



STANDARDY MEDYCZNE

pediatria

pod patronatem



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Reprint

**Alergia na białka mleka krowiego
– teoria i praktyka.**

**Część I.
Obraz kliniczny i zasady rozpoznawania**

**Część II.
Zasady leczenia dietetycznego
– znaczenie mieszanek aminokwasowych**

Łukasz Błażowski, Ryszard Kurzawa

KOLEJNY KROK W TERAPII ABMK*

Bo alergia na białka mleka krowiego nie zawsze ustępuje po 1. roku życia^{4,5,6}

Najsmaczniejsza mieszanka elementarna dla dzieci powyżej 1. r.ż.¹

Skład udoskonalony pod względem zawartości makro- i mikrośladników odżywczych

Elastyczny dobór gęstości kalorycznej do spełnienia potrzeb różnych pacjentów

Dobrze tolerowany²

Neocate Junior jest kompletny pod względem odżywczym.³



Skład Neocate Junior jest dostosowany do potrzeb rozwijającego się dziecka.³

Neocate Junior - to dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania pod nadzorem lekarza.

Neocate Junior do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych oraz innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna.

Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje z zakresu medycyny, farmacji i żywienia.

*ABMK - alergia na białka mleka krowiego

NEO/21.10/2017

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

1. Badanie sensoryczne grudzień 2016 r. Neocate Junior, smak preferowany przez pracowników ochrony zdrowia i rodziców*** - Przedstawiciele służby zdrowia: 93% pracowników ochrony zdrowia uznało smak Neocate Junior za lepszy od smaku dwóch innych mieszanek aminokwasowych (AA)**** - Rodzice: 94% rodziców** niemowląt i dzieci, u których rozpoznano alergię na białka mleka krowiego, uznało smak Neocate Junior za lepszy od smaku dwóch innych mieszanek aminokwasowych (AA)**** - Dane pochodzące z badania sensorycznego (Sensory Claim Study) przeprowadzonego w grudniu 2016 r. przez Healthcare Research Worldwide (HRW); HRW jest niezależną instytucją badającą rynek opieki zdrowotnej. * W badaniu, w którym wykorzystano produkt bez podania nazwy, wzięło udział 55 pracowników ochrony zdrowia z Wielkiej Brytanii, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy przepisywali lub polecali mieszanki aminokwasowe do stosowania u niemowląt z alergią

na białko mleka krowiego (pediatrów, dietetyków i gastroenterologów dziecięcych). ** W badaniu, w którym wykorzystano produkt bez podania nazwy, wzięło udział 36 osób - rodziców niemowląt i dzieci z Wielkiej Brytanii, u których stwierdzono alergię na białko mleka krowiego i którym w okresie ostatnich 12 miesięcy podawano mieszanki aminokwasowe lub wysoce hydrolizowane. *** Mieszankę Neocate Junior (o smaku neutralnym) uznano za produkt preferowany na podstawie oceny smaku 3 produktów. **** Produkty przygotowywano zgodnie ze wskazówkami producenta zamieszczonymi na etykiecie. Produkty testowane: Neocate Junior (o smaku neutralnym) wskazany do stosowania u dzieci powyżej 1. roku życia oraz dwie inne mieszanki aminokwasowe (AA) wskazane do stosowania u niemowląt i dzieci \geq 1 roku życia.

2. Sorensen K., Fry C., Allford A., Beyers J., Hill H., Collins L., Ball H., Wood R., Hallows S., De Boer R., Frost W., Mchardy A., Evans D., Grimshaw K., Hubbard G., Stratton R. Longitudinal study shows improved nutrient intakes and growth with an amino acid formula for children \geq 1y with cow's milk allergy and related conditions; Poster presentation EAACI 2017

3. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3408

4. Santos A et al. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1127-34

5. Flocchi A et al. WAO Journal 2010:57-161

6. Wood et al. Allergy Clin Immunol 2012;131(3):805-812.e.4

Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka. Część I. Obraz kliniczny i zasady rozpoznawania

Cow's milk protein allergy – theory and practice. Part I. Clinical picture and diagnostic rules

Łukasz Błazowski^{1,3}, Ryszard Kurzawa¹

¹ Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

² Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Zakład Patofizjologii

³ Oddział Pediatrii i Alergologii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle

STRESZCZENIE

Białka mleka krowiego (BMK) są najczęstszą przyczyną alergii na pokarm u dzieci. Alergia na BMK rozpoczyna się zwykle w 1. roku życia i trwa kilka lat. Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny. Alergia na BMK może prowadzić do upośledzenia rozwoju dziecka, a nawet stanowić bezpośrednią przyczynę zagrożenia życia. Wczesne i poprawne rozpoznanie jest niezwykle ważne dla wprowadzenia właściwej diety leczniczej będącej warunkiem prawidłowego wzrostu i rozwoju dziecka. W artykule przedstawiono historię naturalną alergii na BMK, objawy kliniczne, zasady rozpoznawania, przydatność i bezpieczeństwo próby prowokacji BMK oraz zasady interpretacji badań diagnostycznych.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2017 ■ T. 14 ■ 695-703

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ALERGIA NA BIAŁKA MLEKA KROWIEGO ■ DZIECI ■ OBJAWY ■ ROZPOZNIANIE ■ DIETA ELIMINACYJNA

ABSTRACT

Cow's milk proteins are the most common cause of food allergy in children. Cow's milk allergy (CMA) starts usually in the first year of life and last several years. The clinical manifestations of CMA are very variable. CMA may lead to failure to thrive and may be life-threatening. Early and proper diagnosis is extremely important to initiate the appropriate diet that allows normal growth and development. The natural history of CMA, symptoms and diagnostic rules including value and safety of oral food challenge and interpretation of diagnostic tests are described.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2017 ■ T. 14 ■ 695-703

KEY WORDS: ■ COW'S MILK ALLERGY ■ CHILDREN ■ SYMPTOMS ■ DIAGNOSIS ■ ELIMINATION DIET

Wprowadzenie

Reakcje nadwrażliwości na pokarm w ostatnim dziesięcioleciu są coraz częstsze i uważa się je za główną przyczynę tzw. drugiej fali epidemii chorób alergicznych¹. Równolegle wzrasta także liczba hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznych na pokarmy, które do 30. roku życia są najczęstszą przyczyną zgonu z powodu anafilaksji².

Alergia na białka mleka krowiego (BMK) jest najpowszechniej stwierdzaną postacią alergii na pokarm i dotyczy od 2 do 5% dzieci do 3. r.ż.³⁻⁷. Większość autorów podaje, iż mechanizm alergii na BMK, zwłaszcza u dzieci z manifestacją ze strony przewodu pokarmowego, jest przeważnie IgE-niezależny. Opublikowano również prace, które podają duży odsetek reakcji IgE-zależnych (50-73%)^{8,9}.



GŁÓWNE TEZY

- Wczesne rozpoznanie alergii na BMK i prawidłowo dobrana dieta eliminacyjna zmniejszają ryzyko wystąpienia zagrażających życiu objawów klinicznych oraz warunkują prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny dziecka.
- Podstawą potwierdzenia alergii na BMK są 2 zasadnicze kryteria: całkowite lub znaczne ustąpienie objawów klinicznych w trakcie eliminacji BMK z diety oraz zaostrzenie objawów klinicznych po doustnej próbie prowokacji BMK.
- Diagnostyczna dieta eliminacyjna w większości przypadków powinna się opierać na mieszance o wysokim stopniu hydrolizy, jednak w przypadku przebytej reakcji anafilaktycznej po podaniu BMK oraz w przypadku ciężkiej manifestacji klinicznej dieta w okresie eliminacji diagnostycznej *a priori* powinna bazować na mieszance aminokwasowej.

Wczesne rozpoznanie alergii na BMK pozwala na ustalenie prawidłowego leczenia, właściwie dobranej i zbilansowanej diety eliminacyjnej zmniejszającej ryzyko wywołania ciężkich, zagrażających życiu objawów klinicznych, a jednocześnie warunkującej **prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny dziecka**. Rozpoznanie to musi być trafne i oparte na dowodach naukowych, gdyż niepotrzebna, restrykcyjna dieta może prowadzić do niedoborów żywieniowych oraz obniżenia jakości życia dzieci i ich rodzin^{6,7,10}.

Fundamentalne dla rozpoznania alergii na BMK jest potwierdzenie związku pomiędzy eliminacją BMK z diety a ustąpieniem objawów klinicznych oraz stwierdzenie zaostrzenia objawów po powtórny wprowadzeniu BMK do diety. Dlatego kluczowa jest zarówno umiejętność rozpoznania zróżnicowanych objawów klinicznych alergii na BMK, jak i znajomość zasad wprowadzania diagnostycznej diety eliminacyjnej oraz bezpiecznego wykonania próby prowokacji BMK.

