



STANDARDY MEDYCZNE pediatrica

pod patronatem



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Reprint

Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego

Aneta Krogulska

Nr 1 wśród mieszanek elementarnych*

Neocate to mieszanka elementarna oparta na aminokwasach, kompletna pod względem odżywczym. Neocate ma zastosowanie zarówno w diagnostyce jak i leczeniu alergii na białka mleka krowiego.



7/10 lekarzy wybiera Neocate*



Znaczące zmniejszenie objawów skórnych alergii i ustąpienie objawów innych niż skórne (np. wymiotów, biegunki)¹



Ustąpienie objawów żołądkowo – jelitowych²



Dla niemowląt od urodzenia i dzieci powyżej 1 roku życia



Refundacja**:

- ciężka alergia na białka mleka krowiego***
- złożona nietolerancja białek pokarmowych

3,20 zł**
opłatność dla pacjenta (ryczałt)

*Najczęściej przepisywany produkt na podstawie QuintilesIMS, IMS Pharmascope, sales value, MAT 12/2016, klasa CHC4- 35G8A Amino Acid Based Milks © 2017 QuintilesIMS and its affiliates. All rights reserved.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)

***Neocate LCP Zakres wskazań objętych refundacją: Postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych Neocate Advance Zakres wskazań objętych refundacją: Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych

Piśmiennictwo:

1. De Boissieu D., Matarazzo P. i Dupont C. Alergia na białka mleka krowiego o wysokim stopniu hydrolizy u niemowląt: diagnostyka i terapia mieszanką elementarną J Pediatr 1997; 131: 744-747.

2. Vanderhoof J.A., Murray N.D., Kaufmann S.S. et al. Nietolerancja mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy, jako możliwa przyczyna dolegliwości z układu pokarmowego u niemowląt. J Pediatr 1997; 131:741-744

NUTRICIA
neocate

Neocate LCP, Neocate Advance - to dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania pod nadzorem lekarza. Neocate LCP do postępowania dietetycznego u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Neocate Advance do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje z zakresu medycyny, farmacji i żywienia. Nutricia Polska Sp. z o.o.; ul. Bobrowiecka 6; 00-728 Warszawa.

Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego

The elimination diets in diagnosis and treatment of cow's milk allergy

Aneta Krogulska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Alergia na białka mleka krowiego (ABMK) to najczęstszy typ alergii na pokarmy, o narastającym trendzie występowania. Jedyną skuteczną metodą postępowania jest eliminacja białek mleka krowiego z diety. Powinna być ona poprzedzona odpowiednią diagnostyką, na którą składa się zastosowanie diety eliminacyjnej w celu diagnostycznym z następującą po niej doustną próbą prowokacji. Prawidłowo rozpoznana ABMK wymaga zastosowania diety bezmlecznej do czasu nabycia tolerancji.

Opierając się na międzynarodowych wytycznych, w artykule omówiono zasady prowadzenia diety diagnostycznej oraz leczenia dietetycznego dzieci z ABMK w zależności od stopnia ciężkości choroby. Przedstawiono podstawowe rodzaje mieszanek mlekozastępczych oraz zasady ich stosowania.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2016 ■ T. 13 ■ 957-965

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ALERGIA NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO ■ DIETA ■ MIESZANKA HYDROLIZOWANA ■ MIESZANKA ELEMENTARNA

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy is the most common type of food allergy, with the growing trend of occurrence. The only effective way to proceed is to eliminate cow's milk protein from the diet. Such a rigorous procedure must be preceded by a proper diagnosis, which consists of the use of an elimination diet for diagnostic purposes, with a subsequent oral food challenge. Properly diagnosed cow's milk protein allergy requires the using of non-dairy diet until the acquisition of tolerance. This article, based on international guidelines, discusses the principles of elimination diet for diagnosis and dietary management of children with cow's milk protein allergy, depending on the severity of the disease. The basic types of substitute formulas and the rules for their application are presented.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2016 ■ T. 13 ■ 957-965

KEY WORDS: ■ COW'S MILK ALLERGY ■ DIET ■ HYDROLYSED FORMULA ■ ELEMENTAL FORMULA

Alergia na pokarmy (AP) jest szeroko rozpowszechnionym, narastającym schorzeniem, szczególnie w wieku rozwojowym. Badania wskazują na wzrost częstości jej występowania o prawie 20% w ciągu ostatnich dekad¹⁻³. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania AP są zróżnicowane: w USA dotyczy ona od 6 do 8% dzieci^{1,4,5}, w Europie od 0,3 do 10,8% dzieci⁶, natomiast w Polsce od 0,5 do 4,8% niemowląt⁷⁻⁹. Kluczową postacią AP jest alergia na białka mleka krowiego (ABMK), której rozpowszechnienie w wieku niemowlęcym określa się na 2-7,5%^{9,10}. AP stanowi najczęstszy czynnik przyczynowy reakcji anafilaktycznych u dzieci, których częstość w ciągu ostatnich 10 lat wzrosła 7-krotnie^{11,12}. Dane z publikacji wskazują również, że AP dotyczy ok. 35% dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS), 8% dzieci chorych na astmę i 10-17% dzieci z alergicznym nieżytem nosa^{13,14}. Co więcej, alergia na jeden alergen



GŁÓWNE TEZY

1. Preparaty mlekozastępcze w postaci mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy białek mleka krowiego, jak również mieszanki elementarne znajdują zastosowanie zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu alergii na białka mleka krowiego.
2. Poprawa po zastosowaniu mieszanek mlekozastępczych w celu diagnostyki powinna zakończyć się doustną próbą prowokacji potwierdzającą/wykluczającą alergię pokarmową.
3. Leczenie dietetyczne stanowi podstawę leczenia alergii na białka mleka krowiego i powinno być stosowane do czasu nabycia tolerancji.

pokarmowy stanowi czynnik ryzyka rozwoju uczuleń na inne alergeny pokarmowe, jak również wziewne, w późniejszym okresie życia. Stwierdzono ponad-

to, że AP jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy^{13,14}. Stąd właściwa diagnostyka AP odgrywa kluczową rolę szczególnie u dzieci. Ponadto należy podkreślić, że w wyniku błędnej diagnozy może dochodzić do wzrostu ryzyka poważnych lub śmiertelnych reakcji oraz nadmiernego stosowania restrykcyjnych diet, prowadzących do niedoborów żywieniowych, braku rozwoju tolerancji i obniżenia jakości życia pacjentów i ich rodzin.

