

Postępowanie diagnostyczne w alergii na białka mleka krowiego u dzieci

Diagnosing of cow's milk allergy in children

ANNA BRĘBOROWICZ, PAULINA SOBKOWIAK

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Alergia na białko mleka krowiego jest wiodącym problemem we wczesnym dzieciństwie. Wytyczne postępowania diagnostycznego i terapeutycznego zostały opublikowane przed wieloma laty i nie uległy istotnym zmianom w czasie ostatnich dekad. Jednak w praktyce klinicznej postępowanie z chorymi pozostaje ciągle kontrowersyjne. Rozpoznawanie alergii na białko mleka opiera się na dokładnym wywiadzie, badaniu przedmiotowym i teście prowokacji. Punktowe testy skórne i oznaczenia alergenowo swoistych IgE wskazują na IgE zależną reakcję, ale nie są wystarczające dla rozpoznania choroby. Testy prowokacji powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach pod nadzorem doświadczonych specjalistów.

Słowa kluczowe: *alergia na mleko, rozpoznawanie, swoiste IgE, punktowe testy skórne, test prowokacji*

Summary

Cow's milk allergy is the major allergic problem in early childhood. Guidelines on diagnosis and management of food allergy, including milk allergy, were published many years ago and have not changed significantly during the last few decades. However, in clinical practice, the management of patients remains controversial. The diagnosis of cow's milk allergy relies on thorough history, clinical examination and provocation test. Skin prick tests and allergen specific IgE measurement are indicative for IgE mediated reaction but are not sufficient for diagnosis of allergic disease. The provocation test should be performed in medical centers and supervised by experienced specialists.

Keywords: *cow's milk allergy, diagnosis, allergen specific IgE, skin prick test, provocation test*

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 17-23

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.02.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Anna Bręborowicz

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

tel./fax: 61-848 01 11; e-mail: klinikapad@skp.ump.edu.pl

Wprowadzenie

Alergia na białka mleka krowiego jest istotnym problemem głównie w populacji dziecięcej, ponieważ to właśnie mleko jest w pierwszych miesiącach życia jedynym, a w kolejnych podstawowym składnikiem diety. Tak znaczna ekspozycja na jeden pokarm w połączeniu z niedojrzałością przewodu pokarmowego sprzyja rozwojowi alergii, a rodzinne obciążenie atopią stanowi dodatkowy czynnik ryzyka. Badania epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie częstości występowania alergii na mleko krowie w zakresie od 1,8% do 7,5% [1]. Dane te zebrane w opracowaniu BSACI (ang. *British Society for Allergy and Clinical Immunology*) nie potwierdzają panującego powszechnie przekonania o narastaniu skali zjawiska, bowiem największy odsetek odnotowano w badaniu opublikowanym w roku 1993. Wszystkie cytowane w opracowaniu dane uzyskano w oparciu o próby prowokacji, a więc najbardziej wiarygodną metodę diagnostyki. Tym niemniej z innych opracowań wynika, że w ślad za obserwowanym w ostatnich dekadach ubiegłego wieku wzrostem zachorowań na choroby alergiczne układu oddechowego następuje druga

fala alergii właśnie w postaci alergii na pokarmy [2]. Jak wynika z badania kohorty australijskiej mleko jest trzecią z kolei przyczyną alergii na pokarmy (5,6%), po surowym białku jaja (16,5%) i orzeszkach ziemnych [3].

Uwzględniając dziesiątki lat obserwacji i doświadczeń oraz skalę problemu i dostępność podstawowych metod diagnostycznych zastanawiające jest to, dlaczego alergia na białko mleka krowiego stanowi ciągle problem w codziennej praktyce.

Przyczyny trudności i wątpliwości diagnostycznych

Pierwsza trudność wynika z braku swoistości objawów alergii na mleko. Pierwsze objawy alergii na białka mleka krowiego dotyczą skóry i przewodu pokarmowego. Objawy ze strony przewodu pokarmowego w alergii na mleko nie są patognomoniczne. Część z nich jak kolki, ulewianie mieszczą się w szerokiej normie rozwojowej, a wymioty, luźne stolce i biegunka mogą mieć różne uwarunkowania (np. nietolerancja laktozy). Zmiany skórne mają charakter wyprysku o różnej rozległości zmian i nasileniu, bardzo często

towarzyszy im nasilony świąd. Obraz kliniczny odpowiada wczesnej postaci atopowego zapalenia skóry, chociaż często nie jest spełnione (bo nie może być spełnione u dziecka kilkutygodniowego) kryterium przewlekłości czy nawrotności zmian. W tym wieku nierzadkie są też inne postacie wyprysku, zwłaszcza wyprysk łojotokowy, a ich różnicowanie we wczesnej fazie choroby nie zawsze jest łatwe.

