

Alergiji na kravje mleko pridružena hepatopatija – prikaz dveh primerov

Hepatopathy associated with cow's milk allergy – report on two cases

Marjeta Sedmak¹, Mojca Grošelj-Grenc², Vesna Glavnik³

¹Služba za gastroenterologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

²Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, SPS Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

³Služba za alergologijo in revmatologijo, SPS Pediatrična klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana
Prispelo 28. 2. 2006, sprejeto 7. 4. 2006; Gastroenterolog 2006; 23: 62–68

Ključne besede: alergija na kravje mleko, cetirizin, hepatopatija

Key words: cetirizine, cow's milk allergy, hepatopathy

Izvleček

Izhodišča. Alergija na kravje mleko je ena izmed najpogostejših alergij na hrano v otroštvu, ki jo ima 2,5 % dojenčkov. Kaže se lahko s prizadetostjo prebavil, kože in/ali dihal, v najhujši obliki kot anafilaktični šok. Blago zvišane serumske koncentracije aminotransferaz brez jetrne okvare so razmeroma pogosta najdba v dojenčkovem obdobju. Diferencialna diagnoza hepatopatije obsega okužbe, anatomske vzroke, presnovne in dedne vzroke, toksične okvare ter druge vzroke.

Prikaz primerov. Prikazani sta dve bolnici z alergijo na kravje mleko in ugotovljeno hepatopatijo. V obeh primerih je bila alergija na kravje mleko potrjena z zvišanimi celokupnimi IgE in IgE proti kravjemu mleku. Po uvedbi stroge diete so se serumske koncentracije aminotransferaz znižale oziroma normalizirale.

Zaključki. Hepatopatija je lahko pridružena alergiji na kravje mleko. Pri dojenčkih s povišanimi aminotransferazami je treba diferencialnodiagnostično misliti na alergijo na kravje mleko.

Abstract

Background. Cow's milk allergy is one of the commonest food allergies in childhood. It can develop in 2.5% of infants, affecting the gastrointestinal tract, skin and/or respiratory system or – in its most severe form – presenting as anaphylactic shock. Mild elevation of serum aminotransferases without hepatic synthetic dysfunction is not a rare condition in infancy. Differential diagnosis includes infections, anatomical conditions, metabolic and hereditary disorders, toxic injury, and other causes.

Case report. We present two patients with cow's milk allergy in whom hepatopathy was found. The cow's milk allergy was proven by elevated concentrations of total serum IgE and milk-specific IgE. The levels of serum aminotransferases decreased or were normalized after elimination of cows' milk formulas.

Conclusions. Hepatopathy may be associated with cow's milk allergy. In infants showing isolated elevation of serum aminotransferases, this allergy should be considered in differential diagnosis.

Prim. dr. Marjeta Sedmak, dr. med.
Služba za gastroenterologijo, SPS Pediatrična klinika
Klinični center Ljubljana, 1525 Ljubljana

UVOD

Alergija na kravje mleko

Alergijo na kravje mleko uvrščamo med netoksične imunske neugodne učinke hrane (1, 2). Je ena izmed najpogostejših alergij na hrano v otroštvu. Najpogostejša je v prvem letu življenja (3). Preobčutljivost na kravje mleko običajno izzveni v prvih 3–5 letih življenja oziroma se klinična toleranca pri 80 % otrok z alergijo na kravje mleko razvije do 5. leta starosti. Približno 60 % dojenčkov ima s protitelesi IgE posredovano reakcijo in približno četrtina teh otrok ostane senzibiliziranih do drugega desetletja življenja (4). Prevalenca je 2–2,4 % pri majhnih otrocih (3) in 0,3 % pri odraslih (4). Kravje mleko vsebuje številne beljakovine: 80 % od njih so kazeini α , β , κ in γ , drugih 20 % beljakovin pa so beljakovine sirotke – β -laktoglobulin, α -laktalbumin in bovini serumski albumin (3). Najpogostejša alergena sta α -kazein in β -laktoglobulin (5). Senzibilizacija je običajno na več beljakovin hkrati in je odvisna od starosti: starejši otroci se pogosteje senzibilizirajo na kazeine, dojenčki na beljakovine sirotke.