Diagnostyka AP jest zadaniem trudnym i wciąż niedoskonałym¹⁵⁻¹⁷. Rodzaj stosowanych metod diagnostycznych zależy od rodzaju patomechanizmu leżącego u podstaw danego schorzenia – innego w AP IgE-zależnej, AP IgE-niezależnej i AP mieszanej^{5,10}. Podstawę rozpoznania AP stanowi potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między spożyciem szkodliwego pokarmu a występowaniem dolegliwości, o czym świadczy ustąpienie objawów po wykluczeniu szkodliwego pokarmu z diety oraz ich ponowne pojawienie się po doustnej prowokacji pokarmem, która niezmiennie od lat stanowi złoty standard diagnostyczny^{8,18}.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym AP jest wywiad^{5,8,10,11,16-19}. Powinien on uwzględniać pytania dotyczące: rodzaju i ilości „szkodliwego” pokarmu, czasu wystąpienia objawów od momentu spożycia, częstości i rodzaju objawów, powtarzalności dolegliwości, terminu wystąpienia ostatnich przypuszczalnych dolegliwości po spożyciu pokarmu, stosowanych leków, potencjalnej możliwości reakcji krzyżowych oraz występowania kofaktorów, takich jak wysiłek fizyczny, aspirowanie, alkohol. Na podstawie zebranych danych próbuje się ustalić rodzaj tzw. szkodliwego pokarmu. Niektórym pacjentom/ich rodzicom udaje się wyselekcjonować taki pokarm, stąd zalicza się ich do tzw. szczęśliwych; w większości przypadków jednak spotyka się pacjentów „nie-szczęśliwych”, którzy podają, że pokarm im szkodzi, ale nie potrafią wskazać, który dokładnie²⁰. Informacją niezwykle cenną w tej sytuacji jest fakt, iż o ile znanych jest ponad 170 alergenów pokarmowych, o tyle za co najmniej 80-90% wszystkich reakcji alergicznych na pokarmy odpowiada jedynie 8 z nich, tzw. głównych alergenów pokarmowych, do których zalicza się mleko krowie, jaja, pszenicę, orzechy ziemne, orzechy drzew, ryby, soję, owoce morza^{5,8,11,17,19}. Z wiekiem znaczenia nabierają alergeny warzyw i owoców. Postępowanie diagnostyczne ułatwia również fakt, że większość pacjentów (prawie 80%) jest uczulona na 1 alergen pokarmowy²¹. Niemniej diagnostyka AP jest często związana z długim poszukiwaniem odpowiedzialnego za wystąpienie dolegliwości alergenu – a te poszukiwania są niezmiennie istotne, bo tylko właściwie dobrana dieta eliminacyjna może pomóc w diagnostyce i/lub leczeniu, nie wyrządzając przy okazji szkody pacjentowi.

Dieta eliminacyjna w celu diagnostyki AP

Mimo że brak jest dobrze udokumentowanych badań dotyczących roli diagnostycznej diety eliminacyjnej w rozpoznawaniu AP, szczególnie IgE-zależnej, jej znaczenie jest bezcenne i bez jej zastosowania nie jest możliwe ustalenie rozpoznania^{5,10,16,19,22}. Polega ona na eliminacji pokarmów podejrzewanych o wyzwalanie reakcji alergicznej na podstawie:

- wywiadu,
- analizy dzienniczka dietetycznego,
- oceny swoistych IgE we krwi lub w skórze (punktowe testy skórne),
- oceny wyników atopowych testów płatkowych z pokarmami (choć nie jest to postępowanie zgodne ze standardami, może być elementem pomocniczym w IgE-niezależnej AP).

Analiza dzienniczka dietetycznego umożliwia wstępną ocenę związku przyczynowego pomiędzy spożywanym pokarmem a występującymi objawami klinicznymi oraz prawdopodobne ustalenie rodzaju nadwrażliwości: IgE-zależna vs IgE-niezależna. Jednocześnie należy pamiętać o ograniczeniach powyższej metody, takich jak subiektywizm oceny skuteczności zastosowanej diety czy też możliwości nasilenia się objawów po ekspozycji na alergen drogą wziewną lub kontaktową.

Należy podkreślić, że choć wywiad jest niezwykle cennym elementem rozpoznania, wyniki wielu badań potwierdzają słabą korelację między informacjami uzyskanymi od pacjenta a wynikami prób prowokacyjnych^{5,15-17,19,23}.

