

Cow's Milk-related Symptom Score – je něco nového?

MUDr. Kateřina Bajerová, Ph.D.

Pediatrická klinika, FN Brno a LF MU Brno

TriannyMed, s. r. o., ordinace PLDD, Brno

Alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM) je nejčastější alergií kojeneckého věku. Důležitým momentem v její diagnostice je včasné vytipování suspektního pacienta a provedení orálního eliminačně-expozičního testu. S cílem pomoci poskytovatelům zdravotní péče identifikovat rizika alergie vytvořili odborníci skóre symptomů potenciálně souvisejících s alergií na bílkovinu kravského mléka (Cow's Milk-related Symptom Score – CoMiSS). Dotazník přináší relevantní přehled o intenzitě symptomů ABKM a napomáhá v hodnocení rizika ABKM u symptomatických pacientů. V roce 2022 byl CoMiSS aktualizován: cut-off se snížil z ≥ 12 na ≥ 10 , Bristolská škála stolic byla nahrazena Bruselskou škálou stolic pro kojence a batolata a angiodém byl zařazen jako nový příznak s identickým hodnocením jako kopřivka.

Klíčová slova: alergie na bílkoviny kravského mléka, Cow's Milk-Related Symptom Score, CoMiSS.

Cow's Milk-related Symptom Score – is there anything new?

The cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent allergy of infants and toddlers. It is challenging to early recognize the suspected patient and if indicated, start the diagnostic elimination followed by an oral challenge. To help the medical health care provider to identify infant at allergy risk experts published the Cow's Milk Related Symptom Score (CoMiSS). The questionnaire brings a relevant overview of CMPA symptoms' intensity and helps to work out the CMPA correctly. In 2022 the CoMiSS was updated: the cut-off decreased from ≥ 12 to ≥ 10 , the Bristol Stool Scale was substituted by the Brussels Infant and Toddler Stool Scale intended for non-toilet trained subjects, an angioedema was included as a new symptom with equal rating as urticaria.

Key words: cow's milk protein allergy, Cow's Milk-Related Symptom Score, CoMiSS.

Úvod

Alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM) je imunitně zprostředkovaná reprodukovatelná reakce vázaná na požití kravského mléka (KM) a potravin KM obsahující. Klinická odpověď mediovaná IgE protilátkami má časný nástup (v řádu minut, maximum do 2 hodin) vázaný na potravinovou výzvu bílkovinou kravského mléka (BKM). Provázená je kožními příznaky (urtika, ekzém), gastrointestinálními příznaky (zvracení, průjemy), či dechovými obtížemi. Symptomy se často kombinují (1). Typická je přítomnost specifických IgE protilátek proti BKM v séru pacientů a bývá přítomna pozitivní reakce na KM

v kožním testu (skin prick test). Na přítomnost specifických IgE protilátek může být vázána též anafylaktická reakce a riziko rozvoje šoku. Odpověď zprostředkovaná non-IgE mechanismy má delší časový odstup od výzvy (v řádu hodin až dní), postihuje gastrointestinální trakt, respirační trakt i kůži, mohou být přítomny změny chování – koliky. Mezi nozologické jednotky s non-IgE mediovanou reakcí patří: eozinofilní ezofagitida (EoE) se zvracením, food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) se zvracením a průjemy (a v ojedinělých případech i s celkovou reakcí provázenou hypotenzí), food protein-induced enteropathy (FPE) s kolikami a průjemy, food

protein-induced dysmotility disorders (refluxní nemoc, zácpa) (2). Aktuálně neexistuje dostupná laboratorní metoda pro stanovení non IgE ABKM. Prevalence ABKM v kojenecké populaci je dle dostupných dat 0,5–4,9% (2). U kojených dětí ve srovnání s nekojenými je ABKM méně častým onemocněním. Z hlediska diagnostiky je problematický překryv klinických projevů ABKM s funkčními obtížemi kojeneckého věku. U ABKM bývá přítomna kumulace příznaků z více orgánových systémů zároveň (ekzém, stridor, průjemové stolice, koliky) (1, 3). Jak IgE, tak non-IgE typ ABKM mohou být spojeny s neprospíváním a zástavou růstu, což v klinické praxi představuje poměrně

INZERCE

širokou diferenciální diagnostickou rozvahou, kde je ABKM pouze jednou z možných příčin.

Diagnostika ABKM

Eliminačně expoziční test je zlatým diagnostickým standardem ABKM, vyjma situací, kdy existuje riziko rozvoje anafylaxe. Bez jeho provedení v indikovaných situacích není možné diagnózu ABKM stanovit (2).

