

# LEHMÄNMAITOALLERGINEN LAPSI SAIRAALASSA

Mira Naukkarinen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö  
joulukuu 2013

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen yksikkö

## NAUKKARINEN MIRA: LEHMÄNMAITOALLERGINEN LAPSI SAIRAALASSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s.

Ohjaaja: lastentautien erikoislääkäri, lääketieteen tohtori Vesa Eskola

Joulukuu 2013

Avainsanat: lehmänmaito, allergia, osastohoito

---

Lehmänmaitoallergia on yksi yleisimmistä lasten ruoka-aineallergioista. Hankalimmillaan sen aiheuttamat oireet voivat vaatia osastohoitoa. Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella osastohoitoon johtaneita tekijöitä sekä osastojakson aikana tehtyjä tutkimuksia ja hoitotoimenpiteitä.

Tutkimuksessa tutkittiin 115 iältään 0-16-vuotiasta lasta, jotka ovat joutuneet vuosien 2000- 2011 välisenä aikana Tampereen yliopistollisen sairaalan lasten sisätautiosastolle lehmänmaitoallergian tai sen epäilyn vuoksi. Osastojakson aikaiset tapahtumat haettiin potilaskertomuksista ja kirjattiin ylös tiedonkeruulomakkeeseen. Tiedot analysoitiin tilastollisen ohjelman IBM SPSS Statistics 20 avulla.

Osastolle tullessa oireita ilmeni 91,3 %:lla lapsista. Iho-oireita esiintyi 51,3 %:lla, ruoansulatuskanavaoireita 60 %:lla ja hengitysoireita 8,7 %:lla lapsista. Suurimmalle osalle (74,8 %) lapsista tehtiin osastolla ainakin yksi tutkimus, joista yleisimpiä olivat seerumin kokonais-IgE (20,9 %), maito-RAST-testi (14,8 %), maitoaltistus (13 %) sekä Prick-testi (10,4 %). Lapsista 53,9 %:lle annettiin osastolla lääkettä. Eniten käytetyt valmisteet olivat antihistamiini (22,6 %), perusvoiteet (20,0 %) ja steroidivoiteet (19,2 %). Muiden käytettyjen lääkevalmisteiden laajuus oli suuri ja käyttömäärät vähäisempiä.

Pahimmillaan lehmänmaitoallergiaa sairastavan lapsen altistuminen lehmänmaidon proteiineille voi aiheuttaa henkeä uhkaavia oireita ja pidemmällä aikavälillä vaikuttaa lapsen kasvuun sekä koko perheen jaksamiseen. Tällöin lapsi tulisi ohjata erikoissairaanhoidon ja tarvittaessa osastohoitoon. Näin lapsen ongelmat saadaan selvitettyä yhdellä kertaa mahdollisimman kattavasti.

# SISÄLLYS

1. johdanto .....	1
1.1 esiintyvyys .....	1
1.2 immunologia.....	1
1.21 IgE-välitteinen lehmänmaitoallergia .....	2
1.21 ei- IgE-välitteinen lehmänmaitoallergia .....	3
1.3 riskitekijät.....	3
1.4 oireet.....	4
1.41 ilmaantuminen .....	4
1.42 ilmenemismuodot .....	4
1.5 diagnostiikka .....	6
1.51 eliminaatio-altistuskoe.....	6
1.52 Prick-testi ja IgE-vasta-ainemääritykset .....	7
1.6 hoito.....	8
1.61 eliminaatiodieetti .....	8
1.62 immunoterapia .....	9
1.63 allergiaoireiden hoito .....	10
1.64 osastohoitoon johtavat syyt .....	11
1.7 ennuste.....	11
1.8 seuranta .....	12
2. tutkimuksen tavoite.....	14
3. tutkimusmetodi.....	14
4. tulokset.....	15
5. pohdinta.....	19
6. lähteet.....	23

# **1. JOHDANTO**

## **1.1 esiintyvyys**

Lasten ruoka-aineallergiaepäilyt ovat yleisiä. Lehmänmaitoallergian esiintyvyys vaihtelee riippuen, perustuuko tieto vanhempien arvioon vai onko maitoallergia varmennettu lääkärin tutkimuksilla. Tutkimuksissa on osoitettu, että monet vanhemmat epäilevät lapsellaan ruoka-aineallergiaa ja alkavat tämän vuoksi rajoittamaan lapsen ruokavaliota ilman lääkärin arviota<sup>1,2</sup>. Maitoallergiaepäilyistä vain alle puolet on osoittautunut kuitenkin todellisiksi, kun tilannetta on selvitetty kaksoissokkoaltistuksessa ruoka-aineen välttämisen jälkeen<sup>3</sup>. Tanskalaisessa seurantatutkimuksessa 6,7 %:lla lapsista epäiltiin maitoallergiaa, mutta vain 2,2 %:lla diagnoosi saatiin varmistettua avoimella maitoaltistuksella<sup>4</sup>.

Lehmänmaitoallergia on yksi yleisimmistä lasten ruoka-allergioista ja alle 2-vuotiailla lapsilla kaikista yleisin ruoka-aineallergia<sup>2,5</sup>. Maailmanlaajuisesti lasten lehmänmaitoallergian esiintyvyyden on arvioitu olevan 2-5 %<sup>6,7</sup>. Suomessa alle 2-vuotiaista lapsista 2-2,5 % sairastaa lehmänmaitoallergiaa<sup>8,9</sup>.

## **1.2 immunologia**

Lehmänmaitoallergialla tarkoitetaan lehmänmaidon proteiinin aiheuttamaa yliherkkyysoireyhtiötä. Poikkeava immuunivaste syntyy, kun elimistö alkaa muodostaa vasta-aineita maidon proteiineja kohtaan. Kaikki maidon proteiinit ovat potentiaalisia allergeeneja ja maitoallergikko voi olla herkistynyt useammallekin kuin yhdelle lehmänmaidon proteiinille. Yleisimpiä yliherkkyysoireyhtiöitä aiheuttavia proteiineja ovat kaseiini,  $\alpha$ -laktalbumiini ja  $\beta$ -laktoglobuliini.<sup>10,11</sup>

## 1.21 IgE-välitteinen lehmänmaitoallergia

Ruoka-allergiat voidaan jakaa IgE-välitteisiin sekä ei-IgE-välitteisiin allergioihin. Noin 60 % maitoallergioista on IgE-välitteisiä<sup>8</sup>, jolloin reaktiot tapahtuvat tyypillisesti välittömästi ja oireet ilmaantuvat muutamien tuntien kuluessa altistuksesta.<sup>12</sup> IgE toimii välittömän yliherkkyyksireaktion laukaisijamolekyylinä, mutta osallistuu myös eräänä vaikuttajamolekyylinä sytokiinivälitteiseen krooniseen allergiseen tulehdukseen. Pikkulapsien limakalvojen suurempi läpäisevyys ja mahdollinen oraalisin toleranssin kypsymättömyys ovat altistavina tekijöinä IgE-vasteen syntymiseen ruoka-aineita kohtaan. Toleranssi saattaa kuitenkin kehittyä myöhemmin immuunijärjestelmän kypsymisen myötä.<sup>11</sup>

Suolistossa on useita fyysisiä ja immunologisia suojamekanismeja ruoan antigeeneja kohtaan. Osa antigeeneistä kuitenkin läpäisevät nämä gastrointestinaaliset esteet, jolloin elimistössä antigeenejä esittelevät solut kuten dendriittiset solut ja suolen epiteelisolut tunnistavat allergeenin, käsittelevät sen ja alkavat esitellä allergeenia pinnallaan pääasiassa Th-tyypin auttaja T-soluille. T-solun pinnalla oleva T-solureseptori tunnistaa antigeeniä esittelevän solun esittelemän antigeenin. Antigeeniä esittelevän solun ja T-solun vuorovaikutuksen seurauksena T-lymfosyytti aktivoituu. Aktivoituminen saa aikaan B-lymfosyyttien muuttumisen, sytokiinien tuotannon sekä allergeenispesifisten IgE-vasta-aineiden muodostumisen. IgE sitoutuu soluihin, joiden pinnalla on IgE-reseptoreita, herkistäen ne. Allergisen herkistymisen alkuvaiheessa kaikki syntyvä IgE voi sitoutua paikallisiin soluihin, mutta myöhemmin ylijäävä IgE lähtee kiertämään verenkiertoon. Verenkierrossa IgE sitoutuu syöttösoluihin jättäen niiden allergeenispesifisen reseptorin vapaaksi mahdollistaen tulevan vuorovaikutusta allergeenin kanssa. Lehmänmaitoallergiassa potilaan altistuessa uudelleen maidon proteiinille, allergeeni sitoutuu syöttösolun pinnalla oleviin allergeenispesifisiin IgE-vasta-aineisiin. Tämä käynnistää solunsisäisen signaaliprosessin, joka johtaa solujen degranulaatioon ja sitä kautta histamiinin sekä muiden tulehdusvälittäjäaineiden vapautumiseen. Tällöin ilmaantuu allergista oireilua.<sup>6,11,13</sup>

## 1.21 ei-IgE-välitteinen lehmänmaitoallergia

40 % maitoallergioista on ei-IgE-välitteisiä<sup>8</sup>. Tällöin reaktiot välittyvät muiden immunologisten mekanismien kautta, eikä IgE:tä pystytä osoittamaan<sup>1</sup>. Kyseessä on viivästynyt reaktio ja oireet ilmaantuvat tuntien tai päivien aikana allergeenille altistumisesta.<sup>12</sup> Ei-IgE-välitteisen allergiaprosessin kehittyminen on IgE-välitteistä reaktiota vähemmän tunnettu.

## 1.3 riskitekijät

Lehmänmaitoallergian etiologia on epäselvä, mutta taustalla olevia mahdollisia riskitekijöitä on viime aikoina selvitelty. Sekä geneettisillä että ympäristötekijöillä on ajateltu olevan yhteyttä lehmänmaitoallergian kehittymiseen. Etenkin useiden äidin taustatekijöiden ja perinataalisten tekijöiden yhteyttä lehmänmaitoallergiaan on tutkittu. Tulokset näiden tekijöiden ja allergioiden välisistä yhteyksistä eivät kuitenkaan aina ole olleet selkeitä tai yhtenäisiä.