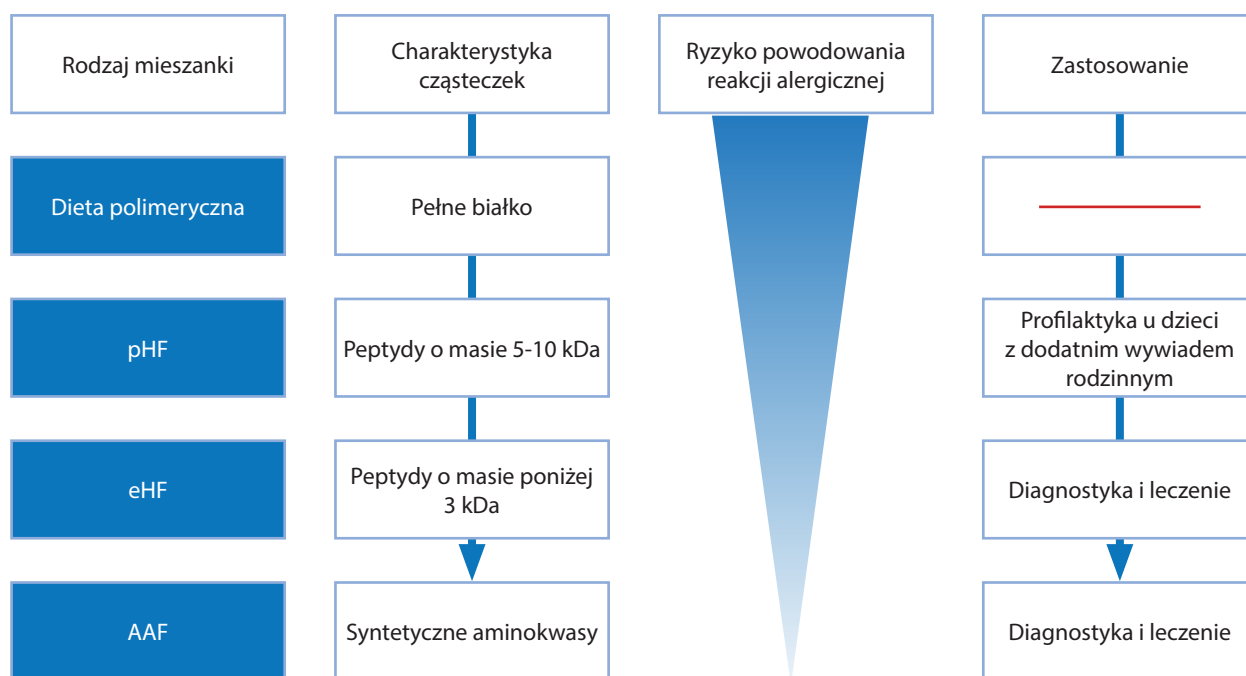
Dieta eliminacyjna w celu diagnostyki ABMK

Co zastosować zamiast mleka?

Najczęstszym alergenem pokarmowym wieku rozwojowego są białka mleka krowiego^{5,9,10,16}. Równocześnie u dzieci, które nie są karmione naturalnie, mleko krowie/mieszanki mleczne stanowią podstawę ich żywienia, szczególnie w pierwszym okresie życia. Zatem pamiętając o tym, iż dieta eliminacyjna to czasowe lub stałe usunięcie z jadłospisu szkodliwego lub podejrzanego o szkodliwość pokarmu lub składnika pokarmowego z jednoczesnym wprowadzeniem w to miejsce składników o równoważnych wartościach odżywczych i energetycznych, należy zastanowić się, jaką mieszkę mleczną zastosować. W tym przypadku do dyspozycji są 2 rodzaje mieszanek:

- mieszanki mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy (ang. *extensively hydrolysed formula*, eHF),
- mieszanki elementarne, aminokwasowe (ang. *elemental formula*, *amino-acid formula*, AAF).

Mieszanek mlekozastępczych o nieznacznym stopniu hydrolizy (częściowo hydrolizowanych – ang. *partially hydrolyzed formulas*, pHF) nie należy stosować



pHF - partially hydrolysed formula, eHF - extensively hydrolysed formula, AAF - amino-acid formula

RYC. 1 Charakterystyka i zastosowanie różnych typów mieszanek mlekozastępczych

ani w diagnostyce, ani w leczeniu ABMK^{5,8,10,11,16,17,19}. Mieszanki mlekozastępcze powstają na bazie mleka krowiego na drodze hydrolizy enzymatycznej, z wykorzystaniem procesów termicznych czy ultrafiltracji, w wyniku czego frakcje białkowe poddane są rozkładowi. Na skutek powyższych procesów uzyskuje się mieszanki mlekozastępcze o wysokim stopniu hydrolizy, w których ponad 90% frakcji białkowej ma ciężar molekularny poniżej 3 kDa [dla porównania, alfa-laktoalbumina (Bos d 4) ma ciężar – 14 kDa, a albumina surowicy bydłowej (Bos d 6) – 67 kDa]¹⁶. W hydrolizatach o nieznacznym stopniu hydrolizy (częściowo hydrolizowanych) ciężar molekularny białek waha się między 3 a 10 kD. Metodą klasyfikacji hydrolizatów inną niż na podstawie ciężaru molekularnego jest klasyfikacja na podstawie klinicznie zredukowanej alergenicności. By mieszankę można było określić jako hypoalergenową, powinna ona spełniać 3 kryteria:

- posiadać zredukowaną antygenowość białek (czyli zdolność substancji do łączenia się ze swoistymi przeciwciałami),
- być dobrze tolerowana przez > 90% pacjentów z udokumentowaną ABMK,
- posiadać zredukowaną immunogenicność (czyli zdolność substancji do wywołania przeciwko sobie swoistej odpowiedzi odpornościowej).

Charakterystykę i zastosowanie różnych typów mieszanek mlekozastępczych przedstawiono na **Rycinie 1**.

Jednocześnie należy pamiętać, że zastosowanie mieszanek mlekozastępczych o wysokim stopniu hydrolizy może wiązać się z możliwością błędnej interpretacji wyniku diety eliminacyjnej, ponieważ preparaty eHF nie są całkowicie pozbawione alergenicności. Vandenplas i Małaczyńska^{10,24} twierdzą, że u ok. 10% pacjentów z łagodną/umiarkowaną ABMK, u których stosowane są eHF, nie uzyskuje się pożądanego efektu w postaci całkowitego ustąpienia objawów. Inni autorzy donoszą, że nawet 40% pacjentów z ciężką ABMK może nie reagować na eHF²⁵⁻²⁷. Można to wytłumaczyć efektem rozwoju reakcji alergicznych z udziałem epitopów sekwencyjnych lub zawartością resztkowych frakcji białka natywnego w eHF (1-5% białek ma ciężar molekularny > 3,5 kD). Stąd wydaje się, że jedyną właściwą mieszanką do postępowania diagnostycznego w ABMK jest AAF, ponieważ w tego rodzaju preparatach białko natywne jest zastąpione panelem syntetycznych aminokwasów, które są całkowicie pozbawione właściwości alergizujących.