Drugą trudność to nakładanie się dodatkowych ekspozycji, które potencjalnie mogą mieć wpływ na objawy. Są to najczęściej infekcje, leki, inne pokarmy. W przypadku zmian skórnych należy uwzględnić dodatkowo różne czynniki zewnętrzne – ekspozycje powietrzno pochodne, środki higieny i pielęgnacji, ekspozycje kontaktowe. Gdy objawy dotyczą przewodu pokarmowego znaczenie może mieć dieta matki, suplementy diety.

Dynamika narastania objawów jest zróżnicowana – objawy pojawiają się stopniowo lub nagle, wykazują dużą zmienność. Objawy mogą zależeć od stopnia przetworzenia alergenów i od ilości spożytego pokarmu.

Największy jednak problem to brak możliwości zastosowania niezawodnych laboratoryjnych badań diagnostycznych potwierdzających rozpoznanie, badań, które nadal pozostają dla wielu chorych (rodziców chorych dzieci) najbardziej przekonujące. Niewiedza na temat zróżnicowanego (nie tylko IgE-zależnego) podłoża alergii na białko mleka krowiego prowadzi do podważania wartości oznaczeń IgE. Ujemny wynik oznaczeń swoistych dla alergenów IgE (asIgE) jest interpretowany jako fałszywie ujemny, a samo badanie oceniane jako mało wiarygodne. Brak możliwości laboratoryjnego potwierdzenia alergii niezależnej od IgE, nierzadkiej w uczuleniu na mleko u niemowląt, skłania do szukania niewiarygodnych metod diagnostycznych. Propozycje takich badań pochodzą nie tylko z powszechnie dostępnych niezawerifikowanych źródeł informacji, ale niestety także czasem od personelu medycznego.

Brak pełnej zgodności wyników oznaczeń asIgE i punktowych testów skórnych również komplikuje uznanie ich wiarygodności. Na tę różnicę może mieć wpływ reaktywność mastocytów, reaktywność skóry.

Kolejną przyczyną wątpliwości diagnostycznych wynika z faktu, że próby leczenia dietetycznego podejmowane są równolegle z leczeniem farmakologicznym i wtedy trudno ocenić, która terapia była skuteczna. Czasem diety stosowane są niekonsekwentnie co uniemożliwia wnioskowanie na temat rzeczywistej szkodliwości pokarmu.

Także organizacja systemu opieki zdrowotnej nie ułatwia procesu diagnostycznego. Rozpoznanie wymaga powtarzanych wizyt, początkowo u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, potem u specjalisty. W opiece specjalistycznej ograniczona jest możliwość wykonywania testów prowokacji.

Mimo tych trudności wydaje się jednak, że u najmłodszych dzieci karmionych wyłącznie naturalnie lub mieszką mleczną, diagnostyka alergii na białka mleka krowiego jest łatwiejsza niż u dzieci starszych, u których większa jest różnorodność potencjalnych przyczyn objawów, a zastosowanie reżimu dietetycznego trudniejsze. Tymczasem to właśnie u niemowląt diety są zbyt szeroko stosowane.

Metody diagnostyczne

Metody zalecane

Metody zalecane w rutynowej diagnostyce alergii na białko mleka krowiego to metody stosowane w ogóle w diagnostyce alergii pokarmowej takie jak: wywiad, badanie przedmiotowe, diety eliminacyjne, punktowe testy skórne, oznaczenie asIgE, testy prowokacji pokarmowej [4, 5]. Nie ma takiego badania laboratoryjnego, które byłoby wystarczające dla niezawodnego potwierdzenia lub wykluczenia alergii na mleko u każdego chorego i miałyby większą wartość niż test prowokacji.

