

A gyermekkori tehéntejfehérje-allergia diagnosztikai kihívásai

Lendvai-Emmert Dominika¹ ■ Emmert Vanessa dr.²
Fusz Katalin dr.³ ■ Prémusz Viktória¹ ■ Németh Viktória dr.⁴
Ligetvári Roland¹ ■ Tóth Gergely Péter dr.²

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

²Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Csecsemő- és gyermekosztály, Sopron

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Bevezetés és célkitűzés: Kisgyermekek körében a leggyakrabban előforduló ételallergia a tehéntejfehérje-allergia, melynek klinikai megnyilvánulása igen változatos; emiatt a betegség diagnosztizálása sok esetben kihívást jelent, ami a korrekt diagnózis késői felállításához vezethet. Humánrészvizsgálatunk célja az allergia fennállásának kimutatására szolgáló diagnosztikai módszerek vizsgálata, valamint a betegséggel összefüggő viselkedésbeli problémák objektív paraméterekkel való alátámasztása.

Módszer: Vizsgálatunkba tehéntejfehérje-allergia gyanúját felvető tünetekkel érkező gyermekeket vontunk be (n = 47). A kutatásban részt vevő gyermekektől nyál- és vérmintát vettünk, valamint saját szerkesztésű kérdőívet (a DSM-5 figyelemhiányos hiperaktivitási zavarra vonatkozó tünetlistáját is tartalmazza) töltöttünk ki a szülőikkel. A klinikumban az allergia kimutatásának egyik leggyakoribb diagnosztikai módszere a Prick-teszt, mely esetünkben 47 (n = 47, átlagéletkor: 7,36 év) gyermekből 2-nél adott tejtje pozitív eredményt. A gyakorlatban leginkább gyógyszerallergia kimutatására használt lymphocytatranszformációs teszt 8 gyermeknél pozitív, további 4-nél kétes eredményt mutatott. A pszichés eltéréseket vizsgáló rész kutatásunkban (n = 43, átlagéletkor: 7,88 év, a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar tünetlistája alapján a kapott pontok a diéta előtti értékhez képest (6,88, SD: 4,43) szignifikáns csökkenést mutattak 3 hónap eliminációs diétát követően (4,48, SD: 3,69, p = 0,001). Az alvászavart panaszként említők figyelemhiányra/hiperaktivitásra vonatkozó pontjainál (10,62, SD: 4,23) szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a diétát követően (6,69, SD: 4,59, p = 0,009). A nyálkortizolszintek tekintetében a diéta előtti és utáni értékekben nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést.

Eredmények: Elmondhatjuk, hogy önmagában a Prick- és a lymphocytatranszformációs teszt nem alkalmas a tehéntejfehérje-allergia fennállásának kimutatására. Tapasztalataink azt mutatják, hogy a tejfehérje indukálta figyelemzavar, fokozott impulzivitás, illetve alvászavar tekintetében az eliminációs diéta a tünetek mérsékeltbb előfordulását vagy akár teljes megszűnését eredményezi.

Következtetés: Vizsgálataink eredményeinek tükrében elmondhatjuk, hogy a klinikai tünetekben látványos javulás csak a szigorúan betartott diéta mellett várható.

Orv Hetil. 2019; 160(33): 1311–1318.

Kulcsszavak: tehéntejfehérje-allergia, Prick-teszt, lymphocytatranszformációs teszt, kortizol, figyelemhiányos hiperaktív rendellenesség

Diagnostic challenges in pediatric cow's milk protein allergy

Introduction and aim: The aim of our research is to evaluate and compare commonly performed diagnostic tests, and to examine the psychological disorders induced by this food allergy. Children with symptoms suggesting cow's milk protein allergy were included in this study (n = 47). Blood and saliva samples were collected from the participants. Parents were asked to fill in a questionnaire constructed by the research team (containing the DSM-5 symptoms checklist about attention deficit hyperactivity disorder).

Method: One of the most widely used diagnostic tool is the skin allergy test, which was performed in 47 subjects (n = 47, mean age: 7.36 years); only 2 children showed positive test result for cow's milk. Lymphocyte transformation test was observed to be positive in 8 children (17%), 4 subjects demonstrated questionable results. In our sub-study about psychological symptoms (n = 43, mean age: 7.88 years), the score was according to the attention deficit hyperactivity disorder symptom checklist before the diet (6.88, SD: 4.43) and showed significant decrease after 3

months of the elimination diet (4.48, SD: 3.69, $p = 0.001$). Scores of children with sleep disorder (10.62, SD: 4.23) also represented a significant reduction after 3 months of the diet (6.69, SD: 4.59, $p = 0.009$). Salivary cortisol levels did not show significant changes before and after elimination diet.

Results: According to our data, skin allergy testing and lymphocyte transformation test are not reliable diagnostic tools for establishing the diagnosis.

Conclusion: We conclude that a significant improvement in clinical symptoms can only be achieved with a strict elimination diet.

Keywords: cow's milk protein allergy, skin allergy test, lymphocyte transformation, cortisol, attention deficit hyperactivity disorder

Lendvai-Emmert D, Emmert V, Fusz K, Prémusz V, Németh V, Ligetvári R, Tóth GP. [Diagnostic challenges in pediatric cow's milk protein allergy]. *Orv Hetil.* 2019; 160(33): 1311–1318.

(Beérkezett: 2019. február 22.; elfogadva: 2019. április 3.)

