

Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białka mleka krowiego

Epidemiology and natural course of allergy to cow's milk protein

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Streszczenie

Alergia na białka mleka jest istotnym problemem klinicznym. Jest to zwykle pierwsza alergia, która ujawnia się u niemowlęcia. Rodzice często pytają o sens diety eliminacyjnej w trakcie ciąży i karmienia piersią w prewencji alergii na mleko, a także o to czy i w jaki sposób wprowadzać mleko krowie do diety małego dziecka.

Mleko krowie zawiera około 20 białek, które mogą być źródłem nadwrażliwości. Część z nich określa się mianem alergenów głównych, które znaleźć można we frakcji serwatki i kazeiny.

Alergia na mleko krowie dotyczy 2-3% niemowląt. W większości przypadków ulega samoistnemu wyleczeniu. Szybciej tolerancja mleka pojawia się w przypadku alergii nie-IgE zależnej niż w przypadki IgE-zależnej.

Duże rozpowszechnienie alergii na mleko oraz niejednokrotnie nietypowe, poważne objawy powodują, że badacze poszukują czynników ryzyka alergii i sposobów zapobiegania jej wystąpieniu.

W pracy omówiono epidemiologię i przebieg naturalny alergii na mleko krowie. Uwzględniono także prewencję wystąpienia alergii oraz sposoby modyfikacji naturalnego przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: mleko, alergia, anafilaksja, alergeny, immunoterapia

Summary

Milk protein allergy is a major clinical problem. It is usually the first allergy noted in infants. Parents often ask about the effect of elimination diet during pregnancy and breastfeeding on prevention of allergy to milk, as well as whether and how to cow's milk into the diet of a small child.

In cow's milk there are about 20 proteins. Each one can be a source of hypersensitivity. Some of them are referred to as major allergens, which can be found in the fraction of whey or casein. Cow's milk protein allergy affects up to 2-3% of newborns. In most cases it spontaneously resolves. Infants affected by non-IgE dependent allergy develop milk tolerance sooner than those with IgE-mediated allergy.

The high prevalence of allergy to milk and often unusual or severe symptoms motivate researchers to explain allergy risk factors and find ways to prevent allergy.

In this report we discuss the epidemiology and natural course of cow's milk allergy. We also include current opinions on preventing allergy and ways to modify the natural course of the disease.

Keywords: milk, allergy, anaphylaxis, allergen immunotherapy

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 05-11

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.02.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej

i Chorób Wewnętrznych,

Collegium Medicum w Bydgoszczy

ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

e-mail: ukleja@10g.pl

Wprowadzenie

Alergia pokarmowa staje się coraz poważniejszym problemem. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca wyjaśnione. Klasycznie alergia pokarmowa ujawnia się u dzieci, które następnie stopniowo wyrastają z uczulenia, choć zdarza się także, że alergia utrzymuje się przez całe życie. Znajomość naturalnego przebiegu choroby jest bardzo ważna, gdyż umożliwia klinicyście świadome rozszerzanie diety dziecka [1].

Badanie epidemiologiczne dotyczące alergii pokarmowej są trudne do rzetelnego przeprowadzenia, a wyniki badań są rozbieżne. Wynika to z faktu, że w poszczególnych badaniach różna jest metodologia, definicja alergii, populacja, wiek, położenie geograficzne oraz ekspozycja na poszczególne pokarmy [2]. Ogólnie częstość alergii na pokarmy w populacji ogólnej szacowana jest na 1-10%.

Alergia na białka mleka jest istotnym problemem klinicznym. Jest to zwykle pierwsza alergia, która ujawnia się u niemowlęcia. Rodzice często pytają o sens diety eliminacyjnej w trakcie ciąży i karmienia piersią w prewencji alergii na mleko, a także o to czy i w jaki sposób wprowadzać mleko krowie do diety małego dziecka. Aby odpowiedzieć na te pytania konieczna jest wiedza dotycząca rzeczywistego składu mleka krowiego oraz naturalnego przebiegu choroby alergicznej u dziecka. Niezbędnym elementem właściwego postępowania jest zrozumienie różnicy pomiędzy reakcją alergiczną, a nietolerancją składników mleka o innym patomechanizmie, np. enzymatycznym.

Alergeny mleka

Mleko krowie zawiera około 20 białek, które mogą być źródłem nadwrażliwości. Część z nich określa się mianem alergenów głównych, które znaleźć można we frakcji serwatki i kazeiny. Do najważniejszych alergenów mleka należą: α -laktoalbumina - ALA (Bos d 4), β -laktoglobulina - BLG (Bos d 5), albumina surowicy bydlęcej - BSA (Bos d 6), immunoglobuliny bydlęce (Bos d 7), alergeny kazeiny (Bos d 8) oraz laktoferyna bydlęca - LF [3].

Mleko większości ssaków, m.in. kozie, owcze, ale także ludzkie, ma skład i właściwości podobne do mleka krowiego. Najważniejsza różnica pomiędzy mlekiem krowim a ludzkim to brak w mleku matki β -laktoglobuliny oraz inny stosunek białek serwatki do kazeiny (60:40 w mleku kobiety i 20:80 w mleku krowim) [4].