Wywiad

Wywiad powinien potwierdzić istnienie związku pomiędzy spożyciem mleka i/lub przetworów mlecznych a wystąpieniem objawów. Najłatwiej potwierdzić taki związek u dzieci najmłodszych, u których mleko jest jedynym spożywanym produktem żywnościowym. W przypadku diety wieloskładnikowej obserwacja jest trudniejsza. Stopień reakcji na mleko może, jak już wspomniano, zależeć od stopnia jego przetworzenia (gotowanie, poddanie fermentacji, działaniu wysokiej temperatury) i spożytej ilości. Reakcje natychmiastowe opisano zarówno po kropli, jak i po 150 ml mleka [6]. Wywiad jest także źródłem informacji na temat okoliczności towarzyszących wystąpieniu objawów, charakterystyki klinicznej alergii, ciężkości objawów, prawdopodobnego typu reakcji alergicznej ocenianego na podstawie czasu pomiędzy ekspozycją a wystąpieniem objawów [7]. Należy jednak pamiętać o podobieństwie pomiędzy natychmiastową reakcją żołądkowo-jelitową i zapaleniem jelit wywołanym przez pokarm (ang. *Food protein induced enterocolitis syndrome*, FPIES). Generalnie wywiad jest bardziej przydatny w rozpoznawaniu reakcji natychmiastowych niż opóźnionych [8].

Oprócz precyzyjnego określenia ekspozycji na określony pokarm (mleko) należy zwrócić uwagę na równoczesne działanie innych czynników tzw. kofaktorów, które mogą zwiększać ryzyko reakcji. W odniesieniu do niektórych pokarmów udowodniono wpływ wysiłku, przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, alkoholu. Znaczenie ewentualnych dodatkowych ekspozycji dla ujawnienia się alergii na mleko u dzieci wymaga badań.

Objawy kliniczne w alergii na mleko, podobnie jak w alergii pokarmowej w ogóle nie są patognomoniczne, natomiast ich analiza w powiązaniu z ekspozycją ma kluczowe znaczenie dla właściwego rozpoznania [9]. Najczęściej występują zmiany skórne, objawy ze strony przewodu pokarmowego. Objawy oddechowe pojawiają się często w przebiegu uogólnionej reakcji alergicznej, natomiast rzadko jako objawy izolowane po spożyciu pokarmu [8]. Pewne wątpliwości budzi uwzględnienie wśród objawów niechęci do spożywania mleka. Domniemanie, że obawa o złe samopoczucie leży u podstaw takiej niechęci wymaga bezwzględnie weryfikacji.

Punktowe testy skórne i oznaczanie asIgE w surowicy

Stężenie swoistych przeciwciał IgE dla mleka co najmniej w klasie 1 ($\geq 0,35$ kU/L) lub wielkość odczynu skórniego

o średnicy o co najmniej 3 mm większej od kontroli ujemnej wskazują na uczulenie [1]. Przy interpretacji wyników sugeruje się w niektórych opracowaniach konieczność uwzględnienia wieku (zwłaszcza dotyczy to dzieci do 2 roku życia) [1,7]. Obecność swoistych przeciwciał IgE w skórze (dodatni test skórny) czy w krwi nie może być podstawą rozpoznania choroby [8]. W porównaniu z testami prowokacji testy skórne charakteryzuje wysoka czułość i wysoka wartość predykcji ujemnej, ale mała swoistość i mała wartość predykcji dodatniej. Swoiste przeciwciała IgE wykrywa się także u osób bez żadnych objawów. Natomiast u pacjentów z objawami test jest przydatny potwierdzeniu szkodliwości pokarmu (mleka).

Średnica bąbla pokrzywkowego w teście punktowym ≥ 5 mm (≥ 2 mm u dzieci do 2 roku życia) wiąże się z wyższą swoistością. Średnica bąbla pokrzywkowego w teście punktowym ≥ 8 mm (≥ 6 mm u dzieci do 2 roku życia) koreluje z dodatnim wynikiem testu prowokacji. Jednakże uwzględniając trudności w wyznaczeniu takich progów w przypadku alergii na inne pokarmy (jajko, orzeszki ziemne) wydaje się, że prognozowanie wyłącznie w oparciu o test skórny także w alergii na mleko powinno być bardzo ostrożne [10]. Większe reakcje skórne odnotowano w testach z alergenem natywnym, ale badania te dotyczyły warzyw i owoców [11,12]. Testy skórne powinny być wykonywane zgodnie ze standardami (ekstrakty, lancety, miejsce) i przez wykwalifikowany personel.

