

# DI ỨNG SỮA Ở TRẺ SINH NON

Nguyễn Thanh Thiện<sup>1</sup>

## Tóm tắt

Di ứng đạm sữa bò ở trẻ non tháng được báo cáo trong những năm gần đây. Tuy nhiên, cơ chế bệnh sinh cũng chưa được biết rõ và chẩn đoán còn nhiều khó khăn. Biểu hiện lâm sàng thường là đi tiêu phân nhầy máu, máu ẩn trong phân, bụng có thể chướng hoặc không, có thể kèm tăng bạch cầu ái toan trong máu, có khi giống viêm ruột hoại tử thường gặp ở trẻ sinh non. Chưa có một khuyến cáo cụ thể nào về cách tiếp cận chẩn đoán đòi hỏi bác sĩ sơ sinh phải nghĩ đến để tránh bỏ sót. Điều trị chủ yếu là chế độ ăn loại trừ đạm sữa bò và bổ sung probiotics cho trẻ không được bú mẹ.

## COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN PRETERM INFANTS

Nguyen Thanh Thien<sup>1</sup>

### Abstract

Cow's milk protein allergy (CMPA) in preterm infants has been reported in recent years. However, the immunopathogenesis is unknown clearly and the diagnosis is still challenging as well. The clinical presentations of CMPA in premature infants are grossly blood stools or fecal occult blood, abdominal distension or not, eosinophilia or not, mimicking necrotizing enterocolitis which is typically seen in preemies. The neonatologist should consider to diagnose CMPA in preterm newborns because there is no recommendation about its diagnostic approach. Treatment is primarily the elimination from the diet of cow's milk protein and probiotics supplement for non exclusively breastfed infants.

Key words: Cow's milk protein allergy (CMPA), preterm infants

### 1. Bệnh viện Nhi Đồng 2

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Thiện, email: thiennguyen11@yahoo.com

### I. Mở đầu

Di ứng đạm sữa bò là một dạng dị ứng thức ăn thường gặp ở trẻ nhỏ, thông qua cơ chế miễn dịch trung gian IgE và không IgE; biểu hiện lâm sàng thay đổi từ nhẹ đến rất nặng như sốc phản vệ, có thể ảnh hưởng trên các cơ quan khác nhau như da, đường hô hấp, đường tiêu hoá (9). Các biểu hiện tại đường tiêu hoá thường được phân loại thành các dạng lâm sàng như hội chứng viêm ruột, viêm đại trực tràng, bệnh đường ruột do đạm sữa, rối loạn tiêu hoá kèm tăng bạch cầu ái toan (12).

Ở trẻ sơ sinh bú mẹ hoàn toàn, dị ứng vẫn có thể xảy ra do mẹ sử dụng thức ăn có nguồn gốc đạm sữa bò (7). Đối với trẻ sơ sinh non tháng, những hiểu biết về dị ứng đạm sữa bò còn rất hạn chế, vì những biểu hiện lâm sàng dễ trùng lấp với viêm ruột hoại tử là một vấn đề dinh dưỡng thường gặp ở trẻ sinh non (15). Hiện nay, ngày càng có nhiều báo cáo trên thế giới ghi nhận các trường hợp dị ứng sữa xảy ra trong nhóm đối tượng này.

### II. Cơ chế bệnh sinh

Sữa bò chứa ít nhất 25 loại protein khác nhau, đều có thể là các tác nhân gây dị ứng (10). Thậm chí, có báo cáo ghi nhận chế phẩm bổ sung năng lượng cho sữa mẹ (HMF) dành cho trẻ non tháng cũng có khả năng gây dị ứng do có chứa đạm sữa bò (18). Tại đường tiêu hoá, dưới tác động của acid dạ dày cùng với các men tiêu hoá đạm của dạ dày và tụy, protein được phân cắt thành các peptide kích thích nhỏ hoặc các acid amin để hấp thu từ ruột vào máu (14).

Nhằm chống lại các vật thể lạ xâm nhập cơ thể, đường tiêu hoá có một cơ chế bảo vệ tự nhiên như acid dạ dày, các enzym tiêu hoá, màng nhầy niêm mạc ruột, IgA, mô lympho ruột... Acid dạ dày cùng với men tiêu hoá đạm có nhiệm vụ tiêu hoá một phần protein tại dạ dày. Trẻ sơ sinh non tháng có lượng acid dạ dày cùng men tiêu hoá không đủ, protein chưa

được tiêu hoá tiếp xúc với hệ miễn dịch tại ruột, tạo điều kiện cho phản ứng dị ứng xảy ra (17). Ngoài ra, IgA có khả năng ngưng kết với kháng nguyên, bắt giữ chúng trong lớp màng nhầy và loại bỏ ra khỏi cơ thể ký chủ, nhưng IgA ở trẻ sơ sinh chưa trưởng thành, như vậy sẽ tạo điều kiện cho phản ứng dị ứng (11). Một yếu tố khác là tình trạng ruột ở trẻ sơ sinh non tháng cũng chưa trưởng thành, niêm mạc ruột bị tổn thương do hạn chế dinh dưỡng và thiếu máu cục bộ, làm cho ruột dễ nhạy cảm với các tác nhân gây dị ứng (3).