Hygieniahypoteesin mukaan lapsen vähentynyt mikrobiaalinen altistuminen lisääisi riskiä allergioiden kehittymiseen. Esimerkiksi keisarinleikkaus rajoittaa äidin bakteerien siirtymistä lapseen synnytyksen aikana ja siten vähentää vastasyntyneen lapsen mikrobialista suojaa. Kuitenkin keisarinleikkauksen ja lehmänmaitoallergian kasvaneen riskin välillä on havaittu vain heikko yhteys tai ei yhteyttä ollenkaan<sup>14,15,16</sup>. Myös vanhempien sisarusten on ajateltu lisäävän altistumista erilaisille infektioille varhaislapsuudessa ja siten lisäävän lapsen mikrobialista suojaa. Aikaisempien synnytysten määrällä ja monilukuisilla raskauksilla onkin havaittu käänteisesti yhteyttä lehmänmaitoallergian riskiin. Lisäksi muun muassa äidin matalan sosioekonomisen statuksen sekä äidin raskauden aikaisen tupakoinnin on huomattu vähentävän lehmänmaitoallergian riskiä.<sup>14</sup>

Tutkimuksissa on todettu, että lapsen varhainen altistuminen lehmänmaidolle ja allerginen perimä lisääisivät riskiä sairastua lehmänmaitoallergiaan<sup>17,18</sup>. Vaikka rintamaidolla on todettu monia etuja sekä äitiin että lapseen, yksinomaisen rintaruokintakaan ei kuitenkaan poista lehmänmaitoallergian riskiä<sup>17,18,19</sup>. On jopa havaittu, että pitkittynyt täydellinen imetys tai rintaruokinta yhdistettynä

harvinaiseen altistumiseen pienille määrille lehmänmaitoa ensimmäisen kahden elinkuukauden aikana kasvattaisi riskiä IgE-välitteisen lehmänmaitoallergian kehittymiseen<sup>18,20</sup>. Myös rintamaidon laadullisten erojen on huomattu osin selittävän lehmänmaitoallergian kehittymistä<sup>17</sup>.

## **1.4 oireet**

### **1.41 ilmaantuminen**

Lehmänmaitoallergiassa oireet ilmaantuvat yleensä muutaman viikon sisällä lehmänmaitopohjaisten korvikkeiden aloittamisesta. Myös yksinomaisen rintaruokinnan aikana lehmänmaito voi olla lapsen oireiden taustalla, sillä lehmänmaidon proteiineja erittyy pieniä määriä äidin ravinnosta rintamaidon kautta lapselle.<sup>21</sup> Suurimmalle osalle lapsista lehmänmaitoallergian kliiniset oireet ilmenevätkin ennen 12 kuukauden ikää.<sup>6,10</sup> Mikäli maito on ollut jo pitkään käytössä oireiston alkaessa, on se epätodennäköinen allergiaoireen aiheuttaja.<sup>8</sup>

### **1.42 ilmenemismuodot**

Lehmänmaitoallergian oireet voivat olla hyvin monimuotoisia ja usein kyse on useamman oireen yhdistelmästä. Tavallisimpina ilmenemismuotoina ovat erilaiset iho-, suoli- ja hengitysoireet. Oireiden ilmaantumisnopeus voi vaihdella välittömistä tunneissa ilmaantuvista reaktioista jopa päivien päästä esiintyviin oireisiin.<sup>8,21</sup>

Pian lehmänmaidon proteiinille altistumisen jälkeen ihon nopea punoittava lehahtaminen, angioedeema, atooppisen ihottuman paheneminen tai urtikaria viittaavat useimmiten IgE-välitteiseen lehmänmaitoallergiaan. Iho-oireiden viivästyneempiä ilmenemismuotoja ovat kroonisen atooppisen ekseeman paheneminen sekä atooppinen dermatiitti. Iho-oireita esiintyy yli kahdella kolmanneksella lehmänmaitoallergiaa sairastavista lapsista. Laajuudeltaan ja esiintymisalueiltaan iho-oireet vaihtelevat huomattavasti potilaiden välillä. Ruoansulatuskanavaoireita esiintyy arviolta

kolmanneksella lehmänmaitoallergiaa sairastavista lapsista. Alle vuorokauden kuluessa ilmaantuvista ruoansulatuskanavan oireista tavallisimpia ovat pahoinvointi, oksentelu sekä vatsakipu. Viivästyneempiä ruoansulatuskanavan oireiden ilmenemismuotoja ovat eosinofiilinen esofagiitti ja gastroenteriitti. Muita mahdollisia maitoallergiaan liittyviä ruoansulatuskanavaoireita ovat veriulosteet, ummetus ja gastroesophageaalinen reflukti. Välittömiä oireita voi esiintyä myös hengitysteissä kuten akuutti rinokonjunktiviitti tai bronkospasmi. Tavallisimmin hengitysoireet ovat kuitenkin viivästyneitä ja tällöin potilaalla voi olla nuhaa, ilmäteiden limaisuutta, yskää tai hengitysteiden vinguntaa. Lehmänmaitoallergian ilmentyminen hengitysoireina on kuitenkin iho- ja ruoansulatuskanavaoireita harvinaisempaa. Muita lehmänmaitoallergiaan liittyviä epäspesifisempiä oireita voivat olla esimerkiksi lapsen ärtyneisyys, itkuisuus, levottomuus ja unettomuus.<sup>6,5,8,10,21,22</sup>

IgE-välitteisen maitoallergian hankalin ilmentyminen on anafylaktinen reaktio, joka pahimmillaan on henkeä uhkaava. Mitä nopeammin oireet alkavat ja etenevät, sitä vaikeampi reaktio on kyseessä. Anafylaktisten reaktion oireet ovat laajakirjoiset ja vaihtelevat potilaasta riippuen. Ensioireina voi olla muun muassa ihon kuumotusta, punoitusta tai kutinaa, takykardiaa sekä täyteläisyyden tunnetta kurkussa. Tämän jälkeen mahdollisesti ilmaantuu esimerkiksi ihon ja limakalvojen turvotusta, nokkosihottumaa, kurkunpään turvotusta, verenpaineen laskua sekä hikoilua. Pahimmassa tapauksessa lapsi voi pyörtyä tai mennä tajuttomaksi. Riskipotilaita anafylaksialle ovat ne, joilla on diagnoosivaiheessa huomattavan korkea IgE-taso ruoka-allergeenille.<sup>8, 23,24</sup>

Esitietojen perusteella voidaan arvioida maidon antamisen ajallista yhteyttä oireisiin tai niiden pahenemiseen ja siten maitoallergian todennäköisyyttä. Mitä lievempi oire on ollut tai mitä pidemmän ajan kuluttua altistuksesta oireet tulevat, sitä vaikeammaksi maitoallergian ja oireiden välisen yhteyden osoittaminen käy. Tämän vuoksi erityisesti viivästyneitä oireita on hankala tulkita luotettavasti juuri lehmänmaidon aiheuttamiksi. Diagnoosia vaikeuttaa myös se, ettei mikään yksittäinen oire tai oireyhdistelmä ilmene ainoastaan lehmänmaitoallergiassa. Oireiden taustalla voi olla monia muitakin syitä ja muun muassa refluksitautin ja koliikkivaivan aiheuttamissa oireissa on yhtäläisyyksiä maitoallergian oireiden kanssa. Myös sekä refluksitauti että koliikkivaiva ovat tavallisia ensimmäisen ikävuoden aikana. Sairauksien erottaminen toisistaan pelkkien oireiden perusteella on haastavaa ja vaivat voivat joskus esiintyä myös samanaikaisesti.<sup>1,10,25</sup>



## 1.5 diagnostiikka

### 1.51 eliminaatio-altistuskoe

Koska maito on alle 12 kuukauden ikäisen lapsen pääravintoa, on lehmänmaitoallergian diagnoosi tehtävä huolella<sup>26</sup>. Lehmänmaitoallergian diagnostiikka perustuu eliminaatio-altistuskokeeseen, joka toimii kultaisena standardina<sup>6,7,8,10,21,27,28</sup>. Ensin välttämisyjakson aikana lapsen ruokavaliosta eliminoidaan täysin maitoproteiini. Diagnostisen eliminaatiojakson optimaalisinta kesto ei ole vielä tarkkaan pystytty määrittelemään<sup>7</sup>, mutta Suomessa välttämisdieetin kestoksi on vakiintunut 1-2 viikkoa<sup>27</sup>. Mikäli lapsi on eliminaatiodieetin aikana rintaruokinnalla eikä lapsen oireet maitoproteiinin eliminaatiosta huolimatta lieydy, tulee eliminaatio toteuttaa myös äidin osalta<sup>7,10</sup>. Välttämisyjakson aikana pidetään oirepäiväkirjaa, jonka avulla seurataan oireilun kehittymistä. Jos oireet livenevät välttämisyjakson aikana, voidaan eliminaatiovastetta pitää positiivisena. Tämä ei kuitenkaan riitä maitoallergiadiagnoosiin, vaan välttämisyjakson jälkeen tulee tehdä valvottu altistuskoe. Koska maito on lapsen ravitsemuksessa keskeinen ruoka-aine, suoritetaan altistuskoe terveydenhuollon hoitoyksikössä. Imeväisikäisillä altistus aloitetaan sivelemällä maitopisara alahuulen limakalvolle. Mikäli oireita ei ilmene 15-30 minuutin aikana, siirrytään suun kautta tapahtuvaan altistukseen ja lisätään maitopohjaisen korvikkeen annosta asteittain oirevastetta jatkuvasti seuraten. Oireiden ilmaantuessa maitoaltistus lopetetaan ja voidaan todeta lehmänmaitoallergia. Potilaan ollessa oireeton koko altistuskokeen ajan, seurataan hänen vointiaan hoitoyksikössä viimeisen annoksen antamisen jälkeen vielä kahden tunnin ajan. Ellei oireita ilmaannu, on välitön maitoallergia suljettu pois. Mikäli epäillään viivästynyttä allergista reaktiota, altistusta jatketaan kotona 5-7 vuorokauden ajan. Tällöin tavoitteena on antaa lapselle iän mukaisia maitomääriä. Eliminaatiovaiheessa aloitetun oirepäiväkirjan pitoa jatketaan kotona kyseisen viikon ajan. Mikäli kotialtistuksen aikana ilmenee maitoallergiaan sopivia oireita, pidetään altistuskoeita positiivisena. Jos taas oireita ei ilmene seitsemän vuorokauden aikana, todetaan altistuksen tulos kielteiseksi. Epävarmoissa tapauksissa suositellaan altistuksen uusimista kaksoissokkona, joka on ainoa lähes varma diagnostinen testi. Se on kuitenkin liian työläs ja aikaa vievä, ettei se sovellu eikä ole tarpeenkaan rutiininomaisesti tehtynä suurimmalle osalle potilaista.<sup>8,10,27</sup>