Historia naturalna alergii na BMK

Według wyników aktualnych badań kohortowych, alergia na BMK u większości dzieci pojawia się w 1. półroczu życia, zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy po wprowadzeniu do diety BMK⁴. Rzadko rozpoczyna się po 1. r.ż., chociaż jest to możliwe. Objawy alergii zazwyczaj ustępują wraz z wiekiem, jednak okazuje się, że **czas nabywania tolerancji immunologicznej** na alergeny BMK jest **dłuższy, niż pierwotnie przypuszczano**. W badaniu Wood i wsp. prawie połowa (47,4%) dzieci z objawami alergii na BKM miała objawy kliniczne związane z podażą BMK jeszcze w 6. r.ż.¹¹. W badaniu Skripak i wsp. 36% dzieci w wieku 12 lat oraz 21% dzieci w wieku 16 lat nadal nie uzyskało tolerancji immunologicznej na BMK¹². Późniejszy rozwój tolerancji jest charakterystyczny dla dzieci z IgE-zależną alergią na BMK, zwłaszcza z wysokim poziomem alergenowo-swoistych IgE (asIgE) w surowicy, w przypadku alergii na wiele pokarmów i/lub współwystępowania innych chorób atopowych, takich jak astma czy alergiczny nieżyt nosa^{7,13,14}. Natomiast w przypadku IgE-niezależnej alergii na BMK niektóre dane z piśmiennictwa wskazują na nabywanie tolerancji na ten alergen w zdecydowanej większości przypadków do końca 5. r.ż.⁹.

Należy wyraźnie podkreślić, że IgE-zależna alergia na BMK stwarza **zagrożenie anafilaksją u każdego chorego dziecka, bez względu na poziom swoistych dla BMK IgE** w surowicy. Wykazano, że alergia na BMK była najczęstszą (42,5%) przyczyną reakcji anafilaktycznych na pokarm w badaniu populacji dzieci izraelskich, głównie do 4. r.ż., natomiast w populacji brytyjskiej zgony z powodu anafilaksji indukowanej BMK odnotowano nawet u dzieci w wieku

15 lat, a BMK były najczęstszą (21%) przyczyną zgonu będącego wynikiem reakcji na alergen pokarmowy^{2,15}. Jest oczywiste, że szybkie rozpoznanie alergii na BMK nie tylko umożliwi wdrożenie prawidłowego leczenia, lecz także chroni dziecko przed rozwojem reakcji zagrażających jego życiu.

Obraz kliniczny alergii na BMK

Wachlarz objawów alergii na BMK jest niezwykle szeroki. Z praktycznego punktu widzenia ważne jest określenie, czy są to **objawy natychmiastowe**, pojawiające się najczęściej kilka minut po spożyciu BMK, związane (choć nie zawsze) z reakcjami IgE-zależnymi, czy też są to **objawy opóźnione**, występujące w pierwszych 48-72 godz. po spożyciu BMK. Te ostatnie są w większości związane z mechanizmem IgE-niezależnym, mimo to niektóre z nich mogą mieć bardzo gwałtowny przebieg wymagający hospitalizacji z powodu zaburzeń homeostazy ustrojowej. Należy pamiętać, że u tego samego pacjenta mogą występować zarówno reakcje wczesne, jak i opóźnione, reakcje IgE-zależne oraz IgE-niezależne. Ponadto te same objawy mogą być związane z reakcją IgE-zależną lub IgE-niezależną, zwłaszcza przy manifestacji z układu pokarmowego⁶.

Współczesne spojrzenie na alergię na BMK przez pryzmat medycyny spersonalizowanej pozwala na wyodrębnienie **fenotypów i endotypów** alergii na pokarm, które – tak jak w przypadku fenotypów astmy – często nie są odrębne, mogą u danego dziecka współwystępować ze sobą lub występować zamiennie. Jednak z powodu dużej różnorodności obrazu klinicznego alergii na pokarm nawet najnowsze publikacje poruszające ten temat nie są ze sobą spójne^{7,14,16,17}.

Najprostszy podział wyróżnia kilka postaci klinicznych alergii na pokarm (w tym alergii na BMK):

- **Postać kliniczna z dominującymi objawami natychmiastowymi**, dla której charakterystyczne są reakcje systemowe (ang. *systemic allergic reactions*, SARs) oraz zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne występujące w ciągu kilku do kilkadziesiąt minut od spożycia BMK. W 2017 r. Cox przedstawiła **nową klasyfikację stopni ciężkości systemowych reakcji alergicznych**, która udoskonala poprzednie opracowania, a zwłaszcza stosowaną do tej pory klasyfikację Muellera z 1990 r.^{18,19} (**Tabela 1**).

Objawy natychmiastowe w znakomitej większości są mediowane przez alergenowo-swoiste IgE, mogą wystąpić po raz pierwszy w każdym wieku dziecka, nie tylko w okresie niemowlęcym, i oczywiście także u dzieci, które do tej pory tolerowały dany pokarm. Należy pamiętać, że spektrum objawów natychmiastowych może być bardzo szerokie. W przypadku niemowląt zagrażająca życiu anafi-

Tabela 1. Systemowe reakcje alergiczne (SARs) i anafilaksja*

Kryteria kwalifikacji do stopnia ciężkości w modyfikacji autorów wg Cox L. 2017¹⁸

| STOPIEŃ CIĘŻKOŚCI | OBJAWY KLINICZNE |
|--|---|
| I STOPIEŃ SAR zajęty jest tylko jeden z wymienionych układów/organów | A. OBJAWY SKÓRNE: |
| | • uogólniona pokrzywka, świąd, rumień i/lub |
| | • mrowienie, świąd warg i/lub |
| | • obrzęk naczynioruchowy (poza obrzękiem krtani) |
| | lub |
| | B. OBJAWY Z GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH: |
| | • kichanie, świąd nosa, wyciek z nosa, blokada nosa i/lub |
| | • świąd gardła i/lub |
| | • kaszel bez związku z obturacją oskrzeli |
| | lub |
| | C. OBJAWY ZE STRONY SPOJÓWEK: |
| | • zaczerwienienie, świąd, łzawienie |
| | lub |
| D. INNE SPECYFICZNE OBJAWY SYSTEMOWE: | |
| • nudności i/lub | |
| • metaliczny smak w ustach | |
| • inne (np. niepokój, osłabienie) | |
| II STOPIEŃ SAR | Wymienione w I stopniu SAR objawy z co najmniej 2 układów/organów |
| III STOPIEŃ SAR | A. OBJAWY Z DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH: |
| | • łagodna obturacja oskrzeli: kaszel, świszczący wydech, „krótki” oddech (objawy odpowiadające na leczenie) |
| | i/lub |
| | B. OBJAWY Z PRZEWODU POKARMOWEGO: |
| | • kurczowe bóle brzucha, wymioty i/lub biegunka |
| IV STOPIEŃ SAR ANAFILAKSJA | A. OBJAWY Z DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH: |
| | • ciężka obturacja oskrzeli z brakiem poprawy lub pogorszeniem pomimo leczenia |
| | i/lub |
| | B. OBJAWY Z GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH: |
| | • obrzęk krtani ze stridorem |
| V STOPIEŃ SAR ANAFILAKSJA | A. OBJAWY Z GÓRNYCH i/lub DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH: |
| | • niewydolność oddechowa |
| | i/lub |
| | B. OBJAWY Z UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO: |
| | • omdlenie/istotny spadek ciśnienia tętniczego** |
| | i/lub |
| | • utrata przytomności (z wykluczeniem reakcji wazowagalnej) |

* Kwalifikację przeprowadza się już po przebytej reakcji systemowej/anafilaksji rozpoznanej zgodnie z kryteriami *National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN)*³³

** Spadek ciśnienia tętniczego wg kryteriów NIAID/FAAN:

- do 12. m.ż.: < 70 mm Hg;
- 1.-10. r.ż.: < 70 mm Hg + (2 x wiek w latach);
- 11.-17. r.ż.: < 90 mm Hg

laksja w niektórych przypadkach manifestuje się wyłącznie nagłym zblednięciem i utratą napięcia mięśniowego (dziecko „lezące przez ręce”).

Podkreśla się, że **reakcje systemowe na BMK u dzieci starszych mogą przebiegać bardziej burzliwie i mieć cięższy przebieg niż u dzieci młodszych**²⁰.

