

小儿乳糜泻2例并文献复习

史文新¹,樊幼君²,陈元¹,刘海燕¹,孙立锋¹,郭璐¹

(1.山东第一医科大学附属省立医院儿科,山东 济南 250021; 2.山东大学第二医院急诊医学中心,山东 济南 250033)

摘要:目的 回顾性分析2例乳糜泻患儿资料,以期提高儿科医师对本病的认识水平,从而降低误诊、漏诊。
方法 对山东第一医科大学附属省立医院儿科收治的2例乳糜泻患儿的临床资料及随访结果进行分析,并检索相关文献。患儿1,男,就诊年龄1岁7个月,以进行性腹胀、腹泻、生长迟缓为主要表现。患儿2,男,就诊年龄4岁6个月,以腹泻伴消瘦3月余为主要表现。患儿2食入物过敏原检测示牛奶蛋白特异性抗体IgE及总IgE升高;乳糜泻抗体检测示抗组织谷氨酰胺转移酶抗体、抗肌内膜抗体、抗脱酰胺基麦角蛋白抗体明显升高。以“乳糜泻/牛奶蛋白过敏”“celiac disease”“cow's milk protein allergy”为关键词,检索万方、中国知网、中华医学期刊中文数据库及PubMed外文数据库。
结果 患儿1经牛奶蛋白回避+激发试验确定牛奶蛋白过敏,诊断为乳糜泻合并牛奶蛋白过敏,给予去麸质、规避牛奶蛋白饮食及对症治疗后,腹胀、腹泻症状好转,随访46个月,患儿生长发育良好。患儿2诊断为乳糜泻、牛奶蛋白过敏,后患儿转至上海复旦大学儿科医院,随访得知在给予去麸质、规避牛奶蛋白饮食及口服激素等对症治疗后,患儿腹泻症状较前减轻。但消瘦尚未改善。
结论 对长时间腹胀、腹泻、消瘦、生长迟缓的患儿需警惕乳糜泻可能,并应考虑到乳糜泻合并牛奶蛋白过敏可能,治疗以去麸质及规避牛奶蛋白饮食为主。

关键词:乳糜泻;牛奶蛋白过敏;生长迟缓;去麸质饮食;儿童

中图分类号:R725 **文献标志码:**A

Two cases of pediatric celiac disease and literature review

SHI Wenxin¹, FAN Youjun², CHEN Yuan¹, LIU Haiyan¹, SUN Lifeng¹, GUO Lu¹

(1. Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Emergency Medicine Center, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Objective To enhance pediatricians' understanding of celiac disease and reduce the rates of misdiagnosis and missed diagnosis by reporting 2 cases of celiac disease. **Methods** The clinical data and follow-up results of two pediatric patients with celiac disease who were admitted to the Department of Pediatrics at Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University were analyzed. Patient 1 was a male infant aged 1 year and 7 months who presented with progressive abdominal distension, diarrhea, and growth retardation. Patient 2 was a male child aged 4 years and 6 months who presented with persistent diarrhea accompanied by wasting for > 3 months. Both patients exhibited elevated levels of cow's milk protein-specific IgE antibodies and total IgE. Celiac antibody testing revealed a significant increase in the levels of anti-tissue transglutaminase, anti-endomysial, and anti-deamidated gliadin peptide antibodies. Wanfang, CNKI, Chinese Medical Journal, and PubMed databases were searched using the keywords "celiac disease" and "cow's milk protein allergy". **Results** Following cow's milk protein avoidance and stimulation tests, patient 1 was diagnosed with celiac disease combined with cow's milk protein allergy. Subsequent adherence to a gluten-free diet, cow's milk protein avoidance, and symptomatic treatment improved abdominal distension and diarrhea during a follow-up period of 46 months with satisfactory growth and development. Patient 2 was diagnosed with celiac disease and suspected cow's milk protein allergy and was subsequently referred to the Children's Hospital of Fudan

University for further treatment. Subsequent follow-ups revealed reduced diarrhea symptoms following symptomatic treatment, adherence to a gluten-free diet, cow's milk protein avoidance, and oral hormone administration. However, wasting did not improve. **Conclusion** Children presenting with prolonged abdominal distension, diarrhea, wasting, and growth retardation should be monitored for possible celiac disease. It is crucial to remain alert to the potential coexistence of cow's milk protein allergy, and treatment should focus on adhering to a gluten-free and cow's milk protein-avoidance diet.