## 1.52 Prick-testi & IgE-vasta-ainemääritykset

IgE-välitteisen maitoallergian todennäköisyyden arvioinnissa voidaan käyttää apuna verikokeesta tehtäviä spesifisiä IgE-määrityksiä ja ihopistokoetta. Kumpikaan koe ei ole kuitenkaan lehmänmaitoallergialle diagnostinen.<sup>6,7,8,10,21,27,28</sup>

Ihopistokokeella eli Prick-testillä mitataan potilaan välitöntä IgE-välitteistä reaktiota lehmänmaidolle. Tutkimuksessa testiainetta pistetään lansetilla potilaan ihoon. Mikäli 15 minuutin kuluttua pistokohtaan on ilmaantunut nokkospaukama, on potilas herkistynyt kyseiselle allergeenille. Tätä pidetään myönteisen välittömän reaktion tunnusmerkkinä.<sup>29</sup> Prick-testissä syntyvän nokkospaukaman koolle ei ole kuitenkaan vielä määritelty tarkkaa raja-arvoa, jolla IgE-välitteistä lehmänmaitoallergia pystyttäisiin varmasti diagnosoimaan ja maitoaltistus tulisi tarpeettomaksi<sup>27,28</sup>. Tällä hetkellä yleisimmin käytetty raja-arvo on kolme millimetriä. Tällöin Prick-testin sensitiivisyys (67-75 %) ja spesifisyys (74 %) pikkulapsen lehmänmaitoallergialle ovat kuitenkin melko huonot<sup>28</sup>. Yksinään Prick-testi ei siis ole lehmänmaitoallergialle diagnostinen eikä myöskään riitä pois sulkemaan allergiaa varmasti, mutta sitä voidaan hyödyntää arvioitaessa IgE-välitteisen maitoallergian mahdollisuutta. Mikäli eliminaatio-altistuskoe on kuitenkin jo päätetty suorittaa, DRACMA:n suositusten mukaan Prick-testin tekeminen ei ole enää tarpeellista.<sup>7,28</sup>

IgE-vasta-ainemäärityksiä on kahdenlaisia: kokonais-IgE ja allergeenispesifinen-IgE. Seerumin kokonais-IgE kertoo elimistön taipumuksesta IgE:n tuottoon ja viitevälin ylittävä arvo viittaa IgE-välitteiseen allergiaan. Tutkimus on kuitenkin epäherkkä yksittäisen allergeenin osoittajana. Sen sijaan seerumin spesifistä IgE:tä määritettäessä tutkitaan tietyn vasta-aineen spesifin immunoglobuliini E:n määrä seerumista. Tällöin osataan jo epäillä yksittäistä allergeenia ja tutkimus on tämän vuoksi kokonais-IgE:tä informatiivisempi. Spesifisiä IgE-vasta-aineita voidaan määrittää useilla kaupallisilla menetelmillä.<sup>11,27,30</sup> Allergeenispesifistä IgE:tä voidaan käyttää lehmänmaitoallergian tunnistamisen apuna, mutta yksinään sekään ei riitä diagnoosin tekemiseen<sup>7,27,28</sup>. IgE-vasta-ainetasot vaihtelevat muun muassa oireen ja käytetyn allergeenin laadun mukaan, joten täysin luotettavia diagnoosin tekemiseen käytettäviä raja-arvoja ei ole vielä määritetty<sup>27,30</sup>. Mikäli tulos jää kuitenkin kokonaan negatiiviseksi, on voimakas välitön allerginen reaktio epätodennäköinen<sup>27</sup>. Jos lisäksi lehmänmaitoallergian anamnestinen todennäköisyys on matala, voidaan eliminaatio-altistuskokeen tarpeellisuutta harkita<sup>7,28</sup>. Mikään IgE-testin tulos ei kuitenkaan anna täydellistä varmuutta varsinaisesta kliinisestä allergiasta ja korvaa eliminaatio-

altistuskoetta<sup>8</sup>. Spesifisen IgE-määrityksen tulos maitoallergiassa korreloi yleensä kohtalaisen hyvin ihopistokokeen tulokseen ja tämän vuoksi molempien testien käyttö on harvoin tarpeen.<sup>27</sup>

## 1.6 hoito

### 1.61 eliminaatiodieetti

Diagnosoimisen jälkeen lehmänmaitoallergian hoitona on lehmänmaidon ja sen proteiineja sisältäviä ruokien välttäminen<sup>6,7,8,28,31</sup>. Tämän pitäisi hillitä sekä allergista tulehdusvastetta että oireilua ja siten parantaa lapsen ja perheen elämänlaatua. Välttämisdieetin aikana tulee kuitenkin huolehtia oikeanlaisesta ravitsemuksesta sekä turvata lapsen normaali kasvu ja kehitys.<sup>27,32,33</sup>

Suomessa lapsen täysimetystä suositellaan ensimmäisen kuuden kuukauden ajaksi ja osittaista imetystä vuoden ikään saakka<sup>26,27</sup>. Imettäessä äidin nauttimia maitoproteiineja tai niiden osia päätyy rintamaitoon, mikä voi aiheuttaa lapselle allergiaoireita. Siirtyvien proteiinien määrät ovat kuitenkin niin vähäisiä, että äidin ruokavalion rajoittaminen on harvoin tarpeen lapsen maitoallergian hoidossa.<sup>33</sup> Mikäli lapsi ei ole täysimetyksellä, tulee lehmänmaitoallergiaa sairastavalle imeväisikäisille käyttää erityisiä korvikkeita lehmänmaitopohjaisten korvikkeiden sijasta. Nämä vastaavat ravintosisällöltään äidinmaidonkorvikkeita. Erityiskorvikkeiden valintaan vaikuttavat useat tekijät kuten lapsen ikä, allergian voimakkuus, kustannukset ja saatavuus, mutta yleensä alle kuuden kuukauden ikäisille lehmänmaitoproteiinien eliminaatio aloitetaan ensisijaisesti pitkälle pilkotuilla erityisvalmisteilla eli hydrolysoituilla korvikkeilla. Tätä vanhemmille lehmänmaitoallergisille lapsille voidaan vaihtoehtoisesti kokeilla soijapohjaisia korvikkeita. Mikäli lapsi ei siedä edellä mainittuja valmisteita, suositellaan hänelle aminohappopohjaisia erityiskorvikkeita, joissa proteiini on täysin pilkottu. Erityisvalmisteita tulisi jatkaa ainakin yhden vuoden ikään asti, mutta tarvittaessa myös toisen ikävuoden ajan, jos ruokavalion laajentaminen on epäonnistunut tai syömisongelmat rajoittavat ravintoaineiden riittävää saantia. Tätä vanhemmilla monipuolisesti syöville lapsilla maitotuotteita ei enää välttämättä tarvitse korvata kuin kalsiumlisällä, mikäli he eivät saa muista valmisteista riittävästi kalsiumia. Vaikka osa

lehmänmaitoallergisista voi sietää muiden nisäkkäiden maitoa, ei ristiallergioiden vuoksi muiden eläinten maitoa suositella käytettävän korvaamaan lehmänmaitoa.<sup>8,26,27,31,34</sup>

Äidinmaidon tai korvikkeiden on tarkoitus täyttää yksinään imeväisen ravitsemukselliset tarpeet ensimmäisten elinkuukausien aikana ja tämän jälkeen maito on lapsen pääravintoa yhteen ikävuoteen asti<sup>26</sup>. Vielä varhaislapsuudessakin maito ja maitotuotteet ovat tärkeä rasvan ja proteiinien lähde muodostaen kolmanneksen suomalaislapsen kokonaisenergiasta<sup>33,34</sup>. Maitoallergikkolapsen riittävästä ja monipuolisesta ravitsemuksesta huolehtiminen on siis erityisen tärkeää.

Koska maito on imeväisen keskeinen ravinnonlähde, voivat väärin tehdyt eliminaatiodieetit vaarantaa lapsen terveyden. Riskit lisääntyvät, jos lehmänmaitoa ei korvata ravitsemuksessa yhtä merkittävällä korvaustuotteella. Seurauksena voi olla aliravitsemus, joka pahimmillaan häiritsee lapsen kasvua, heikentää lihasvoimia, lisää infektioherkkyyttä ja hidastaa sairastuneen toipumista. Myös riittävän kalsiumin ja D-vitamiinin saanti voi olla uhattuna. Maitoallergian diagnoosi onkin tehtävä luotettavasti, jottei lapsi turhaan altistu välttämisruokavalion riskeille. Diagnoosin teon jälkeen ravitsemusterapeutin ammattitaito on välttämätöntä pidempikestoista välttämisruokavaliota suunniteltaessa, sillä osaava ravitsemusterapeutti pystyy auttamaan perhettä turvallisen eliminaatiodieetin toteuttamisessa.<sup>33,35,36</sup> Ravitsemusterapeutin tulisi kiinnittää eliminaatio-ohjauksessa huomioita myös siihen, että maitoproteiineja esiintyy elintarvikkeissa useilla eri nimillä<sup>6,8</sup>. Ohjauksen puuttuminen voi lisätä lehmänmaidon huomaamattoman saannin riskiä ja johtaa allergiaoireiden ilmaantumiseen sekä pahimmillaan anafylaktiseen reaktioon. Jokaiselle perheelle tulee antaa suullisen opastuksen lisäksi ajantasaista kirjallista neuvontaa sovitun ruokavalion toteuttamiseksi<sup>21</sup>. Muiden ruoka-aineiden kuin maidon ja maitotuotteiden välttäminen ei edistä maitoallergian hoitoa, vaan lapsen ruokavaliota tulee laajentaa iän mukaisesti.<sup>27</sup>

