的增殖^[5]。目前针对非 IgE 介导的食物过敏的免疫病理机制尚不清楚。

2.2 CMPA 是机体对牛奶蛋白产生的免疫反应。CMPA 可累及多系统,不同的介导方式引发的疾病特征不同。如 IgE 介导的食物过敏以荨麻疹、血管性水肿、口腔过敏综合征等速发型过敏反应为特征。非 IgE 介导的食物过敏表现为特应性皮炎、嗜酸性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)、嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)、食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)、食物蛋白诱导的肠病(food protein-induced enteropathy, FPIE)、食物蛋白诱导的直肠结肠炎(food protein-induced proctocolitis, FPIP)、乳糜泻(coeliac disease, CD)等^[6,7]。CMPA 患儿依据临床症状的严重程度,分为轻-中度和重度,多数患儿以轻-中度为主^[8]。重度具有以下一种或多种表现^[9]:(1)胃肠道症状。因慢性腹泻、拒食、呕吐而导致的生长障碍、隐性失血或肉眼可见的失血引起的缺铁性贫血、低蛋白血症、经内镜或组织学证实的肠病或严重结肠炎。(2)皮肤症状。渗出性或重度特应性皮炎伴低蛋白血症,或伴生长障碍,或伴缺铁性贫血。(3)呼吸道症状(与感染无关的)。急性喉头水肿或支气管痉挛伴呼吸困难。(4)全身过敏反应。由于重度 CMPA 系 IgE 介导的急性全身性过敏反应,这类患儿可能对多种食物过敏,且伴随的营养不良、生长迟缓等表现更为突出。婴幼儿重度 CMPA 常合并皮肤和消化道症状,症状易持续反复发生,且可能存在严重的组织病理学改变,故早期识别重度 CMPA 意义重大,但目前尚缺乏相关的评价标准。根据我国的专家共识建议^[7],需进一步行内

镜及黏膜组织学病理检查以明确诊断分型,但遗憾的是家属始终拒绝内镜检查。

2.3 目前用于检测牛奶蛋白的方法较多,其中皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和食物特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 抗体是针对 IgE 介导的过敏反应。食物激发试验(oral food challenge, OFC) 对 IgE 介导及非 IgE 介导型食物过敏均适用,而双盲、安慰剂对照的食物激发试验(double blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC) 是诊断的金标准。尽管激发结果可靠程度高,但因存在严重反应甚至死亡的潜在风险,多数家庭仍拒绝。因此建议采用分步进行食物过敏的诊断,即以病史引导检测方法的选择,根据检测结果[如 SPT 和(或) sIgE] 来帮助决定是否需要进行 OFC^[5]。值得注意的是,上述检测方法并不适于 CMPA 患儿的早期识别。最近有学者根据患儿哭闹持续时间、反流次数、粪便性状、皮损分布及严重程度、呼吸道症状进行累积评分,提出了一种牛奶相关症状评分(the cow's milk-related symptom score, CoMiSS)^[10],如果 CoMiSS 评分 ≥ 12 分,则高度怀疑 CMPA,这为初级保健医师提供一个简单、快速和有效的评估方法。李瑛等^[11]以 OFC 为金标准,对 60 例 CMPA 患儿采用 CoMiSS 进行评价,结果显示该评分的灵敏度、特异度分别为 28.5%、89.6%,但样本量偏小,结果有待后续研究进一步证实。本例患儿的 CoMiSS 评分为 24 分,因技术条件限制,我们仅对该患儿进行了血清总 IgE 检测,虽然不推荐将此项检查作为常规检测手段,但多种物质总 IgE 阳性的结果至少提示该患儿系过敏体质,进一步结合相应的喂养史、家族史及治疗转归等作出了最终的诊断。

2.4 嗜酸性粒细胞是一种重要的变态反应性炎症细胞,由骨髓原始造血干细胞经多阶段分化成熟,并在骨髓中释放。正常情况下,成熟的嗜酸性粒细胞在外周分布较少。当外周血嗜酸粒细胞绝对计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 时定义为嗜酸粒细胞增多症^[12]。嗜酸性粒细胞增多的本质是一种保护性反应,能够抑制肥大细胞等炎症细胞释放各种炎性介质、吞噬病原体 and 免疫复合物,从而使炎症局限化,减轻或抑制过敏反应。嗜酸性细胞增高见于非血液系统疾病(继发性或反应性)及血液系统疾病(原发性、克隆性)^[13]。本例患儿年龄小,入院时外周血嗜酸性粒细胞显著增多,首先考虑继发性、反应性因素。患儿无发热、无明确感染灶表现,C 反应蛋白、降钙素原等炎症指标及相关病原微生物检查无明显异常,无寄生虫接触及感染史,不支持感染因素。患儿入院时伴贫血、

血小板明显增高,家属拒绝骨穿检查,血液系统肿瘤性疾病不除外。但经抗过敏等对症治疗后,患儿病情日渐好转,血小板及嗜酸性粒细胞计数缓慢下降并维持正常计数,变化趋势与病情相一致,随访期间患儿生长发育情况满意,多次复查上述指标稳定未反复,嗜酸性粒细胞增多系 CMPA 引起,故考虑血液系统疾病可能性小。