α -laktoalbumina (Bos d 4) to monomeryczne białko globularne stanowiące około 25% białek serwatki i 5% ogólnej zawartości proteinowej mleka. Należy do alergenów głównych. Pełni funkcje regulatorowe w procesie syntezy laktozy. W niektórych przypadkach obserwowano występowanie alergii krzyżowej między α -laktoalbuminą a β -laktoglobuliną [5].

β -laktoglobulina (Bos d 5) stanowi około 50% białek serwatki i 10% ogólnej zawartości proteinowej mleka. Należy do alergenów głównych. W mleku ludzkim nie ma homologu Bos d 5. Mleko modyfikowane, proponowane obecnie jako alternatywa do karmienia piersią, zawierają stosunek białek serwatki do kazeiny analogiczny jak mleko matki, jednak w odróżnieniu od niego zawierają znaczne ilości β -laktoglobuliny. Badania dowodzą, że β -laktoglobulina zawiera kilka epitopów, umiejscowionych w różnych partiach struktury trzeciorzędowej białka, które mają zdolność do wiązania się z alergenowo swoistym IgE. β -laktoglobulina jest relatywnie odporna na działanie kwasu żołądkowego i proteaz trawiennych. Należy do lipokain i wiąże między innymi retinol, β -karoten i kwasy tłuszczowe. Uważa się, że dzięki temu, że nie ulega strawieniu w żołądku, jest nośnikiem witaminy A do jelita cienkiego [6,7]. Należy do białek termolabilnych, jednak immunogenność zależy w dużej mierze od temperatury i czasu obróbki cieplnej. Jest odporna na pasteryzację. Pod wpływem działania wysokiej temperatury struktura białka może ulec zmianie, tworząc nowe antygeny. Proces fermentacji mleka, np. w jogurtach, powoduje zmniejszenie wiązania alergenowo swoistego IgE do epitopów β -laktoglobuliny [8].

Albumina surowicy bydlęcej (Bos d 6) ma bardzo istotne znaczenie w organizmie krów, ze względu na swoją zdolność wiązania różnych ligandów, a następnie transportowania ich do różnych partii ustroju. Jest głównym białkiem w surowicy bydląt. Albumina surowicy bydlęcej tworzy 1% białek mleka. Jest to białko termolabilne, zdecydowanie bardziej wrażliwe zarówno na wysoką jak i niską temperaturę niż α -laktoalbumina i β -laktoglobulina [9]. Albumina surowicy bydlęcej jest głównym alergenem wołowiny i słabym alergenem mleka [6]. Jest źródłem alergii krzyżowej między mlekiem i wołowiną. Reakcje alergiczne występują zwłaszcza po surowym mleku i po spożyciu potraw zawierających surową wołowinę [10].

Kazeina (Bos d 8) to termostabilny alergen główny mleka i najważniejszy alergen sera. Nawet mieszanki mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy zawierają istotne ilości

kazeiny. Stosowana jest także jako dodatek do parówek, chleba, zup, znajduje się w płatkach śniadaniowych i batonikach. Badania dowodzą, że wiele produktów teoretycznie bezmlecznych zawiera kazeinę, co może być źródłem reakcji alergicznych [11]. β -laktoglobulina i kazeina wzajemnie na siebie oddziałują, co częściowo chroni BLG przed wpływem wysokiej temperatury. Kazeina mleka krowiego wykazuje dużą homologię z kazeiną mleka owczego i koziego. Co więcej, obserwuje się także alergię krzyżową między kazeiną, a białkami soi, co wyjaśnia dlaczego substytucja mleka krowiego mlekiem sojowym u dzieci nie przynosi korzystnych rezultatów [12].

Laktoferyna bydlęca stanowi alergen główny mleka, o 70% homologii do laktoferyny znajdującej się w mleku ludzkim. Jest to glikoproteina wiążąca żelazo, pełni istotną rolę przeciwzapalną, chroni także jelita przed rozwojem patogennej flory bakteryjnej [13].

Epidemiologia alergii na mleko

Badania epidemiologiczne dotyczące alergii na mleko są bardzo trudne do rzetelnego przeprowadzenia ze względu na często subiektywny charakter objawów, różnice w diecie w poszczególnych częściach świata, niejednorodne grupy badanych, a także problemy z ustaleniem definicji alergii. Bardzo często pacjenci w trakcie badań ankietowych mylą objawy alergiczne z nietolerancją laktozy, która jest defektem enzymatycznym.

Nie ulega wątpliwości, że alergia na mleko jest istotnym problemem u dzieci. Jest to pierwszy alergen, który dostaje się do organizmu noworodka na drodze pokarmowej. To właśnie objawy niepożądane po mleku zapoczątkowały stosowanie terminu „marsz alergiczny”, który podkreśla kolejne występowanie po sobie alergii pokarmowej i wziewnej [14].

Europejskie, kohortowe badania prospektywne opublikowane w 2006 roku wskazują, że częstość występowania alergii na mleko krowie waha się w przedziale 1,9-4,9% [15].

W 2007 roku Rona i wsp. przeanalizowali 934 artykułów indeksowanych w bazach Pubmed. Do metaanalizy włączyli 51 prac i stwierdzili, że istnieje duża rozbieżność między częstością występowania alergii na pokarmy, w tym mleko, w badaniach ankietowych w stosunku do częstości określonej na podstawie obiektywnych badań. Pacjenci na podstawie samoobserwacji deklarowali częstość alergii na mleko na poziomie 1,2-17%. Częstość dodatnich testów skórnych lub podwyższonego stężenia alergenowo swoistego IgE wahała się w przedziale 2-9% populacji, a dodatnich prób prowokacji 0-3% [16]. Obecnie podaje się, że alergia na mleko dotyczy 0,6-2,5% dzieci w wieku przedszkolnym, 0,3% starszych dzieci i nastolatków, i około 0,5% dorosłych [3].