Oznaczenia asIgE powinny być wykonywane, podobnie jak testy skórne, metodami standaryzowanymi. Wartości $\geq 0,35$ kU/l powszechnie interpretuje się jako wynik dodatni [1], chociaż wobec obniżenia czułości metod do 0,1 kU/l można oczekiwać nowych interpretacji. Na tym poziomie badanie cechuje się wysoką czułością, ale małą swoistością. Mimo przekroczenia progowego stężenia dzieci często nie mają żadnych objawów. Wraz ze wzrostem stężenia asIgE prawdopodobieństwo pojawienia się objawów zwiększa się, a wartość predykcja asIgE jest większa niż wynik testu skórnego. Jednak wyniki badania korelacji pomiędzy wartością asIgE a dodatnim testem prowokacji są zróżnicowane co uniemożliwia jednoznaczne ustalenie progu, powyżej którego nie ma konieczności wykonania takiej próby. Co więcej progi te ustalono w określonych grupach chorych (wiek, czas eliminacji, objawy) i używając określonych testów diagnostycznych. Korelacja pomiędzy wynikami testów różnych producentów nie jest pełna także w odniesieniu do alergenu mleka i dlatego progowe stężenia należałoby ustalać dla konkretnych producentów i zestawów diagnostycznych [13].

Podobnie jak w przypadku korelacji wyniku testów skórnych z objawami, wartość predykcja asIgE jest niższa u dzieci młodszych. Stężenie asIgE nie jest uznanym wskaźnikiem ciężkości przebiegu alergii. Nie zaleca się wykonywania badań asIgE w celach prognostycznych u dzieci, które nie otrzymywały mleka w diecie.

U dzieci uczulonych na mleko często rodzi się pytanie o zasadność wykonywania panelu badań poszerzonego o oznaczanie asIgE przeciwko innym pokarmom. Takie zalecenie nie zostało dotąd sformułowane [8]. Autorzy wytycznych zwracają uwagę na brak uzasadnienia wykonywania szerokich paneli oznaczeń.

W celu weryfikacji wartości omówionych powyżej testów diagnostycznych przeprowadzono przegląd piśmiennictwa i meta-analizę badań na ten temat [14]. W odniesieniu do alergenów mleka czułość punktowych testów skórnych, asIgE i atopowych testów płatkowych wynosiła odpowiednio 88%, 87% i 53%, a swoistość 68%, 48% i 88%. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że oznaczanie asIgE w porównaniu z testami skórnymi punktowymi wiąże się z uzyskaniem 20 wyników fałszywie ujemnych na 100 wykonanych badań. Alarmujące dane o nadrozpoznawalności alergii na pokarmy na podstawie oznaczania standardowych paneli przeciwciał i kosztach tej sytuacji opublikowano w bieżącym roku [15]. Zarówno testy skórne jak i oznaczenia asIgE mają wysoką wartość predykcji ujemnej dla alergii IgE zależnej [7].

W rozpoznawaniu alergii zamiennie traktuje się oznaczenia asIgE w surowicy i w skórze (punktowe testy skórne), ale ze względu na fakt oznaczania albo przeciwciał wolnokrążących albo związanych z powierzchnią mastocytów może nie być pełnej zgodności pomiędzy wynikami. Eksperti NHAID (ang. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) nie potwierdzają zasadności korzystania z obu metod, natomiast nieco odmienne stanowisko sformułowano w wytycznych DRACMA i ICON [16,17]. W diagnostyce alergologicznej w ogóle sugeruje się aktualnie zasadność korzystania z obu metod na przykład w astmie ciężkiej [18].

Najbardziej precyzyjny algorytm wyboru badań diagnostycznych w przypadku podejrzenia alergii na mleko oraz odpowiedzi na pewne częste praktyczne pytania znajdujemy w dokumencie DRACMA. Autorzy formułują zalecenia w postaci odpowiedzi na takie pytania, jak: (1) czy wykonywać testy skórne?; (2) czy oznaczać asIgE?; (3) czy oznaczać asIgE gdy testy skórne są ujemne? Zalecane sposoby postępowania przedstawiono w tabelach I i II.

Podsumowując wartość diagnostyczną wykrywania asIgE (skóra, krew) należy raz jeszcze podkreślić, iż ujemny wynik pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć alergię zależną od IgE. Dla wykluczenia alergii innego typu konieczne są dalsze badania (testy prowokacji) zanim podejrzany pokarm zostanie wprowadzony do diety. Taka sytuacja często dotyczy małych dzieci uczulonych na białka mleka krowiego.

Oznaczanie całkowitego stężenia IgE ma bardzo ograniczoną wartość diagnostyczną, choć jest zalecanym elementem postępowania diagnostycznego w niektórych algorytmach diagnostyki alergii na pokarmy [19,20]. Należy także zwrócić uwagę na konieczność ostrożnej interpretacji asIgE u chorych z bardzo wysokim stężeniem całkowitego IgE (>1000 kU/L) [7]. W takich sytuacjach istnieje ryzyko uzyskania nieswoiście dodatniego wyniku. Sugestia, iż oznaczanie całkowitego stężenia IgE może być pomocna w interpretacji asIgE nie znalazła potwierdzenia w badaniu Mehla i wsp. [21].