Tế bào đuôi gai tại mô lympho ruột đóng vai trò chính trong quá trình dung nạp thức ăn. Tế bào này xử lý các kháng nguyên thức ăn, trình diện chúng trên thụ thể phức hợp tương hợp mô chính loại 2 của tế bào T, diễn tiến sinh lý là ức chế các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên và sản xuất tế bào T điều hoà, giảm bớt đáp ứng viêm đối với kháng nguyên. Tuy nhiên, trong phản ứng dị ứng, tế bào đuôi gai tiếp xúc với dị ứng nguyên, xử lý và trình diện các peptide nguồn gốc từ những dị ứng nguyên cho các tế bào T CD4<sup>+</sup> ngây thơ. Với sự hiện diện của IL-4, các tế bào T CD4<sup>+</sup> ngây thơ biệt hoá thành các tế bào T giúp đỡ loại 2 (T<sub>H</sub>2) tiền dị ứng; đồng thời, dường như có sự suy giảm tần suất và/hoặc hoạt động của tế bào T điều hoà; do đó, không có sự ức chế nào tác động lên hoạt động của tế bào T<sub>H</sub>2. Các tế bào T<sub>H</sub>2 sau đó gắn kết với tế bào B, cùng với IL-4 và IL-13, điều khiển các tế bào B, tạo ra IgE và các chuỗi nhẹ tự do Ig $\mu$ , Ig $\kappa$  (Ig-fLC). IgE và các Ig-fLC sau đó sẽ liên kết với các tế bào mast và bạch cầu ái kiềm, gây ra sự nhạy cảm (8). Mặt khác, phản ứng xảy ra trong lần tiếp xúc dị ứng nguyên thứ hai diễn ra nhanh và mạnh mẽ hơn lần đầu, trong khi y văn từng ghi nhận trường hợp trẻ sinh non có biểu hiện dị ứng đạm sữa bò từ rất sớm, chỉ vài giờ sau sinh; điều này đặt ra giả thuyết đưa trẻ tăng nhạy cảm do đã từng tiếp xúc dị ứng nguyên trong tử cung (4). Sau khi tiếp xúc với dị ứng nguyên, liên kết chéo của các kháng thể gắn kết bề mặt xảy ra, khiến các tế bào mast và bạch cầu ái kiềm bị thoái hóa và giải phóng các hoạt chất sinh học như histamine, IL-4 và IL-5. IL-4 được giải phóng khuếch đại sự biệt hóa của các tế bào B sản xuất IgE và tế bào T<sub>H</sub>2, trong khi IL-5 được giải phóng gây ra sự tích tụ và kích hoạt bạch cầu ái toan trong các mô bị ảnh hưởng, histamine cũng kích hoạt các tế bào biểu mô hoặc nội mô để giải phóng eotaxin cũng thu hút bạch cầu ái toan vào các mô. Các bạch cầu ái toan hoạt hóa giải phóng các hoạt chất, bao gồm các protein cation ái toan và ái kiềm, gây độc hại cho các tế bào xung quanh, góp phần gây ra tình trạng viêm hơn nữa (8). Tóm lại, trong suốt quá trình này có sự hiện diện của bộ ba tế bào mast, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm, cũng như sự có mặt của IgE; loại phản ứng dị ứng này được gọi là cơ chế miễn dịch trung gian IgE, xảy ra sớm ngay sau tiếp xúc dị ứng nguyên. Trong khi đó, cơ chế miễn dịch không qua trung gian IgE chủ yếu liên quan đến tế bào T, sản xuất các cytokine gây viêm, làm thay đổi tính thấm ruột, thường biểu hiện muộn sau 2 giờ. Một nghiên cứu của Morita và cộng sự ghi nhận ở trẻ sơ sinh non tháng, dị ứng sữa xảy ra sau 32 tuần hiệu chỉnh, gợi ý hệ miễn dịch cần một độ trưởng thành nhất định mới xảy ra phản ứng dị ứng (13).