Częstość alergii na mleko narasta, co może mieć wg niektórych badaczy związek ze wzrostem liczby dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym w stosunku do niemowląt karmionych piersią [14].

Alergia na mleko krowie dotyczy 2-3% niemowląt. W większości przypadków ulega samoistnemu wyleczeniu. Szybciej tolerancja mleka pojawia się w przypadku alergii nie-IgE zależnej niż w przypadku IgE-zależnej. Niekorzystne

prognostycznie jest także niskie stężenie IgG4 swoistego dla mleka krowiego [17].

Prewencja alergii na mleko

Duże rozpowszechnienie alergii na mleko oraz niejednokrotnie nietypowe, poważne objawy powodują, że badacze poszukują czynników ryzyka alergii i sposobów zapobiegania jej wystąpieniu. Jeszcze do niedawna panował pogląd, że w prewencji alergii u niemowlęcia, zwłaszcza w grupach ryzyka kobiety ciężarne i karmiące piersią powinny stosować dietę hipoalergiczną. Współczesne badania dowodzą, że postępowanie takie nie jest uzasadnione, a wręcz może przynieść efekt odwrotny od zamierzonego.

Alergeny, które spożywa matka karmiąca piersią, niewątpliwie mogą przenikać do jej mleka. Postępowanie dietetyczne u kobiety w trakcie laktacji może mieć charakter prewencyjny w przypadku dzieci obciążonych zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia atopii, a także leczniczy w przypadku dzieci, u których choroba atopowa już wystąpiła. Oczywiście jest to, że matka, będąca jednocześnie osobą chorującą na alergię pokarmową powinna unikać alergenów, które powodują u niej niepożądane reakcje.

W 2014 roku Supinda Bunyavanich i wsp. opublikowali pracę dotyczącą wpływu diety 1277 ciężarnych amerykańek na występowanie alergii pokarmowej, alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej u dzieci. Okazało się, że alergia pokarmowa była częsta u małych dzieci (5,6%). Wyższe spożycie orzeszków ziemnych w trakcie pierwszego trymestru ciąży sprzyjało redukcji ryzyka alergii o 47%. Wyższe spożycie mleka w pierwszym trymestrze zmniejszało prawdopodobieństwo astmy i alergicznego nieżytu nosa, a zwiększone spożycie pszenicy istotnie zmniejszało prawdopodobieństwo atopowego zapalenia skóry u dziecka [18].

Kramer i Kakuma w 2014 roku opublikowali wyniki metaanalizy badań zaczerpniętych z rejestru grupy Cochrane (2 czerwiec 2012 r.). Do analizy włączono 5 badań i łącznie 952 kobiety. Stwierdzono, że dieta eliminacyjna nie miała wpływu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia wyprysku atopowego u dziecka w ciągu pierwszych 18 miesięcy życia. Kobiety, które przestrzegały restrykcyjnej diety eliminacyjnej w trakcie ciąży przybierały na wadze nieco mniej niż kobiety nie stosujące diety. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu diety eliminacyjnej na ryzyko porodu przedwczesnego i na zmniejszenie średniej masy ciała noworodka. W 2 badaniach, w których uczestniczyły 523 matki karmiące piersią, wykazano, że dieta eliminacyjna nie zmniejszała prawdopodobieństwa występowania wyprysku atopowego w ciągu pierwszych 18 miesięcy życia oraz nie miała wpływu na występowanie dodatnich testów skórnych na mleko krowie, jajko i orzeszki ziemne w 1., 2. i 7. roku życia. Jedno badanie dotyczyło matek karmiących piersią dzieci, które miały stwierdzony wyprysk atopowy. Stwierdzono statystycznie nieistotną poprawę stanu skóry w trakcie stosowania przez matkę diety eliminacyjnej, jednak do badania włączono jedynie 17 par matka-dziecko [19].

Zgodnie z wytycznymi pochodzącymi ze Stanów Zjednoczonych, a opublikowanymi w 2010 roku, nie ma dowodów świadczących o tym, że dieta eliminacyjna u kobiet ciężarnych i karmiących piersią ma uzasadnienie w profilaktyce alergii pokarmowej [20].

Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) wydała w 2014 roku wytyczne dotyczące alergii pokarmowej i anafilaksji, w których również nie zaleca stosowania diety eliminacyjnej u ciężarnych ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności postępowania prewencyjnego zarówno u dzieci obciążonych normalnym jak i zwiększonym ryzykiem atopii [21].

Wytyczne zgodne są także co do tego, że karmienie dziecka piersią jest najlepszą metodą żywienia noworodka, zapewniając mu optymalny wzrost i rozwój. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) zaleca wyłączne karmienie piersią do 6 miesiąca życia, które powinno być kontynuowane jako dodatek do diety aż do drugiego roku życia. Badania dowodzą, że takie postępowanie zmniejsza szanse na rozwój alergii u dziecka [22].