## **1.62 immunoterapia**

Vaihtoehtoiseksi hoidoksi eliminaatiodieetin tilalle on kokeiltu allergeenispesifistä immunoterapiaa, jossa potilasta altistetaan vähitellen nousevin annoksin lehmänmaidolle. Tutkimusten mukaan näin mahdollisesti saataisiin muunnettua IgE-välitteistä immuunivastetta, jolloin reaktioherkkyys

allergeenille vähenisi ja saataisiin pitkäaikainen suoja allergeenille. Maidon yleisyyden vuoksi sen välttäminen on haastavaa ja vahinkoaltistuksen riski on suuri. Immunoterapiasta olisikin erityisesti hyötyä potilaille, jotka saavat vaikeita oireita altistuttuaan lehmänmaidolle. Menetelmä on kuitenkin aikaa vievä ja aiheuttaa suurimmalle osalle potilaista epämiellyttäviä sivuvaikutuksia. Lapsen ja perheen täytyy olla siis hyvin motivoituneita toteutettavaan hoitoon. Koska lehmänmaitoallergiaa pystytään myös hoitamaan välttämisuokavaliolla ja monet lehmänmaitoallergiaa sairastavat lapset kehittävät ajan myötä toleranssin spontaanisti, on perusteltua odottaa oraalisen maitosiedätyksen aloitusta ainakin 3-5 vuoden ikään asti tai vieläkin kauemmin. Mikäli tällöin spontaania paranemista ei olisi tapahtunut, voitaisiin maitosiedätyksen tekemistä harkita. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu, että suun kautta tehty maitosiedätys on lisännyt maitotuotteiden sietokykyä ja onnistunut noin 2/3 osalla siedätyshoitoa saaneista lapsista. On kuitenkin epäselvää, saadaanko oraalisella maitosiedätyksellä aikaan pysyvä toleranssi vai tarvitseeko sitä pitää yllä säännöllisellä maidon otolla. Paljon täytyy vielä siis selvittää ennen kuin voidaan tehdä tarkempia suosituksia suun kautta tehtävästä maitosiedätyksestä. Maitosiedätys onkin vielä osa kliinistä tutkimusta, eikä sitä tällä hetkellä voida suositella rutiinomaisesti.<sup>37,38,39</sup>

### **1.63 allergiaoireiden hoito**

Useimmiten lievien välittömien iho- ja nenäoireiden hoitoon riittää suun kautta tarvittaessa otettava antihistamiinilääkitys. Hankalampien anafylaktisten oireiden ilmaantuessa pistetään ensiapuhoitona adrenaliinia mahdollisimman nopeasti lihakseen. Tämän jälkeen voidaan antaa tarvittaessa kortikosteroidia suoraan laskimoon myöhempien oireiden lievittämiseksi. Anafylaktisen reaktion jälkeen lasta tulisi seurata vähintään 6-8 tunnin ajan terveydenhuollossa. Jatkohoidoksi kotiin suositellaan antihistamiinia muutaman vuorokauden ajaksi.<sup>23,24</sup>

Potilaan pidempikestoisia allergiaoireita voidaan myös lievittää lääkkeellisesti. Atooppiset ihottumaoireet pysyvät usein hallinnassa paikallishoidolla. Ensisijaisena hoitona on säännölliseen päivittäiseen perusvoiteiden käyttöön yhdistetyt jaksottaiset rasvaukset miedoilla kortikosteroidivoiteilla 1-2 viikon kuureina. Mikäli paikallisilla kortikosteroidivoiteilla ei saada riittävää vastetta aikaan tai hoitotaukojen aikana ihottuma uusii tai pahenee nopeasti, käytetään paikallisia kalsineuriinin estäjiä ohuelti ekseema-alueelle. Kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää

jatkuvana hoitona kahdesti päivässä yli 2-vuotiaille kunnes ihottuma on rauhoittunut.<sup>40,41</sup> Suolisto- ja hengitystie oireita hoidetaan oireenmukaisesti esimerkiksi lapsen ummetukseen voidaan kokeilla laktuloosipohjaisia lääkkeitä tai suolen sisältöä lisääviä ulostuslääkkeitä.<sup>42</sup>

### **1.64 osastohoitoon johtavat syyt**

Suosituksen mukaan lasten maitoallergian diagnostiikka kuuluu erikoissairaanhoidon. Indikaatioita lapsen lähettämiseen lastenlääkärille ovat muun muassa epäily ruokien aiheuttamista hengitystieoireista, huolellisesta paikallishoidosta huolimatta imeväisen tai leikki-ikäisen selvästi paheneva/laajeneva ihottuma, vahva epäily allergisesta suolioireilusta, imettävän äidin oma-aloitteisesti itselleen aloittama tai lapselle aloitettu ikään nähden suppea ruokavalio, lapsen ikään nähden suppea ruokavalio, jota ei ole onnistuttu laajentamaan tai lapsen kasvun häiriintyminen.<sup>43</sup> Lisäksi anafylaktinen reaktio vaatii aina vähintään 6-8 tunnin seurannan<sup>23</sup>. Ensisijaisesti lapset pyritään hoitamaan polikliinisesti, mutta mikäli oireet ovat vaikeita ja laaja-alaisia tai mahdollisesti polikliinisesti kokeillut hoidot eivät tuo helpotusta oireisiin, tulee osastohoitajaksoa harkita. Koska lapsen oireilu lehmänmaitoallergian vuoksi voi vaikuttaa koko perheen elämänlaatuun, myös vanhempien jaksaminen tulee ottaa huomioon lapsen hoitoa mietittäessä.

### **1.7 ennuste**

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että lehmänmaitoallergia häviää tyypillisesti leikki-ikään mennessä spontaanisti<sup>6,8,22,34</sup>. Maitoallergisista lapsista seuranta-aineistojen mukaan toipuu 44–45 % 18–24 kuukauden ikään mennessä, 77–81 % 4–5 vuoden ikään mennessä ja 93 % kymmeneen ikävuoteen mennessä<sup>12,27,44</sup>. Toleranssin kehittymisen vuoksi lehmänmaidon altistuskokeita pitäisi uusina säännöllisin väliajoin. On tärkeää, ettei eliminaatioruokavalio jää voimaan liian pitkäksi aikaa ja siten rajoita lapsen ruokavaliota<sup>21</sup>. Suomessa käytäntönä on altistuskokeen tekeminen imeväisikäiselle 6kk-1 vuoden välein ja 3-4 vuoden iän jälkeen 1-2 vuoden välein<sup>27</sup>.

Diagnoosin teon yhteydessä voidaan jonkin verran arvioida lapsen maitoallergian ennustetta mitattujen vasta-ainepitoisuuksien, ihopistokokeen tulosten ja altistuksessa ilmenneiden oireiden perusteella. Tutkimuksissa on havaittu, että ei-IgE-välitteinen allergia tyypillisesti paranee nopeammin kuin IgE-välitteinen allergia<sup>8,12,44,45,46</sup>. Lisäksi IgE-pitoisuuden suuruudella on vaikutusta toleranssin kehittymiseen. Mitä korkeampi lapsen IgE-piikki on, sitä epätodennäköisemmin lapselle kehittyy toleranssi. Lehmänmaitoallergiasta parantumattomilla lapsilla on myös todettu kahden ensimmäisen ikävuoden aikana korkeammat IgE-pitoisuudet kuin niillä lapsilla, joille kehittyi toleranssi. Tämä eroavaisuus säilyi 18 ikävuoteen saakka.<sup>22</sup> Myös suomalaisessa tutkimuksessa on havaittu samankaltaisia tuloksia. Lapsista, joilla maidolle spesifinen IgE-pitoisuus oli diagnoosivaiheessa alhainen (alle 0,35kU/l), 59 % sietivät kahden vuoden iässä maitoa. Kuitenkin mikäli IgE-pitoisuus oli yli 0,35 kU/l, kahden vuoden ikään mennessä vain 30 %:lle lapsista oli kehittynyt toleranssi. Ero säilyi myös myöhemmin, sillä neljän vuoden iässä 93 % alhaisen IgE-pitoisuuden omaavista lapsista pystyi juomaan lehmänmaitoa, mutta vain 59 % IgE-välitteistä lehmänmaitoallergiaa sairastavista lapsista oli kehittänyt toleranssin.<sup>12</sup> Myös ihopistokokeen avulla voidaan arvioida lehmänmaitoallergian ennustetta. Mikäli imeväisenä on ihopistokokeessa todettu negatiivinen tai pieni reaktio (alle 5mm) lehmänmaidolle, on toleranssin kehittyminen 4 vuoden ikään mennessä todennäköisempää kuin huomattavan vasteen saaneilla lapsilla<sup>44</sup>. 83 % lapsista, joille kehittyi toleranssi maidolle neljän vuoden ikään mennessä, diagnoosin tekohetkellä ihopistokokeessa oli mitattu pieni alle 5mm paukama. Lapsista, joilla todettiin edelleen neljän vuoden iässä maitoallergia, 74 %:lla paukaman koko ihopistokokeessa oli yli 5mm. Lisäksi reaktion tyypillä ja lehmänmaidon toleranssin kehittymisellä on havaittu yhteyttä. Mikäli altistusreaktio maidolle on viivästynyt, on todennäköisyys suurempi toleranssin kehittymiselle kuin välittömästi reagoineiden lasten ryhmässä.<sup>12</sup> Toleranssin kehittyminen maidolle on siis todennäköisintä, jos oireet ovat viivästyneitä, Prick-testin reaktio on joko negatiivinen tai pieni sekä spesifisen IgE-pitoisuus on matala<sup>12,44</sup>.