Rövidítések

ACTH = adrenokortikotrop hormon; ADHD = (attention deficit hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitási zavar; CRH = (corticotropin-releasing hormone) kortikotropin-fel szabadító hormon; DSM-5 = (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) Mentális rendellenességek kór-meghatározó és statisztikai kézikönyve; EDTA = (etilén-dia-min-tetraecetsav; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; FBS = (fetal bovine serum) magzati borjúvérszérum; IgE = immunoglobulin-E; LTT = lymphocytatranszformációs teszt; MAKIT = Magyar Allergológiai Klinikai Immunológiai Társaság; MTT = Tiazolkék-tetrazolium-bromid; RPMI = Roswell Park Memorial Institute-féle tápfolyadék; SD = standard deviáció

A tehéntej-allergia a tehéntejfehérjére adott hiperszenzitivitási reakció, mely többféle klinikai formában jelenhet meg. Megkülönböztetünk IgE-mediált, nem IgE-mediált és kevert formákat, melyek egymásba átalakulhatnak [1]. Az entitás prevalenciája csecsemőkorban 2–6%, előfordulásának gyakorisága az életkor előrehaladásával csökken, de bármely életkorban kialakulhat [2–6]. A tehéntej-allergia prognózisa jónak mondható, *Polgár* szerint a csecsemőkori tehéntejfehérje-allergiában szenvedők esetében 1 éves korra 15%-uknál, 3 éves korra 51%-uknál, 4 éves korra 67%-uknál várható gyógyulás [3]. Ezzel szemben *Høst* az eliminációs diéta bevezetésétől számítva vizsgálta a gyógyulás időtartamát, miszerint a betegek 45–50%-a gyógyul meg 1 év tejfehérjementes diétát követően; az eliminációs diéta bevezetését követően gyógyulás figyelhető meg 2 év után 60–75%-uknál, míg a 3. évben 85–90%-uknál [6]. Klinikailag a leggyakrabban gastrointestinalis, bőr- és légúti tünetek, valamint viselkedésbeli eltérések formájában jelentkezhet az allergia.

A kórkép diagnosztikájában a klinikai tünetek mellett a szérum- IgE-szint meghatározás, későbbi életkorban a nutritív Prick-teszt a leggyakrabban alkalmazott vizsgálati módszerek; ritkáb-

ban lymphocytatranszformációs tesztet végeznek az allergia kimutatására [7].

A klinikai gyakorlatban a fenti tesztek negatív eredménye esetén sok esetben elvetik a táplálékallergia diagnózisát. Fontos azonban megjegyezni, hogy a táplálékterheléssel összehasonlítva a Prick-tesztnél és a specifikus IgE-vizsgálatnál a specifitása és a pozitív prediktív értéke alacsony, szenzitivitásuk és negatív prediktív értékük azonban magas [8], valamint hogy a lymphocytatranszformációs teszt az IgE-mediált táplálékallergia fennállásának bizonyítására nem javasolt [9], így önmagukban elvégezve a diagnózis felállításához történő alkalmazásuk nem célszerű [8, 10, 11].

A tehéntejfehérje-allergia egyik leggyakoribb manifesztációja az allergiás colitis, melynek következményei a hasfájás, a – gyakran véres – hasmenés, puffadás, hányás. A tehéntejfehérje-mentes diéta bevezetésével ezen tünetek viszonylag gyorsan regrediálnak, ez azonban nem objektív mutatója az allergiás colitis gyógyulásának. A gastrointestinalis érintettség diagnosztikai lehetőségeit vizsgáló részletes eredményeire jelen közleményünk nem tér ki.

Tehéntejfehérje-allergiás gyermekek esetében gyakran megfigyelhető, hogy a szervi eltérések mellett magatartásbeli problémák is jelentkeznek: a szülők gyakran figyelemzavarról, fokozott impulzivitásról, alvászavarról számolnak be, melyek biológiai háttere pontosan nem ismert. ADHD-s (attention deficit hyperactivity disorder) gyermekek esetében több tanulmány alátámasztja a tehéntejfehérje-mentes diéta jótékony hatását [12–14]; fordított összefüggésben azonban, miszerint a tehéntejfehérje-allergiás gyermekek magatartászavara a diéta bevezetése után jelentős javulást mutat, egyelőre nem áll rendelkezésre átfogó vizsgálat. A viselkedésbeli probléma biológiai háttere, illetve a tejfehérje kóroki szerepe nem tisztázott; legjobb tudomásunk szerint jelenleg nem lelhető fel olyan tanulmány az irodalomban, amely ezen összefüggést vizsgálja. Hipotézisünk szerint a CRH-ACTH-kortizol tengely, illetve az allergiás folyamatokban jelen lévő mediátorok, mint például a szeroto-

nin és a hisztamin, szerepet játszhatnak a hiperaktivitás, a koncentrációs nehézségek és az alvászavar kialakulásának patomechanizmusában.

Humánkutatásunk célja a gyermekkori tejfehérje-allergia által indukált komplex élettani és pszichológiai folyamatok pontosabb megértése. A mérések és a kérdőívek kiértékelésének segítségével szeretnénk felmérni, hogy milyen organikus és esetlegesen pszichés eltérések jelentkeznek tejfehérje-allergiában, és ezekre milyen hatással van a tejfehérjementes diéta bevezetése. A betegség több aspektusára kiterjedő, átfogó vizsgálat lebonyolítását tervezzük. A hosszabb távú vizsgálat célja, hogy megfigyelhessük, a tejfehérjementes diéta jótékony hatása hogyan monitorozható objektív paraméterek segítségével.