Kontrowersyjną pracę opublikowali w styczniu 2015 roku Loss i wsp. Badanie kohortowe PASTURE objęło 983 niemowlęta z obszarów wiejskich Austrii, Finlandii, Francji, Niemiec i Szwajcarii, które obserwowano w trakcie pierwszego roku życia. Badacze zakładali, że unikalne właściwości mleka matki znajdują się także w mleku krowim, jednak proces obróbki mleka krowiego powoduje, że traci ono wiele korzystnych cech. Wiadomo, że dzieci karmione piersią rzadziej chorują na wszelkiego rodzaju infekcje. Stwierdzono, że spożywanie świeżego, surowego mleka krowiego zmniejsza częstość infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia uszu i gorączki w stosunku do mleka gotowanego. Najmniej korzystne okazało się spożywanie wysoko przetworzonego, pasteryzowanego mleka. Spożywanie surowego, wiejskiego mleka ograniczało częstość gorączki aż o 30%. Autorzy jednak sami przyznają, że największym minusem takiego postępowania jest fakt, że trudno zapewnić bezpieczeństwo takiego mleka pod kątem bakteriologicznym i jego spożywanie niesie za sobą ryzyko innego rodzaju [23].

Nie każda matka chce i może karmić dziecko piersią. W takiej sytuacji pozostaje wybór najbardziej optymalnej mieszanki mlecznej. Zdecydowana większość dostępnych preparatów przeznaczonych do karmienia niemowląt powstaje poprzez modyfikację mleka krowiego tak, aby jego skład i właściwości były możliwie najbardziej zbliżone do mleka matki. Na rynku dostępne są preparaty klasyczne oraz o różnym stopniu hydrolizy. Nie zaleca się karmienia dziecka mlekiem krowim nie modyfikowanym. Preparaty mleka modyfikowanego uczulają zdecydowanie częściej niż mleko matki. W przypadku dzieci z grup zwiększonego ryzyka atopii korzystne wydaje się włączenie do diety mieszanek mlekozastępczych zawierających białko poddane hydrolizie (zwykle określane skrótem HA) [24]. Korzyść, jaką niesie częściowa hydroliza białek mleka krowiego polega prawdopodobnie na tym, że zmniejszona masa molekularna białek może zmniejszać immunogenność mleka. Jednocześnie hydrolizowane fragmenty białka ulegają strawieniu i po przetworzeniu przez tkanki limfatyczne jelita mogą indukować docelowo tolerancję mleka krowiego [25].

W 2000 roku opublikowano ciekawe duńskie badanie, do którego włączono 595 noworodków z grup wysokiego ryzyka rozwoju alergii. Matki w trakcie ciąży i laktacji nie stosowały diety eliminacyjnej. Badanie ukończyło 478 niemowląt. Po urodzeniu dzieci włączono do jednej z 4 grup:

dzieci karmionych wyłącznie piersią (232 noworodki), do czego zachęcano wszystkie matki oraz do grup spożywających wyłącznie jedną z 3 mieszanek mlekozastępczych przez pierwsze 4 miesiące życia – częściowy hydrolizat białek serwatkowy – mleko HA(85), mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy białek serwatkowy (82), mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy białek kazeiny (79). Dzieci następnie badano pod kątem alergii w 6, 12, 18 miesiącu życia. Częstość uczulenia na białka mleka krowiego w grupie dzieci karmionych piersią wynosiła 1,3%, w przypadku dzieci karmionych mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy białek – 0,6% a w przypadku mieszanki HA – 4,7%. Badanie to wskazywało, że mieszanki HA są mniej skuteczne w profilaktyce alergii na białko mleka krowiego niż mieszanki mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy białek [26].

Osborn i Sinn w 2006 roku przeprowadzili metaanalizę badań publikowanych w bazach *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE (1966r. – marzec 2006r.), EMBASE (1980r. – marzec 2006r.) and CINAHL (1982r. – marzec 2006r.). Stwierdzili oni, że nie ma dowodów jakoby zaprzestanie karmienia piersią na korzyść preparatów mlekozastępczych zawierających hydrolizaty białek mleka krowiego miało uzasadnienie w prewencji alergii u dziecka. W przypadku braku możliwości wyłącznego karmienia piersią stosowanie preparatów mlekozastępczych zawierających hydrolizaty białek mleka krowiego może przynieść korzystny skutek w zapobieganiu alergii [27].

Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania mieszanek mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy białek profilaktycznie u zdrowych noworodków i niemowląt z grup ryzyka. Jest to związane z wyższym kosztem ich wytworzenia, co za tym idzie wyższą ceną, gorszymi walorami smakowymi, wyższą osmolalnością i zwiększoną ilością białka w stosunku do mieszanek HA [20,21,28]. Nie zaleca się także stosowania mieszanek mlecznych sojowych i ryżowych w prewencji alergii na mleko krowie [21].