- **Postać kliniczna z dominującymi objawami atopowego zapalenia skóry (AZS)**, niekiedy o ciężkim przebiegu klinicznym z hipoproteinemią wynikającą z utraty białka przez sączące nadżerki i zmiany zapalne skóry^{5,14,16}. Jest to **najczęstsza postać alergii na BMK charakteryzująca się zarówno szybko pojawiającymi się zaostrzeniami IgE-zależnymi, jak i niezależnymi od asIgE objawami opóźnionymi** występującymi do 48-72 godz. od spożycia BMK. Najczęściej (u 40% pacjentów) za objawy AZS odpowiadają oba mechanizmy równocześnie⁷. W tym przypadku rozpoznanie jest znacznie trudniejsze, gdyż dane z wywiadu często nie korelują z nasileniem objawów klinicznych.
- **Postać kliniczna z dominującymi objawami ze strony układu pokarmowego** charakteryzuje się m.in. zaburzeniem motoryki jelit (napadowy niepokój, rozdrażnienie, płacz), niechęcią do jedzenia, nawracającymi ulewaniem i/lub wymiotami, biegunką lub zaparciem stolca, objawami niedożywienia, obecnością krwi w stolcu^{7,16}. Często występuje tylko jedna z wymienionych dolegliwości. **U małych dzieci objawy mogą być niespecyficzne** i często na podstawie wywiadu i badania fizykalnego nie można ich odróżnić od objawów typowych dla choroby refluksowej przełyku (GERD), czynnościowych bólów brzucha lub nietolerancji laktozy⁶. Jest to druga pod względem częstości postać alergii na BMK, powstająca głównie w patomechanizmie IgE-niezależnym. Przykładem jest zapalenie prostnicy i odbytnicy wywołane przez pokarm (ang. *food protein-induced allergic proctocolitis*, FPIAP), schorzenie częste i zarazem łagodne, którego jedynym objawem jest obecność niewielkiej ilości świeżej krwi w stolcu u prawidłowo rozwijających się niemowląt^{5,21}. Zdecydowanie rzadziej obserwuje się ciężkie objawy kliniczne związane z przewlekłym zapaleniem jelit indukowanym pokarmem z wtórną enteropatią i jej powikłaniami pod postacią niedożywienia, upośledzenia wzrostania i/lub ciężkiej niedokrwistości (ang. *food protein-induced enteropathy*, FPIE)^{5,21}.

W ślad za określeniem znaczenia poszczególnych komórek zapalnych, cytokin i przeciwciał w patomechanizmie alergii na pokarmy oraz wraz z możliwością zastosowania leczenia zgodnie z charakterystyką choroby na poziomie molekularnym, w stanowisku EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) i AAAAI (American Academy of Al-

lergy Asthma and Immunology) wyróżnia się endotypy alergii na pokarmy¹⁷. Można sądzić, że dwa z nich występują częściej, niż są rozpoznawane. Są to zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (ang. *food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES) oraz eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. *eosinophilic esophagitis*, EoE).

- **FPIES jest IgE-niezależnym endotypem alergii na pokarm**, którego początek przypada na okres niemowlęcy, jednak może wystąpić w każdym wieku. Przebieg kliniczny postaci ostrej jest bardzo burzliwy (uporczywe wymioty, senność, bladeść, zaburzenia homeostazy wodno-elektrolitowej, niestabilność hemodynamiczna, która u 15% dzieci prowadzi do wstrząsu hipowolemicznego), przy czym **pierwsze objawy występują z opóźnieniem 1 do 4 godz. od spożycia pokarmu, najczęściej BMK lub soi**. W postaci przewlekłej nawracające wymioty i okresowa wodnista biegunka stają się przyczyną zaburzeń przyrostu masy ciała dziecka²²⁻²⁴.
- **Eozynofilowe zapalenie przełyku** może występować w każdym wieku, zarówno u niemowląt, jak i u dorosłych. U niemowląt dominuje niechęć do jedzenia oraz nawracające wymioty, u starszych dzieci występują przewlekłe objawy refluksu żółdkowo-przełykowego, dysfagia oraz bóle nadbrzusza bez poprawy po leczeniu inhibitorami pompy protonowej^{5,25-27}. Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie nacieku eozynofilowego w badaniu histopatologicznym wycinka błony śluzowej przełyku pobranego w trakcie endoskopii. U większości chorych (80%) występują różne choroby atopowe, u 68% można potwierdzić obecność asIgE w stosunku do różnych alergenów pokarmowych, wśród których dominują BMK. Uważa się, że **objawy kliniczne EoE mogą powstawać zarówno w mechanizmie IgE-zależnym, jak i IgE-niezależnym**, chociaż patomechanizm EoE nie jest jeszcze wyjaśniony^{26,28}.

Dzieci karmione pokarmem naturalnym – chociaż wyjątkowo – także mogą mieć objawy alergii na BMK w związku z przechodzeniem alergenów BMK do pokarmu kobiecego. Wówczas najczęstszą manifestacją alergii jest AZS, rzadziej zapalenie prostnicy i odbytnicy wywołane przez pokarm (FPIAP) z obecnością śladowej ilości krwi w stolcu.

Dla szybszego i trafnego rozpoznania alergii na BMK w gabinecie lekarskim opracowano dla pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu praktyczny **wykaz objawów alarmowych** wskazujących na możliwość ciężkiej alergii na BMK. Autorzy pochodzący ze specjalistycznych ośrodków pediatrycznych kilku krajów europejskich podkreślają, że przedstawiona klasyfikacja oparta jest na ich doświadczeniu klinicznym²⁹ (**Tabela 2**).

Tabela 2. Objawy alarmowe wskazujące na możliwość ciężkiej alergii na BMK wg Vandenplasa²⁹ (w modyfikacji autorów)

| | |
|--|--|
| Systemowe objawy natychmiastowe po podaniu BMK | <ul style="list-style-type: none"> Anafilaksja/reakcje systemowe ze strony skóry i/lub układów: oddechowego/pokarmowego/krążenia |
| Objawy ze strony układu pokarmowego | <ul style="list-style-type: none"> Upośledzenie wzrastania w wyniku przewlekłej biegunki i/lub wymiotów i/lub dużego stopnia niechęci do jedzenia Ciężka niedokrwistość niedoborowa z powodu przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego Hipoalbuminemia Potwierdzona w badaniu endoskopowym enteropatia lub ciężkie zapalenie jelita grubego |
| Objawy ze strony skóry | <ul style="list-style-type: none"> Ciężka lub wysiękowa postać atopowego zapalenia skóry z hipoalbuminemią, upośledzeniem wzrastania lub niedokrwistością niedoborową |

Zasady rozpoznawania alergii na BMK

Podstawą rozpoznania alergii na BMK są 2 zasadnicze kryteria:

- całkowite lub znaczne ustąpienie objawów klinicznych w trakcie eliminacji BMK z diety;
- zaostrenie objawów klinicznych po doustnej próbie prowokacji BMK (ang. *oral food challenge*, OFC)³⁰.

W okresie stosowania diety eliminacyjnej, a przed OFC należy dążyć do wykonania badań diagnostycznych określających możliwy patomechanizm powstawania objawów klinicznych (IgE-zależny lub IgE-niezależny).

Diagnostyczna dieta eliminacyjna

- Czas trwania diagnostycznej eliminacji mleka z pożywienia dziecka powinien być krótki, ale wystarczający dla oceny poprawy klinicznej i zwykle wynosi 2 tygodnie. W przypadku objawów z przewodu pokarmowego i/lub ciężkiej postaci AZS czas eliminacji diagnostycznej przedłuża się do 4–6 tygodni⁵. Należy pamiętać, że ustąpienie lub zmniejszenie intensywności objawów AZS w trakcie diety eliminacyjnej może być również przypadkowe i niekoniecznie musi być dowodem na rozpoznanie alergii na BMK⁷.
- Diagnostyczna dieta eliminacyjna w większości przypadków powinna być oparta na mieszance o wysokim stopniu hydrolizy** (ang. *extensively hydrolysed formula*, eHF), jednak w przypadku

braku poprawy stanu klinicznego po 2-tygodniowym okresie stosowania eHF **przed wykluczeniem alergii na BMK należy przeprowadzić próbę eliminacji z zastosowaniem mieszanki aminokwasowej** (ang. *amino-acid formula*, AAF).

- Jeżeli w wywiadzie osobniczym uzyskano informację o reakcji anafilaktycznej po podaniu BMK, a także w przypadku ciężkiej manifestacji klinicznej** (ciężka postać AZS, ciężka postać zapalenia jelit, zwłaszcza z enteropatią, zaburzeniem wzrastania, hipoproteinemią lub ciężką niedokrwistością), **należy w okresie eliminacji diagnostycznej a priori wprowadzić dietę bazującą na mieszance aminokwasowej (Tabela 3)**⁶. Jeżeli w trakcie stosowania diety opartej na mieszance aminokwasowej nie uzyska się poprawy klinicznej, można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że objawy nie są związane z alergią na BMK.
- W przypadku karmienia naturalnego oraz objawów sugerujących alergię na BMK pierwszym krokiem jest wprowadzenie na okres 1-2 tygodni ścisłej diety bezmlecznej u matki. Jeżeli nie uzyska się poprawy klinicznej u dziecka, rozpoznanie alergii na BMK jest mało prawdopodobne. W przypadku poprawy klinicznej należy powoli wprowadzać produkty mleczne do diety matki. Jeżeli u dziecka ponownie wystąpi zaostrenie objawów, to konieczne jest przedłużenie diety bezmlecznej u matki z jednoczesną suplementacją wapniem (1000 mg/dzień) oraz zaleceniem konsultacji profesjonalnej

Tabela 3. Wskazania do zastosowania diety diagnostycznej opartej na mieszance aminokwasowej (AAF) w rozpoznawaniu alergii na BMK⁶

| |
|---|
| Dziecko karmione mieszanką mleczną: |
| brak poprawy po 2-tygodniowym stosowaniu mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy (eHF) |
| reakcja anafilaktyczna po podaniu BMK w wywiadzie |
| Dziecko karmione pokarmem naturalnym i/lub mieszanką mleczną: |
| ciężka postać atopowego zapalenia skóry |
| ciężka postać zapalenia jelit, zwłaszcza z enteropatią, zaburzeniem wzrastania, hipoproteinemią lub ciężką niedokrwistością |

go dietyka w celu ustalenia diety niepowodującej niedoborów pokarmowych u matki.