Módszer

Minta

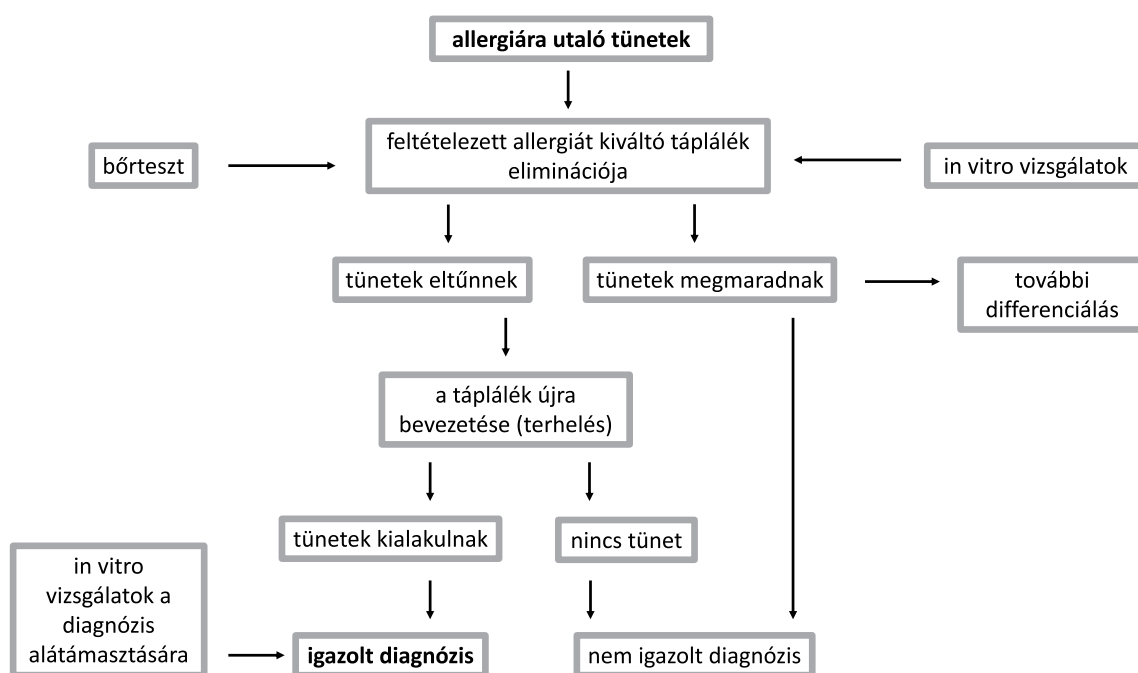
Kutatásunk kvantitatív, longitudinális típusú. A mintagyűjtés 2017. február és 2017. december között, a Tolna Megyei Balassa János Kórház gyermekgasztroenterológiai szakrendelésén zajlott. A vizsgált populáció 1–18 éves, tehéntejfehérje-allergia gyanúját felvető tünetekkel rendelkező csecsemők, gyermekek, serdülők csoportja.

A beteg kiválasztás módja nem véletlenszerű, célirányos, szakértői mintaválasztás volt. A vizsgálatban való részvételhez szóbeli és írásos tájékoztatást követően, beleegyező nyilatkozatot tettek a gyermekek szülei/törvényes képviselői; a részvétel teljesen önkéntes volt, és a vizsgálatot indoklás nélkül bármikor megszakíthatta a vizsgálatban részt vevő gyermek vagy a szülő/törvényes képviselő. Az adatok kezelése és tárolása anonim módon

történt. A diagnózis felállításához az 1. ábra szerinti diagnosztikai algoritmust vettük alapul [3, 15].

A mintagyűjtés két szakaszban történt, azonban a vizsgálatba bevont gyermekek három alkalommal jelentek meg a szakrendelésen. Az első alkalommal a tejfehérje-allergiára utaló panaszokkal érkező betegek megjelentek a gasztroenterológiai szakrendelésen, ahol a kutatásban részt vevő gyermekek szülei/törvényes képviselői a vizsgálat, illetve a mintavételezés menetéről pontos szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak. Ezen megjelenéskor nutritív Prick-teszt, valamint LTT elvégzése céljából vérvétel történt, emellett a diéta megkezdése előtt nyálmintákat gyűjtöttünk. Egy hónap szigorú eliminációs diétát követően kértük a szülőktől, hogy terheljük vissza tejfehérje-tartalmú élelmiszerrel gyermeküket, és kérdőívben kérdeztünk rá tapasztalataikra [3]. Amennyiben a diétát követő állapotjavulást a visszaterhelés kapcsán a tünetek ismételt jelentkezése követte, ezzel nagy valószínűséggel alátámasztva a tehéntejfehérje-allergia fennállását, úgy a gyermek a kutatásba bevonásra került. 3 hónap szigorú tejfehérjementes diéta tartását követően a fenti biológiai minták ismételt levétele történt, amivel célunk az eliminációs diéta hatékonyságának követése volt objektív paraméterek segítségével.

A vizsgálatba bevont 55 gyermek közül 8 (14,5%) nem teljesítette a feltételeket, így ők nem vehettek részt a kutatásban. A kizárás okai: hiányosan kitöltött kérdőív és a biológiai minták hiánya vagy nem megfelelő mennyisége ($n = 4$; 7,3%); az egy hónapos eliminációs diéta, majd a tejfehérjével való visszaterhelés során nem igazolódott az allergia ($n = 1$; 1,8%); a kutatásban való részvétel önkéntes visszamondása ($n = 3$; 5,5%). A teljes mintából ($n = 47$) a viselkedésbeli eltéréseket vizsgáló



1. ábra | Diagnosztikai algoritmus a táplálékallergia igazolására

részkutatásunkból további 4 (8,5%) kisgyermeket zártunk ki, mert velük kapcsolatban a DSM-5 szerinti ADHD-tünetlista alapján összeállított kérdőív nem volt alkalmazható (3 év alattiak voltak, vagy nem jártak még közösségbe). További kizárási kritériumként gyulladós bélbetegség (Crohn-betegség, colitis ulcerosa), illetve coeliakia fennállását jelöltük meg.