Alergia na białko mleka krowiego – postępowanie dietetyczne i przebieg naturalny

Diagnostyka alergii na białka mleka krowiego u dziecka niejednokrotnie może być trudna ze względu na duże zróżnicowanie objawów klinicznych i trudności w uzyskaniu obiektywnego wywiadu chorobowego. Testy skórne i badania immunologiczne u małych dzieci charakteryzują się ograniczoną przydatnością. Złotym standardem w diagnostyce alergii na pokarmy pozostaje podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo. Nie zawsze udaje się ją skutecznie przeprowadzić u dziecka. Dobrą metodą diagnostyczną, która uzasadnia stosowanie diety eliminacyjnej, jest próba eliminacji – prowokacji. Po uzyskaniu poprawy klinicznej powracamy do diety stosowanej przed eliminacją. Kluczowa jest ocena nawrotu objawów i ich powtarzalności [29]. W przypadku niemowląt karmionych piersią podejrzany pokarm wyklucza się z diety matki. Dieta powinna być prowadzona przez 6 miesięcy. Jeżeli po tym czasie nie uda się ponownie wprowadzić mleka do diety wskazane jest kontynuowanie diety eliminacyjnej. Po pierwszym roku życia próba oceny tolerancji białek mleka krowiego powinna się odbywać co 6-12 miesięcy [30,31].

Ustalenie diety u dziecka, u którego występują objawy jest bardzo ważne. Jednak najważniejszym pytaniem, które zadają rodzice jest „Czy moje dziecko może wyrosnąć z alergii?”.

Kaczmarek i wsp. opublikowali w 2013 roku pracę dotyczącą naturalnego przebiegu alergii IgE-zależnej na białko mleka krowiego u dzieci z rejonów Białegostoku. Badanie prowadzono w latach 2004-2009 i włączono do niego 430 dzieci w wieku 2-14 lat z dodatnim wywiadem w kierunku alergii na białko mleka krowiego, dodatnim wynikiem testów skórnych punktowych i podwyższonym poziomem alergenowo swoistego IgE, które miały dodatnią próbę prowokacji mlekiem krowim (zasłепioną pojedynczo lub podwójnie). Dzieci te miały włączoną dietę eliminacyjną na okres minimum 12 miesięcy, po tym czasie zostały poddane powtórnej ewaluacji alergii. 291 dzieci ukończyło badanie. Czas trwania diety eliminacyjnej wynosił $16,4 \pm 0,8$ miesiąca. Otwarta próba prowokacji u tych dzieci była dodatnia u 79 pacjentów (27,1%), natomiast 212 dzieci (72,9%) miało ujemną próbę prowokacji i zostało zakwalifikowane do grupy dzieci, które nabyły tolerancję białek mleka krowiego. W grupie dzieci poniżej 3 roku życia próba była ujemna w 80% przypadków, u dzieci w wieku 3-6 lat w 72,4%, a u dzieci w wieku powyżej 6 lat w 67,6% [32].

W amerykańskich badaniach kohortowych prowadzonych przez Wood i wsp. badano 512 dzieci w wieku 3-15 miesięcy, z których alergię na białko mleka potwierdzono ostatecznie u 293. Na początku badania wykonano u dzieci testy skórne, oznaczono stężenie alergenowo swoistego IgE i IgG4, oceniono przebieg kliniczny choroby i wywiad rodzinny. Atopowe zapalenie skóry było obecne u 261 pacjentów, z czego 34 miało objawy o niewielkim, 146 o umiarkowanym, a 81 o dużym nasileniu. W trakcie trwania badania 154 pacjentów (52,6%) zaczęło tolerować białko mleka krowiego, średnio w wieku 63 miesięcy. Po pięciu latach kolejne 32 dzieci zaczęło tolerować pieczone produkty spożywcze zawierające alergeny mleka. Obserwacje autorów wskazują, że czynniki mające największą wartość prognostyczną co do naturalnego przebiegu alergii na mleko to poziom alergenowo swoistego IgE, średnica testu skórniego punktowego i nasilenie atopowego zapalenia skóry. Okazało się, że wyjściowy poziom IgG4 oraz stosunek alergenowo swoistego IgE/IgG4 nie miały statystycznie istotnej wartości prognostycznej [33].

Na podstawie analizy autorów powyższego badania przygotowano kalkulator przebiegu alergii na mleko dostępny na stronie CoFAR (ang. *Consortium of Food Allergy Research*), który po podaniu danych dotyczących poziomu wyjściowego IgE, średnicy testów skórnych i nasilenia atopowego zapalenia skóry prezentuje w formie graficznej przewidywania dotyczące naturalnego przebiegu alergii na białko mleka krowiego [34].

Przedstawione powyżej badania amerykańskie i polskie wskazują na dość optymistyczny przebieg alergii na mleko krowie, w którym ponad 60 % dzieci samoistnie nabywa tolerancję w ciągu kilku lat. Niestety nie wszystkie badania dotyczące przebiegu naturalnego choroby wskazują na aż tak szybkie nabywanie tolerancji. W 2007 roku Skripak i wsp. opublikowali badanie retrospektywne dotyczące 807 pacjentów z IgE-zależną alergią na mleko krowie w wieku

od 1-209 miesięcy (mediana 13 miesięcy). Do czasu zakończenia badania okazało się, że 49% z nich dodatkowo chorowało na astmę, 40% na alergiczny nieżyt nosa, 71% na wyprysk atopowy. U większości chorych (91%) stwierdzono alergię pokarmową na przynajmniej 1 produkt spożywczy inny niż mleko. Autorzy zdefiniowali wyleczenie z alergii pokarmowej jako ujemny wynik próby prowokacji pokarmem lub poziom alergenowo swoistego IgE przeciwko mleku <15kU/L i brak reakcji po spożyciu mleka w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą. Okazało się, że tylko 26% dzieci tolerowało mleko w wieku 4 lat, 56% w wieku 8 lat, 77% w wieku 12 lat i 88% w wieku 16 lat. Proces „wyrastania” z alergii na mleko był więc w tym przypadku długotrwały, choć w efekcie objął ogromną większość dzieci. Ujemną wartość prognostyczną co do przebiegu alergii miał wysoki poziom IgE skierowanego przeciwko alergenom mleka oraz współwystępowanie astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa [35].