- Jeżeli dziecko karmione pokarmem naturalnym ma ciężkie objawy kliniczne (ciężka postać AZS, ciężka postać zapalenia jelit, zwłaszcza z enteropatią, zaburzeniem wzrastania, hipoproteinemią lub ciężką niedokrwistością), to wówczas u dziecka należy *a priori* zastosować mieszankę aminokwasową w celu stabilizacji objawów klinicznych. Równocześnie ścisłą dietę bezmleczną wprowadza się u matki. Po poprawie klinicznej należy powrócić do karmienia naturalnego, oczywiście przy zachowaniu diety bezmlecznej u matki. Jeżeli objawy kliniczne u dziecka powrócą, trzeba rozważyć przerwanie karmienia naturalnego i wprowadzenie mieszanki aminokwasowej⁶.

Badania diagnostyczne

- W procesie diagnostycznym alergii na BMK wykonuje się rutynowo punktowe testy skórne z komercyjnym ekstraktem mleka krowiego i/lub oznaczenie w surowicy stężenia swoistych dla białek mleka IgE, jednak **wynik musi być zawsze interpretowany w połączeniu z danymi uzyskanymi z wywiadu, objawami klinicznymi oraz wynikiem eliminacji BMK z diety**.
 - Niektóre z objawów klinicznych alergii na BMK są bardziej prawdopodobne dla reakcji IgE-zależnych, inne dla reakcji IgE-niezależnych, jeszcze inne są objawami wspólnymi dla obu typów reakcji. Często rozstrzygającym kryterium jest czas, jaki upłynął od podania BMK do wystąpienia objawów. Dla wstępnego rozpoznania mechanizmów leżących u podłoża alergii na BMK można się posługiwać pewnymi prostymi algorytmami (**Tabela 4**).
 - U dzieci z dominującymi objawami ze strony przewodu pokarmowego częściej nie stwierdza się w surowicy obecności swoistych dla BMK IgE. Odwrotnie jest w przypadku manifestacji skórnej, w której zazwyczaj asIgE są obecne, często osiągając bardzo wysokie stężenia.
 - Należy podkreślić, że brak swoistych IgE nie wyklucza rozpoznania alergii na BMK, natomiast wykrycie asIgE w surowicy potwierdza jedynie uczulenie na BMK, nie jest jednak dowodem na ich kliniczne znaczenie, czyli alergię na BMK. Z drugiej strony obecność asIgE w surowicy, zwłaszcza w przypadku ich wysokiego miana, może w różnie odległym czasie generować nieoczekiwane objawy alergii z możliwością wystąpienia reakcji anafilaktycznej włącznie.
- nia rozpoznania⁷. Konieczność, czas i miejsce przeprowadzenia doustnej próby prowokacji ze względów bezpieczeństwa jej wykonania powinien bezwzględnie ustalić specjalista gastroenterolog i/lub alergolog^{20,31}.
- Istnieją dwie sytuacje, w których po okresie eliminacji BMK i uzyskaniu szybkiej poprawy klinicznej doustna próba prowokacji nie jest konieczna. W pierwszym przypadku, jeżeli po spektakularnej poprawie rozpoznanie alergii na BMK (zarówno IgE-zależnej, jak i IgE-niezależnej) jest wysoce prawdopodobne⁷. W drugim przypadku, jeżeli wykonanie OFC wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej⁶.
 - Należy mocno podkreślić, że **w razie wystąpienia objawów systemowych lub anafilaksji po spożyciu BMK podawanie pokarmów mlecznych jest bezwzględnie zabronione** do czasu zakończenia specjalistycznej diagnostyki alergologicznej i podjęcia dalszych decyzji przez specjalistę alergologa i/lub gastroenterologa. W tym przypadku dziecko powinno pozostawać **na ścisłej diecie bezmlecznej przez co najmniej 12 miesięcy**, zanim po ponownej diagnostyce laboratoryjnej podjęta zostanie decyzja o ewentualnym przystąpieniu do próby prowokacji BMK⁶.
 - Warto pamiętać, że poziom asIgE oraz wielkość średnicy bąbla w testach skórnych może nie korelować z objawami klinicznymi alergii na BMK⁷. Reakcja anafilaktyczna zagrażająca życiu może wystąpić u pacjenta z niskim stężeniem asIgE dla BMK lub niewielką średnicą bąbla w punktowym teście skórnym. Stąd **wykonywanie próby prowokacji w przypadku IgE-zależnej alergii na BMK obarczone jest zawsze ryzykiem rozwoju reakcji anafilaktycznej zagrażającej życiu**. W sierpniu 2017 r. w USA odnotowano po raz pierwszy w historii alergologii zgon 3-letniego chłopca w trakcie wykonywanej w warunkach szpitalnych próby prowokacji mlekiem po długotrwałej obróbce termicznej (mleko „pieczone”)³¹. Na rzeczywiste ryzyko wywołania zagrażających życiu objawów niepożądanych, wymagających wielokrotnego podania adrenaliny oraz leczenia na oddziale intensywnej terapii, zwracają też uwagę najnowsze raporty dotyczące wykonywania OFC zarówno mieszanką mleczną, jak i mlekiem „pieczonym”^{20,32}.

Stanowisko ekspertów jest jednoznaczne: OFC jest nadal złotym standardem w diagnostyce alergii na BMK, jednak **próba prowokacji musi być wykonywana przez wykwalifikowany personel w warunkach zabezpieczenia w leki i sprzęt do prowadzenia akcji reanimacyjnej z możliwością szybkiego transportu na oddział intensywnej opieki medycznej, a jej przeprowadzenie powinno być uzależnione od:**

Próba prowokacji pokarmem

- **Próba prowokacji pozostaje nadal złotym standardem w diagnostyce alergii na BMK**, jednak w praktyce OFC jest rzadko wymagana do ustale-

Tabela 4. Najczęstsze objawy kliniczne występujące w alergii na BMK

Decydujący dla prawidłowej kwalifikacji jest czas, jaki upłynął od podania BMK do wystąpienia objawu (objawy natychmiastowe – od kilku do kilkudziesięciu minut od podania BMK lub objawy opóźnione)

| MOŻLIWOŚĆ REAKCJI IGE-ZALEŻNEJ | | Możliwość reakcji IgE-niezależnej |
|--------------------------------|--|-----------------------------------|
| | SKÓRA I ŚLUZÓWKI | |
| <input type="checkbox"/> | Ostra pokrzywka (miejscowa lub uogólniona) | |
| <input type="checkbox"/> | Rumień | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Świąd | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Ostry obrzęk naczynioruchowy | |
| <input type="checkbox"/> | Wyprysk atopowy | <input type="checkbox"/> |
| | UKŁAD POKARMOWY | |
| <input type="checkbox"/> | Świąd/pieczenie/uczucie obrzęku w jamie ustnej | |
| <input type="checkbox"/> | Nudności | |
| <input type="checkbox"/> | Wymioty | <input type="checkbox"/> |
| | Regurgitacje | <input type="checkbox"/> |
| | Objawy refluksu żołądkowo-przełykowego | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Kurczowe bóle brzucha | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Biegunka | <input type="checkbox"/> |
| | Obecność krwi w stolcu | <input type="checkbox"/> |
| | Zaparcie stolca | <input type="checkbox"/> |
| | Zmiany rumieniowe wokół odbytu | <input type="checkbox"/> |
| | Kolka brzuszna | <input type="checkbox"/> |
| | Niechęć do jedzenia | <input type="checkbox"/> |
| | Zaburzenia odżywienia/wzrastania | <input type="checkbox"/> |
| | UKŁAD ODDECHOWY | |
| <input type="checkbox"/> | Napady kichania, świąd i/lub wyciek z nosa | |
| <input type="checkbox"/> | Blokada nosa | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Stridor | |
| <input type="checkbox"/> | Kaszel | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Świszczący wydech | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | „Krótki” oddech | |
| <input type="checkbox"/> | Duszność | |
| | INNE OBJAWY | |
| | Niedokrwistość z niedoboru żelaza | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Niepokój | <input type="checkbox"/> |
| | Migrenowe bóle głowy | <input type="checkbox"/> |