Key words: Celiac disease; Cow's milk protein allergy; Growth retardation; Gluten-free diet; Children

乳糜泻是一种由于遗传易感个体摄入麸质导致的慢性小肠吸收不良综合征^[1]。北美及欧洲的发病率约为0.5%~2%^[2],临床表现主要分消化道症状及消化道外症状,消化道症状包括不明原因的慢性腹泻、腹痛、腹胀等;消化道外症状则包括自身免疫紊乱导致的疱疹样皮炎、麸质共济失调,吸收不良导致的贫血、骨质疏松、生长迟缓、青春期发育延迟等,其影响的脏器涵盖从中枢神经系统至关节、肝脏甚至牙齿在内的各个器官^[3]。乳糜泻的诊断依赖乳糜泻抗体检测及十二指肠组织活检,基因检测具有很高的阴性预测价值^[4]。目前公认的最有效治疗是严格的终身去麸质饮食(gluten free diet, GFD)^[5]。牛奶蛋白过敏是婴幼儿持续性腹泻的常见原因,但乳糜泻同时合并牛奶蛋白过敏罕见。本文报道2例乳糜泻患儿的临床、血清学及基因检测、诊疗经过及随访结果,其中患儿1确诊合并牛奶蛋白过敏,患儿2疑诊合并牛奶蛋白过敏,以期提高儿科医生对本病的认识。本研究已通过山东第一医科大学附属省立医院伦理审查委员会批准[省医伦批第(SWYX:NO.2024-731)],两例患儿监护人已签署知情同意书。

1 临床资料

患儿1,男,1岁7个月,因“进行性腹胀、腹泻、生长迟缓9个月”于2020年7月入住山东第一医科大学附属省立医院儿科治疗。患儿出生后羊奶粉人工喂养,6月龄添加米粉、蛋黄,逐步添加蔬菜、水果,8~9月龄添加面食(馒头、面条等),10月龄时开始出现间断腹胀伴腹泻,进食后明显腹泻,约3~4次/d,为黄色糊状稀便,无黏液、脓血,无发热、恶心、呕吐等症状,起初家长未予重视,多次给予推拿、口服中药等对症治疗,效果差,腹胀及腹泻症状进行性加重,期间腹泻逐渐转为油性便,伴油花漂浮。入院前5个月余开始就诊于多家医院,治疗期间曾疑诊“先天性巨结肠”,全消化道造影检查后排除;曾出现3次肠套叠,均自行解套;更换全氨基酸奶粉喂

养,患儿腹胀、腹泻症状逐渐缓解,回家后家长自行加入羊奶粉混合喂养,病情出现反复,性质同前。患儿1岁前运动发育同同龄儿,起病后肌力减弱,需人扶走。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体:身高75 cm(Z评分=-2.48),体质量7 kg(Z评分=-3.25),神志清,精神可,消瘦貌,皮下脂肪菲薄,四肢及臀部皮肤松弛下垂,无皮疹及出血点,呼吸平稳,心肺无殊,腹胀明显,叩鼓音。肝脾肋下未触及,肠鸣音可,四肢肌力肌张力减弱,活动可。辅助检查:血常规示白细胞 $16.13 \times 10^9/L$,红细胞 $4.57 \times 10^{12}/L$,血红蛋白106 g/L,红细胞比容36%,淋巴细胞百分比45.9%,中性粒细胞百分比45.2%,嗜酸性粒细胞百分比0.6%,嗜碱性粒细胞百分比0.6%,血小板 $478 \times 10^9/L$;红细胞沉降率23 mm/h;吸入+食入物过敏原免疫球蛋白(Ig)E抗体检测示牛奶0.66 kU/L(参考范围0~0.35 kU/L),总IgE 98.8 kU/L,余无殊;体液免疫功能示IgA 10.4 g/L(0.7~4.0 g/L),补体C3 0.59 g/L(0.9~1.8 g/L),IgG、IgM、IgE、IgG4、补体C4无异常;大便常规+潜血:潜血弱阳,余无殊;腹部CT示腹腔肠管扩张、气液平,双侧胸腔积液;血尿遗传代谢病筛查、细胞免疫功能、肝功、生化、血脂、降钙素原、心肌酶、凝血功能、病毒系列、尿常规、胸腹DR正位、腹部超声均大致正常。胃镜检查示上消化道黏膜未见明显异常。乳糜泻抗体定量初诊时抗组织谷氨酰胺转移酶2型(type-2 tissue transglutaminase, TG-2)抗体、抗肌内膜抗体(anti-endomysial antibody, EMA)及抗去酰胺基麦胶蛋白(deamidated gliadin peptide, DGP)抗体IgA、IgG均明显升高,且治疗9个月后复查见三项抗体IgG数值较前下降,见表1。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)DQ2/DQ8基因检测示HLA-DQ2.2和HLA-DQ2.5阳性(表2)。患儿由羊奶粉更换全氨基酸奶粉喂养后,腹泻、腹胀症状有缓解,之后家长自行加用羊奶粉后再次出现腹泻、腹胀症状,故考虑牛奶蛋白激发试验阳性。诊断为乳糜泻合并牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)。给予患儿去麸质饮