Diagnostyczna dieta eliminacyjna powinna być przeprowadzana pod ścisłą kontrolą dzienniczka dietetycznego w celu monitorowania rygorystycznego jej wypełniania. Stosując dietę eliminacyjną w ABMK, należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne ukryte źródła mleka w produktach spożywczych (**Tabela 1**)²⁴. Pacjentów/rodziców należy poinformować o możliwości występowania alergenów mlecznych pod innymi nazwami: kazeina, kazeinian, laktoglobulina, laktoza, serwatka (*sodium caseinate*,

Tabela 1. Ukryte źródła mleka²⁴

Wypieki	Ciasta, ciasta w proszku, ciasteczka, herbatniki, niektóre rodzaje sucharów, pierniki, niektóre rodzaje chleba, bułek i pieczywa chrupkiego
Potrawy warzywne	Mleko lub produkty mleczne mogą być zawarte w sosach warzywnych lub zostać dodane podczas gotowania w celu złagodzenia smaku
Dodatki	Purée ziemniaczane, purée ziemniaczane w proszku, knedle, zapiekanka ziemniaczana, ziemniaki z tłuszczem, makarony, pyzy
Zupy	Zupy mleczne, chłodniki, dodatki do zup, np. lane kluski, klopsiki mięsne
Sosy	Sos beszamel, słodkie sosy, sosy do mięsa, ryb i sałatek
Mięso i wędliny	Białka mleka mogą być dodawane w celu podwyższenia łącznej zawartości białka (sałami, parówki)
Margaryny	
Potrawy na słodko	Lody, kremy, budynie, purée, suflet, potrawy mączne, galaretki
Słodycze	Czekolada, nugat, pralinki, cukierki
Napoje	Kakao, napoje mleczne i owocowe, likiery

calcium caseinate, potassium caseinate, magnesium caseinate, proteinhydrolysate, casein, milk serum, H4511, H4512, lactoalbumin, lactoglobulin).

Jak długo stosować dietę eliminacyjną w celu diagnostycznym?

Czas ten uzależniony jest przede wszystkim od stanu klinicznego pacjenta oraz stopnia ciężkości prezentowanych objawów. W przypadku alergii IgE- zależnej dietę eliminacyjną w celu diagnostycznym stosuje się przez 2 tyg., w alergii IgE-niezależnej przez 4 tyg. Natomiast u pacjentów z ciężkim AZS lub eozynofilowym zapaleniem przewodu pokarmowego (ang. *allergic eosinophilic esophagitis*, AEE/ *allergic eosinophilic gastritis*, AEG) czas stosowania diagnostycznej diety eliminacyjnej nie powinien przekraczać 6 tyg.^{16,19,28}. Przedłużanie diety eliminacyjnej w celu diagnostyki poza wymienione okresy nie jest zalecane.

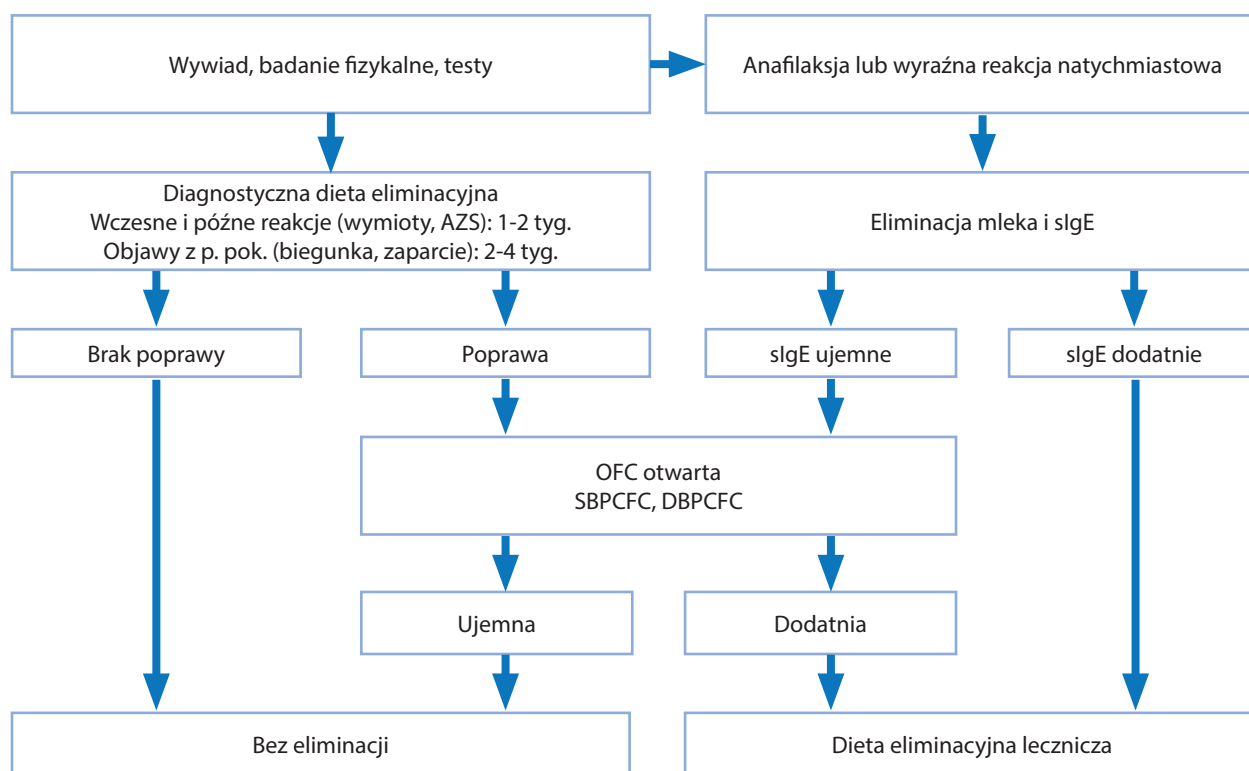
Efekty diety eliminacyjnej w celu diagnostycznym – co dalej?