### III. Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng của dị ứng đạm sữa bò có thể biểu hiện tại da, đường hô hấp, đường tiêu hoá hoặc toàn thân và được tóm tắt qua bảng 1.

Bảng 1. Các triệu chứng liên quan dị ứng đạm sữa bò (9)

	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Phản ứng tức thì (trong vòng 2 giờ)

Tiêu hoá	Khó nuốt Trào ngược thường xuyên Đau quặn bụng Nôn ói Chán ăn, từ chối ăn Tiên chảy ± mất máu hoặc đạm qua đường tiêu hoá Táo bón ± ban ngoài da Máu ẩn trong phân Thiếu máu thiếu sắt Chậm tăng trưởng	Khó nuốt, nuốt nghẹn Trào ngược, khó tiêu Đau bụng Buồn nôn, nôn ói Chán ăn, no sớm Tiên chảy ± mất máu hoặc đạm qua đường tiêu hoá Táo bón Máu ẩn trong phân Thiếu máu thiếu sắt	Nôn ói
Hô hấp	Sổ mũi Khò khè Ho mãn tính	Sổ mũi Khò khè Ho mãn tính	Khò khè, thở rít Khó thở
Da	Mày đay Phù mạch Chàm thể tạng	Mày đay Phù mạch Chàm thể tạng	Mày đay Phù mạch
Toàn thân	Sốc phản vệ Triệu chứng giống sốc với toan chuyển hoá nặng, nôn, tiêu chảy	Sốc phản vệ	Sốc phản vệ Triệu chứng giống sốc với toan chuyển hoá nặng, nôn, tiêu chảy

Hiện nay, đã có một số y văn trên thế giới ghi nhận những trường hợp dị ứng đạm sữa bò ở trẻ non tháng với biểu hiện thường là đi tiêu phân nhầy máu, đôi khi chỉ là tình trạng máu ẩn trong phân, bụng có thể chướng hoặc không, có thể kèm tăng bạch cầu ái toan trong máu, có thể phát hiện bạch cầu ái toan trong phân, hình ảnh trên X quang bụng có thể bình thường, không đặc hiệu; có trường hợp biểu hiện giống viêm ruột hoại tử cả về triệu chứng lâm sàng lẫn hình ảnh học (1), (2), (3), (4), (15), (18). Các triệu chứng xuất hiện triệu sau khi trẻ dùng sữa công thức hoặc gói bột bổ sung năng lượng cho sữa mẹ (có nguồn gốc từ sữa bò). Thậm chí có trường hợp xuất hiện triệu chứng ngay cả khi trẻ dùng sữa mẹ, trong đó chế độ ăn của mẹ có sử dụng sữa. Tất cả các trường hợp trẻ cải thiện triệu chứng lâm sàng sau khi được chuyển sang dùng sữa đạm thủy phân hoặc sữa acid amin.