食并规避牛奶蛋白治疗,患儿腹胀、腹泻症状缓解后出院。出院后坚持上述饮食治疗,患儿未再出现腹胀、腹泻等胃肠道症状,且生长发育良好,身高及体

质量逐渐追赶生长至接近正常同龄儿水平,具体随访资料见表3。

表1 患儿1乳糜泻抗体定量

Table 1 Quantification of celiac disease antibodies in patient 1

乳糜泻抗体	结果/(U/mL)		参考范围/(U/mL)
	初诊	出院9个月	
TG-2 抗体 IgA	>300	>300	0~20.00
TG-2 抗体 IgG	196.34	87.34	0~20.00
EMA 抗体 IgA	>300	>300	0~20.00
EMA 抗体 IgG	83.14	67.16	0~20.00
DGP 抗体 IgA	153.95	290.51	0~15.00
DGP 抗体 IgG	70.73	51.73	0~15.00

表2 患儿1 HLA-DQ2/DQ8 基因检测

Table 2 HLA-DQ2/DQ8 gene testing for patient 1

检测项目	结果	参考区间
HLA-DQ2.2	阳性	阴性
HLA-DQ2.5	阳性	阴性
HLA-DQ8	阴性	阴性
HLA-DQ2.2/DQ2.5 的 β 亚单位	阳性	阴性

表3 患儿1随访情况

Table 3 Follow-up of patient 1

随访时间	初诊	出院7d	出院1个月	出院4个月	出院9个月	出院21个月	出院46个月
身高(cm/Z评分)	75(-2.48)	75(-2.48)	78(-2.24)	82(-1.81)	89(-1.13)	95(-1.43)	110(-0.91)
体质量(kg/Z评分)	7(-3.25)	7.5(-3.16)	9.3(-1.88)	11.6(-0.64)	13.5(-0.09)	15(-0.34)	19(-0.43)
运动发育	不能扶站	主动与人交流、微笑,可扶站	可独自站立,牵手行走	可独自行走	可熟练行走	可跑步、跳跃	同正常年龄儿童
腹胀、腹泻	有	无	无	无	无	无	无

患儿2,男,4岁6个月,因“腹泻伴消瘦3月余”于2024年6月入住山东第一医科大学附属省立医院儿科治疗。3个月前出现腹泻,水样便,无黏液、脓血,腹泻约1次/d,不伴腹痛、发热等症状,病初伴呕吐,当地医院曾予中药口服,腹泻性状稍改善,呈黄色糊状便,频率同前。既往史、个人史、家族史无特殊。入院查体:身高110cm(Z评分=-0.91),体质量19kg(Z评分=-0.43),体质量指数12.7,神志清,精神差,表情淡漠,消瘦体态,皮下脂肪菲薄。胸前皮肤可见陈旧性出血斑,面色萎黄,眼窝凹陷,口唇欠红润,心肺无殊。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。双下肢凹陷性水肿,四肢肌力、肌张力正常。辅助检查:血常规示白细胞 $14.84 \times 10^9/L$,红细胞 $4.59 \times 10^{12}/L$,血红蛋白130g/L,红细胞比容39.5%,淋巴细胞百分比27.3%,中性粒细胞百分比67.9%,嗜酸性粒细胞百分比0.6%,嗜碱性粒细胞百分比0.1%,血小板 $424 \times 10^9/L$;食物过敏原特异性IgE抗体检测示牛奶6.22kU/L,鸡蛋白