Brak poprawy po prawidłowo przestrzeganej diecie eliminacyjnej, monitorowanej za pomocą dzienniczka dietetycznego, wskazuje, iż rozpoznanie AP jest mało prawdopodobne. W szczególnie trudnych przypadkach, przy podejrzeniu alergii wielopokarmowej, konieczne może być zastosowanie diety oligoalergiczej, a u małych dzieci diety elementarnej z zastosowaniem AAF. Dieta oligoalergiczna, czyli „uboga w alergeny”, zawiera: ryż, jagnięcinę, indyka, gruszkę, jabłko, winogrona, kalafior, brokuły, ogórki, szparagi, buraki, marchew, sałatę, słodkie ziem-

niaki, tapiokę, dynię, margarynę bezmleczną, oliwę z oliwek, olej słonecznikowy, wodę mineralną, czarną herbatę, Rooibos, sól/cukier. W skrajnym przypadku alergii wielopokarmowej może być konieczne zastosowanie diety „uwalniającej od objawów”, na którą składają się: ryż, ziemniaki, woda mineralna, czarna herbata, Rooibos, sól/cukier, mieszanki elementarne²⁹. Stosowanie diety opartej na wykluczeniu kilku alergenów pokarmowych jest obarczone ryzykiem niedożywienia, stąd decyzja o jej zastosowaniu powinna opierać się na uzasadnionych przesłankach, a pacjent musi mieć zapewnione dodatkowe wsparcie dietetyka. Brak poprawy po diecie eliminacyjnej może wskazywać, że:

- eliminowany pokarm nie był przyczyną obserwowanych objawów chorobowych,
- istnieją inne dodatkowe czynniki poza wyeliminowanym pokarmem, wywołujące objawy chorobowe,
- przyczyną objawów chorobowych jest składnik diety eliminacyjnej,
- okres stosowania diety eliminacyjnej był zbyt krótki,
- pacjent nie przestrzegał diety eliminacyjnej,
- współistnieją inne choroby wywołujące objawy podobne do alergii (np. ostra biegunka infekcyjna).

Poprawa po zastosowaniu diety eliminacyjnej wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy i stanowi wstępny etap na drodze rozpoznania AP. Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego pacjenta zawsze należy przeprowadzić doustną próbę prowokacji (ang. *oral food challenge*, OFC) w celu potwierdzenia lub



OFC (ang. *oral food challenge*) - doustna próba prowokacji

SBPCFC (ang. *simple blind placebo-controlled food challenge*) - pojedynczo ślepa, kontrolowana placebo próba prowokacji

DBPCFC (ang. *double blind placebo-controlled food challenge*) - podwójnie ślepa, kontrolowana placebo próba prowokacji

slgE - swoiste przeciwciała IgE

RYC. 2 Algorytm postępowania przy podejrzeniu ABMK²⁸

wykluczenia szkodliwego wpływu białek mleka krowiego (**Rycina 2**)²⁸.

Dieta eliminacyjna w celu leczenia ABMK u dzieci karmionych sztucznie

Podstawową zasadą obowiązującą od lat w leczeniu AP jest metoda „3E” (Eliminacja, Edukacja i Epinefryna)¹¹, zatem dieta bezmleczna jest „lekiem” pierwszego wyboru w ABMK. Do chwili obecnej jest ona najlepiej poznana skuteczną metodą leczenia ABMK.

Jak długo stosować dietę eliminacyjną w celu leczniczym?

Przed wszystkim należy pamiętać, że leczenie ABMK nie trwa do końca życia i zależy od czasu nabycia tolerancji. Mimo że czas nabywania tolerancji ostatnio wydłużył się, 80% dzieci nabywa ją zwykle między 3. a 4. rokiem życia¹⁶. Eksperti twierdzą, że minimalny czas leczenia dietetycznego powinien trwać do ukończenia przez pacjenta 1. r.ż. i/lub minimum 6-12 miesięcy do przeprowadzenia pierwszej próby prowokacji (zazwyczaj otwartej)³⁰. Częstość wykonywania prób prowokacji uzależniona jest przede wszystkim od stanu klinicznego pacjenta oraz cięż-

kości przebiegu reakcji alergicznych. Zwykle sugeruje się jej wykonywanie w następujących odstępach⁸:

- do 3. r.ż. co 6-12 miesięcy,
- powyżej 3. r.ż. co 12 miesięcy.

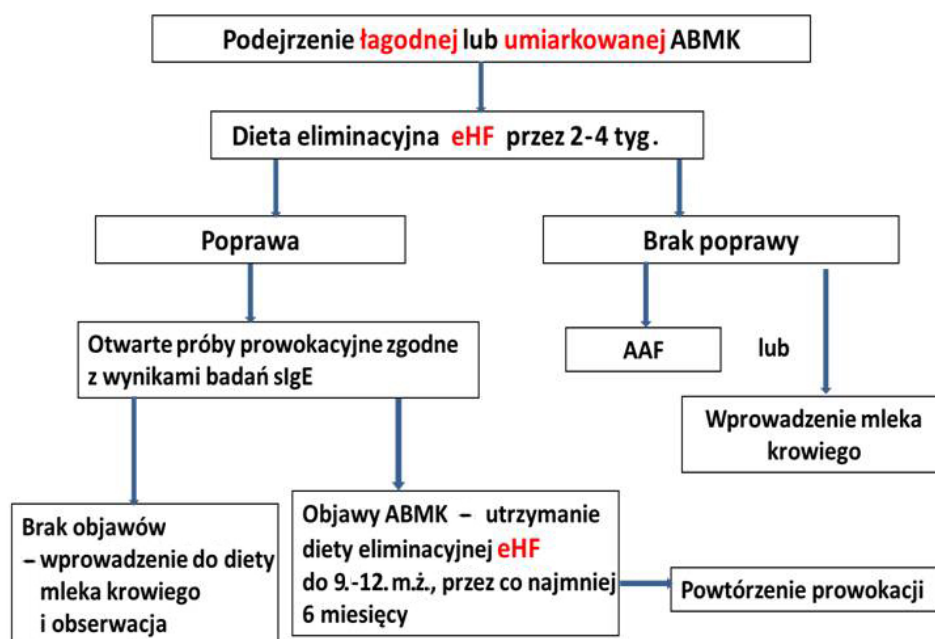
Wg innych autorów u dzieci do 5. r.ż. doustną próbę prowokacji należy wykonywać co 6-12 miesięcy; w przypadku bardzo ciężkich układowych reakcji oraz utrzymywania się wysokich stężeń slgE czas ten można wydłużyć nawet do 2-3 lat³⁰.