Alergija na kravje mleko se lahko kaže s prizadetostjo raznih organskih sistemov: prebavil – neuspevanje, krči, bruhanje, driska, obstipacija, razdražljivost; kože – makulopapulozni eksantem, urtikarija, angioedem, atopijski dermatitis; dihal – kašelj, astma ter v najhujši obliki kot anafilaktični šok (2). Simptomi so odvisni od starosti. V obdobju dojenčka so najpogosteje prizadeta prebavila in koža, kasneje so lahko prizadeta tudi dihal (2, 3, 6).

Gastrointestinalna alergija na kravje mleko je lahko:

- takojšnja – posredovana s protitelesi IgE,
- odložena – posredovana s protitelesi IgE in s celičnim imunskim odzivom (kombinirana) in
- pozna – posredovana s celičnim imunskim odzivom (4, 7).

Pri takojšnji reakciji se že nekaj minut do dve uri po zaužitju alergena pojavijo slabost, bolečina v trebuhu, bruhanje in driska. Pri nekaterih otrocih se pojavi intermitentno bruhanje in posledično neuspevanje.

Med odložene reakcije uvrščamo alergijski eozinofilni ezofagitis, gastritis in gastroenteritis, za katere je značilna infiltracija stene požiralnika, želodca in/ali črevesa z eozinofilci. Klinična slika je odvisna od obsega eozinofilne infiltracije. Znaki in simptomi alergijskega eozinofilnega ezofagitisa so gastroezofagealni refluks, intermitentno bruhanje, zavračanje hrane, bolečine v trebuhu, disfagija, razdražljivost in motnje spanja. Znaki in simptomi pri alergijskem eozinofilnem gastritisu so postprandialno bruhanje, bolečine v trebuhu, anoreksija, hiter občutek sitosti, hematemeza, neuspevanje in motnje pri praznjenju želodca. Glavna bolezenska znaka alergijskega eozinofilnega gastroenteritisa sta izguba telesne teže in neuspevanje. Posledice enteropatije z izgubo beljakovin so hipoalbuminemija in generalizirani edemi (7). Med pozne reakcije uvrščamo proktokolitis, enterokolitis, in enteropatijo, povzročeno s prehranskimi beljakovinami (4). Za proktokolitis, ki ga povzročajo prehranske beljakovine, so značilne krvave nitke na blatu v prvih mesecih življenja, pri sicer zdravih dojenčkih. Izguba krvi je običajno minimalna, lahko pa nastanejo anemija, hipoalbuminemija in periferna eozinofilija. Otrok s takim enterokolitisom je v prvih mesecih življenja razdražljiv, dolgotrajno bruha in ima drisko z dehidracijo. Bruhanje se značilno pojavi 1–3 ure po obroku. Posledice trajne izpostavljenosti alergenu so: krvava driska, anemija, meteorizem in neuspevanje. Lahko nastane tudi hipotenzija. Za enteropatijo, povzročeno s prehranskimi beljakovinami, sta v prvih mesecih življenja značilna driska ali steatoreja in neuspevanje. Pridružijo se lahko še meteorizem, malabsorpcija, anemija, hipoproteinemija in edemi (2, 4, 7).