5.31kU/L,小麦1.81kU/L,花生0.72kU/L,大豆1.45kU/L(参考范围0~0.35kU/L),余无殊;体液免疫功能示IgA2.45g/L(0.38~2.22g/L),IgE924IU/mL(0~60IU/mL),IgM0.38g/L(0.45~2.08g/L),补体C30.32g/L(0.9~1.4g/L),IgG、IgG4、补体C4无异常;肝功生化+微量元素示AST49U/L,白蛋白18.6g/L,钙1.87mmol/L,镁0.67mmol/L,磷1.28mmol/L,钠132.5mmol/L,铜4.61 μ mol/L,铁9.28 μ mol/L;叶酸2.97ng/mL;25羟维生素D9.29ng/mL;甲功检查示三碘甲状腺原氨酸0.34nmol/L,甲状腺素40.54nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸1.86pmol/L,游离甲状腺素6.62pmol/L;大便常规+潜血示潜血弱阳,余无殊;腹部CT示腹腔肠管扩张,肠系膜脂肪水肿,盆腔积液,双侧胸腔积液;腹部立位平片示不全肠梗阻;颅脑MRI示双侧侧脑室周围间质性水肿;血沉、血氨、血乳酸、艰难梭菌毒素基因检测、心肌酶、维生素B12、凝血功能、结核杆菌T细胞检测、抗核抗体谱定量、大便细菌培养、血细菌

培养、病毒系列、心脏超声均大致正常。乳糜泻抗体定量见表4,该患儿TG-2、EMA、DEP三项抗体均明显升高,其中TG-2及EMA抗体IgA升高超过上限10倍。后患儿转至上海复旦大学附属儿科医院继续治疗。通过电话随访,患儿于上海完善HLA-DQ2/DQ8基因检测及十二指肠活检,结果均支持乳糜泻诊断。患儿停牛乳制品后腹泻无明显缓解,

表4 例2患儿乳糜泻抗体定量

Table 4 Quantitative results of celiac antibodies in patient 2

乳糜泻抗体	初诊结果(U/mL)	参考范围(U/mL)
TG-2 抗体 IgA	>300	0~20.00
TG-2 抗体 IgG	17.1	0~20.00
EMA 抗体 IgA	>300	0~20.00
EMA 抗体 IgG	64.41	0~20.00
DGP 抗体 IgA	104.83	0~15.00
DGP 抗体 IgG	27.11	0~15.00

2 讨论

乳糜泻是一种遗传易感人群在摄入麸质(主要来自小麦、大麦、黑麦及燕麦)及相关蛋白后由自身免疫介导的全身系统性疾病,其特征包括小肠损伤、乳糜泻特异性抗体阳性、人类白细胞抗原DQ2/DQ8等^[6]。乳糜泻发病率在世界范围内存在显著的地理和种族差异,有资料显示其在人群中患病率约为1%,且乳糜泻患者一级亲属中发病率高达10%~20%^[7],过去曾认为此病在我国罕见,但随着医学检验技术的进步和临床医生对乳糜泻认知水平的不断提高,国内目前已有多个病例报道^[8-11]。