Modyfikacja naturalnego przebiegu alergii na białka mleka krowiego

Wprowadzenie i ścisłe przestrzeganie diety eliminacyjnej umożliwia opanowanie objawów choroby u osoby leczonej z powodu alergii na białko mleka krowiego. Interesującym zagadnieniem jest natomiast odpowiedź na pytanie „Czy możemy wpłynąć na naturalny przebieg alergii i przyspieszyć nabycie tolerancji przez dziecko?”. Wiemy, że nie wszystkie dzieci nabędą tolerancję. Czy w grupach zwiększonego ryzyka przetrwałej, odpornej alergii na mleko istnieje możliwość wywołania tolerancji, a jeśli tak to w jaki sposób? Pytanie to jest tym bardziej na miejscu, że niestety nie wszystkie reakcje alergiczne po spożyciu mleka krowiego mają łagodny przebieg. Zdarzają się też ciężkie, zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Co więcej mleko może także stanowić alergen ukryty w pokarmach, które pozornie wydają się bezmleczne. Trudno więc utrzymać restrykcyjną dietę pozbawioną alergenów mleka krowiego. Warto też zastanowić się w jaki sposób powinno się ponownie włączyć mleko do diety? Czy powinno się tego dokonać w warunkach domowych czy też w szpitalu? Na wiele z tych pytań nie ma niestety prostych odpowiedzi.

Immunoterapia doustna (ang. *oral immunotherapy*, OIT) może stanowić metodę wzbudzenia tolerancji w przypadku alergii na pokarmy. Niestety w przypadku alergii na mleko relatywnie trudno osiągnąć zadowalający efekt OIT. Część chorych poddawanych OIT nie osiąga tolerancji, a jedynie desensytyzację. Tolerancję definiujemy jako trwałe brak reakcji po spożyciu pokarmu, który to efekt utrzymuje się po zakończeniu OIT. Desensytyzacja to jedynie zwiększenie dawki pokarmu, która jest niezbędna do wywołania reakcji alergicznej. Jednocześnie w trakcie odczulania obserwuje się działania niepożądane co ogranicza akceptację długoterminowego leczenia przez chorych [36].

Keet i wsp. opublikowali w 2012 roku pracę w której porównywali immunoterapię podjęzykową (ang. *sublingual immunotherapy*, SLIT) i doustną. Trzydziestu chorych, w wieku 6-17 lat, uczulonych na białko mleka krowiego (co potwierdzono podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo) podzielono na 3 grupy, w pierwszej chorzy otrzymywali SLIT do dawki 7 mg białka mleka krowiego, w drugiej i trzeciej SLIT, a następnie OIT do dawki 1000 mg białka mleka (grupa OIT B) lub 2000mg (grupa OIT A). Wszyscy pacjenci

następnie byli prowokowani 8 g białka mleka krowiego po 12 i 60 tygodniach. Jeżeli próba prowokacji była ujemna po 60 tygodniach chorzy nie kontynuowali odczulania, natomiast próbę prowokacji powtórzono po 1 i 6 tygodniach. Po leczeniu 1 z 10 chorych w grupie SLIT, 6 z 10 w grupie SLIT/OIT B i 8 z 10 w grupie SLIT/OIT A przeszło pomyślnie próbę prowokacji 8g białka mleka krowiego, łącznie 15 pacjentów uzyskało tolerancję 8g białka mleka krowiego. Po odstawieniu immunoterapii u 6 z nich objawy powróciły, w 2 przypadkach już po 1 tygodniu. Stwierdzono, że OIT jest skuteczniejsze niż SLIT, jednak powoduje więcej działań niepożądanych. Poziom alergenowo swoistego IgG4 wzrósł we wszystkich grupach, natomiast poziom asIgE zmniejszył się tylko w grupach OIT [37].

Wydaje się, że kluczem do utrzymania desensytyzacji jest utrzymywanie ekspozycji na białko mleka krowiego, jednak trudno określić jak często i w jakich ilościach chorzy powinni przyjmować uczulający pokarm [36].

Podejmowano także próby odczulania stosując immunoterapię przezskórną (ang. *epicutaneous immunotherapy*, EPIT). Dupont i wsp. opublikowali pilotażowe badanie kontrolowane placebo w którym stosował przezskórną immunoterapię 1 mg mleka w proszku, stosowanego na niezmienioną skórę przez 48 godzin, 3 razy w tygodniu. Po 3 miesiącach immunoterapii stwierdzono, że u chorych w grupie aktywnej (10 chorych) zwiększyła się ilość tolerowanego mleka w stosunku do grupy placebo (9 chorych), choć nie był to wzrost statystycznie istotny. Powikłania immunoterapii miały charakter miejscowy, głównie pod postacią zaczerwienienia, obrzęku i świądu [38]. Badanie jednak ma ograniczoną wartość, ze względu na małą grupę włączonych pacjentów i krótki czas trwania. Wg niektórych badaczy czas trwania immunoterapii przezskórnej powinien wynosić minimum 1 rok, aby osiągnąć zadowalający efekt [36,39].