1. krok – diagnostická eliminace

Prvním krokem diagnostického testu je fáze diagnostické eliminace, tj. vyloučení potravin obsahujících BKM ze stravy kojence, resp. i ze stravy kojící matky u dětí kojených. Diagnostická eliminace dle současných doporučení má trvat 1–2 týdny u časné (IgE mediované) reakce nebo 2–4 týdny u reakce pozdní, resp. non IgE mediované (2, 4). U uměle živěných dětí je indikováno dietní opatření ve formě extenzivně hydrolyzovaného preparátu kojeneckého mléka (eHF), eventuelně při závažném klinickém průběhu aminokyselinového preparátu kojenecké výživy (AAF) (2). V případě, kdy eliminační dietu ordinujeme kojící matce, je nezbytné saturovat ji vápníkem a vitamínem D (2). Za okolností, kdy kojené dítě bude nutné dokrmovat v době eliminační diety matky, je volbou AAF, stejně jako u kojence, který prezentoval příznaky ABKM v době kojení a následně bylo kojení přerušeno. V přítomnosti ABKM předpokládáme zmírnění příznaků v průběhu (na konci) eliminace, potažmo jejich vymizení.

2. krok – diagnostická zátěž (expoze) BKM

Diagnostická zátěž je kontraindikována v případě, že kojenec má riziko život ohrožujícího průběhu reakce na BKM, resp. anafylaktického šoku. Pro běžnou praxi je vyhovující provedení otevřeného eliminačně-expozičního testu (2).

U kojenců, kde předpokládáme časnou (IgE mediovanou) či závažnou reakci na BKM (u FPIES), provádíme standardizovanou expoziční KM pod dozorem vyškoleného zdravotnického personálu (4).

Pokud zátěž indikujeme u dítěte s pozdními příznaky ABKM, lze ji dle současných doporučení (4) provádět v domácím prostředí za opakovaného monitorování klinického stavu dítěte zdravotnickým personálem.

ABKM se po dietní zátěži projeví znovuoobjevením příznaků, které na počátku vedly k vyslovení podezření na přítomnost alergické etiologie v souvislosti s BKM. Nástup symptomů může být opožděn, monitoraci stavu je proto vhodné provádět opakovaně až 14 dní od zahájení zátěže.

V praxi je leckdy problematické provedení celého dietního eliminačně-expozičního testu. Rodiče po úpravě příznaků často ve strachu ze zhoršení stavu dítěte odmítají znovuzavedení BKM do stravy dítěte a raději dlouhodobě podávají terapeutickou kojeneckou formuli. Lze spekulovat i o faktu, že úhrada eHF a AAF ze zdravotního pojištění, která činí tento typ umělého mléka v konečném důsledku pro spotřebitele finančně méně náročné než běžné kojenecké mléko, se spolupodílí na možné vyšší pozitivitě, zejm. domácích diagnostických expozičních a falešně zvyšuje incidenci ABKM.

3. krok – terapeutická eliminace

V případě pozitivní odezvy na diagnostickou zátěž je diagnóza ABKM nasnadě a dítě je indikováno k dlouhodobé terapeutické eliminaci BKM ze stravy dle současných doporučení (2).

Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS)

V roce 2015 skupina odborníků navrhla a publikovala dotazník CoMiSS zacílený na příznaky spojené s ABKM ve snaze zvýšit povědomí o jejich typu, výskytu a intenzitě a zejména pak o faktu kombinace příznaků u dětí trpících ABKM (5). V žádném případě nebylo ambicí vytvořit dotazník diagnostický jako v jiných případech (6, 7), ale časově nenáročný a snadno využitelný v praxi, preferenčně cílený na příznaky spojené s non IgE ABKM. Skórovací systém zohledňující přítomnost a intenzitu regurgitace, trvání kolik, charakter stolice, typ a intenzitu kožních příznaků stejně jako příznaků respiračních udával jako rizikový cut-off hodnotu 12 bodů, přičemž výsledné hodnoty CoMiSS mohly nabývat 0–33 bodů (5). Do roku 2022 bylo publikováno 25 originálních studií, v nichž byl CoMiSS evaluován u více než 1 000 probandů (8). Hodnoty CoMiSS u zdravých dětí dle mezinárodní evropské studie (zahrnující kompletní data 563 kojenců do věku 6 měsíců) jsou nízké (medián; IQR; P95: 3; 1–5; 9) (9). Vyšší hodnoty CoMiSS byly nalezeny u kojenců s funkčními obtížemi (medián; IQR: 6; 4–8) (10). Další studie zkoumaly efektivitu využití CoMiSS

jako nástroje k určení možného rizika ABKM s využitím doporučené hodnoty cut-off. Senzitivita cut-off ≥ 12 v pracích zaměřených na symptomatické děti se pohybovala od 20 do 77%, zatímco specifita oscilovala od 66 do 92% (8). Některé studie testovaly nižší hodnotu cut-off pro riziko ABKM, konkrétně ≥ 10 , a stanovily senzitivitu 84–88% (11, 12) a specifitu 85% (11). Ze studií také vyplynulo, že CoMiSS efektivně dokáže objektivizovat změny v intenzitě symptomů v průběhu diagnostického eliminačně-expozičního testu, konkrétně pokles hodnoty CoMiSS pod 6 po eliminaci BKM ze stravy je prediktorem pozitivní reakce na následnou zátěž BKM (8).