**Bảng 2. Tóm tắt các ca non tháng dị ứng đạm sữa bò tổng hợp từ y văn**

Ca	Tuổi thai	Ngày tuổi khởi phát	Ngày tuổi tiếp xúc	Triệu chứng	X quang bụng	Xét nghiệm
1 <sup>(1)</sup>	32	12	5 (sữa công thức)	Tiêu phân máu, bụng chướng nhẹ	Không biểu hiện NEC	-
2 <sup>(1)</sup>	36	4	? (sữa mẹ)	Tiêu phân máu	Bình thường	Tăng BC ái toan
3 <sup>(1)</sup>	31	16	3 (sữa mẹ)	Bụng chướng	Quai ruột dẫn	Máu ẩn trong phân, tăng BC ái toan
4 <sup>(1)</sup>	31	20	3 (sữa mẹ) 16 (HMF)	Bụng chướng	Quai ruột dẫn	Máu ẩn trong phân, tăng BC ái toan
5 <sup>(1)</sup>	34	14	2 (sữa mẹ) ? (HMF)	Bụng chướng	Quai ruột dẫn	Máu ẩn trong phân, tăng BC ái toan
6 <sup>(2)</sup>	31	28	? (sữa công thức)	Nôn, tiêu phân nhầy máu, bụng chướng nhẹ, thiếu máu	Bình thường	BC ái toan/ phân (+) Test thử sữa (+)
7 <sup>(2)</sup>	31	> 28 (?)	? (sữa công thức)	Tiêu phân máu	Bình thường	BC ái toan/ phân (+) Test thử sữa (+)
8 <sup>(3)</sup>	31	Đợt 1: 10	1 (sữa mẹ) 8 (HMF)	Lừ đừ, nôn, bụng chướng, tiêu phân máu	Bình thường	RAST (-)
		Đợt 2: 35	21(sữa mẹ)	Tiêu phân máu	Bình thường	RAST (+), tăng BC ái toan
9 <sup>(3)</sup>	31	Đợt 1: 10	1 (sữa mẹ) 8 (HMF)	Bụng chướng → tăng, đau	Quai ruột dẫn → tiền NEC	Máu ẩn trong phân
		Đợt 2: 27	20(sữa mẹ)	Bụng chướng, li bì, giảm trương lực cơ, cơn giảm nhịp tim	Hơi trong thành ruột	Máu ẩn trong phân, tăng BC ái toan, RAST (+)
10 <sup>(4)</sup>	33	Đợt 1: 4h	2 giờ (sữa công thức)	Tiêu phân máu	Bình thường	
		Đợt 2: vài ngày	? (sữa công thức)	Tiêu phân máu, lỏng	Bình thường	Toan chuyển hoá
		Đợt 3: 2 tuần	? (sữa công thức)	Bụng chướng đau	Bình thường	Toan chuyển hoá Tăng IgE toàn phần và IgE đặc hiệu đạm sữa bò Sinh thiết trực tràng: tằm nhuộm BC ái toan
11 <sup>(15)</sup>	26	Đợt 1: 17	2 (sữa mẹ) ? (HMF)	Bụng chướng, nôn có máu, giảm nhu động ruột, da tái, cơn giảm nhịp tim	Hơi trong thành ruột	Tăng BC ái toan
		Đợt 2: 28	25(sữa mẹ)	Tiêu phân máu, bụng chướng	Hơi trong thành ruột	Tăng BC ái toan
		Đợt 3: 61	58(sữa mẹ)	Tiêu phân máu, bụng chướng	Hơi trong thành ruột	Tăng BC ái toan
12 <sup>(18)</sup>	29	Đợt 1: 14	2 (sữa mẹ) 10 (HMF)	Tiêu phân máu, bụng chướng	Chướng hơi nhẹ trong ruột	Tăng BC ái toan
		Đợt 2: 30	16(sữa mẹ) 28 (HMF)	Cơn ngưng thở, chậm nhịp tim, tiêu phân máu	Bình thường	Tăng BC ái toan
13 <sup>(18)</sup>	27	41	2 (sữa mẹ) 32 (HMF)	Tiêu phân máu	Bình thường	Tăng BC ái toan
14 <sup>(18)</sup>	26	> 20	2 (sữa mẹ) 20 (HMF)	Bụng chướng		Tăng BC ái toan



#### IV. Chẩn đoán

Các thử nghiệm để chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò được khuyến cáo hiện tại bao gồm: xét nghiệm IgE đặc hiệu đạm sữa bò trong máu, test lấy da, test thử sữa, test chế độ ăn loại trừ (đánh giá đáp ứng lâm sàng) (5). Trường hợp IgE đặc hiệu đạm sữa bò không có cũng không loại trừ chẩn đoán nếu phản ứng dị ứng không qua trung gian IgE (9).

Đối với trẻ bú mẹ hoàn toàn, không cần thiết phải làm xét nghiệm tìm IgE đặc hiệu đạm sữa bò trong máu hoặc test lấy da cũng như test thử sữa (5). Trong test chế độ ăn loại trừ, nếu trẻ không cải thiện sau 2 tuần, có thể không phải dị ứng sữa (9).

Đối với trẻ bú sữa công thức, có thể cân nhắc làm xét nghiệm tìm IgE đặc hiệu đạm sữa bò trong máu hoặc test lấy da, riêng test thử sữa nên thực hiện sau khi thực hiện chế độ ăn loại trừ ít nhất 6 tháng (không thực hiện trong giai đoạn sơ sinh) (5). Đối với test chế độ ăn loại trừ, sữa được lựa chọn là sữa đạm thủy phân hoàn toàn; nếu trẻ không cải thiện sau 2 tuần, nên thử thêm với sữa acid amin trước khi loại trừ dị ứng sữa; các trường hợp dị ứng nặng đe dọa tính mạng, sữa được lựa chọn ban đầu nên là sữa acid amin (9).

Các thử nghiệm chẩn đoán nêu trên được ứng dụng cho trẻ dị ứng đạm sữa bò nói chung, vẫn chưa có một khuyến cáo cụ thể nào đối với trẻ non tháng; vì vậy, chủ yếu vẫn dựa vào sự nghi ngờ trên lâm sàng.