Powtarzanie oznaczeń asIgE lub testów może być przydatne w prognozowaniu naturalnego przebiegu uczulenia. Utrzymywanie się wysokich stężeń jest czynnikiem ryzyka progresji choroby alergicznej, rozwoju astmy, alergicznego nieżytu nosa i spojówek, atopowego zapalenia skóry [22].

Testy prowokacji

Testy prowokacji mają kluczowe znaczenie w diagnostyce z trzech powodów: 1. weryfikują rzeczywistą szkodliwość pokarmu, 2. pozwalają na wstępne różnicowanie reakcji alergicznych natychmiastowych i opóźnionych, 3. są jedyną metodą diagnostyki alergii niezależnej od IgE. Przeprowadzanie testów prowokacji jest koniecznością wobec udokumentowanej dysproporcji pomiędzy deklarowaną przez pacjentów częstością występowania alergii na pokarmy, a jej obiektywnym potwierdzeniem [23]. Testy prowokacji powinny być poprzedzone okresem 2 do 8 tygodni diety eliminacyjnej [8]. U dzieci w przypadku podejrzenia alergii na białka mleka krowiego najczęściej proponuje się eliminację przez 4 tygodnie. Czas diety zależy od typu patologii, dłuższy zaleca się na przykład u chorych na eozynofilowe zapalenie przelyku, oraz od przewidywanego typu reakcji. Dłuższy czas eliminacji jest potrzebny dla ustąpienia objawów alergii później. Od testu prowokacji można odstąpić, gdy występowały u pacjenta objawy bardzo ciężkie lub w toku leczenia dietetycznego nadal postępuje proces zdrowienia. Można także odstąpić u małych dzieci z burzliwymi objawami FPIES (hipotensja po powtarzanych ekspozycjach). Prowokacje wykonywane są w postaci otwartej, ślepej lub podwójnie ślepej, uznawanej za złoty standard w diagnostyce (ang. *double blind placebo controlled food challenge*, DBPCFC). Ponieważ alergia na mleko dotyczy głównie dzieci i to często najmłodszych zaślepienie w celu obiektywizacji

oceny nie jest niezbędnie konieczne, choć otwarty charakter próby może rzutować na ocenę prowadzącego badanie i obserwatora (rodzice/opiekunowie). Wykonanie prowokacji można rozpocząć od próby otwartej, a w przypadku dodatniego wyniku, zwłaszcza pod postacią dolegliwości atypowych lub subiektywnych należy wykonać testy prowokacyjne z podwójnym zaślepieniem [1]. Ujemny wynik prowokacji otwartej wyklucza alergię na mleko. W przypadku zaślepienia preferowane i jedynie możliwe u małych dzieci jest zamaskowanie mleka w postaci płynnej z uwagi na trudność w połknięciu kapsułek. Sposób przeprowadzenia testu prowokacji mlekiem jest dostępny w standardach i wytycznych postępowania. Szczególną ostrożność i nadzór należy zachować u chorych, u których wykryto swoiste przeciwciała IgE.

Testy prowokacji powinny być wykonywane w wyspecjalizowanych placówkach opieki zdrowotnej. Decydują o tym zarówno względy bezpieczeństwa jak i zwiększenie wiarygodności obserwacji, eliminacja wpływu czynników zakłócających ocenę. Jednocześnie eksperci dopuszczają prowokacje domowe u dzieci, u których nie wykryto asIgE (ujemny wynik badania krwi, ujemny wynik punktowych testów skórnych) i u których nie podejrzewa się zespołu zapalenie jelit wywołanego pokarmem (FPIES). Takie stanowisko jest często koniecznością wobec ograniczonej dostępności diagnostycznych placówek specjalistycznych w porównaniu ze skalą problemu.

Tabela I. Zalecenia wykonywania testów diagnostycznych w alergii na mleko krowie w zależności od stopnia ryzyka choroby [wg 16].

Stopień ryzyka	Zalecenie wykonania testu prowokacji	Zalecenie wykonania testu skórniego
Wysokie (80%)	Nie jest wymagane	Tak
Średnie (40%)	Tak	Nie jest wymagane
Niskie (10%)	Tak	Tak dla wykluczenia rozpoznania
Stopień ryzyka	Zalecenie wykonania testu prowokacji	Zalecenie oznaczenia asIgE
Wysokie (80%)	Nie jest wymagane	Tak; Wartość >0,7 IU/L – potwierdzenie rozpoznania
Średnie (40%)	Tak	Nie jest wymagane
Niskie (10%)	Tak	Tak; Wartość <0,35 IU/L – wykluczenie rozpoznania

Tabela II. Zalecenia wykonywania oznaczeń asIgE w alergii na mleko krowie w zależności od wyniku testu skórniego i stopnia ryzyka choroby [wg 16].