Hepatopatija

Serumske koncentracije aminotransferaz (alanin aminotransferaza – ALT, aspartat aminotransferaza – AST, in γ -glutamil aminotransferaza – γ -GT) so lahko v sklopu jetrne prizadetosti blago (< 5-kratna zgornja normalna vrednost), zmerno (5–10-kratna zgornja normalna meja) ali znatno (> 10-kratna zgornja normalna vrednost) zvišane (8). Blago zvišane serumske koncentracije aminotransferaz brez jetrne okvare s prizadeto sintetsko funkcijo jeter so razme-

roma pogosta najdba v obdobju dojenčka. Diferencialna diagnoza hepatopatije vključuje okužbe (virusne, bakterijske, povzročene s paraziti in glivami), anatomske vzroke (zunaj- in znotrajjetrne), presnovne in dedne vzroke, toksične okvare (zdravila, parenteralna prehrana, endotoksinemija, hepatotoksini) ter druge vzroke (avtoimunske bolezni, hipoperfuzija in šokovna stanja, maligne bolezni, idr) (9, 10). Laboratorijske in slikovne preiskave, ki zadostujejo za začetno opredelitev bolezni, so:

- celokupni in direktni bilirubin;
- hemogram;
- jetrni testi (ALT; AST, γ -GT);
- pregled nativnega urina (pH, specifična teža, beljakovine, glukoza, ketoni, hemoglobin, bilirubin, urobilinogen in nitriti) in mikroskopski pregled sedimenta;
- ultrazvočna preiskava trebuha.

S preiskavo celokupnega in direktnega bilirubina potrdimo oziroma izključimo konjugirano hiperbilirubinemijo. Hemogram nam je v pomoč pri izključitvi morebitne hemolize ali sepse. Zvišane koncentracije ALT kažejo na hepatocelularno bolezen, zvišane koncentracije γ -GT na bolezen oziroma obstrukcijo žolčnih vodov. Določanje alkalne fosfataze je v obdobju dojenčka malo uporabno. S pregledom urina izključimo okužbo sečil, galaktozemijo in renalni Fanconijev sindrom. Ultrazvočna preiskava nam prikaže anatomske strukture in morebitni koncrement, sluzni čep ali cisto duktusa holedohusa. Na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in preiskav prve stopnje se nato odločamo o nadaljnjih preiskavah (10).

V nasprotju z nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je v neonatalnem obdobju lahko še fiziološka, je konjugirana hiperbilirubinemija pri otroku vedno bolezenska, zato jo je treba etiološko opredeliti.

PRIKAZ PRIMEROV

Primer 1

Petmesečna deklica je bila zaradi makulopapuloznega izpuščaja, razporejenega sprva po obrazu in lasišču,

kasneje pa tudi po trupu in udih, zdravljena na dermatovenerološkem oddelku splošne bolnišnice in nato 3 dni po odpustu zaradi poslabšanja ponovno sprejeta na otroški oddelek iste bolnišnice. V družini alergij ni bilo, očetov brat ima sladkorno bolezen tip I. Rojena je bila kot prvorojenka po normalno potekajoči nosečnosti, s porodno težo 3230 g in porodno dolžino 51 cm. Poporodni potek je bil normalen. Prve tri mesece je bila polno dojena, nato hranjena z aptamilom in nazadnje, po pojavi izpuščaja, s sojnim mlekom. V splošni bolnišnici so ugotovili zvišane celokupne IgE (6957 μ g/l) in zvišane specifične IgE (2,91 kU/l) in sojo (0,50 kU/l), zvišane aminotransferaze (AST 10,15 μ kat/l, ALT 9,85 μ kat/l in γ -GT 0,87 μ kat/l) ter celokupni bilirubin (24,75 μ mol/l). Iz brisa nazofarinksa je bil izoliran streptokok skupine A, zato je 8 dni prejemale fenoksimetilpenicilin (Oспен). Zaradi hudega atopijskega dermatitisa je bila nato napotena na alergološki oddelek Pediatrične klinike. Ob sprejemu je bila koža suha, izrazito generalizirano spremenjena z makulami, papulami, delno pustulami. Žrelo je bilo pordelo, nad pljuči so bili slišni inspiratorni in ekspiratorni piski. Tipna so bila jetra (1 cm pod desnim rebrnim lokom) in rob vranice pod levim rebrnim lokom, v ostalem kliničnem pregledu ni bilo odstopanj od normale. Še vedno so bili zvišani celokupni IgE 156 μ g/l ter pozitivni specifični IgE 2,3 kU/l in banano 2,08 kU/l. Med hospitalizacijo so se znova zvišale vrednosti aminotransferaz (AST iz 1,84, na 3,69 μ kat/l, ALT iz 2,74 na 8,95 μ kat/l in γ -GT iz 0,82 na 1,03 μ kat/l), direktnega bilirubina 6,3 μ mol/l (celokupni bilirubin 15,8 μ mol/l) in žolčnih kislin 157 μ mol/l. Iz koprokulture je bila izolirana *Klebsiella pneumoniae*. Izvid ultrazvočne preiskave je bila – z izjemo 13 mm velike bezgavke ob trunkusu celiakusu – v mejah normalnega. Deklica je bila topično zdravljena s hipermanganom, betametazonom (Beloderm), dimetindenom (Fenistil), gentamicinom (Garamycin) in cinkovim oljem, sistemsko je prejemale antihistaminik dimetinden (Fenistil). Ob odpustu je bila svetovana stroga dieta brez kravjega mleka in mlečnih izdelkov na Pregominu AS. Zaradi nadaljnje diagnostične obdelave hepatopatije je bila čez 2 tedna sprejeta na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike.