W przypadku pacjentów u których istnieją trudności w osiągnięciu dawki docelowej w OIT z powodu poważnych działań niepożądanych podejmowane są próby poprzedzenia immunoterapii podaniem humanizowanego, monoklonalnego przeciwciała anty-IgE (omalizumab). Nadeau i wsp. w 2012 roku opublikowali pilotażowe badanie w którym u pacjentów podawano przez 9 tygodni omalizumab, w drugim etapie stosowano immunoterapię doustną z alergenami mleka w połączeniu z podawaniem omalizumabu, a po osiągnięciu dawki docelowej utrzymywano OIT rezygnując z podania omalizumabu. Wśród 9 z 10 pacjentów udało się w ten sposób osiągnąć dawkę docelową OIT. Jednocześnie stwierdzono niewielką ilość działań niepożądanych, w większości lekkich. Tylko 1 chory wymagał podania adrenaliny z powodu pokrzywki uogólnionej i obrzęku błony śluzowej nosa [40].

Poszukując innych, bezpiecznych metod modyfikacji naturalnego przebiegu alergii na mleko krowie zwrócono uwagę na możliwość zastosowania produktów mleka krowiego poddawanych obróbce termicznej. Większość alergenów mleka krowiego jest termolabilna, jednak o dość dużej odporności na gotowanie. Wpływ temperatury na immunogenność białek mleka krowiego w 2014 roku badali Bloom i wsp. Analizowano surowicę 20 chorych uczulonych na białko mleka krowiego w reakcji z białkiem mleka poddawanym różnym warunkom obróbki cieplnej. Stwierdzono, że alergeny kazeiny obecne są w mleku nawet po

60 minutach gotowania. α -laktoalbumina i β -laktoglobulina stopniowo zanika w trakcie obróbki termicznej, a po 15-20 minutach gotowania β -laktoglobulina jest już niewykrywalna w roztworze mleka [41].

W badaniach Mehr i wsp. wykonano próbę prowokacji mlekiem pieczonym pod postacią babeczki u 70 dzieci z potwierdzoną alergią na białko mleka krowiego. W tej grupie 73% dzieci pomyślnie przeszło próbę prowokacji i wprowadziło produkty zawierające pieczone mleko bez powikłań do diety. Wśród 19 dzieci, które wykazały reakcje alergiczne po spożyciu babeczki, u 4 wystąpiła reakcja anafilaktyczna wymagająca podania adrenaliny domięśniowo. Wśród czynników, które były prognostycznie niekorzystne co do pomyślnego przebiegu próby prowokacji mlekiem pieczonym autorzy wymieniają astmę oskrzelową, współwystępowanie alergii na więcej niż 3 różne pokarmy oraz poprzednie reakcje anafilaktyczne po spożyciu mleka [42].

Nowak-Wegrzyn i wsp. prowokowali 100 dzieci, w wieku od 2-17 lat, z potwierdzoną alergią na mleko krowie, alergenami pieczonego mleka krowiego pod postacią babeczek lub wafelków. 75% dzieci przeszło pomyślnie próbę prowokacji mlekiem pieczonym. Zalecono im stosowanie diety zawierającej produkty pieczone przygotowywane z użyciem mleka w domu przez 3 miesiące. Po tym czasie wykonano testy skórne z alergenami mleka krowiego oraz zbadano poziom asIgE i asIgG4 u tych dzieci. Oceniono także ich stan kliniczny. Okazało się, że średnica bąbla w testach skórnych uległa znaczącemu zmniejszeniu i wzrósł poziom IgG4 swoistego dla kazeiny w porównaniu do punktu początkowego. Co więcej w grupie dzieci, które tolerowały mleko w formie pieczonej obserwowano szybsze nabycie tolerancji na mleko surowe w stosunku do pacjentów, którzy nie tolerowali produktów zawierających mleko pieczone [43]. Badania te kontynuowali Kim i wsp. Grupę 94 dzieci obserwowano przez dalsze 18-41 miesięcy (średnio 31 miesięcy). Z 70 dzieci, które tolerowały mleko po obróbce termicznej 42 (60%) nabyło tolerancję mleka świeżego, 18 (26%) tolerowało niektóre sery, 9 (13%) nie spożywało mleka w dowolnej formie. 1 pacjent nie zgłosił się na wizytę kontrolną. Wśród 24 dzieci, które nie tolerowały mleka pieczonego 2 (8%) nabyło tolerancję mleka świeżego, 3 (13%) tolerowało niektóre gatunki sera, natomiast 19 (79%) stosowało restrykcyjną dietę bezmleczną. Wyniki miały wartość statystycznie istotną, okazało się, że dzieci tolerujące mleko pieczone mają znacznie większe szanse na nabycie tolerancji na mleko świeże (OR – iloraz szans 2,8; przedział ufności 95%; 4,8-162,7; $p < 0,01$) [44].