Jak leczyć dziecko z łagodną, a jak z ciężką ABMK?

W przypadku ciężkich reakcji układowych, a także utrzymujących się wysokich stężeń slgE odstępy pomiędzy poszczególnymi próbami prowokacji można wydłużyć nawet do 2-3 lat, mając na względzie dobro pacjenta³⁰. W celu usystematyzowania i uproszczenia oceny stopnia ciężkości przebiegu choroby Vandenplas i wsp. zaproponowali klasyfikację ABMK na podstawie prezentowanych objawów, wyróżniając postać łagodną/umiarkowaną i ciężką z występowaniem objawów alarmowych, tzw. czerwonych flag (**Tabela 2**)¹⁰. Bazując na powyższej klasyfikacji, opracowano algorytmy postępowania u dziecka z ABMK, uwzględniając rodzaj mieszanki mlekozastępczej. W przypadku postaci łagodnej lub umiarkowanej AB-

Tabela 2. Postacie kliniczne alergii na białka mleka krowiego¹⁰

POSTAĆ KLINICZNA ABMK	JEDEN LUB WIĘCEJ Z WYMIENIONYCH OBJAWÓW
Łagodna/umiarkowana	Objawy z przewodu pokarmowego: ■ częste regurgitacje, wymioty ■ biegunka, zaparcie stolca (obecność lub brak zmian skórnych wokół odbytu) ■ krew w stolcu ■ niedokrwistość z niedoboru żelaza Objawy skórne: ■ AZS ■ obrzęki warg lub powiek ■ pokrzywka niezwiązana z infekcją, lekami itp. Objawy z układu oddechowego (niezwiązane z infekcją): ■ katar, kaszel Ogólne: ■ długotrwały niepokój lub kolka jelitowa
Ciężka 	Objawy z przewodu pokarmowego: ■ upośledzenie wzrastania z powodu przewlekłej biegunki i/lub wymiotów i/lub braku apetytu lub odmowy przyjmowania pokarmu ■ niedokrwistość z niedoboru żelaza wynikająca z utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego ■ hipoalbuminemia ■ enteropatia lub ciężkie zapalenie jelita w endoskopii/badaniu histopatologicznym Objawy skórne: ■ ciężkie AZS z hipoalbuminemią lub zaburzeniami przyrostu masy ciała lub niedokrwistością z niedoboru żelaza Objawy z układu oddechowego: ■ ostry obrzęk krtani ■ świszczący oddech Inne: ■ wstrząs anafilaktyczny

RYC. 3 Algorytm diagnostyki i postępowania w ABMK u niemowląt karmionych sztucznie – postać łagodna lub umiarkowana^{10,31}



RYC. 4 Algorytm diagnostyki i postępowania w ABMK u niemowląt karmionych sztucznie – postać ciężka^{10,31}

MK (**Rycina 3**) wprowadza się dietę eliminacyjną z wykorzystaniem eHF na 2-4 tyg.^{10,31}. Jeśli w tym czasie objawy całkowicie ustępują, przeprowadza się doustną próbę prowokacji, najczęściej metodą otwartą. Przy dodatnim wyniku próby (nawrót objawów) pacjent powinien pozostać na diecie eliminacyjnej (eHF) do 9.-12. miesiąca życia i/lub przez co najmniej 6 miesięcy. Jeżeli natomiast próba wypadnie negatywnie, można wprowadzić do diety mleko krowie, jednocześnie obserwując stan pacjenta, zgodnie z przyjętymi standardami.

Jeśli po wprowadzeniu diagnostycznej diety eliminacyjnej (2-4 tyg.) nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego (objawy wciąż występują), należy zastosować AAF (ze względu na możliwość nietolerancji eHF) lub wprowadzić do diety mleko krowie, wykluczając w ten sposób podłoże alergiczne prezentowanych objawów. Przy podejrzeniu ciężkiej postaci ABMK (**Rycina 4**) wprowadza się dietę eliminacyjną z wykorzystaniem AAF na 2-4, a nawet 6 tyg. i jednocześnie kieruje się pacjenta do poradni specjalistycznej^{10,31}. Jeśli w tym czasie objawy całkowicie ustępują, przeprowadza się próbę prowokacji. Jej dodatni wynik (nawrót objawów) jest wskazaniem do utrzymania leczniczej diety eliminacyjnej z zastosowaniem mieszanek elementarnych przez co najmniej 12 miesięcy. Jeżeli pacjent prezentuje ciężkie reakcje układowe oraz utrzymują się wysokie stężenia sIgE, należy rozważyć wydłużenie stosowania diety eliminacyjnej z wykorzystaniem AAF nawet do 2-3 lat.

W przypadku gdy po wprowadzeniu diagnostycznej diety eliminacyjnej (2-6 tyg.) nie obserwuje się poprawy stanu klinicznego, należy wprowadzić do diety mle-

ko krowie i rozpocząć poszukiwanie innych przyczyn prezentowanych objawów.

Warto podkreślić, iż zgodnie z zaleceniami ESPGHAN postępowanie dietetyczne w ABMK przebiegającej bez nietolerancji laktozy nie wymaga jej eliminacji. Laktoza bowiem wpływa korzystnie na wiele czynników, m.in. mikrobiotę przewodu pokarmowego niemowląt, regenerację nabłonka jelitowego, wchłanianie wapnia, prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Jednocześnie do przeprowadzania doustnej próby prowokacji zaleca się stosowanie mieszanek bezlaktozowych, aby wykluczyć działanie potencjalnego czynnika zakłócającego.

Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dietetycznego ABMK precyzują zasady stosowania poszczególnych typów mieszanek mlekozastępczych.

Wskazania do stosowania AAF

AAF są mieszankami z wyboru w leczeniu ABMK u dzieci z następującymi objawami klinicznymi:

1. objawy nie ustąpiły po zastosowaniu mieszanki eHF^{16,30,32}

- brak tolerancji eHF – gdy pacjent odmawia spożycia eHF ze względu na jego gorzki smak, a akceptuje smakowo AAF;

- brak poprawy stanu klinicznego pacjenta po 2-4 tyg. stosowania eHF; jeśli w tym okresie nastąpiła częściowa poprawa, tzn. objawy występują, ale są mniej nasilone lub nawet gdy objawy ustąpiły całkowicie, ale obserwuje się zaburzenia wzrastania, należy zastosować AAF;

2. ciężkie, przedłużające się objawy ze strony przewodu pokarmowego^{10,16,32,33}

- oporne, utrzymujące się krwawienie z odbytnicy,

Tabela 3. Mieszanki sojowe w alergii na białka mleka krowiego¹⁶

PARAMETR	ESPA/ESPGHAN 1999	AAP 2000	AUSTRALIAN CONSENSUS 2008
SF	Nie są hipoalergiczne, ale można stosować po 6. m.ż., po potwierdzeniu w testach prowokacji	Niezalecane w pierwszym rzucie leczenia; można stosować po 6. m.ż., ale po potwierdzeniu w testach prowokacji	Można stosować
HSF	Są zalecane	-	-
HRF	Brak wytycznych	Brak wytycznych	Niedostępne

SF – mieszanki sojowe, HSF – hydrolizaty białka sojowego, HRF – hydrolizaty mleka ryżowego

- zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodowane białkiem pokarmowym (ang. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES),
- eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE) – dieta z wykorzystaniem preparatów AAF indukuje remisję u 88-96% pacjentów, powodując szybką poprawę stanu klinicznego, przy braku działań niepożądanych,
- enteropatia jelitowa (ang. *food protein-induced enteropathy*, FPIE),
- choroba refluksowa przełyku nieodpowiadająca na leczenie;
- 3. zaburzenia wzrastania^{32,33} – stosowanie preparatów AAF minimalizuje ryzyko braku efektów po zastosowaniu eHF i dalszej utraty masy ciała; zaleca się stosowanie AAF u wszystkich niemowląt z ABMK, u których zaobserwowano zaburzenia wzrastania;
- 4. ciężka postać AZS^{32,33};
- 5. alergia wielopokarmowa^{16,25} – konieczność eliminacji wielu pokarmów może powodować trudności w zaspokojeniu potrzeb żywieniowych pacjenta, ponadto istnieje zwiększone ryzyko reakcji alergicznej na preparaty typu eHF;
- 6. objawy występujące w trakcie wyłącznego karmienia piersią z zastosowaniem diety eliminacyjnej u matki^{16,25,30};
- 7. reakcja wstrząsowa (anafilaksja)^{10,16} – zastosowanie AAF eliminuje możliwość wystąpienia ww. reakcji.

Inne mieszanki mlekozastępcze w leczeniu ABMK

Wśród mieszanek, które mogą znaleźć zastosowanie w dietetycznym leczeniu ABMK, są preparaty wykorzystujące jako substytut białek mleka krowiego białka roślinne (Tabela 3)¹⁶. Mieszanki sojowe (SF) są lepiej akceptowane niż eHF czy AAF, ale istnieje duże ryzyko rozwoju alergii na soję, szczególnie u niemowląt < 6. m.ż. (10-15% dzieci z ABMK jest uczulonych na soję). Ponadto możliwe są objawy niepożądane związane z dużym stężeniem fitynianu, aluminium, fitoestrogenów (izoflawonów). SF są lepiej tolerowane przez niemowlęta z IgE-zależną niż z IgE-niezależną ABMK. Jednocześnie należy stanowczo podkreślić, że w leczeniu ABMK nie należy stosować hydrolizatów



DO ZAPAMIĘTANIA

- U 10% pacjentów z łagodną/umiarkowaną ABMK oraz u 40% pacjentów z ciężką ABMK można nie uzyskać poprawy po zastosowaniu eHF.
- Dietę eliminacyjną w celu diagnostycznym należy stosować w przypadku alergii IgE-zależnej przez 2 tyg., a IgE-niezależnej przez 4 tyg., w szczególnych przypadkach (ciężkie AZS, AEG, AEE) maksymalnie do 6 tyg.
- Minimalny czas leczenia dietetycznego powinien trwać do ukończenia przez pacjenta 1. r.ż. i/lub minimum 6-12 miesięcy do przeprowadzenia pierwszej próby prowokacji.
- W leczeniu łagodnej lub umiarkowanej ABMK stosuje się eHF, chyba że dziecko nie toleruje eHF, a w ciężkiej postaci ABMK – AAF.
- Wskazaniemi do stosowania AAF są: brak poprawy po zastosowaniu mieszanek eHF (2-4 tyg. od włączenia terapii), ciężkie, przedłużające się objawy ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia wzrastania, ciężka postać AZS, alergia wielopokarmowa, objawy występujące w trakcie wyłącznego karmienia piersią mimo zastosowania przez matkę diety eliminacyjnej, reakcja anafilaktyczna.
- Wprowadzając dietę eliminacyjną, należy pamiętać o korzyściach wynikających z jej stosowania, jak również o potencjalnych negatywnych skutkach, gdy nie jest prowadzona pod kontrolą specjalisty, w sposób gwarantujący jej zbilansowanie.

o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (pHF), mleka zwierząt innych gatunków (np. koziego lub owczego), napojów mlecznych (mleka migdałowego, kokosowego, ryżowego). Preparaty te mogą powodować powstawanie reakcji krzyżowych, jak również, ze względu na niską kaloryczność i małą zawartość białka, w niedostatecznym stopniu zabezpieczają pacjenta pod kątem białkowo-kalorycznym.