Ob sprejemu je bil viden izpuščaj po levi roki in hrbtu ter nekaj opraskanin. Tipen je bil rob jeter pod desnim rebrnim lokom. Ostali telesni pregled je bil v mejah normalnega. Koncentracije aminotransferaz so bile še vedno nekoliko zvišane (AST 3,57 μ kat/l, ALT 7,67 μ kat/l in γ -GT 0,68 μ kat/l), koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina so bile v mejah normalnega. Zaradi še vedno zvišanih žolčnih kislin 69 μ mol/l, je bilo uvedeno zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (Ursosan). Izvidi preiskav na hepatotropne viruse in parazite ter najpogostejše presnovne bolezni, ki prizadenejo jetra, so bili negativni. Ob strogi dieti brez kravjega mleka, jajc in banan so bile ob nadaljnjih kontrolnih meritvah koncentracije aminotransferaz in žolčnih kislin v upadanju, ultrazvočna preiskava trebuha je bila brez posebnosti. Ob kontrolnem pregledu 11 mesecih kasneje so bile koncentracije žolčnih kislin normalne, ursodeoksiholna kislina (Ursosan) je bila ukinjena. Koncentracije aminotransferaz so bile normalne ob kontrolnem pregledu po 16 mesecih.

Primer 2

Trimesečna deklica je bila zaradi dehidracije ob nenadnem začetku bruhanja in zavračanja hrane, pri čemer je petkrat dnevno iztrebljala nekoliko slabše formirano blato, sprejeta na Infekcijsko kliniko. Rojena je bila kot drugorojenka po normalno potekajoči nosečnosti, en teden pred terminom, zaradi zastoja poroda s carskim rezom, s porodno težo 3770 g in porodno dolžino 53 cm. Ker je bila mati nosilka površinskega antigena virusa hepatitisa B (HBs-Ag), je po rojstvu prejela pasivno in aktivno protivirusno zaščito. Razen znakov dehidracije in nekoliko meteorističnega trebuščka klinični pregled ob sprejemu ni odkril odstopanj od normale. Kljub uvedbi Aptamila AR in kljub parenteralnemu nadomeščanju tekočin se je bruhanje nadaljevalo. Parametri vnetja niso bili povišani, v diferencialni krvni sliki je prevladovala limfocitoza. Infekcijski vzroki deključnih težav so bili izključeni. Pojavila se je hipoproteinemija (celokupne beljakovine 30) in hipoalbuminemija (albumini 15 g/l) z edemi spodnjih okončin, zato je prejela humane albumine. Hepatogram je pokazal zvišano koncentracijo AST