1950年Willem Dicke发现麦麸物质是乳糜泻的关键致病因素^[12],几十年来已有多种关于其如何损伤肠上皮细胞屏障的发病机制学说问世。这些学说涉及麦胶蛋白对肠道直接损伤、酶缺乏引起麦胶蛋白降解障碍、麦胶蛋白激活免疫系统导致肠道损伤等各个方面,并在学界引起长期讨论。在经过数十年的研究和争论后,目前由麦胶蛋白介导激活免疫系统(包括固有免疫及适应性免疫)导致肠道损伤已成为被广泛接受的主流学说。麦麸物质是存在于小麦、大麦和黑麦中的麦胶蛋白和谷蛋白的复杂混合物,富含脯氨酸和谷氨酰胺。高脯氨酸使麦麸在进入人体肠腔后,在刷状缘水解酶作用下,产生大量的长谷蛋白肽及麦胶蛋白肽,其中 α -麦胶蛋白31-43肽段(p31-43)可通过抑制氯离子通道亚基,激活NF- κ B通路,进而诱导白细胞介素-15和TG-2活化表达,产生一系列炎症反应损伤肠上皮细胞,即固有免疫途径^[13]。适应性免疫途径则是上述降解

考虑乳糜泻病情严重所致,故无法通过牛奶蛋白激发试验确诊牛奶蛋白过敏。患儿目前临床诊断为乳糜泻、CMPA观察。治疗以去麦麸及规避牛奶蛋白饮食为主,辅以口服激素控制症状,出院半年来腹泻较前减轻,3~4次/d,身高、体质量无变化,目前仍在随访中。

产物中的长谷蛋白肽被TG-2脱酰胺后加强了自身与HLA-DQ2和HLA-DQ8的结合亲和力,并由HLA呈递给CD4⁺T细胞并致其活化,进而产生 γ 干扰素(interferon- γ)炎症反应破坏肠上皮细胞^[14]。

乳糜泻临床表现多种多样,包括肠道内症状及肠道外症状。肠道内症状主要有慢性腹泻、腹痛、恶心、呕吐及腹胀等。肠道外症状主要有发育不良、身材矮小、慢性贫血、骨质减少、骨质疏松、青春期延迟、牙釉质缺损、易怒、慢性疲劳、疱疹样皮炎、复发性舌状口炎、神经病变、关节炎、关节痛、闭经、不孕不育和肝酶增高等^[15]。不同年龄段的乳糜泻儿童常见症状有所不同,腹泻、厌食、腹胀、腹痛多见于婴幼儿,年长患儿因没有早期诊断可能在胃肠道表现基础上出现严重的营养不良及生长迟缓。腹泻作为乳糜泻典型症状仅出现在约50%的患儿^[16]。生长迟缓已成为乳糜泻患儿最常见的肠道外表现,据报道有19%~47.5%的患儿在就诊时存在生长迟缓的情况^[17]。患儿1主要表现为反复腹胀、腹泻及生长迟缓,并伴有轻度贫血、营养不良;患儿2主要表现为慢性腹泻、重度营养不良伴消瘦及低蛋白血症。

目前国内尚无明确的乳糜泻指南共识规范乳糜泻诊断,其诊断标准仍主要参考2012年欧洲儿童胃肠肝病营养协会(ESPGHAN)制定的诊断指南^[18],该指南强调了血清学检查(主要是TG-2及EMA抗体IgA/IgG)及十二指肠病理组织学检查的重要性,及HLA-DQ2/DQ8基因检测的阴性预测价值。结合我国国情,王歆琼等^[19]在ESPGHAN指南基础上提出我国儿童乳糜泻患者诊断标准:(1)对于临床表现疑似乳糜泻患儿,首先进行血清学检查(以TG-2为主),阳性者可行十二指肠黏膜活检,合并小

肠黏膜损伤 (Marsh 1~3 级) 患儿可诊断乳糜泻。(2) 对于血清学阳性而无黏膜改变的患儿可复查病理或行其他血清学和基因学检测以明确诊断。(3) 对于无症状高危儿童可行基因检测, 阴性者乳糜泻可能性极低, 阳性者需完善血清学检测 (>2 岁) 以明确诊断。(4) 患儿满足以下 4 项条件者可无需小肠活检直接诊断乳糜泻: ①具有慢性腹泻、生长发育迟缓肠道外症状、体征; ②TG-2 IgA 抗体(若 IgA 缺乏则检测 IgG) 超过正常上限 10 倍; ③EMA 阳性; ④HLA-DQ2/DQ8 基因阳性。2019 年欧洲乳糜泻研究协会制定了乳糜泻及麸质相关疾病的诊疗指南^[20], 针对诊断过程中可能出现的特殊情况提出以下建议: (1) 若血清学抗体阳性但滴度较低, 可于 3~6 个月后重复血清学检查: 复查阴性者排除乳糜泻, 阳性者进一步行十二指肠病理检查。(2) 若血清学抗体阳性(伴高滴度)但病理活检正常时: ①活检组织应由熟悉乳糜泻的病理学家复查; ②如果患者在检测前饮食中含麸质量低, 则建议在富麸质饮食后重复活检; ③需行 HLA-DQ2/8 基因检测。