Prick-teszt

A Prick-teszt („alkaros bőrpróba”) egy gyors és egyszerű mód különböző allergénekre adott túlérzékenységi reakciók diagnosztizálására. Leginkább az 1. típusú (IgE-mediált) allergiás reakciók, főleg a légúti allergének kimutatására alkalmas módszer, de táplálékallergia fennállásának gyanúja esetén is az első diagnosztikai módszerek között szerepel. Az alkar hajlítófelületére, a csuklótól és a könyökhajlattól legalább 2–3-cm-re cseppentettük a nutrivit allergén-kivonatokat (negatív és pozitív kontrollal együtt), majd a cseppek alatti bőrfelületet Prick-lándzsával megsértettük, ezáltal az allergén a mélyebb hámrétegekbe is bejutott. A vizsgált bőrfelületet 15 perc elteltével ellenőriztük. Amennyiben az allergiás göb átmérője meghaladta a 3 mm-t, az eredményt pozitívnak értékeltük [16].

Lymphocytranszformációs teszt

A lymphocytranszformációs teszt (LTT) elsősorban gyógyszerallergiák kimutatására szolgáló *in vitro* eljárás, de táplálékallergiák diagnosztikájában is alkalmazható [2, 3, 7]. A betegtől nyert alvadásátolt (citrát, heparin vagy EDTA) vérmintából, sűrűséggradiens centrifugálás útján mononukleáris sejtek izolálhatók, melyeket a vizsgálni kívánt allergén jelenlétében – esetünkben kereskedelmi forgalomban kapható tehéntej 10×-os és 100×-os hígításában – standardizált körülmények között (37 °C, 5% CO₂, 72 óra) sejt kultúrában tenyésztünk (RPMI 1640, 10% FBS, 1% L-glutamin, 1% antibiotikum/antimycoticum). Az allergénspecifikus szenzitizáción át esett betegek mintáiban az allergént felismerő lymphocyták klonális proliferációja történik. Ennek mértéke az inkubációs idő leteltével, a mintához adott tiazolilketetrazolium-bromid (MTT) segítségével határozható meg. A módszer a keletkezett színreakción keresztül megmutatja a stimulált életképes lymphocyták metabolikus aktiválódásakor végbemenő oxidoredukciós folyamatok összességét. A sejtek osztódási rátájának meghatározása kontroll-, stimulálatlan tenyészethez viszonyítva történik.

Nyálmintavétel

A nyálminták gyűjtése a betegek otthonában, meghatározott időpontokban és módszerekkel történt, melyek a következők: a reggeli nyál minta gyűjtése ébredést köve-

tően azonnal, a száj tiszta vízzel történő öblítését követően 2–3 perccel, az esti minta levétele 18:00 és 20:00 óra között történt, előre feliratozott, 1,5 ml-es Eppendorf-csővekbe. A mintavétel előtt minimum 30 perccel az étkezés, a folyadékfogyasztás, a dohányzás, a rágógumihasználat és a testmozgás kerülését kértük. A mintavételt követően a nyálmintákat hűtőben, 2–8 °C-on tároltuk maximum 72 órán keresztül, ezt követően a mintákat 5 perc időtartamú, 3000 rpm fordulatszámú centrifugálással készítettük elő további vizsgálatra. A kortizolszint meghatározásáig a mintákat –20 °C-on tároltuk [17].

A kortizolszint meghatározása

A korábban előkészített nyálmintákból ELISA-módszerrel határoztuk meg a kutatásban részt vevők nyálkortizolszintjét. A méréshez a NovaTec Immundiagnostica GmbH (Dietzenbach, Németország) ELISA-kitjét használtuk. A nyálmintákat duplikátumban vittük fel a plate-re (25 µl/lyuk). Az intraassay variációs koefficiens ≤10%, az interassay variációs koefficiens ≤8,3% volt.

A mérés során kapott mennyiségek mértékegységét (ng/ml) átváltottuk (nmol/l) az 1. táblázat alapján [18–20].

1. táblázat | Kortizolátváltási formulák

Kapott mértékegység	Átváltási faktor	Átkonvertált mértékegység
nmol/l	× 0,03625	µg/dl
ng/ml	× 0,276	nmol/l
µg/dl	× 27,6	nmol/l

A kérdőívek kiértékelése

A saját szerkesztésű kérdőívek szociodemográfiai, az egészségmagatartással, egészségi állapottal, valamint a születési körülményekkel kapcsolatos kérdéseket tartalmaztak, ezenfelül a viselkedésre vonatkozóan a DSM-5 [21] ADHD-tünetlistáját is magában foglalta.

Statisztikai analízis

A statisztikai módszereket a MS Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Amerikai Egyesült Államok [USA]) és az SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programokkal végeztük: leíró statisztika, egymintás- és kétmintás t-próba, ANOVA, lineáris regresszió. Az eredményeket p<0,05 esetén tekintettük szignifikánsnak.

Etikai szempontok

A kutatás protokoll szerinti elvégzését a Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórházának Intézeti Kutatás-Értékelési Bizottsága a 2017. 02. 22-i ülésén engedélyezte.

te, majd a regionális engedélyt a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Regionális és Intézményi Kutatásaitai Bizottságától 2017. 06. 09-én kaptuk meg (ügyiratszám: 6750). A dolgozat nem sérti a helsinki deklaráció előírásait.