Wynik testów skórnych	Stopień ryzyka	Zalecenie oznaczenia asIgE	Zalecenie wykonania testu prowokacji
Dodatni	Niski	Nie	Tak
	Średni lub wysoki	Tak; Wynik dodatni: asIgE >0,35 IU/L	Nie
Ujemny	Niskie	Tak w celu wykluczenia	Nie
	Wysokie	Nie	Tak

Jak wynika z badań amerykańskich wykonywanie testów prowokacji nie jest popularne, nawet wśród alergologów. W wersji z podwójnym zaślepieniem służą głównie celom naukowym. Testy prowokacyjne wykonywane są zbyt rzadko i to z różnych przyczyn takich jak obawa o ryzyko anafilaksji, koszty i czas trwania [24]. W codziennej praktyce najczęściej zastępowane są rozłożoną w czasie (dni/tygodnie) stopniowo zwiększaną ekspozycją na mleko lub jego przetwory. Nierzadko pacjenci z własnej inicjatywy podejmują próby ekspozycji. Takie praktyki uniemożliwiają obiektywną ocenę, nie można wykluczyć wpływu innych dodatkowo działających czynników, a efektem jest najczęściej nadinterpretacja objawów i wydłużanie okresu leczenia dietetycznego.

Ujemny test prowokacji powinien zakończyć się następnym podaniem objętości mleka odpowiadającej standardowemu posiłkowi. Nie można bowiem wykluczyć, że dobra tolerancja mleka jest wynikiem przejściowej desensytyzacji na skutek powolnego zwiększania dawki alergenu w czasie testu.

Testy prowokacji oprócz zastosowania we wstępnej diagnostyce są także przydatne w ocenie ustępowania alergii z wiekiem i ustaleniu możliwości rezygnacji z diety. Standardowe testy prowokacji wykonywane są ze świeżym produktem. Test z mlekiem podanym ogrzaniu (np. w procesie pieczenia) zmniejsza ryzyko silnych reakcji, a ujemny wynik identyfikuje dzieci, u których rozwinęła się tolerancja.

Odrębnym nieco zagadnieniem jest wykonywanie badań diagnostycznych u dzieci, które nie otrzymywały mleka ze względów profilaktycznych. Propozycje postępowania w takich sytuacjach przedstawili m.in. autorzy angielscy. W ich opinii wykonanie testów skórnych nie jest przydatne jako metoda skriningowa. Jeśli natomiast badanie zostało wykonane to wynik testu skórniego nie przekraczający 1 mm sugeruje, że alergia jest mało prawdopodobna, gdy wynosi co najmniej 5 mm alergia jest wysoce prawdopodobna, w pozostałych sytuacjach rozstrzygające znaczenie powinna mieć próba prowokacji [1]. Eksperti ICON uważają, że w przypadku ujemnego testu lub braku swoistych przeciwciał prowokacja może odbywać się warunkach domowych.

Metody uzupełniające

W diagnostyce alergii na pokarmy pewne znaczenie mogą mieć inne badania *in vitro* takie jak test aktywacji bazyfilów, czy test aktywacji limfocytów. Badania te wykonywane są w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności dla celów usługowych i naukowych. Przedmiotem badań jest ocena przydatności diagnostycznej testu uwalniania histaminy z bazyfilów w alergii na mleko [25]. Z kolei oznaczenie stężenia tryptazy zalecane jest u chorych po przebytym incydencie anafilaksji o nietypowym przebiegu.

W przypadku dominujących objawów ze strony przewodu pokarmowego konieczne może być wykonanie badań endoskopowych połączonych z pobraniem materiału do badań histopatologicznych [7].

Metody niezalecane

W rutynowej diagnostyce pokarmowej nie zaleca się wykonywania atopowych testów płatkowych ze względu na brak standaryzacji. Nie należy także odwoływać się do niestandaryzowanych i nieudowodnionych metod takich jak oznaczenia swoistych dla alergenów IgG, IgG4, test uwalniania histaminy z bazyfilów, kineziologia, test przewodnictwa elektromagnetycznego, irydologia, termografia, analiza włosów, soku żołądkowego [7,8].