## 1.8 seuranta

Lapsille, joilla on diagnosoitu lehmänmaitoallergia, suositellaan säännöllistä seuranta<sup>21</sup>. Oikein toteutettuna lehmänmaidon eliminaatiodieetti riittää kattamaan lapsen ravitsemusvaatimukset, mutta vääränlaiseen välttämisruokavalioon liittyy riski saada liian vähän mm. D-vitamiinia, kalsiumia ja

proteiinia. Seurannassa tulisikin kiinnittää huomiota lapsen D-vitamiini- ja kalsiumpitoisuuksiin sekä puutostilojen oireisiin. Myös pituuden ja päänympäryksen kasvua tulee kontrolloida säännöllisesti kasvukäyrien avulla.<sup>33</sup> Tutkimuksessa on osoitettu, että lehmänmaitoallergisten lasten suhteellinen pituuskasvu on pienempää verrattuna terveeseen kontrolliryhmään. Suhteellisen pituuden muutos havaittiin samanaikaisesti lehmänmaitoallergiaan viittaavien oireiden alkamisen ja eliminaatiodieetin aloituksen kanssa.<sup>47</sup> Seurannan tarkoituksena onkin huomata hyvissä ajoin maitoallergian aiheuttamat muutokset lapsen yleisilassa, kasvussa ja kehityksessä sekä tarpeen mukaan puuttua niihin riittävän hyvissä ajoin.

Seurantakäynneillä tarkastetaan myös lehmänmaitoallergian aiheuttamien oireiden helpottuminen sekä lapsen yleisen voinnin koheneminen. Nämä varmentavat, että tehty lehmänmaitoallergiadiagnoosi on ollut oikea. Myös ruokavalion seuraaminen jatkuu diagnoosin teon jälkeenkin, sillä lehmänmaitodiagnoosista huolimatta lapsen ruokavalion ja ruokailutottumusten tulisi muutoin kehittyä iänmukaisesti<sup>48</sup>. Ruoan tulisi olla sekä määrältään että laadultaan lapselle sopivaa eikä ruokavaliosta saisi tulla tarkoituksettomasti liian yksipuolinen. Ruoan monipuolisuutta ja määrää voidaan arvioida muun muassa ruokapäiväkirjan avulla. Mikäli eliminaatiodieetin toteuttaminen tuottaa perheelle suuria vaikeuksia, olisi heidät hyvä ohjata ravitsemusterapeutille.<sup>33</sup>

Lehmänmaidon toleranssin kehittymisen jälkeen on keskeistä tukea lapsen ruokavalion laajennusta kohti normaalia ja lopettaa turhat välttämisruokavaliot. Välttämisruokavalion päättymisen jälkeen maidon makuun tottuminen vie aikaa ja on huomattukin, että toteutetun välttämisruokavalion jälkeen lapset kuluttivat vähemmän maitotuotteita kuin ikätoverit keskimäärin. Huoli, että lapset saavat riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia, on edelleen olemassa myös sen jälkeen, kun lehmänmaito on otettu dieettiin mukaan.<sup>49</sup> Usein kalsium- ja D-vitamiinilisä ovat tarpeen maitoallergiasta toipumisen jälkeenkin<sup>48</sup>.



## **2. TUTKIMUKSEN TAVOITE**

Tutkimuksen tavoitteena on tarkastella lehmänmaitoallergialle ominaisia piirteitä ja tekijöitä, jotka ovat johtaneet osastohoitoon. Lisäksi kiinnitetään huomiota osastohoidon aikana tehtyihin tutkimuksiin ja hoitotoimenpiteisiin sekä näiden yleisyyteen.

## **3. TUTKIMUSMETODI**

Tutkimuksessa on tutkittu iältään 0-16 -vuotiaita lehmänmaitoallergisia lapsia, jotka ovat joutuneet vuosien 2000- 2011 välisenä aikana Tampereen Yliopistollisen sairaalan LO1 lastenosastolle. Lupa potilastietojen tarkasteluun saatiin Tampereen yliopistollisen sairaalan tiedekeskukselta. Tutkimukseen sopivia potilaita haettiin potilasarkistoista diagnoosikoodeilla L27.2 nieltyjen ruoka-aineiden aiheuttama ihottuma ja K57.2 allerginen tai muu ruokavaliosta riippuva maha-suolitulehdus ja/tai koliitti. Kyseisiä diagnoosikoodeja omaavia lapsia oli yhteensä 222. Joukosta karsittiin pois ne lapset, jotka olivat tulleet osastolle jonkun muun sairauden kuin lehmänmaitoallergian vuoksi tutkimuksiin ja hoitoon. Tutkimukseen sopivia lapsia oli yhteensä 115. Tämän jälkeen lasten potilaskertomuksista etsittiin tietoja lapsen ensimmäisestä osastojaksosta TAYS:n LO1:llä, jolloin on epäilty maitoallergiaa tai lopullisena diagnoosina on ollut maitoallergia. Informaatioita kuten ikä osastolle joutuessa, pitkäaikaissairauden, osastolla tehdyt tutkimukset, osastolla annetut hoidot ja käytetyt maitovalmisteet kirjattiin ylös tiedonkeruulomakkeeseen. Näitä tekijöitä analysoitiin tilastollisen ohjelman IBM SPSS Statistics 20 avulla. Suurin osa maitoallergioista diagnosoidaan ennen yhden vuoden ikää. Osalla lapsista maitoallergia aiheuttaa kuitenkin oireita tämän jälkeenkin ja eliminaatiodieetti voi olla välttämätön koko loppu elämän. Tämän vuoksi lapset jaettiin iän suhteen neljään ryhmään: 0-1 -vuotiaat, 1-5 -vuotiaat, 5-10 -vuotiaat ja yli 10 -vuotiaat. Lasten oireiden, pitkäaikaissairauksien, tehtyjen tutkimuksien ja annettujen lääkkeiden osalta tarkasteltiin myös niiden tilastollista yhteyttä iän ja sukupuolen kanssa Fisher's Exact Test – menetelmällä. Tilastollista yhteyttä todettiin, kun p-arvo <0,005.

## **4. TULOKSET**

Lasten sisätautien osastolle joutuneita lapsia, joilla on epäilty lehmänmaitoallergiaa tai lopullisena diagnoosina on ollut lehmänmaitoallergia, oli yhteensä 115 kappaletta. Heistä tyttöjä oli 52 kappaletta (45,2 %) ja poikia 63 kappaletta (54,8 %). Suurin osa (56,5 %) osastolle joutuneista lapsista oli alle 1-vuoden ikäisiä. Seuraavaksi suurimman ryhmän muodostivat 1-5 -vuotiaat. Yli 5-vuotiaita lapsia oli yhteensä vain 6,9 %. [taulukko 1] [kuva 1]

Osastolle tulleista lapsista 33 (28,7 %) oli jokin pitkäaikaissairaus. Astmaa oli 10 (8,7 %) lapsella. Refluksitautia sairasti 8 (7 %) lasta ja atopia oli diagnosoitu 5 (4,3 %) lapsella. Muita pitkäaikaissairauksia ilmeni 18 (15,7 %) lapsella. [taulukko 2] Tällaisia sairauksia oli muun muassa epilepsia, erilaiset rakennepoikkeavuudet sekä kehitysviiveet. Sekä astmalla ( $p=0,000$ ) että atopialla ( $p=0,001$ ) oli yhteyttä iän kanssa. Mikäli lapsella oli osastolle tullessa jokin sairaus, oli sillä myös yhteyttä iän kanssa ( $p=0,003$ ). Sukupuolella ja minkään pitkäaikaissairauden välillä ei todettu yhteyttä. Mikäli lapsella oli aikaisemmin todettuja allergioita, ei näitä otettu tutkimuksessa huomioon. Lapsella saattoi jo osastolle tullessa olla siis diagnosoitu maitoallergia.

61 (53 %) lapsella oli jo jokin lääke käytössä osastolle tullessa. Tarkemmin tarkasteltuna GI-lääkkeitä käytti 14,8 %:a, astmalääkkeitä 9,6 %:a, allergialääkkeitä 11,3 %:a, perusvoiteita 23,5 %:a ja steroidivoiteita 13,9 %:a lapsista. Muita pitkäaikaisessa käytössä olevia lääkkeitä kuten epilepsialääkkeitä, virtsatieinfektion estolääkkeitä tai beetasalpaajia oli käytössä yhteensä 5,2 %:lla lapsista.

Osastolle tullessa 105 (91,3 %) lapsella oli jonkinlaisia oireita. Iho-oireita esiintyi 51,3 %:lla, ruoansulatuskanavaoireita 60 %:lla ja hengitysoireita 8,7 %:lla lapsista. Tavallisimpia lapsilla esiintyviä iho-oireita olivat erilaiset ekseemat, atopia ja urtikaria. Osastohoitoon johtaneet ruoansulatuskanavaoireet olivat monimuotoisempia. Lapsilla esiintyi muun muassa erilaisia syömisiongelmiä, ummetusta, ripulia, pulauttelua sekä vatsakipua. Hengitysoireiden ilmenemismuotoja olivat esimerkiksi tukkoisuus, limaisuus, hengenahdistus sekä hengityksen rohina. Lisäksi tarkastelimme lähemmin maitoallergiaan mahdollisesti liittyviä epäspesifisempiä oireita, joista yölevottomuutta oli 23,5 %:lla ja itkuisuutta 32,2 %:lla osastolle joutuneista lapsista. Maitoallergialla voi olla vaikutusta myös lapsen kasvuun. Tässä tutkimuksessa osastolle joutuneista

lapsista painonmuutosta ilmeni 19,2 %:lla ja pituudenmuutosta 9,6 %:lla potilaista. 12,2 %:lla esiintyi muita oireita, joita olivat muun muassa erilaiset kohtaukset, päänympäryksen kasvun muutokset sekä tajunnantason häiriöt. Lehmänmaitoallergiaan sopien monella lapsella oli yleensä samanaikaisesti useita erilaisia oireita, mutta oireyhdistelmiä ei otettu tässä tutkimuksessa huomioon. Mikäli lapsella ei osastolle tullessa ollut minkäänlaisia oireita (8,7 %), tuli hän osastolle ruoka-altistukseen tai ruokavalion laajennukseen (27 %). Iällä todettiin yhteyttä monen oireen kanssa: ruoansulatuskanavaoireet ( $p=0,009$ ), hengitysoireet ( $p=0,028$ ) ja itkuisuus ( $p=0,006$ ). Myös yliääntään lapsella ollessa jonkinlainen oire oli sillä yhteyttä iän kanssa ( $p=0,004$ ). Sukupuolella oli yhteyttä vain muiden oireiden -ryhmän kanssa ( $p=0,026$ ).