CoMiSS v roce 2023

Na základě výše uvedených dat skupina odborníků navrhla změny v dotazníku a hodnocení CoMiSS (13). Došlo ke snížení cut-off pro riziko symptomů spojených s ABKM na hodnotu ≥ 10 . Při hodnocení příznaků za použití CoMiSS je třeba zohlednit délku trvání symptomů v průběhu 7 dní. Nově je součástí hodnocení místo Bristolské škály stolic (obrázková škála) (14) Bruselská škála kojeneckých a batolecích stolic Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS) (fotografická škála) (15). Důvodem změny bylo nevyhovující zobrazení stolic Bristolskou škálou, která nereflexuje vzhled stolic v plenách, dále dostupnost validace Bruselského skóre (16) a také možnost automatického odečtu konzistence stolice z fotografie umělou inteligencí (17). Přibýlo hodnocení přítomnosti angioedému se stejným bodovým hodnocením jako urtika. Zhoršení atopické dermatitidy v kontextu výzvy BKM je doporučeno pokládat za příznak ABKM. Podmínkou využití dotazníku CoMiSS je absence akutního onemocnění kojence (13). Recentní doporučení pro diagnostiku a terapii ABKM zmiňují CoMiSS jako účelný, avšak nikoliv diagnostický nástroj nahrazující eliminačně-expoziční test (2). Aktuální formát dotazníku CoMiSS (Tab. 1).

Praktický postup využití CoMiSS

V případě přítomnosti příznaku potenciálně spojeného s ABKM je vhodné vyplnit dotazník CoMiSS. Výsledná hodnota, získaná součtem jednotlivých položek, ≥ 10 naznačuje, že je pravděpodobná spojitost příznaků s ABKM (13). Jak bylo výše popsáno, přítomnost diagnózy ABKM musí být ověřena provedením eliminačně-expozičního testu. CoMiSS lze s výhodou

využit pro sledování změny intenzity příznaků v průběhu diagnostického testu (2). Hodnota CoMiSS < 6 je spojena s velmi nízkou pravděpodobností přítomnosti ABKM (13). V intervalu 6–9 bodů je doporučováno sledovat klinický stav v čase a následný postup přizpůsobit jeho vývoji. Věková hranice pro využití CoMiSS v praxi je do konce 1. roku života dítěte.

Kdy a jak CoMiSS neužívat?

CoMiSS není určen pro kojence neprospívající, s příznakem přítomnosti krve ve stolici, či při anafylaxii vyvolané BKM. Není diagnostickým nástrojem a nesmí nahrazovat doporučený diagnostický postup při podezření na ABKM. Není určen pro věkovou kategorii nad 1 rok (13).

Závěr

CoMiSS je nástroj určený pro klinickou praxi, jehož úkolem je napomáhat rozpoznat rizikovost běžné klinické symptomatologie (průjem, obstrukce, kožní a respirační projevy, zvracení, koliky) ve vztahu k přítomnosti ABKM. Umožňuje validovat míru jednotlivých příznaků a jejich vývoj v průběhu eliminačně-expozičního testu. V žádném případě není diagnostickým nástrojem a nemůže nahradit standardní diagnostický postup spočívající v provedení diagnostického eliminačně-expozičního testu.

Tab. 1. Dotazník CoMiSS™

Symptom	Body	Hodnocení		
PLÁČ*	0	≤ 1 hod/den		
do věku 4 m	1	1–1,5 hod.		
≥ 1 týden	2	1,5–2 hod.		
	3	2–3 hod.		
	4	3–4 hod.		
	5	4–5 hod.		
	6	≥ 5 hod.		
REGURGITACE	0	0–2 epizody/den		
do věku 6 m	1	≥ 3 až ≤ 5 epizod, malý objem		
≥ 1 týden	2	> 5 epizod > 5 ml		
	3	> 5 epizod, ½ vypitého množství u méně než poloviny krmení		
	4	kontinuální regurgitace malého množství > 30 minut u každého jídla		
	5	regurgitace poloviny až celého objemu stravy minimálně v polovině počtu krmení		
	6	regurgitace kompletního objemu při každém jídle		
STOLICE*	4	tvrdá		
Bruselská škála kojenecké	0	formovaná		
a batolecí stolice	4	řidká		
≥ 1 týden	6	vodnatá		
KŮŽE**	0–6	ekzém	hlava/krk/hrudník	končetiny
	dle tabulky	není	0	0
		lehký	1	1
		mírný	2	2
		střední	3	3
URTIKA/ANGIOEDÉM	0	ano		
	6	ne		
RESPIRACE*	0	bez projevů		
≥ 1 týden	1	lehké		
	2	střední		
	3	těžké		