(3) 在有乳糜泻症状但病理活检示无小肠绒毛结构改变 (Marsh 0~1 级) 时, 若 TG-2 和 EMA 抗体检测均阳性则确诊乳糜泻; 若 EMA 阴性, 则进行 HLA-DQ2/8 检测, 阴性者排除乳糜泻, 阳性者 6~12 个月后复查血清学抗体。(4) 若血清学抗体阴性但病理活检示小肠绒毛结构改变 (Marsh 2~3 级) 时, 需进行 HLA-DQ2/8 基因检测, 阴性者排除乳糜泻; 阳性者予 GFD 试验性治疗, 若症状改善可诊断乳糜泻, 无改善则不考虑乳糜泻。(5) 若患者就诊前已进行 GFD 饮食, 则需检测血清学抗体及基因检测, 若血清学阳性, 则行十二指肠活检; 若血清学阴性但 HLA-DQ2/8 阳性, 则进行麸质诱发试验。结合上述标准及建议, 总结乳糜泻诊断简易流程见图 1。患儿 1 除有前述乳糜泻临床表现, 血清学检测中 TG-2 及 EMA IgA 抗体均高于正常上限 (upper limit of normal, ULN) 10 倍, 且基因检测示 HLA-DQ2 阳性, 故确诊乳糜泻; 患儿 2 临床表现及血清学检测符合乳糜泻特征 (TG-2 及 EMA IgA 抗体均高于 ULN10 倍), 临床诊断为乳糜泻。

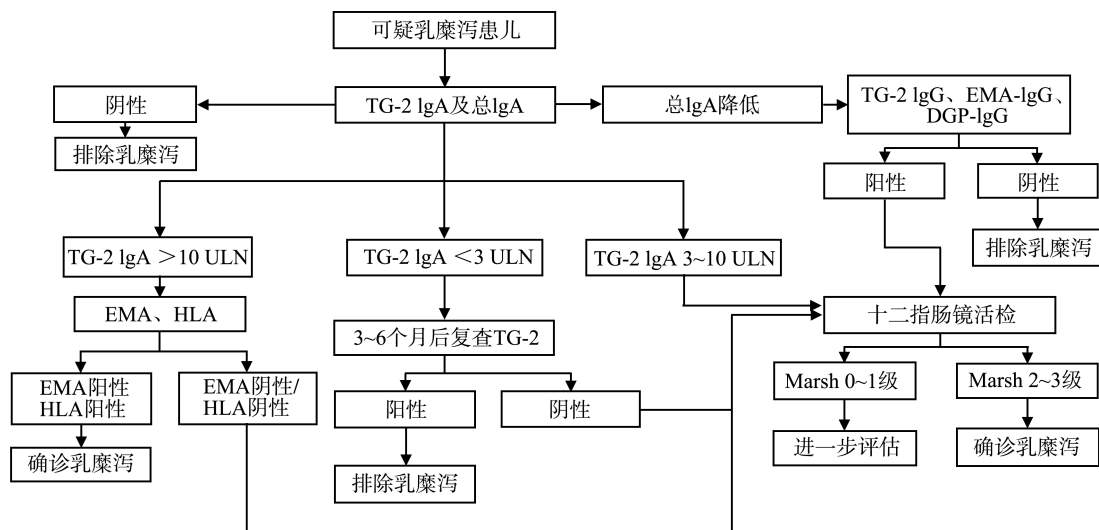


图 1 乳糜泻诊断简易流程

Figure 1 Simple procedure for diagnosis of celiac disease

坚持终身 GFD 目前仍是乳糜泻患者最有效的治疗方式。在开启 GFD 后, 乳糜泻患者的临床症状可于 2~4 周内迅速缓解, 明显早于血清学及组织学改善的时间^[21]。由于现实生活中难以做到完全避免含麸质食物, 故有回顾性报道指出乳糜泻患者麸质摄入量 < 10 mg/d 是安全的^[22], 而 ESPGHAN 近期发表立场文件指出麸质蛋白含量 < 20 mg/kg 的食物均可被认为无麸质^[23]。严格 GFD 会带来膳食纤维、叶酸、镁、硒、维生素 D 等营养元素缺乏及饱和脂肪、糖类摄入过多的风险^[24], 故患儿在开启 GFD