- wieku dziecka (większe ryzyko ciężkich reakcji systemowych u dzieci starszych);
- danych z wywiadu, zwłaszcza dotyczących wcześniejszych reakcji na BMK z próbą oceny możliwego patomechanizmu tych reakcji (IgE-zależnego lub IgE-niezależnego);
- współwystępowania alergii na inne pokarmy (większe ryzyko reakcji systemowych);
- stopnia ciężkości objawów klinicznych alergii na BMK;
- współwystępowania innych chorób atopowych (zwłaszcza astmy) zwiększających ryzyko reakcji systemowych²⁰;
- wyników punktowych testów skórnych z komercyjnym ekstraktem mleka;
- oceny obecności swoistych dla BMK IgE w surowicy, a zwłaszcza IgE w stosunku do anafilaktogennych

białek mleka krowiego: kazeiny (Bos d 8), alfa-laktoalbuminy (Bos d 4) oraz beta-laktoglobuliny (Bos d 5). Uważa się, że monitorowanie stężenia IgE przeciwko kazeinie (Bos d 8) za pomocą diagnostyki monokomponentowej (panele alergenowe mają zdecydowanie mniejszą czułość) pozwala na określenie bezpiecznego stopnia tolerancji BMK, jednak należy pamiętać, że **reakcje anafilaktyczne w wielu przypadkach występują nawet przy niewielkim stężeniu asIgE w stosunku do alergenów pokarmowych**. Wydaje się, że – pomimo wielu badań i opublikowania propozycji wskazania punktów odcięcia w zakresie stężenia asIgE lub średnicy bąbla w punktowych testach skórnych – nie jest możliwe określenie bezwzględnie bezpiecznego próby prowokacyjnej w stosunku do możliwości wystąpienia anafilaksji. **Podstawą podjęcia decyzji o prowokacji BMK powinna być zawsze rzetelna ocena ryzyka, bezpieczeństwa i korzyści tej procedury**, która nadal jest i pozostanie złotym standardem rozpoznania części przypadków alergii na BMK, zwłaszcza postaci IgE-niezależnej.

Inne badania diagnostyczne

- W diagnostyce alergii na BMK nie wykonuje się rutynowo badania endoskopowego przewodu pokarmowego. Badanie histopatologiczne wycinka błony śluzowej nie jest ani czułe, ani swoiste dla potwierdzenia alergii na BMK⁶. Jedynie w przypadku eozynofilowego zapalenia przełyku weryfikacja histopatologiczna jest podstawą rozpoznania tej jednostki chorobowej, natomiast nie weryfikuje ona alergenu wywołującego chorobę.
- Naskórkowe testy płatkowe wykorzystuje się w diagnostyce reakcji nadwrażliwości przebiegającej w patomechanizmie komórkowym. Z powodu braku standaryzacji tej metody w alergii na pokarm jej wartość zależy od doświadczenia ośrodka wykonującego badanie. Wyniki naskórkowych testów płatkowych muszą być skorelowane z obrazem klinicznym oraz wynikami innych badań diagnostycznych⁵.
- Inne badania diagnostyczne (ocena stężenia swoistych dla BMK IgG oraz IgG4 w surowicy, testy stymulacji limfocytów, analiza składu włosów, irydologia, biorezonans) nie są rekomendowane z powodu braku powtarzalności wyników lub braku standardów opracowanych w sposób naukowy⁷.

Podsumowanie

Alergia na BMK rozpoczyna się z reguły w okresie niemowlęcym i towarzyszy dziecku w czasie jego najintensywniejszego rozwoju, zazwyczaj przez pierwsze kilka lat życia. Bogata symptomatologia alergii na BMK utrudnia szybkie rozpoznanie. Nierozpoznana alergia może prowadzić do ciężkich za-



DO ZAPAMIĘTANIA

- Czas nabywania tolerancji immunologicznej na alergeny BMK jest dłuższy, niż pierwotnie przypuszczano.
- Późniejszy rozwój tolerancji jest charakterystyczny dla dzieci z IgE-zależną alergią na BMK, w przypadku alergii na wiele pokarmów i/lub współwystępowania innych chorób atopowych.
- IgE-zależna alergia na BMK stwarza zagrożenie anafilaksją u każdego chorego dziecka, bez względu na poziom swoistych dla BMK IgE.
- Reakcje systemowe na BMK u dzieci starszych mogą przebiegać bardziej burzliwie i mieć cięższy przebieg niż u dzieci młodszych.
- Wczesne rozpoznanie alergii na BMK pozwala na ustalenie prawidłowego leczenia, właściwie dobranej i zbilansowanej diety eliminacyjnej zmniejszającej ryzyko wywołania ciężkich, zagrażających życiu objawów klinicznych, a jednocześnie warunkującej prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny dziecka.
- Dla szybszego i trafnego rozpoznania objawów alergii na BMK można się posługiwać praktycznym zestawieniem objawów alarmowych.
- Fundamentalne dla rozpoznania alergii na BMK jest potwierdzenie związku pomiędzy eliminacją BMK z diety a ustąpieniem objawów klinicznych oraz stwierdzenie zaostrzenia objawów po powtórny wprowadzeniu BMK do diety.
- Próba prowokacji pozostaje nadal złotym standardem w diagnostyce alergii na BMK, a podstawą podjęcia decyzji o OFC powinna być zawsze rzetelna ocena ryzyka, bezpieczeństwa i korzyści tej procedury.
- Diagnostyczna dieta eliminacyjna w większości przypadków powinna być oparta na mieszance o wysokim stopniu hydrolizy.
- Jeżeli w wywiadzie osobniczym uzyskano informację o reakcji anafilaktycznej po podaniu BMK, a także w przypadku ciężkiej manifestacji klinicznej (ciężka postać atopowego zapalenia skóry, ciężka postać zapalenia jelit, zwłaszcza z enteropatią, zaburzeniem wzrastania, hipoproteinemią lub ciężką niedokrwistością), należy w okresie eliminacji diagnostycznej *a priori* zastosować dietę opartą na mieszance aminokwasowej.

burzeń odżywienia lub zagrażającej życiu anafilaksji. Podstawą jej stwierdzenia jest wprowadzenie diety eliminacyjnej, poprawa lub ustąpienie objawów po jej zastosowaniu i nawrót objawów po próbie prowokacji BMK. Należy bezwzględnie przestrzegać zasad wykonywania OFC, która jest obarczona ryzykiem wystąpienia reakcji systemowych. Dieta eliminacyjna jest również podstawą leczenia i opiera się najczęściej na mieszance o wysokim stopniu hydrolizy, chociaż w uzasadnionych przypadkach pierwszą mieszanką zarówno diagnostyczną, jak i leczniczą jest mieszanka aminokwasowa.

dr n. med. Łukasz Błazowski

✉ Klinika Alergologii i Pneumonologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Oddział Terenowy
34-700 Rabka-Zdrój, ul. Prof. J. Rudnika 3B

l.blazowski@gmail.com

Autorstwo manuskryptu:

Łukasz Błazowski – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Ryszard Kurzawa – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Prescott S, Allen K. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
- 2 Turner PJ, Gowland MH, Sharma V. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956-963.
- 3 Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015;174:141-150.
- 4 Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients* 2017;9:731.
- 5 Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko. *Stand Med Pediatr* 2012;9:100-144.
- 6 Koletzko S, Niggemann B, Arato A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *JPGN* 2012;55:221-229.
- 7 Luyt D, Ball H, Makwana N. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-672.
- 8 Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-596.
- 9 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-875.
- 10 Krogulska A. Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego. *Stand Med Pediatr* 2016;13:957-965.
- 11 Wood R, Sicherer S, Vickery B. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-812.
- 12 Skirpak J, Matsui E, Mudd K. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-1177.
- 13 Dupont C, Chouraqui J, de Boissieu D. Dietary treatment of cow's milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Brit J Nutr* 2012;107:325-338.
- 14 Deschildre A, Lejeune S, Cap M. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1125-1137.
- 15 Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N. Anaphylaxis in Israel: Experience with 92 hospitalized children. *Ped Allergy Immunol* 2011;22:172-177.
- 16 Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-264.
- 17 Muraro A, Lemanske RF, Castells M. Precision medicine in allergic disease- food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72:1006-1021.
- 18 Cox L, Sanchez-Borges M, Lockey R. World Allergy Organization systemic allergic grading system: is modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:58-62.
- 19 Mueller UR. Insect sting allergy, clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart-New York, Gustav Fisher Verlag 1990.
- 20 Niggemann B, Yurek S, Beyer K. Severe anaphylaxis requiring intensive care during oral food challenge – It is not always peanuts. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;28:201-203.
- 21 Caubet JC, Szajewska H, Shamir R. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:6-17.
- 22 Nowak-Węgrzyn A, Spergel A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: not so rare after all! *J Allergy Clin Immunol* 2017 (ahead of print).
- 23 Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Castro M. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2017;27:1-18.
- 24 Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-1126.
- 25 Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:159-174.
- 26 Hill D, Dudley J, Spergel J. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:369-375.
- 27 Groetch M, Venter C, Skypala I. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:312-324.
- 28 Abonia P, Spergel J, Cianferoni A. Eosinophilic esophagitis: A primary disease of the esophageal mucosa. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:951-955.
- 29 Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-908.
- 30 Fiocchi A, Brożek J, Schunemann H. 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.
- 31 Roberts G. Food challenges, the risk and benefits. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1106-1107.
- 32 Amat F, Kouche C, Gaspard W. Is a slow-progression baked-milk protocol of oral immunotherapy always a safe option for children with cow's milk allergy? A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2017; "ahead of print".
- 33 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-397.

Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka. Część II. Zasady leczenia dietetycznego – znaczenie mieszanek aminokwasowych

Cow's milk protein allergy – theory and practice. Part II. The principles of elimination diet treatment – value of amino-acid based formula

Łukasz Błażowski¹⁻³, Ryszard Kurzawa¹

¹ Klinika Alergologii i Pneumologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

² Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Zakład Patofizjologii

³ Oddział Pediatrii i Alergologii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle

STRESZCZENIE

Leczenie alergii na białka mleka krowiego polega na stosowaniu diety bez mleka i jego produktów z równoczesną substytucją mleka mieszaną o wysokim stopniu hydrolizy lub mieszaną aminokwasową. Wybór mieszanki podyktowany jest wiekiem dziecka, ciężkością objawów klinicznych oraz odpowiednim składem produktu dostarczającym energii, białka, wapnia, żelaza oraz witamin. Zastosowanie mieszanki o mniejszej wartości żywieniowej może prowadzić do zaburzenia rozwoju dziecka i niedoborów żywieniowych. Mieszanki aminokwasowe są preparatami pierwszego wyboru w przypadku ciężkich postaci alergii na białka mleka krowiego, jako że gwarantują właściwą wartość energetyczną, podaż wapnia i żelaza także dla dzieci powyżej 1. roku życia.

Standardy Medyczne/Pediatrya ■ 2017 ■ T. 14 ■ 704-712

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ALERGIA NA BIAŁKA MLEKA ■ DZIECI ■ LECZENIE ■ DIETA ELIMINACYJNA ■ MIESZANKI AMINOKWASOWE

ABSTRACT

The management of cow's milk allergy comprises the avoidance of cow's milk and cow's milk products and dietary substitution with extensively hydrolysed formula or amino-acid formula. The choice of the formula should take into account the age of the child, the severity of clinical symptoms and appropriate nutritional composition of the formula providing energy, protein, calcium, iron and vitamins. Nutritionally incomplete formulas can lead to faltering growth and nutritional deficiencies. Amino-acid formulas are suitable first line formulas for severe cow's milk allergy and are available for use in children over 1 year old when allergic child require additional energy, calcium and iron.

Standardy Medyczne/Pediatrya ■ 2017 ■ T. 14 ■ 704-712

KEY WORDS: ■ COW'S MILK ALLERGY ■ CHILDREN ■ TREATMENT ■ ELIMINATION DIET ■ AMINO-ACID FORMULA

Wprowadzenie

Alergia na białka mleka krowiego (BMK) występuje głównie u niemowląt i dzieci w okresie przedszkolnym będących w fazie intensywnego wzrostu fizycznego oraz rozwoju intelektualnego. Rozpoznanie ustalane jest zazwyczaj już w 1. roku życia, jednak **stosowanie diety bezmlecznej, będącej podstawą leczenia, w zdecydowanej większości przypadków dotyczy dzieci powyżej 1. r.ż.**

Decyzje o wprowadzeniu i zakończeniu diety leczniczej powinny być podejmowane zgodnie z opartymi na dowodach naukowych rekomendacjami towarzystw naukowych. Wybór mieszanki leczniczej, okres leczenia oraz czas i miejsce wykonania próby prowadzącej do BMK zależą od wielu czynników, które muszą zostać uwzględnione przed podjęciem tych decyzji.

Mleko jest podstawą odżywiania niemowląt i dzieci do ukończenia 2. r.ż. W przypadku alergii na BMK konieczne jest stosowanie takich leczniczych mieszanek mlekozastępczych, które zapewniają **pokrycie zwiększającego się wraz z wiekiem dziecka zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na witaminy, makro- i mikroelementy.**

Niedobory energetyczne, białkowe, witaminowe oraz niewystarczająca podaż makro- i mikroelementów mogą być przyczyną odległych zaburzeń wzrastania i dojrzewania oraz nieprawidłowego rozwoju intelektualnego dziecka¹⁻⁵. Dziecko z alergią na BMK musi mieć zapewnioną odpowiednio zaplanowaną i prowadzoną interwencję żywieniową, która utrzyma prawidłowy tor jego rozwoju w ujęciu holistycznym⁶⁻⁸.

Zasady leczenia dietetycznego alergii na BMK

Wybór mieszanki leczniczej dla dziecka z rozpoznaną alergią na BMK zależy przede wszystkim **od wieku dziecka, typu reakcji alergicznej i stopnia ciężkości objawów klinicznych**. Inną decyzję należy podjąć w przypadku IgE-zależnej reakcji anafilaktycznej lub ciężkiego przebiegu alergii na BMK niezależnie od udziału alergenowo-swoistych IgE, inną przy występowaniu objawów łagodnych/umiarkowanych.

W przypadku alergii na BMK dziecko reaguje na obecność fragmentów białka złożonych zaledwie z kilkunastu lub kilkudziesięciu aminokwasów, które są ułożone przestrzennie (tzw. epitopy konformacyjne) lub liniowo (epitopy sekwencyjne). Epitopy mają zdolność do wiązania się z przeciwciałem IgE, łączenia się z receptorem limfocytu T lub receptorem limfocytu B. Te połączenia determinują rodzaj reakcji alergicznej. Epitopy wchodzi w skład komponenty alergenowej. W przypadku białka mleka istnieje możliwość oznaczenia w surowicy stężenia przeciwciał w stosunku do kilku komponent alergenowych. Najważniejsze z nich to: kazeina (Bos d 8), białka serwatkowe – alfa-laktoalbumina (Bos d 4) i beta-laktoglobulina (Bos d 5) oraz albumina surowicza (ang. *bovine serum albumin*, BSA – Bos d 6). Epitopy sekwencyjne są odporne na temperaturę i trawienie, podczas gdy epitopy konformacyjne są bardziej wrażliwe. Kazeina zawiera głównie epitopy sekwencyjne, stąd jej znaczenie kliniczne wydaje się większe, gdyż teoretycznie powinna częściej wywoływać reakcje anafilaktyczne. Białka serwatkowe w przeważającej mierze zawierają epitopy konformacyjne, jednak nie oznacza to, że nie mogą wywołać reakcji natychmiastowych.

Jak wynika z opublikowanego piśmiennictwa, systematyczny spadek w surowicy stężenia asIgE przeciwko kazeinie, jak również wzrost stężenia przeciwciał IgG4 przeciwko kazeinie mogą być wskaźnikami nabywania tolerancji immunologicznej na BMK i są kluczowe dla oceny bezpieczeństwa wykonania próby prowokacji BMK po dłuższym okresie stosowania diety eliminacyjnej. Większe stężenie IgE dla Bos d 8 wydłuża okres leczenia dietą eliminacyjną⁹⁻¹¹.

Podjmując decyzję o leczeniu dietetycznym alergii na BMK, lekarz ma do dyspozycji 2 rodzaje mieszank: **mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy** (ang. *extensively hydrolysed formula*, eHF) oraz **mieszanki aminokwasowe** (ang. *amino-acid formula*, AAF). Preparaty oparte na białku sojowym nie powinny być stosowane u dzieci poniżej 6. miesiąca życia z powodu zawartości fitoestrogenów, ryzyka wystąpienia reakcji natychmiastowych na soję oraz możliwości rozwoju alergii na orzechy arachidowe ze względu na podobieństwo komponent aler-



GŁÓWNE TEZY

- Decyzje o wprowadzeniu i zakończeniu diety leczniczej u dzieci leczonych z powodu alergii na białka mleka krowiego (BMK) powinny być podejmowane zgodnie z rekomendacjami towarzystw naukowych.
- W większości fenotypów klinicznych alergii na BMK jako pierwszą zaleca się mieszankę o wysokim stopniu hydrolizy, jednak u 10% ogólnej populacji dzieci z alergią na BMK objawy alergiczne mogą wystąpić również po spożyciu eHF, a odsetek ten jest nawet 4-krotnie większy w przypadku dzieci z ciężkimi postaciami alergii.
- Mieszanki aminokwasowe pozbawione są właściwości alergogennych oraz zmniejszają intensywność procesu zapalnego w alergii na BMK, dlatego są rekomendowane w przypadku leczenia dzieci z ciężkimi objawami klinicznymi choroby.
- Alergia na BMK zazwyczaj rozpoczyna się w 1. roku życia, jednak nie kończy się w okresie niemowlęcym, w związku z tym leczenie dietetyczne dotyczy w większości dzieci, które ukończyły 1. r.ż. Konieczne jest zatem stosowanie mieszank zapewniających pokrycie zwiększającego się wraz z rozwojem dziecka zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na witaminy, makro- i mikroelementy.

genowych¹². Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy z białek ryżu nie są w Polsce dostępne.