Suurimmalle osalle lapsista (74,8 %) tehtiin osastolla ainakin yksi tutkimus. Yleisimmin tehty tutkimus oli seerumin-IgE-testi, joka oli suoritettu 24 (20,9 %) lapselle. [taulukko 3] Myös muut lehmänmaitoallergian todennäköisyyttä mittaavat testit olivat yleisimpien tehtyjen tutkimusten joukossa. Maito-RAST-testiä tehtiin 14,8 %:lle ja Prick-testiä 10,4 %:lle osastolla olevista lapsista. Lehmänmaitoallergian diagnoosin varmistamiseksi tehtävää maitoaltistusta oli tehty 13 %:lle lapsista. Maitoaltistus oli myös ainoa tutkimus, jolla oli yhteyttä iän kanssa ( $p=0,037$ ). Muista tarkemmin tarkastelluista tutkimuksista PH-mittaus suoritettiin 7,8 %:lle, GI-kanavan skopia 7 %:lle, vatsa ultraääni 7 %:lle ja thorax-röntgen 6,1 %:lle lapsista. Muita tutkimuksia tehtiin 51,3 %:lle osastolla olevista lapsista. Näihin tutkimuksiin on otettu mukaan esimerkiksi erilaiset röntgen, ultraääni-, CT- sekä MRI-kuvaukset, EKG, epikutaanitestit, EEG ja muilla kuin maidolla tehdyt ruoka-ainealtistukset. Erilaisia laboratoriokokeita ei ole otettu huomioon. Millään tarkemmin tarkastellulla tutkimuksella ei todettu yhteyttä sukupuolen kanssa.

53,9 %:lle lapsista annettiin osastolla jotakin lääkettä. Lääkkeet jakautuivat lukuisiin erilaisiin lääkevalmisteisiin. Selkeästi eniten käytetyt valmisteet olivat kuitenkin antihistamiini (22,6 %), perusvoiteet (20,0 %) ja steroidivoiteet (19,2 %). Muut osastolla annetut lääkkeet -ryhmään sisältyi muun muassa kortikosteroideja, kipulääkkeitä sekä ummetuslääkkeitä. Lääkkeistä happosalpaajalla ( $p=0,027$ ) ja antihistamiinilla ( $p=0,014$ ) oli yhteyttä iän kanssa. Sukupuolella ja erilaisten lääkkeiden annolla ei löytynyt yhteyttä.

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös osastolla olevien lasten käytössä olevia maitovalmisteita. Yleisimmin maitoallergiaa sairastavalla tai maitoallergian epäilyn vuoksi osastolle tulleella lapsella oli käytössä erilaiset aminohappovalmisteet kuten Neocate ja Nutri Junior, joita oli 45 (39,2 %) lapsella. Seuraavaksi eniten käytettyihin maitovalmisteisiin kuului heravalmisteet (20,9 %), rintamaito (19,2 %) ja lehmänmaitokorvikkeet (13 %). Maitoa ei ollut käytössä 9 (7,8 %) lapsella.

Vain kaksi (1,7 %) osastolla olleista lapsista sai lehmänmaitoa. Muita käytettyjä maitovalmisteita olivat soijamaito (4,3 %), riisimaito (3,5 %) ja kauramaito (1,7 %).

Osastolta pois lähtiessä useimmalla lapsella oli määritelty useampi diagnoosikoodi. Diagnoosi allerginen tai muu ruokavaliosta riippuva maha-suolitulehdus ja/tai koliitti (K52.2) oli annettu 72 (62,6 %) lapsista. Nieltyjen ruoka-aineiden aiheuttama ihottuma (L27.2) oli diagnosoitu 64 (55,7 %) lapsista. Jokin muu diagnoosi osastolta lähtiessä oli 70 (60,9 %) lapsista.

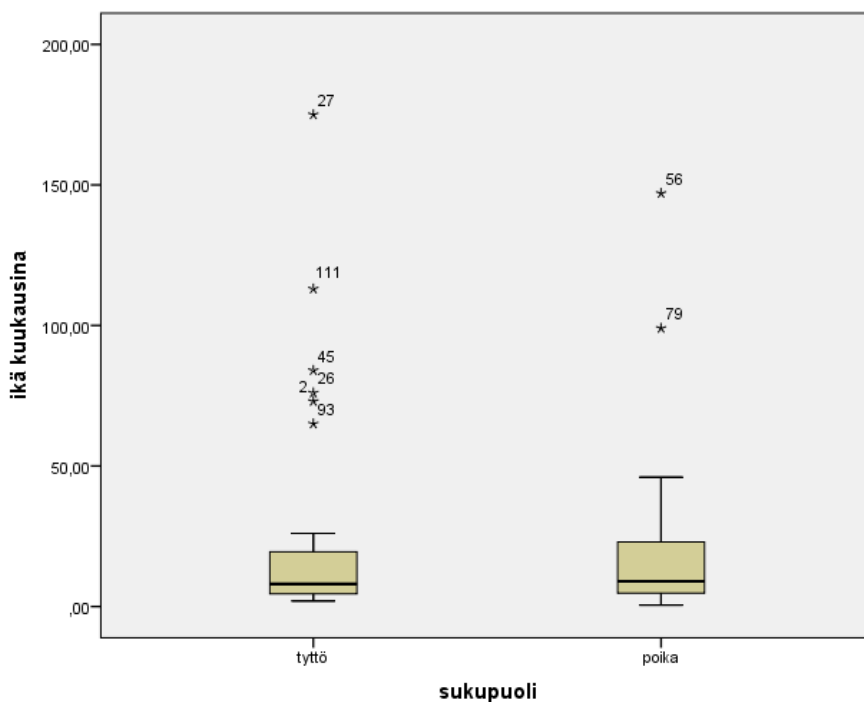
taulukko 1 lapsen ikä osastolle tullessa

ikä	alle 1 vuotta	1-5 vuotta	5-10 vuotta	yli 10-vuotiaat
määrä	65	42	6	2
prosentteina	56,5 %	36,5 %	5,2 %	1,7 %

taulukko 3 seerumin kokonais-IgE-kokeen tulokset

IgE	alle 15 kU/l	15-60 kU/l	90-200 kU/l	yli 200 kU/l	matala	koholla	tehty, tulos ei tiedossa	yhteensä
määrä	9	5	3	3	1	1	2	24
prosentteja	7,8 %	4,3 %	2,6 %	2,6 %	0,9 %	0,9 %	1,7 %	20,9 %

kuva 1 tyttöjen ja poikien ikäjakauma



taulukko 2 koonti osastolle tulleiden lasten tuloksista

<b>osastolle tulleiden lasten pitkäaikaissairaudet</b>							
	<b>tyttö</b>	<b>poika</b>	<b>alle 1 vuotta</b>	<b>1-5 vuotta</b>	<b>5-10 vuotta</b>	<b>yli 10 vuotta</b>	<b>yhteensä</b>
astma	6	4	0	4	5	1	10
refluksitauti	3	5	6	2	0	0	8
atopia	3	2	0	2	2	1	5
muut sairaudet	6	12	14	3	1	0	18
osastolle tullessa jokin sairaus	13	20	16	10	5	2	33
<b>osastolle tulleiden lasten oireet</b>							
iho-oireet	24	35	33	20	4	2	59
ruoansulatuskanavaoireet	34	35	47	19	2	1	69
hengitysoireet	7	2	4	2	2	1	9
yölevottomuus	8	19	19	8	0	0	27
itkuisuus	15	22	29	8	0	0	37
painon muutos	14	8	11	11	0	0	22
pituuden muutos	6	5	7	4	0	0	11
muut oireet	11	4	11	2	1	1	15
osastolle tullessa jokin oire	49	56	64	35	4	2	105
<b>osastolla tehdyt tutkimukset</b>							
PH-mittaus	4	5	6	3	0	0	9
maito-RAST	6	11	12	4	1	0	17
skopiat	4	4	4	4	0	0	8
Prick-testi	4	8	8	4	0	0	12
maitoaltistus	8	7	13	1	1	0	15
vatsan UÄ	5	3	8	0	0	0	8
thorax-rtg	5	2	4	2	1	0	7
IgE	10	14	14	9	1	0	24
muut osastolla tehdyt tutkimukset	27	31	32	24	2	0	58
osastolla tehty jokin tutkimus	39	47	48	34	4	0	86
<b>osastolla annetut lääkkeet</b>							
happosalpaaja	4	3	6	0	0	1	7
PPI	3	1	4	0	0	0	4
perusvoiteet	10	13	17	5	1	0	23
steroidivoiteet	9	13	13	8	1	0	22
antihistamiini	12	14	10	11	4	1	26
salbutamoli	3	2	2	2	1	0	5
antibiootti	5	4	7	2	0	0	9
laktuloosi	1	2	2	1	0	0	3
inhaloitava glukokortikoidi	3	0	0	2	1	0	3
muut osastolla annetut lääkkeet	15	14	16	9	2	2	29
saanut osastolla jotakin lääkettä	27	35	35	21	4	2	62

## **5. POHDINTA**

Atooppinen ekseema puhkeaa usein samoihin aikoihin kuin lehmänmaitoallergia<sup>50</sup>, mikä sekoittaa iho-oireisen lehmänmaitoallergian diagnoosin tekemistä. Lehmänmaitoallergia ja atooppinen ekseema voivat ilmentyä myös samanaikaisesti. IgE-välitteisen ruoka-allergian ja atopisen dermatiitin välillä onkin havaittu yhteyttä imeväisikäisillä<sup>51,52</sup>. Suurella osalla alle vuoden ikäisistä keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ekseemaa sairastavista lapsista iho-oireiden pahenemisen taustalla voikin olla juuri ruoka-aineallergia<sup>40</sup>. Refluksitaudinkin oireet voivat muistuttaa paljon lehmänmaitoallergian aiheuttamia ruoansulatuskanavaoireita. Lisäksi molemmat ovat yleisiä ensimmäisen ikävuoden aikana, mikä aiheuttaa haasteita erotusdiagnostisesti.<sup>1</sup> Lapsilla, joilla on ruoka-allergia, on myös suurempi riski sairastua astmaan<sup>53,54</sup>. Allergiaselvityksissä tulisikin kiinnittää huomiota lasten atopiaan, astmaan ja refluksitautiin. Tämän vuoksi tutkimuksessa katsottiin lasten pitkäaikaissairauksista tarkemmin juuri näiden esiintyvyyttä. Yleensä osastolle tullessa lapsi oli perusterve. Tämä voi mahdollisesti liittyä tutkimuksen nuoreen ikäjakaumaan, jolloin oireita aiheuttavia sairauksia vasta selvitetään, eikä mahdollisia diagnooseja ole ehditty tekemään. Tutkimuksessa havaittiin, että ikä vaikuttaa sekä astman että atopian esiintymiseen ja näitä molempia sairauksia esiintyi sitä enemmän, mitä vanhempi lapsi oli.