Diagnostyka różnicowa

Z uwagi na fakt, że objawy alergii na mleko nie są patognomoniczne i mogą wystąpić w przebiegu innych patologii, ponadto niektóre z nich jak np. ulewianie, kolki występują niezależnie od alergii na mleko w uzasadnionych, wątpliwych sytuacjach konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej [16]. Najczęstszym problemem w praktyce wydaje się być przecenianie roli alergii na mleko u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, a w przypadkach potwierdzonej alergii przedłużanie diety znacznie poza okres proponowany w wytycznych postępowania.

Nowe metody diagnostyki

Stosowane od wielu lat w diagnostyce ekstrakty alergiczne zawierają różne składowe o zróżnicowanych właściwościach uczulających. Identyfikacja dominujących komponent stworzyła możliwość bardziej precyzyjnej oceny jakościowej swoistych dla alergenu przeciwciał IgE. Diagnostyka alergii na mleko może być poszerzona o oznaczanie przeciwciał przeciwko kazeinie, beta-laktoglobulinie, alfa-laktoalbuminie, surowicy wołowej. Korelacja uzyskanych wyników z objawami ujawniła kliniczne znaczenie określonych komponent, ich związek z aktualnymi objawami, ale także ich znaczenie dla prognozowania przebiegu choroby (26-28). W odniesieniu do mleka wykazano wartość prognostyczną uczulenia na kazeinę. Także zaobserwowano, że wzorec przeciwciał IgE i IgG4 przeciwko epitopom jest stabilny u chorych z alergią trwałą, natomiast w przypadkach przejściowej alergii stężenie IgE obniża się, a IgG4 wzrasta [29]. Szersze spektrum przeciwciał i większe ich powinowactwo korelują z cięższymi reakcjami i brakiem tolerancji produktów poddanych ogrzaniu. Sugeruje się, że taka szczegółowa diagnostyka pozwoli wyodrębnić różne fenotypy alergii na mleko.

Te szczegółowe badania mają także znaczenie w analizie alergii krzyżowych i mogą być przydatne w weryfikacji bezpieczeństwa stosowania substytutów określonych pokarmów.

Kolejnym etapem w doskonaleniu metod diagnostycznych będzie ocena odpowiedzi na specyficzne epitopy alergenów, czyli miejsca wiążące IgE z uwzględnieniem sposobu i siły wiązania oraz powinowactwa. Z wstępnych badań wynika, że większa liczba epitopów wiążących IgE, a także ich większe powinowactwo do IgE korelują z cięższym przebiegiem i przewlekłością objawów alergii na mleko [30].

Schemat postępowania

W oparciu o analizę wszystkich cytowanych wytycznych ogólny schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia alergii na mleko przedstawia się następująco:

1. wywiad i ocena przedmiotowa;
2. objawy zagrażające życiu – ciężki przebieg:
 - zastosować w trybie pilnym dietę (standardowa mieszanka mleko zastępcza lub mieszanka elementarna),
 - skierować do ośrodka specjalistycznego (diagnostyka w kierunku alergii IgE zależnej, decyzje dotyczące rodzaju preparatu mleko zastępczego, czasu stosowania, testów prowokacji);
3. objawy nie zagrażające życiu – dieta eliminacyjna z zastosowaniem mieszanki mleko zastępczej na ogół przez 4 tygodnie:
 - brak poprawy przedłużyć dietę do 6-8 tygodni i/lub zmienić rodzaju mieszanki na elementarną i skierować do ośrodka specjalistycznego,
 - po uzyskaniu poprawy test prowokacji. Postępowanie w takiej sytuacji pozornie proste stwarza największą wątpliwość dotyczących przede wszystkim wskazań do wykonania testów skórnych lub oznaczeń IgE oraz miejsca i sposobu przeprowadzenia testu prowokacji. Pewne bardziej precyzyjne zalecenia sformułowano w wytycznych DRACMA (tab. I i II).

Generalnie diagnostyka alergii IgE zależnej nie zmienia w sposób istotny dalszego postępowania, więc ma charakter uzupełniający. Jednak jak wynika z badań w przypadku istotnie podwyższonych stężeń asIgE (stężenie asIgE co najmniej 5 kUA /L u dzieci poniżej 2 roku życia i co najmniej 15 kUA /L u dzieci 5-letnich) można rozważyć odstąpienie

od tego badania, bo prawdopodobieństwo dodatniej odpowiedzi jest wysokie, choć jak wspomniano wyżej prowokacja pozostaje złotym standardem. Natomiast odstąpienie od testu prowokacji nie zwalnia z dalszej obserwacji z konieczności systematycznej oceny pod kątem nabywania tolerancji. Inni autorzy sugerują możliwość wykorzystania w prognozowaniu kilku parametrów jednocześnie, a mianowicie IgE, asIgE, punktowy test skórny, wiek, płeć, objawy [9,31].