W **mieszankach o wysokim stopniu hydrolizy** większość frakcji białkowej to pozbawione alergogenności peptydy o masie cząsteczkowej poniżej 1500 Da. W zależności od preparatu od 0,3% do 5% frakcji białkowej stanowią peptydy o masie cząsteczkowej powyżej 3500 Da zawierające ponad 20 aminokwasów w cząsteczce. Takie peptydy mogą już tworzyć 2 epitopy o strukturze liniowej, zdolne do mostkowania swoistych IgE i wywołania natychmiastowej reakcji alergicznej u dzieci z alergią na BMK. **Nie ma zatem całkowicie bezpiecznych mieszank o wysokim stopniu hydrolizy**¹³⁻¹⁶. Ocenia się, że u 10% ogólnej populacji dzieci z alergią na BMK objawy alergiczne mogą wystąpić również po spożyciu eHF, a odsetek ten jest nawet **4-krotnie większy w przypadku dzieci z ciężkimi postaciami alergii, np. alergią wielopokarmową i/lub enteropatią**¹⁵. Z drugiej strony ekspozycja na nieanafylakto-genne drobinę peptydów BMK zawarte w eHF może spełniać indukcyjną rolę w nabywaniu tolerancji immunologicznej na BMK¹⁷.

Mieszanki aminokwasowe (AAF) stanowią połączenie wolnych, syntetycznych aminokwasów, co sprawia, że teoretycznie nie powinny mieć właściwości alergogennych. Biorąc pod uwagę tylko ten argument, mieszanki aminokwasowe powinny być pierwszym wyborem w leczeniu alergii na BMK niezależnie od wieku dziecka, tym bardziej że są preparaty

Tabela 1. Rekomendacje diety leczniczej opartej na mieszance aminokwasowej (AAF) w leczeniu alergii na BMK
WAO (World Allergy Organization)¹⁴
ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)¹⁵
BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology)¹²

| | WAO 2010 | ESPGHAN 2012 | BSACI 2014 |
|--|-------------|-----------------|---------------|
| Reakcja systemowa/anafilaktyczna po podaniu BMK w wywiadzie | TAK | TAK | TAK |
| Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) | TAK | TAK | TAK |
| Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (FPIES) | TAK | TAK | TAK |
| Zaburzenia wzrastania (zwłaszcza w przypadku zapalenia jelita cienkiego i/lub okrężnicy powikłanego hipoproteinemią i niedokrwistością) | | TAK | TAK |
| Ciężkie atopowe zapalenie skóry (zwłaszcza z zaburzeniami wzrastania powikłanymi hipoproteinemią i niedokrwistością) | | TAK | TAK |
| Ciężka enteropatia z zaburzeniem wzrastania i hipoproteinemią | | TAK | TAK |
| Alergia wielopokarmowa | | TAK | TAK |
| Ciężkie objawy alergii na BMK u niemowląt karmionych piersią, które nie ustąpiły po diecie bezmlecznej zastosowanej u matki | | TAK | TAK |
| Brak poprawy po mieszance o wysokim stopniu hydrolizy lub odrzucenie eHF przez dziecko | TAK | TAK | TAK |

AAF dostosowane do leczenia dzieci powyżej 1. r.ż.¹⁸. Niggemann i wsp. wykazali, że masa i długość ciała dzieci z alergią na BMK karmionych AAF zwiększały się szybciej niż dzieci karmionych eHF przy takiej samej podaży energii. Świadczy to o większym wpływie mieszanek aminokwasowych na ograniczenie toczącego się zapalenia alergicznego w porównaniu z działaniem eHF¹⁹.

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat różne towarzystwa naukowe opublikowały **rekomendacje dotyczące wyboru mieszanki, od której należy rozpocząć leczenie** dzieci z objawami alergii na BMK^{14,15,20,21} (Tabela 1).

Zaprezentowane w 2010 r. wytyczne WAO (World Allergy Organization) **w większości stanów klinicznych jako pierwszą zalecają mieszankę o wysokim stopniu hydrolizy** i dopiero w przypadku braku poprawy po eHF sugeruje się przejście na AAF¹⁴.

Stosowanie mieszanek aminokwasowych

Eksperti WAO zalecają rozpoczynanie leczenia od **mieszanki aminokwasowej** w 3 sytuacjach klinicznych¹⁴. Są to:

- przeżyta reakcja systemowa/anafilaksja po spożyciu BMK,
- eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE),
- zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez pokarm (FPIES).

Wydane 2 lata później rekomendacje ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology He-

patology and Nutrition) oprócz wymienionych powyżej 3 wskazań zalecają rozpoczynanie leczenia dzieci z alergią na BMK od **mieszanki aminokwasowej** w przypadku^{15,22}:

- zaburzeń wzrastania (szczególnie w przypadku zapalenia jelita cienkiego i/lub okrężnicy powikłanego hipoproteinemią i niedokrwistością),
- ciężkiego atopowego zapalenia skóry (zwłaszcza z zaburzeniami wzrastania powikłanymi hipoproteinemią i niedokrwistością),
- ciężkiej enteropatii z zaburzeniem wzrastania i hipoproteinemią,
- alergii wielopokarmowej (większe ryzyko wystąpienia anafilaksji po podaniu eHF),
- niemowląt karmionych piersią, u których objawy alergii nie ustąpiły po diecie bezmlecznej zastosowanej u matki.

Najbardziej aktualne wytyczne opublikowano w 2014 r. Są to oparte na dowodach naukowych rekomendacje BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) zalecające **wy-bór mieszanki aminokwasowej jako pierwszej** w przypadku^{12,18}:

- anafilaksji po podaniu BMK,
- alergii wielopokarmowej,
- ciężkich postaci alergii na BMK (w tym AZS oraz zapalenia jelita cienkiego lub grubego),
- zaburzeń wzrastania z powodu alergii na BMK,
- ciężkich objawów alergii lub ciężkiej postaci AZS u niemowląt karmionych wyłącznie piersią,

- ciężkich postaci IgE-niezależnej alergii na BMK, do których zaliczono EoE, enteropatię oraz FPIES,
- braku poprawy po karmieniu mieszanką o wysokim stopniu hydrolizy lub w przypadku odrzucenia eHF przez dziecko.

Należy podkreślić, że **mieszanka aminokwasowa może zostać wprowadzona do diety także po raz pierwszy u dzieci, które ukończyły 1. r.ż.**, pomimo wcześniejszego karmienia inną mieszanką. **Jedynym kryterium włączenia AAF u każdego dziecka w każdym wieku są przedstawione powyżej kryteria kliniczne.** AAF minimalizuje w tych przypadkach ryzyko anafilaksji oraz dalszego upośledzenia wzrastania, które mogłoby być większe podczas stosowania eHF.

Powtórne wprowadzenie BMK do diety

Głównym kryterium długości leczenia jest możliwość klinicznie uzasadnionego i bezpiecznego wykonania próby prowokacji (ang. *oral food challenge*, OFC) BMK i uzyskania jej ujemnego wyniku potwierdzającego osiągnięcie tolerancji na BMK.

Czas stosowania leczniczej diety eliminacyjnej powinien być indywidualnie ustalany i uzależniony od:

- stopnia ciężkości objawów klinicznych alergii na BMK (im cięższy przebieg kliniczny, tym dłuższy czas leczenia dietą eliminacyjną i mniejsze bezpieczeństwo OFC)^{3,23,24},
- wieku dziecka (większe ryzyko anafilaksji w trakcie OFC u młodzieży)^{23,25},
- mechanizmu uczulenia na BMK (w przypadku alergii IgE-zależnej czas nabywania tolerancji jest dłuższy)²⁶,
- współistnienia astmy (większe ryzyko anafilaksji podczas OFC)²⁵,
- współistnienia alergii na inne pokarmy (cięższy i dłuższy przebieg kliniczny)²⁴,
- rozmiaru bąbla w punktowych testach skórnych z ekstraktem mleka oraz stężenia w surowicy asIgE dla ekstraktu mleka lub kazeiny (wysoki poziom asIgE przeciwko Bos d 8 wiąże się z dodatnią próbą prowokacji tzw. mlekiem pieczonym)^{11,27,28}.