#### V. Điều trị

Chủ yếu vẫn là chế độ ăn loại trừ đạm sữa bò. Khuyến cáo đầu tiên vẫn là sữa mẹ hoàn toàn với điều kiện loại bỏ hoàn toàn những chế phẩm từ sữa trong chế độ ăn của mẹ do những lợi ích từ sữa mẹ vô cùng to lớn. Đối với trẻ không được bú mẹ, sữa được lựa chọn là sữa đạm thủy phân hoàn toàn hoặc sữa acid amin (6).

Probiotic chống lại phản ứng dị ứng nhờ vào những hoạt động của chúng tại ruột như: thủy phân các peptide mang tính kháng nguyên thành các peptide không mang tính kháng nguyên, làm giảm tính thấm của ruột giúp giảm sự xâm nhập của các kháng nguyên từ lòng ruột đến tuần hoàn hệ thống, kích thích sản xuất IgA tại chỗ, điều hoà các đáp ứng viêm tại chỗ, kích thích sự biệt hóa và phát triển của niêm mạc đường tiêu hoá. Do đó, khuyến cáo xem xét sử dụng probiotic cho trẻ không được nuôi dưỡng bằng sữa mẹ hoàn toàn (16).

Trong các báo cáo về những ca dị ứng sữa ở trẻ non tháng, do biểu hiện nặng gần giống viêm ruột hoại tử nên đa số trẻ được điều trị kháng sinh như viêm ruột hoại tử.

#### VI. Kết luận

Chẩn đoán dị ứng đạm sữa bò ở trẻ non tháng là một thách thức do trẻ có thể có biểu hiện giống viêm ruột hoại tử, ngoài ra chưa có một khuyến cáo cụ thể nào về việc lựa chọn các test chẩn đoán cho nhóm đối tượng này. Do đó, đòi hỏi sự cảnh giác của bác sĩ lâm sàng để trẻ được chẩn đoán sớm và có can thiệp đúng, đặc biệt là chế độ ăn phù hợp cho trẻ.

#### Tài liệu tham khảo

1. Aktas S, Ergenekon E, Unal S, et al. (2017), "Different presentations of cow`s milk protein allergy during neonatal period", *The Turkish journal of pediatrics*, 59 (3), pp.322-8.
2. Baldassarre ME, Cappiello A, Laforgia N, et al. (2013), "Allergic colitis in monozygotic preterm twins", *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 35 (1), pp.198-201.
3. Coviello C, Rodriguez DC, Cecchi S, et al. (2012), "Different clinical manifestation of cow's milk allergy in two preterm twins newborns", *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, 25 Suppl 1, pp.132-3.
4. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, et al. (2005), "Allergic colitis presenting within the first hours of premature life", *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 94 (10), pp.1514-5.
5. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. (2010), "World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA)

Guidelines”, *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 21 Suppl 21, pp.1-125.

6. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. (2016), “Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines”, *The World Allergy Organization journal*, 9 (1), pp.35.

7. Jarvinen KM, Suomalainen H (2001), “Development of cow's milk allergy in breast-fed infants”, *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 31 (7), pp.978-87.

8. Jo J, Garssen J, Knippels L, et al. (2014), “Role of cellular immunity in cow's milk allergy: pathogenesis, tolerance induction, and beyond”, *Mediators of inflammation*, 2014, pp.249784.

9. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. (2012), “Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines”, *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55 (2), pp.221-9.

10. Martorell-Aragones A, Echeverria-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. (2015), “Position document: IgE-mediated cow's milk allergy”, *Allergologia et immunopathologia*, 43 (5), pp.507-26.

11. Mayer L (2003), “Mucosal immunity”, *Pediatrics*, 111 (6 Pt 3), pp.1595-600.

12. Morita H, Nomura I, Matsuda A, et al. (2013), “Gastrointestinal food allergy in infants”, *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 62 (3), pp.297-307.

13. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, et al. (2013), “Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates”, *Asia Pacific allergy*, 3 (1), pp.35-41.

14. Neu J (2017), “Digestive-Absorption Functions in Fetuses, Infants, and Children”. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*, Elsevier, pp.897-905.e2.

15. Srinivasan P, Brandler M, D'Souza A, et al. (2010), “Allergic enterocolitis presenting as recurrent necrotizing enterocolitis in preterm neonates”, *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 30 (6), pp.431-3.

16. Vandenplas Y (2017), “Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants”, *Nutrients*, 9 (7).

17. Vitaliti G, Cimino C, Coco A, et al. (2012), “The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA)”, *Italian journal of pediatrics*, 38, pp.35.

18. Vlieghe V, Des Roches A, Payot A, et al. (2009), “Human milk fortifier in preterm babies: source of cow's milk protein sensitization?”, *Allergy*, 64 (11), pp.1690-1.