(AST 1,56 μ kat/l). Ultrazvočno so bila ugotovljena minimalno povečana jetra. Deklica je bila zaradi nadaljnje obravnave po 6 dneh premeščena na gastroenterološki oddelek Pediatrične klinike. V dodatni anamnezi je bilo ugotovljeno, da je bila izključno dojena do starosti skoraj 3 mesecev. Sedem do deset dni pred sprejemom na Infekcijsko kliniko je začela zavračati dojenje in prilagojeno mleko Novalac, zato so jo starši 7 dni ob dojenju hranili z »alpskim« mlekom. V starosti 1,5 meseca je imela enkrat izpuščaj po glavi in vratu v obliki koprivnice. Ob sprejemu na gastroenterološki oddelek so bili vidni makulopapulozen izpuščaj po glavi in vratu, obsežni edemi goleni in tipen rob jeter pod desnim rebrnim lokom. Ultrazvočno sta bila ugotovljena ascites in parenhimska okvara jeter z zgoščeno strukturo. Zaradi hipoalbuminemije je deklica še dvakrat dobila humane albumine. Korigirani sta bili tudi metabolična acidoza in hipokalijemija. Koncentracija AST je bila še vedno zvišana (1,35 μ kat/l), koncentraciji ALT in γ -GT sta bili normalni, prav tako sta bila normalna koncentracija alkalne fosfataze in koagulogram. Pregled urina ni pokazal izgub beljakovin z urinom, zato je bilo ocenjeno, da jih je najverjetneje izgubljala z blatom, ki je bilo prve dni še tekoče, s primesjo sluzi (enkrat dnevno), v naslednjih dneh pa normalno formirano. Postavljen je bil sum na alergijo na kravje mleko, ki smo ga potrdili z zvišanimi IgE, specifičnimi za mleko (27,8 kU/l), in celokupnimi IgE (892 μ g/l). Uvedena je bila dieta brez mleka z aminokislinsko formulo Neocat in – po nasvetu alergologov – antihistaminik cetirizin (Zyrtec). Po uvedbi diete brez mleka, mlečnih izdelkov, jajc in jajčnih izdelkov tudi pri doječi materi, je bila deklica ponovno dojena. Edemi (po golenih, presakralni) in ascites so postopoma izzveneli, prav tako se je zmanjševal izpuščaj po glavi in trupu. Iz blata so bili z elektronskomikroskopijo osamljeni adenovirusi. Preiskava ELISA ni potrdila adenovirusa tipa 40 ali 41, ki običajno povzročata gastrointestinalne težave. Deklica je bila po mnenju infektologov le izločevalka adenovirusa, ki je povzročil adenovirusno okužbo v preteklosti. Ugotovljena je bila tudi hipogamaglobulinemija (IgG 1,18g/l, IgA 0,21 g/l, IgM 0,24 g/l), zato je bila premeščena na

alergološki oddelek. Tam so ugotovili še nekoliko višjo koncentracijo AST (2,23 μ kat/l), elektrolitskih motenj ni imela več, albumini so bili 31 g/l. Klinični pregled ni pokazal odstopanj od normale. Cetirizin (Zyrtec) je bil po 7 dneh ukinjen. V domačo oskrbo je bila odpuščena z navodili za dieto brez mleka in mlečnih izdelkov za doječo mater in deklico in z Neocatom kot dodatkom ob dojenju. Ob kontrolnem pregledu 1,5 meseca kasneje (pa tudi pri nadaljnjih) so bile koncentracije aminotransferaz v mejah normalnih vrednosti. Ultrazvočno je bila v parenhimu vranice vidna drobna hiperehogenost, sumljiva na nastajajočo kalcinacijo, ki pa je mesec kasneje ni bilo več.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI

Čeprav je klinični potek opisanih primerov dokaj različen, je za obe bolnici značilna potrjena alergija na kravje mleko in hepatopatija. Za hepatopatijo oziroma zvišano koncentracijo serumskih aminotransferaz je v obdobju dojenčka in malčka možnih veliko vzrokov. V literaturi je le malo poročil o jetrni prizadetosti pri otrocih z alergijo na kravje mleko; najverjetneje zato, ker določanje serumskih koncentracije aminotransferaz ob alergiji ni rutinsko in ker otroci

niso ikterični. Zvišane serumske koncentracije aminotransferaz so doslej našli pri otrocih z atopijskim dermatitisom (12) in pri otrocih z gastroenteropatijo, povzročeno z mlekom (13). Saito in sodelavci so poročali o izoliranem zvišanju serumskih koncentracij aminotransferaz pri treh dojenčkih z alergijo na kravje mleko. Alergijo na kravje mleko so potrdili z limfocitno proliferacijo, sproženo s specifičnimi proteini mleka. V vseh treh primerih so bili IgE, specifični proti kravjemu mleku, in celokupni IgE v mejah normalnega. Značilnih kliničnih znakov alergije na kravje mleko ni bilo (14). Vzrok zvišanim serumskim koncentracijam aminotransferaz naj bi bila z limfociti T posredovana poškodba hepatocitov v sklopu celično posredovane preobčutljivosti (15). Po odstranitvi kravjega mleka iz prehrane so se serumske koncentracije aminotransferaz postopoma normalizirale (14). Podobna normalizacija serumskih koncentracij aminotransferaz po odstranitvi kravjega mleka iz prehrane je bila vidna tudi pri naših dveh bolnicah, ki sta sicer imeli klinične znake, značilne za alergijo na kravje mleko. Pri obeh bolnicah smo potrdili tudi zvišane celokupne IgE in IgE, specifične proti kravjemu mleku, kar kaže, da je bila alergija pri naših bolnicah kombinirana, s protitelesi IgE in celično posredovana, ali pa

Tabela 1. Klinične značilnosti bolnic. Starost 1 – starost ob ugotovitvi alergije na kravje mleko, starost 2 – starost ob ugotovitvi hepatopatije; KML – kravje mleko.

N	Datum rojstva	Starost 1 [mesece]	Specifični IgE za KML	Celokupni IgE	Klinična slika alergije	Starost 2 [mesece]
1.	03. 05. 2002	5	+	↑	GIT + koža + dihala	5
2.	21. 12. 2004	3	+	↑	GIT + koža	3

Tabela 2. Laboratorijski kazalci pri bolnicah - najvišje oziroma najnižje patološke vrednosti posameznih preiskav. N - normalna vrednost za starost, / - kazalec ni bil določen.

N	Bilirubin celokupni/direktni (μ mol/l)	AST (μ kat/l) (μ mol/l)	ALT (μ kat/l) (g/l)	γ -GT (μ kat/l)	Žolčne kisline	Protrombinski čas, INR	Celokupne beljakovine	ALB (g/l)
1.	15,8/6,3	10,15	9,85	N	157	N	N	N
2.	N	2,23	N	N	/	N	30	15

da je jetrna okvara možna tudi pri takojšnji alergiji na kravje mleko, posredovani s protitelesi IgE.

Drugi možen vzrok jetrne okvare pri naših bolnicah bi bilo lahko zdravljenje z antihistaminiki, ki v redkih primerih lahko povzročajo jetrno okvaro (16). Za dimetinden, ki ga je kratkotrajno prejela prva bolnica, v literaturi ni opisov o hepatotoksičnem delovanju. Za cetirizin, ki ga je prejela druga bolnica, pa so v literaturi opisani primeri tako akutnega hepatitisa (17, 18) kot holestaze (19). Vendar je hepatotoksično delovanje cetirizina redko, saj velike, randomizirane, s placebom primerjane študije pri otrocih večinoma ne omenjajo dviga serumskih koncentracij aminotransferaz kot neželenega učinka. Avtorica članka o eni izmed teh študij, v kateri so pri 18-mesečnem zdravljenju otrok s cetirizinom med 1. in 2. letom starosti spremljali serumsko koncentracijo aminotransferaz, pa je poročala le o starosti primernem postopnem upadanju aminotransferaz v času študije tako v skupini s placebom kot tudi v skupini s cetirizinom (20). Dejstvo je tudi, da so bile serumske koncentracije aminotransferaz pri naši bolnici zvišane že pred začetkom jemanja cetirizina.