2.5 低蛋白血症、贫血是重度 CMPA 患儿常见的临床表现,主要与营养物质长期吸收不足有关。本例患儿入院时存在严重的低蛋白血症和轻度贫血,而低蛋白血症纠正后迅速出现中度贫血,且不存在失血等因素,可能系低蛋白血症时血浆渗透压降低,过多水分进入组织间隙、血液浓缩,一旦血浆白蛋白得到补充,液体重新分布,贫血情况就会真正凸显出来。因治疗过程中患儿血红蛋白迅速降至 62 g/L,已经达到输血指征,权衡利弊,在积极预防过敏的前提下输注红细胞悬液以纠正贫血。输血过程顺利,虽然输血后患儿皮疹和水肿情况稍有反复,但继续短期地塞米松抗过敏治疗后缓解,总体疗效满意。

2.6 随着年龄的增长,患儿胃肠道的发育日趋成熟,或者是长期回避某种过敏原后形成耐受,大多数食物过敏症状可在饮食回避后 2~4 周缓解。因此饮食回避是食物过敏的一线治疗方案,也是疾病治疗的前提^[14]。本例患儿母亲在母乳喂养期间未适当忌口,饮食种类复杂,且患儿病情严重,治疗期间母亲严格回避相关饮食,暂停母乳喂养,以氨基酸奶粉喂养,病情平稳后逐渐引入母乳,采取混合喂养,之后根据耐受程度逐步调整奶粉配方,疗效满意。另外,因过敏原回避饮食可导致钙、维生素等营养物质的缺乏。一项针对 245 名回避 1~7 种食物、平均年龄 4 岁儿童的研究显示,与健康对照相比,2 岁以下孩子的体重-身长百分比比较低,而 2 岁及以上孩子的体重指数则更低^[5]。本例患儿自 6 月龄起缓慢添加辅食,并长期随访、监测生长发育,有效避免了营养物质的缺乏。此外,对 EG 患者,若饮食回避疗效不佳时,建议在急性期使用糖皮质激素,见效后逐渐减量至停药^[15~17]。在其他食物过敏性疾病中,激素不作为常规治疗。糖皮质激素等药物治疗仅用于出现严重喘息发作、严重湿疹、血管神经性水肿及全身过敏反应者^[18]。本例患儿因急性期过敏反应严重,故治疗中短期使用了糖皮质激素,未出现不良反应。

2.7 本例患儿新生儿期未行足跟血筛查,此次就诊时确诊为先天性甲状腺功能减退症,就诊年龄小,治疗及时,多次随访监测未发现生长发育及智力异常。

由此我们设想,甲状腺功能减退与食物过敏在发病机制中是否有联系,例如是否存在免疫交叉反应等,目前尚无相关报道,有待进一步的资料证实。

综上所述,重度 CMPA 较为少见,尽早识别、准确诊断至关重要。饮食回避是治疗的关键,同时需综合评估制定个体化的治疗方案,应密切关注过敏患儿的生长发育和营养状况,坚持长期随访。

参考文献

- [1] Martin-Muñoz MF, Pineda F, Garcia Parrado G, et al. Food allergy in breastfeeding babies. Hidden allergens in human milk[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2016,48(4):123-128.
- [2] Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999[J]. Pediatr Int, 2010,52(5):820-824.
- [3] Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018,6(2):383-399.
- [4] 陈 静, 廖 艳, 张红忠, 等. 三城市两岁以下儿童食物过敏现状调查[J]. 中华儿科杂志, 2012,50(1):5-9.
- [5] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018,141(1):41-58.
- [6] 李中跃. 儿童消化道食物过敏诊治策略[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017,32(19):1441-1444.
- [7] 中华医学会儿科学分会消化学组. 食物过敏相关消化道疾病诊断与管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017,55(7):487-492.
- [8] Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy—a UK primary care practical guide[J]. Clin Transl Allergy, 2013,3(1):23.
- [9] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diag-

- nosis and management of cow's milk protein allergy in infants[J]. Arch Dis Child, 2007,92(10):902-908.
- [10] Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children[J]. Acta Paediatr, 2015,104(4):334-339.
- [11] 李 瑛, 何艳斯, 曾柳苑. COMISS 认知工具在诊断婴幼儿牛奶蛋白过敏的实验性研究[J]. 国际医药卫生导报, 2018,24(23):3701-3705.
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(7):561-565.
- [13] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2014,89(3):325-337.
- [14] 冯月圆. 食物蛋白介导的肠病诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2016,43(4):266-270.
- [15] 万盛华, 李香莲, 张双红, 等. 牛奶蛋白过敏致婴儿嗜酸细胞性胃肠炎 24 例临床分析[J]. 中国内镜杂志, 2017,23(1):95-99.
- [16] 李在玲. 食物过敏与相关消化系统疾病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015,30(7):481-485.
- [17] 刘 波, 张国强, 李中跃, 等. 儿童嗜酸细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习[J]. 世界华人消化杂志, 2017,25(8):743-749.
- [18] 萧敏华, 耿岚岚, 杨 敏, 等. 婴儿牛奶蛋白过敏 45 例分析[J]. 广东医学, 2013,34(22):3457-3460.
- [收稿日期 2020-04-12][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

本文引用格式

马汉伟, 慕丽慧, 张 妮, 等. 重度牛奶蛋白过敏一例诊治并文献复习[J]. 中国临床新医学, 2021,14(2):197-200.