Jak wspomniano wyżej wątpliwości powstają przy wyborze miejsca i sposobu przeprowadzenia testu prowokacji. Zasadniczo z punktu widzenia bezpieczeństwa i obiektywizacji oceny badanie należy przeprowadzić pod nadzorem medycznym w odpowiednio przygotowanych ośrodkach, z drugiej w przypadku objawów nie zagrażających życiu dopuszcza się prowokację domową. Z praktycznego punktu widzenia nie jest możliwe przeprowadzenie wszystkich prowokacji w placówkach specjalistycznych. Szczegóły przeprowadzenia testu prowokacji są dostępne w opracowaniach ekspertów [16,32].

U dzieci karmionych naturalnie dietę eliminacyjną z wyłączeniem mleka należy zastosować u matki i po 4 tygodniach ocenić efekt. Nawrót objawów po ponownej ekspozycji (wyjątek – reakcje zagrażające życiu) jest wskazaniem do leczenia dietetycznego.

Podsumowanie

Diagnostyka alergii na białka mleka krowiego powinna być prowadzona zgodnie z zasadami diagnostyki alergii na pokarmy. Poszukiwanie alergenowo swoistych IgE służy ustaleniu IgE-zależnego podłoża choroby, ale podstawą rozpoznania jest próba prowokacyjna.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 156-60.
3. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE i wsp. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using a population-based sampling frame and pre-determined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 668-76.
4. Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Polskie stanowisko w sprawie alergii pokarmowej u dzieci i młodzieży. *Post Dermatol Alergol* 2011; 38 (supl.2): s75-s115.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
6. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K i wsp. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-42.
7. Eigenmann PA, Atanascovic-Markovic M, O'B Hourihane J i wsp. Testing children for allergies: why, who and when. An updated statement of the EAACI Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens for Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 2013: 24: 195-209.
8. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID - sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: S1-S58.
9. De Greef E, Hauser B, Devreker T i wsp. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr* 2012; 8: 19-24.
10. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 347-52.
11. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA i wsp. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-90.
12. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM i wsp. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068-70.
13. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) test performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-24.
14. Soares-Weiser K, Yakwoingi Y, Panesar SS i wsp. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76-86.

15. Bird JA, Crain M, Varshney P. Food allergen panel testing often results in misdiagnosis of food allergy. *J Pediatr* 2015; 166: 97-100.
16. Fiocchi A, Brożek J, Schunemann H i wsp. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (suppl.21): 1-125.
17. Burks AW, Tang M, Sicherer S i wsp. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
18. Frith J, Fleming L, Bossley C i wsp. The complexities of defining atopy in severe childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 948-53.
19. Dunn Galvin A, Daly D, Cullinane C i wsp. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 633-9.
20. Federly TJ, Jones BL, Dai H, Dinakar C. Interpretation of food specific immunoglobulin E levels in the context of total IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 20-4.
21. Mehl A, Verstege A, Staden U i wsp. Utility of the ratio of food-specific IgE/total IgE in predicting symptomatic food allergy in children. *Allergy* 2005; 60: 1034-9.
22. Shek LP, Soderstrom L, Ahsleht S i wsp. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-91.
23. Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
24. Pongracic JA, Bock SA, Sicherer SH. Oral food challenge practices among allergists in United States. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 564-6.
25. Sato S, Tachimoto H, Shukuya A i wsp. Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155 (suppl. 1): 96-103.
26. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM i wsp. Cow's milk-specific antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014; 34: 866-70.
27. Wang J, Lin J, Bardina L i wsp. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 69-702.
28. Ito K, Futamura M, Moverare M i wsp. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cows's milk allergic children. *Clin Mol Allergy* 2012; 10: 1-7.
29. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS i wsp. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE nad increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1315-21.
30. Wang J, Lin J, Bardina L i wsp. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 695-702.
31. Dunn Galvin A, Segal LM, Clarke A i wsp. Validation of the Cork-Southampton food challenge outcome calculator in a Canadian sample. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 230-2.
32. Próby prowokacji. (w) Standardy w alergologii. Część I. Stanowiska panelów eksperckich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Kruszewski J, Kowalski ML (red.). Wyd. II. Med Prakt, Kraków 2010: 47-109.