Lehmänmaitoallergialle tyypillisimmät ilmentymät iho-oireet ja ruoansulatuskanavaoireet olivat myös tässä tutkimuksessa kaikista yleisimpiä syitä lapsen osastojaksoon. Iho-oireilla ei havaittu yhteyttä ikään eli voidaan olettaa, että iho-oireita ilmaantuu tasaisesti koko lapsuusiän. Kuitenkin mitä nuorempia lapset olivat osastolle tullessa, sitä todennäköisemmin heillä oli joko ruoansulatuskanavan oireita tai hengitystieoireita. Imeväisikäisillä ruoansulatuskanavaoireiden aiheuttajakirjo on kuitenkin laaja ja näiden tulkitseminen iho-oireita haastavampaa. Mahdollisia ruoansulatuskanavaoireiden aiheuttajia ovat muun muassa imeväis-ikäisen normaali pulauttelu, 3-4 kuukauden ikään mennessä häviävä koliikki tai yleinen toiminnallinen ummetus<sup>55</sup>. Lehmänmaitoallergian diagnoosin tekeminen yksittäisen oireen perusteella ei siis ole mahdollista. Imeväisiästä lähtien lapsen ruokavaliota pyritään myös laajentamaan, joten uusien ruoka-aineiden kokeilua tapahtuu jatkuvasti. Lapsen allergiaoireet voivat siis johtua myös muista ruoka-aineista tai lapsella voi olla useita erilaisia ruoka-aineallergioita samanaikaisesti. Tutkimuksessa nuoremmilla lapsilla esiintyi myös enemmän itkuisuutta kuin vanhemmilla lapsilla. Itku on hyvin epäspesifinen

oire ollen yksi lapsen kommunikaatiomuodoista ja voi näin liittyä normaaliin vauvaikään. Lapsen vanhetessa kommunikaatiokyvyt kehittyvät, jolloin itkeminen luonnollisesti vähenee. Itkun taustalla voivat olla myös lapsen kivut, jotka voivat kuitenkin johtua monesta muustakin syytä kuin lehmänmaitoallergiasta. Lisäksi äidin ja lapsen välinen vuorovaikutus vaikuttaa paljon lapsen temperamenttiin ja näin lapsen itkuisuuteen. Painon- ja pituuden vääränlaiset muutokset pystytään kliinisesti havaitsemaan ja näitä tutkimuksessa oli yhteensä lähes 20 prosentilla lapsista ikään riippumatta. Nämä voivat johtua joko ennen lehmänmaitoallergiadiagnoosin varmistumista olevista syömisiongelmissa ruoansulatuskanavaoireiden vuoksi tai diagnoosin jälkeen olevasta vääränlaisesta ruokavaliosta. On hyvä, että näihin kiinnitetään huomiota, jotta taustalla oleviin tekijöihin pystytään puuttumaan mahdollisimman aikaiseen. Oireiden vakavuutta tai vaikeutta ei otettu tutkimuksessa huomioon.

Osastolla oleville lapsille tehtiin lehmänmaitoallergian kannalta keskeisimpiä tutkimuksia huomattavasti muita tarkasteltuja tutkimuksia enemmän. Eniten tehty tutkimus oli seerumin kokonais-IgE -koe, joka oli vain alle puolella testatuista kohonnut. Tulos viittaisi siihen, että suurimmalla osalla lapsista, joilta kokonais-IgE on mitattu, oireiden aiheuttajana on jokin muu sairaus kuin IgE-välitteinen allergia. Lisäksi kokonais-IgE voi kohota minkä tahansa IgE-välitteisen allergian seurauksena, joten kohonneen IgE-arvon avulla ei pystyä tarkemmin arvioimaan juuri lehmänmaitoallergian olemassaoloa. Sen sijaan maito-RAST ja Prick -testien tulosten perusteella voidaan saada viitteitä lehmänmaitoallergian todennäköisyydestä. Molempia testejä tehtiin yli 10 %:lle osastolla olevista lapsista. Tutkimuksessa ei kuitenkaan katsottu tarkemmin testien tuloksia ja niiden avulla analysoitu lasten lehmänmaitoallergian todennäköisyyttä. Myöskään ei otettu huomioon, kuinka monelle lapselle tehtiin maito-RAST tai Prick-testin jälkeen eliminaatio-altistuskoe vai onko epäily lehmänmaitoallergiasta tehty vain näiden tutkimusten perusteella. Kaikkien edellä mainittujen kolmen tutkimuksen diagnostista arvoa lehmänmaitoallergian diagnostiikassa heikentää se, että ne mittaavat vain IgE-välitteistä allergiaa. Niiden avulla ei siis pystytä pois sulkemaan viivästyneen lehmänmaitoallergian mahdollisuutta. Lehmänmaitoallergian diagnoosin kannalta luotettavinta tutkimusta maitoaltistusta tehtiin yhteensä 15 kappaletta, joista 13 alle 1-vuoden ikäisille lapsille. Lehmänmaitoallergia ilmeneekin yleensä alle 12 kuukauden ikäisenä. Alle vuoden ikäisille lapsille maito on myös keskeisin energianlähde, joten on tärkeää, ettei lasta altisteta tässä iässä turhaan välttämisdieetin aiheuttamille riskeille. Tämän vuoksi varman diagnoosin tekeminen on siis olennaista. Leikki-ikäisestä lähtien maito ei enää ole niin tärkeä osa energiansaantia, joten maitoallergiaepäilyissä maito voidaan jättää kevyemmin perustein pois ravinnosta. Eri diagnoosimenetelmien yhdistelmiä ei tässä tutkimuksessa katsottu tarkemmin.

Voidaan kuitenkin tehdä oletus, että välittömien allergiaoireiden diagnostiikka pelkän altistumisen ja oireiden välisen yhteyden perusteella on helpompaa kuin ei-IgE-välitteisen allergian aiheuttamien viivästyneiden oireiden diagnosoiminen, milloin niin monia tutkimuksia ei tarvitsisi suorittaa.

Lääkkeistä eniten käytettiin antihistamiinia, perusvoiteita ja steroidivoiteita. Kyseiset lääkkeet ovat keskeisiä allergiaoireiden hoidossa. Antihistamiinia voidaan käyttää muun muassa välittömien urikaria -oireiden lievittämiseen kun taas sekä perusvoiteita että steroidivoiteita kroonisempien ihomuutosten hillitsemiseen. Näiden lääkkeiden käytön yleisyyden kanssa korreloi hyvin yhteen osastolle tulleiden lasten iho-oireiden suuri esiintyvyys. Muiden käytettyjen lääkkeiden laajuus oli suuri ja käyttömäärät vähäisempiä. Tämä kuvastaa hyvin maitoallergian oirekuvan suurta vaihtelevuutta. Hieman alle puolelle lapsista ei annettu osastolla mitään lääkettä. Tällöin heidän oireensa olivat lievempiä ja hoidoksi riitti oirekuvan seuraaminen sekä tarvittavien diagnostisten testien tekeminen. Lapsi saattoi tulla osastolle myös ruokavalion laajennukseen tai ruoka-altistukseen, jolloin lapsella ei edes välttämättä ollut minkäänlaisia oireita osastolle saapuessa.

Tutkimuksen sukupuolijakauma oli melko tasainen. Sukupuolella havaittiin yhteyttä vain osastolle saapuvien lasten muiden kuin tarkemmin tutkittujen oireiden ilmaantuvuuden kanssa. Näitä muita oireita esiintyi enemmän tytöillä kuin pojilla, mikä todennäköisesti oli täysin sattumaa. Sukupuolella ei ollut merkitystä lehmänmaitoallergian keskeisten oireiden ilmaantuvuuteen. Tästä voidaankin päätellä, että lehmänmaitoallergian ilmentyminen on sekä tytöillä että pojilla samanlainen. Osastolla sekä tytöille että pojille tehtiin yhtä paljon diagnostisia tutkimuksia ja heitä hoidettiin lääkkeillä samalla tavalla.

Iso osa lapsista vältti jo osastolle tullessa lehmänmaitoa. Lehmänmaitoallergiaa oli siis epäilty tai diagnoosi oli jo tehty aikaisemmin ennen kuin potilas joutui osastohoitoon. Lasten yleisimmin käytetty korvausvalmiste oli aminohappopohjainen korvike. Tämä tulos ei sovi yhteen suositusten kanssa, joiden mukaan aminohappopohjaisten korvikkeiden tulisi olla vasta toissijainen valinta lehmänmaitoallergiselle lapselle. Tutkimuksessa katsottiin kuitenkin vain lapsen osastolle saapumishetkellä käytössä olevaa maitovalmistetta, joten tuloksissa ei ole otettu huomioon, onko lapselle aikaisemmin kokeiltu jotakin muuta valmistetta. Toiseksi eniten lapsilla oli käytössä suositusten mukaan alle kuuden kuukauden ikäisille lehmänmaitoallergikoille ensisijaiset hydrolysoidut korvikkeet. Myös rintamaito kuului edelleen monen osastolle saapuvan lapsen ruokavalioon. Osittaista imetystä suositellaankin yhteen ikävuoteen asti ja tutkimuksessa iso osa lapsista oli alle 1-vuotiaita. Tutkimuksessa ei otettu huomioon, oliko lapsella samanaikaisesti



käytössä useampi maitovalmiste. Lapsella saattoi siis olla esimerkiksi lehmänmaidoton korvike rintamaidon lisänä. Soijamaito oli vain pienellä osalla lapsista käytössä, vaikka sitä voitaisiin kokeilla yli kuuden kuukauden ikäisille lapsille hydrolysoidun korvikkeen tilalle. On hyvin mahdollista, että kerran hyväksi todetusta allergiaoireet poistavasta maitovalmisteesta ei uskalleta luopua ja kokeilla toista mahdollisesti oireita aiheuttavaa korviketta. Yli kuuden kuukauden ikäisellä lapsella soijamaito on myös voitu vaihtaa aminohappopohjaiseksi korvikkeeksi, mikäli soijamaito on aiheuttanut lapselle oireita. Aminohappopohjaisessa korvikkeessa proteiinit ovat pisimmälle pilkottuja, minkä vuoksi ne soveltuvat parhaiten myös laaja-alaisista oireista kärsiville lapsille.