后应重视随访, 随访内容须包括临床症状、生长发育指标、GFD 相关并发症、生活质量以及乳糜泻特异性抗体的变化。其中, 身高及体质量生长良好是儿童及青少年患者 GFD 有效的重要标志^[25]。血清特异性抗体检测应于乳糜泻确诊后每隔 6~12 个月复查^[26]。患儿 1 确诊乳糜泻后即予 GFD 治疗, 腹泻、腹胀症状迅速缓解, 且 4 年内多次随访示身高、体质量追赶生长满意, 期间复查抗体示 TG-2 及 EMA IgG 抗体定量均较前下降; 患儿 2 病程较短, 目前随访中。

牛奶蛋白过敏多见于婴幼儿,诊断金标准为食物回避+激发试验阳性。治疗以回避牛奶蛋白为主的饮食管理是主要治疗方法。两例患儿牛奶特异性 IgE 抗体均明显升高,且例 1 患儿在诊疗过程中回避羊奶粉(含与牛奶蛋白交叉过敏的成分)有效,重新进食羊奶粉后症状反复,考虑激发试验阳性,故可确诊乳糜泻合并牛奶蛋白过敏;患儿 2 虽未行牛奶蛋白激发试验,但牛奶特异性 IgE 抗体升高明显,故可确诊乳糜泻、疑诊牛奶蛋白过敏。

以“乳糜泻/牛奶蛋白过敏”“celiac disease, cow's milk protein allergy”为关键词,检索万方、中国知网、中华医学期刊中文数据库及 PubMed 外文数据库,发现国外报道乳糜泻合并牛奶蛋白过敏病例 2 例^[27-28],未发现国内乳糜泻合并牛奶蛋白过敏的病例报道。本文 2 例患儿均确诊乳糜泻,且患儿 1 确诊同时合并牛奶蛋白过敏,故为国内首次报道;患儿 2 因未行牛奶蛋白激发试验,目前只能疑诊合并牛奶蛋白过敏,需行进一步检查以明确 CMPA 诊断。乳糜泻与 CMPA 同为免疫介导性疾病,其发病机制可能存在共同点,但目前国内外缺乏对二者共同发病机制的研究。期待今后有更多相关性研究出现,发现可应用于临床的血清标志物,使乳糜泻及 CMPA 的联合诊断更为精准、高效。

综上所述,乳糜泻在我国其实并不少见,临床中遇到反复腹泻、腹胀及消瘦、生长迟缓、贫血等胃肠外表现的患儿,应考虑到乳糜泻的可能。若遇到怀疑或已确诊牛奶蛋白过敏的患儿,在进行彻底地牛奶蛋白回避后、胃肠道症状仍无法缓解的情况下,应考虑到合并乳糜泻的可能。其治疗依赖包括 GFD 及牛奶蛋白回避在内的更严格的饮食控制。

参考文献:

[1] Lupu VV, Sasaran MO, Jechel E, et al. Celiac disease-a pluripathological model in pediatric practice[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1390755. doi:10.3389/fimmu.2024.1390755.

[2] Catassi C, Verdu EF, Bai JC, et al. Coeliac disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10344): 2413-2426.

[3] Adams DW, Moleski S, Jossen J, et al. Clinical presentation and spectrum of gluten symptomatology in celiac disease[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(1): 51-63.

[4] Horton RK, Hagen CE, Snyder MR. Pediatric celiac disease: a review of diagnostic testing and guideline recommendations[J]. *J Appl Lab Med*, 2022, 7(1): 294-304.

[5] Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Soci-

ety for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(5): 583-613.