Pri drugi bolnici, ki je imela ob bruhanji in driski ugotovljene nizke serumske koncentracije albuminov in beljakovin, je bila vzrok najverjetneje enteropatija z izgubo beljakovin, ki je lahko posledica alergije na kravje mleko. Normalen koagulogram v tem primeru izključuje hudo metabolično disfunkcijo jeter kot vzrok hipoalbuminemije. Blaga hepatopatija je pri hudo bolnih otrocih z enteropatijo z izgubo beljakovin sicer pogosta sočasna najdba, vsekakor pa se je pri naši bolnici ob dieti brez kravjega mleka klinična slika popravila in laboratorijske vrednosti normalizirale, kar kaže, da je bila vzrok opisanim težavam alergija na kravje mleko.

Pri bolnicah jasnega vzroka hepatopatije nismo našli in potrdili. Ker pa so se pri obeh serumske koncentracije aminotransferaz normalizirale po dieti brez kravjega mleka in ker je zvišanje serumskih koncentracij aminotransferaz pri alergiji na kravje mleko že

bilo opisano, lahko sklepamo, da je bila vzrok hepatopatije alergija na kravje mleko. Zaključimo lahko, da je hepatopatija lahko pridružena alergiji na kravje mleko. Zato je pri dojenčkih s povišanimi aminotransferazami treba diferencialnodiagnostično pomisliti tudi na alergijo na kravje mleko.

Literatura

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717–28.
2. Sampson HA, Leung DYM. Adverse reactions to foods. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 789–92.
3. Glavnik V. Alergija na hrano. In: Kuhar M, Avčin T, editors. *Pediatrična alergologija*. 1st ed. Ljubljana: Lek, 2002: 197–206.
4. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805–19.
5. Stanley JS, Bannon GA. Biochemical aspects of food allergens. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 605–17.
6. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45: 587–96.
7. Glavnik V. Gastrointestinalna alergija. In: Kuhar M, Avčin T, editors. *Pediatrična alergologija*. 1st ed. Ljubljana: Lek, 2002: 87–92.
8. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367–79.
9. Lee Ng V, Balistreri W. Manifestation of liver disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1308–14.
10. Sedmak M. Neonatalna konjugirana hiperbilirubinemija. Na stičiščih neonatologije. *Zlatenica v neonatalnem in otroškem obdobju*. Celje: Splošna bolnišnica, 2002: 118–28.
11. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. *Med Clin North Am* 1996; 80: 887–906.
12. Iikura Y, Iwasaki A, Tsubaki T, Akasawa A, Onda T, Katsunuma T, Miura K, et al. Study of liver function in infants with atopic dermatitis using ¹³C-methacetin breath test. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 189–93.
13. Obi M, Okafuji I, Yoshida T, Saito M, Kimura M. Relationship of cell-mediated hypersensitivity with milk induced gastroenteropathy in infants. *J Jpn Pediatr Soc* 2003; 107: 1361–6.
14. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cow's milk formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 445–8.

15. Mehal WZ, Azzaroli F, Crispe IN. Antigen presentation by liver cells controls intrahepatic T cell trapping, whereas bone marrow-derived cells preferentially promote intrahepatic T cell apoptosis. *J Immunol* 2001; 167: 667–73.
16. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 423–52.
17. Watanabe M, Kohge N, Kaji T. Severe hepatitis in a patient taking cetirizine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 142–3.
18. Pompili M, Basso M, Grieco A, Vecchio FM, Gasbarrini G, Rapaccini GL. Recurrent acute hepatitis associated with use of cetirizine. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1844–7.
19. Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, Lindor KD. Cetirizine-induced cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 250–3.
20. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC study group. Early treatment of the atopic child. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 433–40.