Eredmények

Szociodemográfiai és klinikai adatok

Vizsgálatunkban összesen 47 gyermek vett részt (2. táblázat). A nemek aránya közel azonos, 27 fiú és 20 lány volt a vizsgált gyermekek között. A vizsgált populáció nagy részét óvodás- (31,9%) és kisiskoláskorúak (40,4%) alkották, kisebb részben kisdéd- (8,5%), prepubertás- (8,5%) és pubertáskorcsoporthoz sorolt gyerekek (10,6%). A vizsgált gyermekek közel 50%-ánál fordult elő a testvé-

2. táblázat | A vizsgált gyermekek demográfiai és klinikai adatai

Változók	A vizsgálatban részt vevők, n (%)
Nem	
Fiú	27 (57,4%)
Lány	20 (42,6%)
Korcsoport	
Kisdéd (1–3 év)	4 (8,5%)
Óvodás (<3–6 év)	15 (31,9%)
Kisiskolás (<6–11 év)	19 (40,4%)
Prepubertás (12–14 év)	4 (8,5%)
Pubertás (<14–18 év)	5 (10,6%)
Családi anamnézis	
Atopiás vagy gyulladásozó bélbeteg anyja	11 (23,4%)
Atopiás vagy gyulladásozó bélbeteg aya	12 (25,5%)
Atopiás vagy gyulladásozó bélbeteg testvér	16 (45,7%)
Perinatalis körülmények	
Koraszülött	4 (8,5%)
Terminusra született	40 (85,1%)
Hüvelyi úton született	35 (74,5%)
Császármetszéssel született	12 (25,5%)
Min. 6 hónapos korig kizárólag anyatejjel táplálkozott	18 (38,3%)
Min. 6 hónapos korig normál- vagy AR-tápszert kapott	14 (29,8%)
Min. 6 hónapos korig HA- vagy HA-AR tápszert kapott	11 (23,4%)
Tejtermékek bevezetése 12 hónapos kor előtt	22 (46,8%)
Tejtermékek bevezetése 12–24 hónapos kor között	23 (48,9%)
Tejtermékek bevezetése 24 hónapos kor után	2 (4,3%)
Tünetek	
Gastrointestinalis	40 (85,1%)
Légzőszervi	27 (57,4%)
Bőr	30 (63,8%)
Idegrendszeri	21 (44,7%)
Elvégzett diagnosztikai vizsgálatok	
Pozitív Prick-teszt	2 (4,3%)
Pozitív LTT	8 (17%)
Kétes LTT	3 (8,5%)

LTT = lymphocytatranszformációs teszt

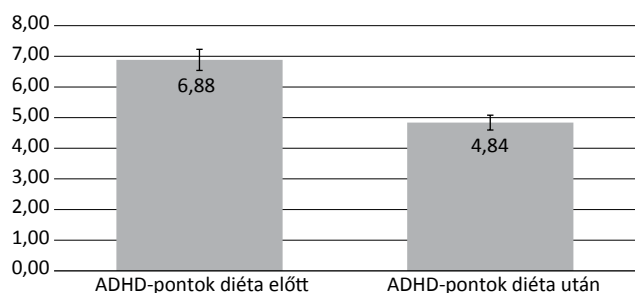
reik körében atopia vagy gyulladásozó bélbetegség, míg ebben a tekintetben a szülők körében alacsonyabb volt e betegségek előfordulási aránya (apa: 25,5%, anya: 23,4%). A vizsgált populációban 4 gyermek volt koraszülött, 40-en terminusra születtek, 3 gyermek szülője nem válaszolt erre a kérdésre. A gyermekek nagy része (74,5%) hüvelyi úton született, kisebb részük császármetszéssel jött világra. A résztvevők több mint fele (61,7%) életének első fél évében anyatejes táplálást vagy hipoallergén tápszert kapott, valamint közel 50%-uknál kerültek a tejtermékek bevezetésére 12 hónapos kor előtt. A kutatás résztvevői a leggyakrabban gastrointestinalis (85,1%) tünetekről számoltak be, de a légzőszervi (57,4%), a bőr- (63,8%) és idegrendszeri (44,7%) szimptomák is nagy számban fordultak elő. A legtöbb esetben több szervrendszert érintő panaszokkal érkeztek szakrendelésünkre a gyermekek.

A Prick-teszt csupán 2 (4,3%) gyermeknél adott pozitív eredményt teje vonatkozóan. Három gyermeknél (6,4%) nem végeztük el ezt a vizsgálatot. Mindkét gyermek, akinek pozitív lett a Prick-teszt-eredménye, fiú, és mindkettőjükönél jelentkeztek bőr- és légzőszervi tünetek, ezenfelül egyikükönél gastrointestinalis és idegrendszeri problémákról is beszámolt a szülő.

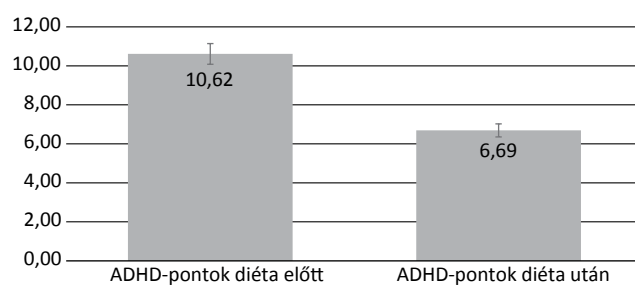
Az LTT-eredményeket vizsgálva 8 gyermeknél (17%) kaptunk pozitív, 4-nél (8,5%) pedig kétes eredményt. A kétes eredményű gyermekek körében a vizsgálat ismétlése indokolt, mivel azonban nagyon kis százalékban mutatott pozitívítást ez a módszer a mintában, nem végeztük el újra a mérést.