Tutkimuksessa lasten tietoja on kerätty pelkästään potilaspapereiden perusteella, mikä voi aiheuttaa tutkimustietoihin virheitä. Osa osastolle joutumisen aiheuttaneista oireista perustuu pelkästään vanhempien kertomiin tietoihin, joita ei aina voida pitää täysin luotettavina. Myös osa lasten oireista on kirjattu teksteihin epäselvästi, jolloin niiden tulkitseminen on haastavaa. Kaikkia tutkimuksen kannalta oleellisia tietoja ei aina ollut edes mainittu osastoteksteissä. Tällöin puuttuvat tiedot jouduttiin tulkitsemaan kielteisiksi tuloksiksi, koska oletuksena on, että kaikki potilaan oireet, pitkäaikaissairaudet, lääkitykset ja osastojakson aikana tehdyt tutkimukset sekä suoritettavat hoidot ovat potilasasiakirjoihin merkittäviä keskeisiä tietoja. Mikäli potilaiden taustatietoja tai osaston tapahtumia on jäänyt kirjoittamatta potilasteksteihin, aiheuttaa tämä tutkimuksen taustatietoihin virhelähdettä.

Suurella osalla lapsista osastohoitoa edelsivät hankaloituneet iho-oireet tai ruoansulatuskanavaoireet. Lapsella saattoi olla myös syömisongelmaa, joka oli mahdollisesti johtanut suppeaan ruokavalioon. Tästä seurauksena lapsilla ilmeni kasvun hidastumista tai huonoa painonnousua. Nämä kaikki osastohoitoon johtaneet syyt vaativat taustalla olevien tekijöiden selvittämistä, oikeanlaisen hoidon toteuttamista sekä riittävää seuranta. Lehmänmaitoallergiadiagnoosia tehdessä kyseessä on vielä useimmiten alle vuoden ikäinen lapsi, jolloin lapsen kasvuun ja kehitykseen tulee kiinnittää erityistä huomiota. Vaikeammissa lehmänmaitoallergioissa ja niiden epäilyissä lapselle tulisikin tarjota tarvittaessa osastohoitoa, jotta lapsen ongelmat saataisiin selvitettyä yhdellä kertaa mahdollisimman kattavasti. Näin tuetaan lehmänmaitoallergikko lapsen kotona pärjäämistä sekä koko perheen hyvinvointia.

## **6. LÄHTEET**

- 1 Kuitunen M. Lapsen vatsavaivat ovat harvoin allergiaa. Suomen Lääkärilehti 2011;66(50-52):3841-3845.
- 2 Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. BMC Pediatrics 2010; 10:25.
- 3 Kaila M, Isolauri E. Diagnosis of cow milk allergy in infants: open or blinded? J Allergy Clin Immunol 1997;100:714-5
- 4 Venter C, Pereira B, Grundy J ym. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1118-24
- 5 Heine R, Elsayed S, Hosking C, Hill D. Cow's milk allergy in infancy. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2002;2:217-225.
- 6 Benhamou AH, Schäppi Tempia MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. Swiss Medical Weekly 2009;139(21-22):300-307.
- 7 Venter C, Arshad S. Guideline fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology 2012;12(3):302-315.
- 8 Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M. Lastentaudit. Duodecim 2010.
- 9 Palosuo K. IgE mediated allergy to dietary gliadin: studies on wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis and childhood wheat allergy. University of Helsinki, Faculty of Medicine, Department of Dermatology 2003
- 10 Kaila M, Isolauri E, Savilahti E, Vanto T. Maitoallergian diagnostiikka. Aikakausikirja Duodecim 2001;117(3):318-323
- 11 Haahtela T, Hannuksela M, Terho E. Allergologia. Duodecim 1999.
- 12 Karppinen S, Koskinen P, Juntunen-Backman K et al. Voimakas IgE-vaste maidolle imeväisiässä ennustaa hidasta toipumista maitoallergiasta. Suomen Lääkärilehti 2006;60(23):2565-2568.
- 13 Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P et al. Immunologia. Duodecim 2011.
- 14 Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. American Journal of Epidemiology 2010; 171:1310-1316.

- 15 Eggesbø M, Botten G, Stigum H et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy* 2005;60(9):1172-1173.
- 16 Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by cesarean section compared to those delivered vaginally? *DOI* 2008: 10.1111/j.1651-2227.2008.01074.x
- 17 Saarinen K. Lehmänmaitoallergia: riskitekijät sekä kliiniset ja immunologiset piirteet. *Suomen Lääkärilehti* 2000;55(31):3049
- 18 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää, AL et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 2000;478:121-30.
- 19 Gamboni S, Allen K, Nixon R. Infant feeding and the development of food allergies and atopic eczema: An update. *Australasian Journal of Dermatology* 2013;54(2):85-89.
- 20 Saarinen KM, Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2000;30(3):400-406.
- 21 Kuitunen M. Lehmänmaitoallergia. Lääkäriin käsikirja 29.7.2013.
- 22 Skripak JM, Matsui E, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2007;120:1172-7)
- 23 Toimitus. Anafylaksia. Lääkäriin käsikirja 26.8.2013.
- 24 Järvinen K M. Food-induced anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011;11:255-261.
- 25 Piirainen L, Kolho K-L. Maitoon liitetyt vatsaoireet johtuvat monista syistä. *Suomen Lääkärilehti* 2008;63(35):2801-2804
- 26 Laitinen K, Peippo M, Hoppu U, Isolauri E. Mitä ruokaa imeväiselle? *Suomen Lääkärilehti* 2011;41:3029-3034.
- 27 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Ruoka-allergia (lapset). Käypä hoito 24.10.2012
- 28 Assa'ad A, Fiocchi A. Guidelines change the diagnostic process of cow milk food allergy: problem based learning. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012;12(5):564-569
- 29 Salava A. Ihotautilien diagnostiset kokeet. Lääkäriin käsikirja 28.5.2013.
- 30 Hannuksela M. Tietoa potilaalle: Spesifisen IgE:n määrittäminen seerumista. Lääkärikirja Duodecim 24.8.2012.
- 31 Terracciano L, Schünemann H, Rozek J et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012;12(3):316-322.

- 32 Karento M, Kaila M, Haataja R, Paassilta M. Lasten ruoka-allergioidenhoito käytännössä. Suomen Lääkärilehti 2009;64(15):1447-1451.
33. Kaila M, Arvola T. Välttämisruokavalio ruoka-allergian hoidossa: hyödyt ja haitat. Suomen Lääkärilehti 2005;60(5):533-536.
- 34 Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. Pediatric Clinics of North America 2011;58(2):407-426
- 35 Carvalho N, Kenney R, Carrington P, Hall D. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. Pediatrics 2001;107(4)Part1of2:e46
- 36 Tiainen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. Eur J Clin Nutr 1995;49:605-12.
- 37 Passalacqua G, Landi M, Pajno G. Oral immunotherapy for cow's milk allergy. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology 2012;12(3):271-277.
- 38 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Allergologi- ja Immunologiyhdistyksen asettama työryhmä. Siedätyshoito. Käypä hoito 9.11.2011
- 39 Kostadinova A, Willemsen L, Knippels L, Garssen J. Immunotherapy - risk/benefit in food allergy. Pediatric Allergy & Immunology 2013; 24(7):633-644.
- 40 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen yleislääketieteen yhdistyksen, Suomen ihotautilääkäriyhdistyksen, Atopialiiton ja Iholiiton asettama työryhmä. Atooppinen ekseema. Käypä hoito 29.1.2009.
- 41 Kuitunen M. Lapsen atooppinen ihottuma: taudinkuvat, tutkiminen ja hoito. Lääkärin käsikirja 29.7.2013.
- 42 Ashorn M. Lapsen ummetus. Lääkärin käsikirja 14.6.2013
- 43 Paassilta M, Järvenpää R, Ojanen V et al. Lasten ruoka-allergian hoitoketju. Pirkanmaan sairaanhoitopiiri 18.6.2010.
- 44 Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. Journal of Pediatrics 2004;144(2):218-222.
- 45 Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. Pediatric Allergy & Immunology 2013;24(2):114-121.
- 46 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. Journal of Allergy & Clinical Immunology 2005;116(4):869-75.
- 47 Isolauri E, Sütas Y, Salo M et al. Elimination diet in cow's milk allergy: Risk for impaired growth in young children. The Journal of Pediatrics 1998;132(6):1004-9.

- 48 Tuokkola J, Virtanen S, Kaila M. Välttämismuokavalio ruoka-allergiassa - pitääkö olla tarkkana vaikannattaako lepuilla? Suomen Lääkärilehti 2011; 66(13):1068
- 49 Kyttälä P, Ovaskainen M, Kronberg-Kippilä C et al. Lapsen ruokavalio ennen kouluikää. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja 32/2008.
- 50 Kuittinen M. Lisätietoa ruoka-aineallergioista lasten atooppisessa ekseemassa. Duodecim 2009.
- 51 Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis (Review). Allergy & Asthma Proceedings 2010. 31(5):392-7.
- 52 Hill D J, Hosking C S. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. Pediatric Allergy & Immunology 2004. 15(5):421-427.
- 53 Baema-Cagnani C E, Teijeiro A. Role of food allergy in asthma in childhood. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology 2001. 1(2):145-149.
- 54 Schroeder, A, Kumar R, Pongracic, J A et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. Clinical & Experimental Allergy 2009. 39(2):261-270.
- 55 Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterol 2006;130:1519-26