Podsumowanie

Podstawą procesu diagnostycznego w ABMK nadal pozostają wywiad lekarski oraz próba eliminacji i doustnej prowokacji pokarmem. Eliminacja pokarmów u osób, które je dobrze tolerują, wyłącznie na podstawie dodatknych testów skórnych może indukować

ciężkie reakcje alergiczne po ich przypadkowym spożyciu. Odpowiedni dobór mieszanki mlekozastępczej powinien mieć charakter indywidualny, dostosowany do stanu klinicznego (rodzaju prezentowanych objawów, stopnia ich nasilenia), z uwzględnieniem wieku pacjenta (odpowiedni do wieku skład preparatu). W celu zapewnienia prawidłowego wzrastania pacjenci pozostający na eliminacyjnej diecie bezmlecznej powinni podlegać ocenie (najlepiej we współpracy z dietetykiem) pod kątem przyjmowania adekwatnych ilości wapnia. Mimo ciągle udoskonalanych i rozszerzanych metod leczenia ABMK dieta eliminacyjna pozostaje podstawowym postępowaniem. Prawidłowo stosowana może przynieść wiele korzyści: poprawę stanu klinicznego, możliwość uniknięcia potencjalnych reakcji anafilaktycznych oraz umożliwienie prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka. Natomiast gdy prowadzona jest w sposób niekontrolowany, może powodować wiele negatywnych skutków, m.in. zaburzenia wzrastania, stany niedoborowe w zakresie makro- i mikrośladników oraz niedożywienie.

dr hab. n. med. Aneta Krogulska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza
85-094 Bydgoszcz, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9

aneta.krogulska@cm.umk.pl

PIŚMIENNICTWO

- 1 Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
- 2 Branum A, Lukacs S. Food Allergy Among Children in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1549-1555.
- 3 Rudders SA. Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis Annual rates of ED visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis US (2001-2006). *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:385-388.
- 4 Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.
- 5 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;126:1-58.
- 6 Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-646.
- 7 Kaczmarek M. Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie północno-wschodniej Polski. *Nowa Pediatr* 1999;4:26-28.
- 8 Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyryta E i wsp. Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Post Dermatol Alergol* 2011;28:331-367.
- 9 Kaczmarek M, Bartuzi Z. Wybrane aspekty epidemiologiczne alergii pokarmowej wieku dziecięco-młodzieżowego i dorosłego. *Alergologia Polska* 2016;46:55.
- 10 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E i wsp. Guidelines for diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-908.
- 11 Sampson HA. Food allergy: Past, present and future. *Allergy International* 2016;65: 363-369.
- 12 Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N i wsp. Anaphylaxis in Israel: Experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:172-177.
- 13 Kjaer HF, Eller E, Andersen KE i wsp. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:726-734.
- 14 Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Association between peanut allergy and asthma morbidity. *J Pediatr* 2010;156:777-781.
- 15 Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-819.
- 16 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;126:1119-1128.
- 17 Luyt D, Ball H, Makwana N i wsp. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-672.
- 18 Niggemann B, Heine RG. Who should manage infants and young children with food induced symptoms? *Arch Dis Child* 2006;9:379-382.
- 19 Burks AW, Tang M, Sicherer S i wsp. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-920.
- 20 Vaughn WT. *Strangest of All Maladies: The Story of Allergy*. W: Smith M (red.). *Another Person's Poison: A History of Food Allergy*. New York, Columbia University Press 2015;67-97.
- 21 Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of school-children diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167-172.
- 22 Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:3-25.
- 23 Venter C, Pereira B, Grundy J. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-1124.
- 24 Małaczewska T. Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego. *Alergia Astma Immunologia* 2015;20:24-34.
- 25 De Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr* 2002;141:271-273.
- 26 Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS i wsp. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741-744.
- 27 Hill DJ, Murch SH, Rafferty K i wsp. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808-822.
- 28 Koletzko S, Niggemann B, Arato A i wsp. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-229.
- 29 Kurek M, Gliński W, Zalewski T i wsp. Testy prowokacyjne w nadwrażliwości i alergii pokarmowej. *Standardy w alergologii* 2003;43-51.
- 30 Jarocka-Cyryta E, Nowak-Węgrzyn A, Ruszczyński M i wsp. Doustne próby prowokacji w diagnostyce alergii na białka mleka krowiego. Stanowisko Grupy Roboczej Sekcji Alergii Pokarmowej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywności Dzieci (PTGHiZDz). *Stand Med Pediatr* 2015;12:501-516.
- 31 Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Br J Nutr* 2012;107:325-338.
- 32 Isolauri E, Sütas Y, Makinen-Kiljunen S i wsp. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127: 550-557.
- 33 Niggemann B, Binder C, Dupont C i wsp. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78-82.

RED FLAGS



7 objawów alarmowych kiedy stosować mieszankę elementarną Neocate jako preparat 1.wyboru w leczeniu ABMK*

1

**OBJAWY NIE
USTĄPIŁY PO WYSOKICH
HYDROLIZATACH
BIAŁKA (EHF)**

2

**CIĘŻKIE OBJAWY
ZE STRONY UKŁADU
POKARMOWEGO**

3

**SPOWOLNIENIE
WZROSTU**

4

**CIĘŻKA POSTAĆ
AZS**

5

**ALERGIA
WIELOPOKARMOWA**

6

**OBJAWY PRZY
WYŁĄCZNYM
KARMIENIU PIERSIĄ
I DIECIE ELIMINACYJNEJ
U MATKI**

7

ANAFILAKSJA



* ABMK – alergia na białka mleka krowiego

Neocate LCP, Neocate Advance - to dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania pod nadzorem lekarza. **Neocate LCP** do postępowania dietetycznego u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. **Neocate Advance** do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje z zakresu medycyny, farmacji i żywienia. Nr materiału: NEO/05.05/2017

Nutrícia Polska Sp. z o.o.; ul. Bobrowiecka 6; 00-728 Warszawa

NUTRICIA
neocate