Viselkedészavar, hiperaktivitás, alvászavar

A vizsgálatban részt vevő 47 gyermekből ebben a részvizsgálatban 4 kisgyermeket (8,5%) kizártunk (n = 43; 58,1% fiú, átlagéletkor: 7,88 év, SD: 4,02), mert koruknál fogva (3 év alatti, közösségbe nem járó gyermekek) a DSM-5 szerinti ADHD-tünetlistával kapcsolatos kérdéseket rájuk vonatkozóan nem lehetett kitölteni. Az első megjelenéskor 9 gyermek szülője (20,9%) figyelemzavarra, 8 gyermek szülője (18,6%) hiperaktivitásra panaszkodott. Azt, hogy gyermeke nyugtalanul alszik, az éjszaka folyamán többször felébred, 16 szülő (34%) említette. A 3 hónapos eliminációs diétát követően arról számoltak be a vizsgált gyermekek szülei, hogy ezek a viselkedésozó tünetek nagyrészt elmúltak. 12 gyermeknél (27,9%) nyugodtabb viselkedést figyeltek meg napközben, és 15 gyermek szülője (34,9%) számolt be kiegyensúlyozottabb alvászóról a vizsgálat megkezdését követően 3 hónappal. Egy gyermeknél (2,3%) nem hozott jelentős javulást alvászminőség tekintetében az eliminációs diéta. Az ADHD-tünetlista alapján kitöltött kérdésozó eredményeit tekintve objektívebb képet kaphatunk a pszichés eltérésekről. Gyermekeik viselkedésével kapcsolatosan a szülőkkel töltöttük ki a DSM-5 ADHD-ra vonatkozó kérdésozókat, melynek kiértékelését követően azt tapasztaltuk, hogy több gyermeknél állnak fenn pszichés tünetek,



2. ábra | ADHD-szerű tünetek jelentkezése az eliminációs diéta hatására (n = 43; p = 0,001)
ADHD = figyelemhiányos hiperaktivitási zavar



3. ábra | Alvászavarban szenvedők ADHD-pontjainak alakulása az eliminációs diéta hatására (n = 13; p = 0,009)
ADHD = figyelemhiányos hiperaktivitási zavar

mint ahányan megemlítették a tünetek közt az első, gasztroenterológiai szakrendelésen való megjelenésükkor. A kérdéssor első 9 kérdését tekintve minimum 6 'igen' válasz esetén a figyelemzavaros, a 10–18. kérdéssel kapcsolatban minimum 6 igenlő válasz megléte esetén a hiperaktív kategóriába soroltuk a gyermekeket. Ez alapján 9 gyermek (20,9%) került a figyelemzavaros, 10 (23,3%) pedig a hiperaktív csoportba.

Össességében nézve a kérdőívek alapján számolt ADHD-pontokat, elmondhatjuk, hogy a diétát követően szignifikáns csökkenés figyelhető meg ezen a téren

($p < 0,001$). Míg a diétát megelőzően az ADHD-pontok száma a teljes mintában átlagosan 6,88 (SD: 4,43) volt, addig a diétát követően ez az érték 4,48 (SD: 3,69) lett (2. ábra).

Megvizsgálva az alvászavarral érkezők ADHD-pontjait (10,62; SD: 4,23), szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a diétát követően (6,69; SD: 4,59; $p = 0,009$) (3. ábra).

Kortizol

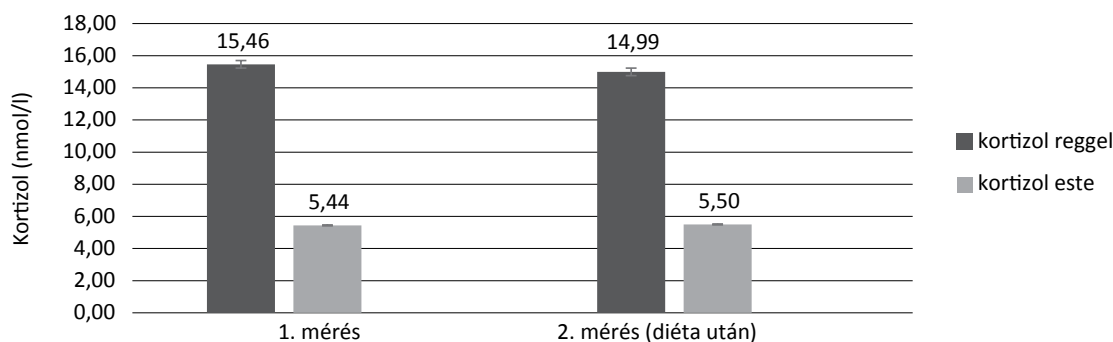
A vizsgálati csoportból 2 gyermek nyálkortizolszintjét nem tudtuk meghatározni, mivel a vizsgálathoz szükséges biológiai minta elégtelen mennyiségűnek bizonyult, így 45 gyermek reggeli és esti kortizolszintjét mértük ELISA-módszerrel. A 3. táblázat a mintavételezés időpontjait és az átkonvertált kortizolszinteket tartalmazza.

3. táblázat | Kortizol-mintavételi időpontok és mérési eredmények

	Diéta előtt (átlag ± SD)	Diéta után (átlag ± SD)
Reggeli mintavételi időpont (h)	07:15 ± 0:54	7:34 ± 1:03
Reggeli kortizolszint nmol/l	15,46 ± 5,54	14,99 ± 6,70
Esti mintavételi időpont (h)	19:35 ± 0:50	19:16 ± 1:42
Esti kortizolszint nmol/l	5,44 ± 2,63	5,50 ± 0,99

SD = standard deviáció

A diéta megkezdését megelőzően, illetve a 3 hónap múlva mért kortizolszintek között nem találtunk szignifikáns különbséget sem a reggeli (a diéta előtti kortizolszintátlag: 15,46; SD: 5,54; a diéta utáni kortizolszintátlag: 14,99; SD: 6,70; $p = 0,64$), sem az esti minták tekintetében (a diéta előtti kortizolszintátlag: 5,44; SD: 2,63; a diéta utáni kortizolszintátlag: 5,50; SD: 0,99; $p = 0,68$). Mindkét esetben szignifikánsan csökkent a reggeli értékhez képest a kortizol szintje az esti mérés idejére (a diéta előtt $p < 0,001$ és a diéta után: $p < 0,001$) (4. ábra).