[6] Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, et al. The gluten-free diet for celiac disease: critical insights to better understand clinical outcomes[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 4013. doi:10.3390/nu15184013.

[7] Sahin Y. Celiac disease in children: a review of the literature[J]. *World J Clin Pediatr*, 2021, 10(4): 53-71.

[8] 马昕, 钟雪梅, 张艳玲, 等. 儿童乳糜泻 2 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(10): 729-732.

MA Xin, ZHONG Xuemei, ZHANG Yanling, et al. Clinical manifestations of celiac disease in two children[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2017, 35(10): 729-732.

[9] 廖伟伟, 宫幼喆, 马昕, 等. 儿童乳糜泻合并 1 型糖尿病 1 例[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 712-714.

LIAO Weiwei, GONG Youzhe, MA Xin, et al. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus in a child[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2022, 60(7): 712-714.

[10] 王凤雪, 乔玉, 李桂梅, 等. 以生长迟缓为主要表现的乳糜泻 1 例并文献复习[J]. *罕见疾病杂志*, 2023, 30(6): 3-4.

WANG Fengxue, QIAO Yu, LI Guimei, et al. A case of celiac disease with growth retardation as the main manifestation and literature review[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2023, 30(6): 3-4.

[11] 王健, 宋琳, 李宁宁, 等. 儿童无腹泻症状乳糜泻 1 例报道并文献复习[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(4): 472-474, 477.

WANG Jian, SONG Lin, LI Ningning, et al. Celiac disease without diarrhea in children: one case report and literature review[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 32(4): 472-474.

[12] Renga G, Pariano M, D'Onofrio F, et al. The immune and microbial homeostasis determines the Candida-mast cells cross-talk in celiac disease[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(7): e202302441. doi:10.26508/lsa.202302441.

[13] Vilella VR, Venerando A, Cozza G, et al. A pathogenic role for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in celiac disease[J]. *EMBO J*, 2019, 38(2): e100101. doi:10.15252/embj.2018100101.

[14] Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, et al. Coeliac disease pathogenesis: the uncertainties of a well-known immune mediated disorder[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1374. doi:10.3389/fimmu.2020.01374.

[15] Salarian L, Khavaran M, Dehghani SM, et al. Extra-intestinal manifestations of Celiac disease in children: their prevalence and association with human leukocyte antigens and pathological and laboratory evaluations[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 8. doi:10.1186/s12887-

022-03826-w.

- [16] Cudowska B, Lebensztejn DM. Immunoglobulin E-mediated food sensitization in children with celiac disease: a single-center experience[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2021, 24(5): 492-499.
- [17] Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, et al. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 56. doi:10.3389/fped.2019.00056.
- [18] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1): 136-160.
- [19] 王歆琼, 许春娣. 乳糜泻诊断与治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19): 1452-1455.
WANG Xinqiong, XU Chundi. Advances in diagnosis and treatment of celiac disease [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(19): 1452-1455.
- [20] Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(5): 583-613.
- [21] Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: an overview [J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56(11): 1685-1693.
- [22] Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, et al. Nutrition assessment and management in celiac disease [J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(1): 116-131.
- [23] Luque V, Crespo-Escobar P, Hård Af Segerstad EM, et al. Gluten-free diet for pediatric patients with coeliac disease: a position paper from the ESPGHAN gastroenterology committee, special interest group in coeliac disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024, 78(4): 973-995.
- [24] Cyrkot S, Anders S, Kamprath C, et al. Folate content of gluten-free food purchases and dietary intake are low in children with coeliac disease [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2020, 71(7): 863-874.
- [25] Xin CL, Imanifard R, Jarahzadeh M, et al. Impact of gluten-free diet on anthropometric indicators in individuals with and without celiac disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2023, 45(12): e243-e251. doi:10.1016/j.clinthera.2023.09.018.
- [26] Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 75(3): 369-386.
- [27] Merikas E, Grapsa D, Syrigos K, et al. Cow's milk protein allergy causing persistent elevation of antitissue transglutaminase antibodies in a child with celiac disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(8): 714-715.
- [28] Rowicka G. Atypical celiac disease: diagnostic difficulties [J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2012, 16(2): 124-127.

(编辑:房红娟)