*při absenci infekční příčiny, **při absenci infekční příčiny a reakci na léky

LITERATURA

- Zheng HS, Zhu WJ, Liu CH, et al. Clinical characteristics of children with IgE-mediated cow's milk protein allergy. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2023 Aug 6;57(8):1271-1279. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20230514-00370. PMID: 37574323.
- Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023; Jul 26. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897. Epub ahead of print. PMID: 37491714.
- Lozinszky AC, Meyer R, Anagnostou K, et al. Cow's Milk Protein Allergy from Diagnosis to Management: A Very Different Journey for General Practitioners and Parents. Children. Children (Basel). 2015 Jul 21;2(3):317-29. doi: 10.3390/children2030317. PMID: 27417366; PMCID: PMC4928770.
- Fiocchi A, Bognanni A, Brožek J, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. World Allergy Organ J. 2022 Feb 1;15(1):100609. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100609. PMID: 35145603; PMCID: PMC8818560.
- Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr. 2015;104(4):334-9.
- Muñoz-Urribarri A, Sabrá A, Sabrá S, et al. A Trial of an Anam-

- nesis-based Score Applied as a Diagnostic Tool for Cow's Milk Protein Allergy in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Apr 1;72(4):e86-e89. doi: 10.1097/MPG.0000000000003031. PMID: 33394886.
- Gibbons TE, Patil SN, Frem JC, et al. Non-IgE-mediated cow milk allergy is linked to early childhood clusters of commonly seen illnesses: a pilot study. Clin Pediatr (Phila). 2012 Apr;51(4):337-44. doi: 10.1177/0009922811425234. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22013147.
- Bajerova K, Salvatore S, Dupont C, et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSSTM): A Useful Awareness Tool. Nutrients. 2022 May 14;14(10):2059. doi: 10.3390/nu14102059. PMID: 35631201; PMCID: PMC9146599.
- Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, et al. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. PLOS ONE. 2018; July 18. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200603 2018;13(7):e0200603.
- Vandenplas Y, Gerlier L, Caekelbergh K, et al. An Observational Real-Life Study with a New Infant Formula in Infants with Functional Gastro-Intestinal Disorders. Nutrients. October 2021;13(10):3336.
- Salvatore S, Bertoni E, Bogno F, et al. Testing the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSSTM) for the Response to a Cow's Milk-Free Diet in Infants: A Prospective Study. Nutrients. 2019 Oct 8;11(10):2402. doi: 10.3390/nu11102402. PMID: 31597323; PMCID: PMC6835327.
- Sirin Kose S, Atakul G, Asilsoy S, et al. The efficiency of the

- symptom-based score in infants diagnosed with cow's milk protein and hen's egg allergy. Allergol Immunopathol (Madr). Jun 2019;47(3):265-71.
- Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. Nutrients. 2022 Jun 28;14(13):2682. doi: 10.3390/nu14132682. PMID: 35807862; PMCID: PMC9268587.
- Gulati R, Komuravelly A, Leb S, et al. Usefulness of Assessment of Stool Form by the Modified Bristol Stool Form Scale in Primary Care Pediatrics. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018 Apr;21(2):93-100. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.93. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29713606; PMCID: PMC5915696.
- Vandenplas Y, Szajewska H, Benninga M, et al. Development of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale ('BITSS'): protocol of the study. BMJ Open. 2017 Mar 29;7(3):e014620. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014620. PMID: 28360250; PMCID: PMC5372036.
- Huysentruyt K, Koppen I, Benninga M, et al. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study on Interobserver Reliability. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Feb;68(2):207-213. doi: 10.1097/MPG.0000000000002153. PMID: 30672767.
- Aman BA, Levy EI, Hofman B, et al. Real Time Versus Photographic Assessment of Stool Consistency Using the Brussels Infant and Toddler Stool Scale: Are They Telling Us the Same? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2021 Jan;24(1):38-44. doi: 10.5223/pghn.2021.24.1.38. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33505892; PMCID: PMC7813575.