4. ábra | A kortizolszintek alakulása a reggeli és esti mérések során diéta előtt és után

Megbeszélés

Gyermekek körében a leggyakrabban előforduló táplálékallergia a tehéntejfehérje-allergia [22]. A Magyar Allergológiai Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) által koordinált, Magyarország minden régiójára kiterjedő, multicentrikus felmérés szerint az ételallergének közül a tej a 2. helyet foglalja el a gyakorisági sorrendben. Az említett tanulmányban kitérnek arra is, hogy ez az adat a nemzetközi irodalomban fellelhető megfigyelésekkel is összhangban van [4]. Egy hazai kutatócsoport feltételezése szerint az említett korcsoportban a betegség gyakoribb kialakulása a relatív nagy mennyiségű tejfogyasztással, illetve az immunrendszer éretlenségével magyarázható [23]. Magyarországon a bölcsődei és óvodai köztételtetésben 10 élelmezési nap alatt 5, illetve 4 liter tej biztosítandó a gyermekeknek, ami napi szinten 0,5, illetve 0,4 liter tej elfogyasztását jelenti [24]. Mivel a betegség tünettana rendkívül színes, a diagnózis felállítása sokszor próbára teszi a tapasztalt orvosokat is [5, 25]. A British Society for Allergy and Clinical Immunology kutatói által megfogalmazottak alapján a tejfehérje-allergia azonnali és késleltetett reakciók formájában nyilvánulhat meg. Az IgE-mediált allergia azonnali tüneteket produkál (anafíliaxia, akut urticaria, hányás, rhinitis, száraz köhögés, gégeödéma, zihálás, akut asztmás roham), míg a késleltetett tünetek a nem IgE-mediált allergia fennállását jelzik (atopiás dermatitis, krónikus hasmenés, véres széklet, krónikus hányás, vashiányos anaemia, súlyvesztés) [1, 5], de előfordulhat ezek kevert megjelenési formája is [26]. Az általunk vizsgált populációban a nem IgE-mediált allergiás betegek voltak túlnyomó többségben. Humánkutatásunk célja, hogy felmérjük, melyik a legalkalmasabb diagnosztikai módszer a tehéntejfehérje-allergia fennállásának alátámasztására, valamint hogy leírjuk, milyen organikus és esetlegesen pszichés eltérések jelentkezhetnek az említett allergiában, és ezekre milyen hatással van a tejfehérje-eliminációs diéta bevezetése. Hosszú távon célunk megfigyelni, hogy a tejfehérjementes diéta jótékony hatása hogyan monitorozható objektív paraméterek segítségével.

A diagnosztikai módszereket vizsgálva, tapasztalataink megfelelnek a nemzetközi és hazai szinten is elfogadott nézeteknek. A tehéntejfehérje-specifikus IgE-vizsgálat, a Prick-teszt és az LTT mint objektív vizsgálati módszer a diagnózis felállításához vagy elvetéséhez önmagában nem elegendő [9, 11, 27]. Greer és mtsai azt találták, hogy a családi anamnézisben szereplő atopia gyakori a tejfehérje-allergiás gyermekek körében [28]. Kutatásunk során mi is észleltük, hogy a szülők és a testvérek körében gyakran előfordul atopia vagy gyulladásozós bélbetegség.

Kutatásunk erőssége a pszichés eltérések feltérképezésének kísérlete volt. Hasonló kutatással kapcsolatos közlemény sem a hazai, sem a nemzetközi szakirodalomban nem lelhető fel legjobb tudomásunk szerint. A vizsgált populációban nagy számban fordult elő tünetként hiperaktivitás, impulzivitás, figyelem- és alvászavar. A DSM-5

ADHD-tünetlistáját alapul véve elkészített kérdőív kitöltésével célunk volt objektívebb módszerrel is megismerni a gyermekek érintettségét ezen a területen. A vizsgált csoportban ($n = 43$) azt tapasztaltuk, hogy kevesebb szülő számolt be az első megjelenéskor a fent említett idegrendszeri tünetekről, mint azt a DSM-5 szerinti ADHD-kérdőívben jelezték. Kilenc szülő (20,9%) jelezte, hogy gyermekénél problémát jelent a figyelem fenntartása, 8 pedig (18,6%), hogy az átlagnál impulzívabb, hiperaktívabb a gyermek, valamint 16 szülő (34%) említette, hogy gyermekénél alvászavart tapasztal éjszakánként. Összességében elmondható, hogy az ADHD-tünetlista alapján szerzett pontokat figyelembe véve, szignifikáns javulást értünk el az érintett gyermekek körében a 3 hónapos eliminációs diétával (a diéta előtti ADHD-pontok átlaga: $6,88 \pm 4,43$; a diéta után: $4,48 \pm 3,69$; $p = 0,001$). Hasonló eredményeket tapasztaltunk az alvászavart megemlítő gyermekek ADHD-pontjaival kapcsolatosan is, de a tünetek mérséklődése itt még látványosabb volt (a diéta előtti ADHD-pontok átlaga: $10,62 \pm 4,23$; a diéta után: $6,69 \pm 4,59$; $p = 0,009$).

Az ADHD jellegű tünetek fennállását terveztük bizonyítani a nyálkörtizolszint-méréssel mint objektív diagnosztikai módszerrel. Több nemzetközi tanulmány számolt be gyermekekénél alacsonyabb kortizolértékekről ADHD esetén [29, 30]. A nyálkörtizolszint mérését gyakran alkalmazzák az akut és krónikus stressz kutatása céljából, akár gyermekpopuláción is, hiszen a vizsgálat noninvazív módon zajlik, kivitelezése egyszerű, olcsó, és nem szükséges a mintavételezéshez egészségügyi személyzet [31]. Vizsgálatunk során a kortizolszint a hiperaktív/figyelemhiányos gyermekek körében nem mutatott szignifikáns eltérést az ilyen jellegű tüneteket nem mutató gyerekek csoportjában mért eredményektől. Az eliminációs diéta előtti-utáni eredmények sem mutattak számottevő különbséget a teljes vizsgálati populációban. Egy következő betegcsoporton további vizsgálatokat terveztünk végezni más mediátorok (alfa-amiláz, szerotonin) mérésének hozzáadásával, hogy a fennálló viselkedéssel eltérést objektív módon is alá tudjuk támasztani. Ezen rész kutatás sikertelenségének egyik valószínűsíthető oka a nem protokoll szerinti mintavétel. A kortizolszint cirkadián ritmusát ismerve [31, 32] meghatározó jelentőségű az ébredés utáni azonnali mintavétel a mérés pontosságának érdekében, ezért a jövőben erre még inkább felhívjuk a résztvevők szüleinek figyelmét.