Piśmiennictwo

1. Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 45-59.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.
3. Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J i wsp. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1119-28.
4. Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1555S-8S.
5. Baroglio C, Giuffrida MG, Cantisani A i wsp. Evidence for a common epitope between bovine alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin. *Biol Chem* 1998; 379: 1453-6.
6. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5 Suppl 3): S2-11.
7. del Val G, Yee BC, Lozano RM i wsp. Thioredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 690-7.
8. Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 1398-403.
9. Fiocchi A, Restani P, Riva E i wsp. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998; 53: 798-802.

Ciekawym zagadnieniem jest zastosowanie białka mleka krowiego poddanego obróbce termicznej jako substratu w immunoterapii doustnej (OIT). Wydaje się, że mogłaby to być alternatywa dla stosowanego pełnego białka krowiego zwłaszcza u dzieci, u których w trakcie OIT obserwowano działania niepożądane lub nie udawało się osiągnąć dawki docelowej. Brakuje jednak dobrych badań, które mogłyby wykazać zasadność takiego postępowania.

Kluczową kwestią jest przede wszystkim bezpieczeństwo pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że produkty pieczone zwykle przygotowywane są w domu, nie ma więc 100% kontroli nad dokładną ilością białka znajdującego się w tych produktach. Co więcej stosowane w opisanych powyżej próbach prowokacji babeczki i wafelki zawierają także inne alergeny, co może wpływać na ostateczny skład produktu, którym chory jest prowokowany. Nie ma możliwości przeprowadzenia diagnostyki *in vitro* (as IgE, komponenty alergenowe), która mogłaby odpowiedzieć na pytanie czy chory będzie tolerował pieczone białko mleka krowiego. Celem oceny tolerancji tych produktów u chorego niezbędne jest wykonanie próby prowokacji alergenem białka mleka poddanego obróbce termicznej [45].

Podsumowanie

Alergia na białko mleka krowiego jest poważnym problemem klinicznym. Jest to pierwsza i najczęściej występująca alergia pokarmowa u dzieci. U większości pacjentów dochodzi do samoistnego nabycia tolerancji na alergeny białka mleka krowiego. Ochronny wpływ na wystąpienie alergii ma karmienie piersią, a gdy jest to niemożliwe stosowanie w grupach ryzyka mleka modyfikowanego o różnym stopniu hydrolizy białek. Nie ma uzasadnienia dla stosowania diety eliminacyjnej u ciężarnej i matki karmiącej w prewencji alergii na mleko krowie.

Podjęwane są próby modyfikacji naturalnego przebiegu alergii na mleko krowie, mające na celu przyspieszenie, a w niektórych przypadkach umożliwienie osiągnięcia tolerancji.

Podjęmuje się próby odczulania pacjentów na drodze podjęzykowej, doustnej i przezskórnej, jednak efekt immunoterapii nie zawsze jest trwały, a leczenie nie jest wolne od skutków ubocznych.

Korzystna prognostycznie dla chorego jest tolerancja białek mleka krowiego poddawanych obróbce termicznej.

10. Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodríguez-Pérez R i wsp. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 503-7.
11. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reactions to milk-contaminated "nondairy" products. *New Eng J Med* 1991; 324: 976-9.
12. Rozenfeld P, Docena GH, Anon MC, Fossati CA. Detection and identification of a soy protein component that cross-reacts with caseins from cow's milk. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 49-58.
13. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(5 Suppl): 389S-95S.
14. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I i wsp. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* 2014; 66: 22-33.
15. Venter C, Pereira B, Grundy J i wsp. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1118-24.
16. Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy – metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
17. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 114-21.
18. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA i wsp. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1373-82.
19. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 447-83.
20. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-18.
21. Murraro A, Roberts G. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *Eur Acad Allergy Clin Immunol* 2014; 121-31.
22. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S i wsp. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014; 17: 61-73.
23. Loss G, Depner M, Ulfman LH i wsp. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 56-62.
24. von Berg A. Dietary interventions for primary allergy prevention - what is the evidence? *World Rev Nutr Diet* 2013; 108: 71-8.
25. Hays T, Wood RAA. Systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 810-16.
26. Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP i wsp. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 149-61.
27. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003664.
28. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U i wsp. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442-7.
29. Kaczmarek M, Maciorkowska E, Semeniuk J i wsp. Dieta eliminacyjna w alergii pokarmowej. *Przegląd Alergologiczny* 2004; 1: 30-4.
30. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 141-50.
31. Luyt D, Ball H, Makwana N i wsp. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 642-72.
32. Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B i wsp. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci* 2013; 58: 22-30.
33. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP i wsp. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 805-12.
34. <http://www.cofargroup.org/>
35. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
36. Sato S, Yanagida N, Ogura K i wsp. Immunotherapy in food allergy: towards new strategies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32: 195-202.
37. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A i wsp. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 448-55.
38. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P i wsp. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1165-7.
39. Jones SM, Pons L, Roberts JL i wsp. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300.
40. Nadeau KC, Kohli A, Iyengar S i wsp. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 111-33.
41. Bloom KA, Huang FR, Bencharitwong R i wsp. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 740-6.
42. Mehr S, Turner PJ, Joshi P i wsp. Safety and clinical predictors of reacting to extensively heated cow's milk challenge in cow's milk-allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 425-9.
43. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH i wsp. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342-7.
44. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Noone S i wsp. Tolerance to extensively heated milk (hm) in children with cow's milk allergy: A follow up. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (suppl.): AB27.
45. Feldman MF, Bird JA. Oral immunotherapy for food allergy, ready for prime time? Heated egg and milk. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 436.