Következtetés

Kutatásunk eredményei alapján elmondhatjuk, hogy a tehéntejfehérje-allergiás gyermekekénél a pontos diagnózis felállításához nem elegendő a Prick-teszt vagy a lymphocytatranszformációs teszt elvégzése, ezek önmagukban nem támasztják alá a betegség fennállását, ugyanakkor negativitásuk nem zárja ki az allergia diagnózisát. Továbbra is az eliminációs diétát követő visszatérhelés a legbiztosabb módja a táplálékallergia diagnosztizálás-

nak. Tapasztalataink alapján biztosan állíthatjuk, hogy mind a klinikai tünetek, mind a pszichés eltérések terén látványos javulás érhető el a szigorú eliminációs diéta tartásával.

Anyagi támogatás: A közlemény a Richter Gedeon Talentum Alapítvány anyagi hozzájárulásával készült.

Szerzői munkamegosztás: L.-E. D.: A kutatómunka levezetése, a minták vizsgálata, az eredmények értékelése, a közlemény megírása. E. V.: A betegek kiválasztása, minta- és adatgyűjtés, a közlemény megírása. F. K.: Az eredmények értékelése, a statisztikai számítások kivitelezése. P. V.: Irodalomkutatás. N. V., L. R.: A diagnosztikai tesztek kivitelezése. T.G.: A kutatómunka megtervezése, a betegek kiválasztása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642–672.
- [2] Polgár M. (ed.) Adverse food allergies. [Adverz táplálékreakciók.] UCB Magyarország Kft., Budapest, 1997. [Hungarian]
- [3] Polgár M. (ed.) Allergy in infants and children. [Allergia csecsemő- és gyermekkorban.] Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1996. [Hungarian]
- [4] Sipka S, Gyimesi E. The laboratory diagnosis of food allergies. [Az ételallergiák laboratóriumi diagnosztikája.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 299–302. [Hungarian]
- [5] Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 5.
- [6] Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5(Suppl 5): 1–36.
- [7] Endre L, Osváth P. Antigen-induced lymphoblast transformation in the diagnosis of cow's milk allergic diseases in infancy and early childhood. *Acta Allergol.* 1975; 30: 34–42.
- [8] Chapman JA, Bernstein LI, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96(Suppl 2): S1–S68.
- [9] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (Suppl 6): S1–S58.
- [10] Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 1016–1025.e43.
- [11] Tainio VM, Savilahti E. Value of immunologic tests in cow milk allergy. *Allergy* 1990; 45: 189–196.
- [12] Nigg JT, Holton K. Restriction and elimination diets in ADHD treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014; 23: 937–953.
- [13] Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, et al. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989; 83: 7–17.
- [14] Madzhidova S, Sedrakyan L. The use of dietary interventions in pediatric patients. *Pharmacy* 2019; 7: 10.
- [15] Oláh É. (ed.) Pediatric textbook I. [Gyermekegyógyászati kézikönyv I.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008. [Hungarian]
- [16] Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
- [17] Michels N, Sioen I, De Vriendt T, et al. Children's morning and evening salivary cortisol: pattern, instruction compliance and sampling cofounders. *Horm Res Pediatr.* 2012; 77: 27–35.
- [18] Hanrahn K, McCarthy AM, Kleiber C, et al. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Appl Nurs Res.* 2006;19: 95–101.
- [19] IBL, Hamburg. Instructions for use: Cortisol LIA. Available from: www.IBL-Hamburg.com (6/28/04). Retrieved on July 7, 2004.
- [20] Jay Clinical Services. Clinical analyte unit conversion. Available from: <http://dwjay.tripod.com/conversion.html>. Retrieved on July 4, 2004.
- [21] Abraham M, Nussbaum MD. (eds.) The pocket guide to the DSM-5 diagnostic exam. [A DSM-5 diagnosztikai vizsgálat zsebkönyve.] Oriold és Társai Kft., Budapest, 2013. [Hungarian]
- [22] Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 813–814.
- [23] Barna M, Pálfi E, Horváth Z. Nutritional safety of food allergic consumers is our shared goal. [A táplálékallergiás fogyasztók táplálkozási biztonsága közös ügy.] *Élelmiszervizsg Közl.* 2009; 55: 83–104. [Hungarian]
- [24] EMMI Regulations [37/2014. (IV. 30.) EMMI rendelet a közétkeztetésre vonatkozó táplálkozás-egészségügyi előírásokról.] Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400037.emm> [accessed: April 2, 2019]. [Hungarian]
- [25] Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014; 17: 1–5.
- [26] Koletzko S, Niggemann B, Arató A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 221–229.
- [27] Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 360–366.
- [28] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183–191.
- [29] Isaksson J, Nilsson KW, Nyberg F, et al. Cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 1398–1405.
- [30] Meguid N, Reda M, El Sheikh M, et al. Salivary cortisol levels in abused children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry* 2016; 19: 348.
- [31] Kirshbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol. In: Fink G. (ed.) *Encyclopedia of stress.* Academic Press, San Diego, CA, 2000; Vol 3, pp. 379–384.
- [32] Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 35–47.

(Lendvai-Emmert Dominika,

e-mail: dominika.emmert@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)