Eksperti stoją na stanowisku, że od momentu rozpoznania alergii na BMK dieta bezmleczna powinna być utrzymywana co najmniej do 12. m.ż. dziecka i nie krócej niż przez 6-9 miesięcy, a w ciężkich przypadkach klinicznych przez co najmniej 12-24 miesiące od rozpoznania^{3,15}.

Po tym okresie – jeżeli stan kliniczny dziecka oraz badania diagnostyczne na to pozwalają – należy wykonać doustną próbę prowokacji.

W przypadku IgE-zależnej alergii na BMK zaleca się, aby **próbę prowokacji BMK rozpocząć od mleka poddanego obróbce termicznej** w temperaturze 180°C przez 30 min w produktach spożywczych, ja-

ko tzw. mleko pieczone^{12,29}. Taki produkt powinien mieć znacznie zmniejszoną alergogenność w związku z rozerwaniem łańcuchów peptydowych epitopów konformacyjnych beta-laktoglobuliny i alfa-laktoalbuminy, natomiast wpływ temperatury na epitopy liniowe zawarte w kazeinie jest ograniczony¹¹. Oznacza to konieczność nadzoru wykwalifikowanego personelu medycznego w czasie wykonywania OFC z mlekiem pieczonym w warunkach pozwalających na leczenie ewentualnej reakcji anafilaktycznej^{23,25}. Pomimo wcześniejszych propozycji wprowadzania mleka pieczonego w warunkach domowych¹² (wyłącznie w przypadku dzieci z łagodnymi objawami skórными po istotnym kontakcie śluzówek jamy ustnej z BMK, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bezobjawowym oraz po znamienym zmniejszeniu średnicy bąbla w kontrolnych punktowych testach skórnych z ekstraktem BMK) opisany w pierwszej części tej pracy zgon dziecka w trakcie OFC z mlekiem pieczonym oraz aktualne dane z piśmiennictwa wskazujące na realne ryzyko anafilaksji podczas OFC zapewne zmienią przyszłe wytyczne i rekomendacje ekspertów^{23,25,30}.

W przypadku osiągnięcia całkowitej tolerancji mleka pieczonego możliwe jest stopniowe wprowadzanie produktów zawierających coraz mniej przetworzone BMK wg zasad tzw. drabinki mlecznej, szczegółowo opisanej w wytycznych BSACI, z zastrzeżeniem indywidualizacji tej procedury dla każdego dziecka i każdego pokarmu zawierającego BMK¹².

Natomiast dodatni wynik OFC uzasadnia dalsze stosowanie mieszanki leczniczej aż do czasu uzyskania ujemnego wyniku kolejnej próby prowokacji. **Zaleca się wykonywanie kolejnych OFC nie częściej niż co 6 miesięcy u dzieci do 3. r.ż. z łagodnymi objawami klinicznymi i brakiem asIgE dla BMK oraz nie częściej niż co 12 miesięcy w przypadku anafilaksji indukowanej przez BMK i/lub po stwierdzeniu wysokiego poziomu asIgE dla BMK**¹⁵. W przypadku dzieci starszych, które przebyły reakcję anafilaktyczną na BMK, proponuje się wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi próbami prowokacji nawet do 5 lat z powodu wolniejszego tempa nabywania tolerancji w tej grupie wiekowej oraz większego ryzyka rozwoju reakcji systemowej w trakcie OFC²⁵.

Zagrożenia związane z przewlekłą dietą eliminacyjną

Dostarczanie w żywieniu odpowiednich składników pokarmowych warunkuje prawidłowy rozwój osobniczy dziecka oraz chroni je przed rozwojem chorób cywilizacyjnych. Jest to podstawowa zasada programowania żywieniowego⁴. **Niedożywie-**

Tabela 2. Wartość energetyczna i zawartość wybranych makro-, mikroelementów oraz witamin w mieszankach aminokwasowych (AAF) dostępnych w Polsce

(źródło: www.nutramigen.net, www.neocate.com.pl)

| PARAMETR (W PRZELICZENIU NA 100 ML GOTOWEJ MIESZANKI) | JEDNOSTKA MIARY | NEOCATE LCP® (DZIECI 0-12. M.Ż.) | NUTRAMIGEN PURAMINO® (NIEMOWLĘTA I DZIECI STARSZE) | NEOCATE JUNIOR® (DZIECI POWYŻEJ 1. R.Ż.) |
|---|--------------------|-------------------------------------|--|---|
| Wartość energetyczna | kcal | 67 | 68 | 100 |
| Równoważnik białka | g | 1,8 | 1,89 | 2,8 |
| Tłuszcze | g | 3,4 | 3,6 | 4,6 |
| Węglowodany | g | 7,2 | 7,0 | 11,8 |
| Witamina D | µg | 1,2 | 0,85 | 1,3 |
| Witamina B ₁ | mg | 0,07 | 0,054 | 0,10 |
| Witamina B ₂ | mg | 0,07 | 0,061 | 0,2 |
| Witamina B ₆ | mg | 0,07 | 0,041 | 0,10 |
| Witamina B ₁₂ | µg | 0,18 | 0,2 | 0,25 |
| Kwas foliowy | µg | 8,8 | 10,8 | 15 |
| Wapń | mg | 65,6 | 64 | 90,3 |
| Fosfor | mg | 47,1 | 35 | 65,2 |
| Żelazo | mg | 1,0 | 1,22 | 1,2 |
| Magnez | mg | 7,0 | 7,4 | 14 |
| Cynk | mg | 0,73 | 0,68 | 1,1 |
| Jod | µg | 13,8 | 10,1 | 15 |

nie we wczesnym okresie życia może powodować nie tylko gorszy rozwój fizyczny, lecz także późniejszy deficyt uwagi i zaburzenie rozwoju intelektualnego^{5,31}. Pierwsze 1000 dni życia dziecka to okres, w którym jest ono najbardziej podatne na działanie czynników środowiskowych kształtujących mechanizmy epigenetyczne zmieniające ekspresję genów, które są odpowiedzialne za prawidłowy rozwój poszczególnych układów człowieka. Udowodniono, że składniki odżywcze dostarczane z pokarmem są jednym z najsilniejszych czynników epigenetycznych, które poprzez kontrolowanie metylacji genów determinują rozwój postnatalny dziecka. Najważniejsze 5 składników odżywczych o udowodnionym korzystnym wpływie na zdrowie dziecka to kwas foliowy, wi-

tamina D, jod, żelazo i kwas dokozaheksaenowy (DHA)⁶.

W przypadku alergii na BMK zarówno choroba podstawowa, jak i dieta eliminacyjna, będąca jedyną skuteczną metodą leczenia, mogą prowadzić do zaburzeń stanu odżywienia dziecka⁴. **U większości dzieci zachodzi konieczność stosowania diety eliminacyjnej po ukończeniu 1. r.ż., a więc w okresie najbardziej intensywnego rozwoju dziecka.** Fakt ten zwiększa ryzyko przewlekłego niedoboru składników odżywczych. W porównaniu z okresem niemowlęcym wartość energetyczna pokarmu niezbędna do zabezpieczenia prawidłowego rozwoju dziecka w 2. r.ż. wzrasta o 30%, zapotrzebowanie na białko o 22%, a zapotrzebowanie na wapń aż o 50%³².

Tabela 3. Pożądane cechy mieszanki leczniczej stosowanej przewlekle w leczeniu alergii na BMK u dzieci > 1. r.ż.

| |
|---|
| Pełny profil bezpieczeństwa |
| Skład dostosowany do wieku i potrzeb rosnącego organizmu zabezpieczający dziecko przed niedoborami żywieniowymi i zapewniający prawidłowy rozwój intelektualny i fizyczny dziecka |
| Smak akceptowany przez dziecko |

Tabela 4. Podstawowe pytania w diagnostyce alergii na BMK

| HISTORIA KARMIENIA | |
|---|--|
| Czy dziecko jest karmione wyłącznie naturalnie? | |
| Czy matka stosuje dietę bez BMK? | |
| Czy dziecko jest dokarmiane mlekiem modyfikowanym? | |
| Czy dziecko jest karmione wyłącznie mlekiem modyfikowanym? | |
| Kiedy wprowadzono mleko modyfikowane? | |
| Czy stosowano mieszanki lecznicze? Jakie? | |
| OBJAWY KLINICZNE | |
| Jakie są główne objawy kliniczne? | |
| Jaki jest stopień ciężkości objawów w ocenie lekarza? | |
| Czy wystąpiły objawy natychmiastowe? Jakie? | |
| Czy zaburzony jest przyrost masy/długości ciała? | |
| Czy objawy zaostrzają się po ekspozycji na BMK? | |
| Jaki jest związek czasowy między podaniem BMK a wystąpieniem objawów? | |
| Czy objawy zmniejszają się po czasowej eliminacji BMK? | |
| Czy dziecko ma objawy alergii po innych pokarmach? | |
| Czy dziecko ma objawy astmy? | |
| Czy przeprowadzono diagnostykę w kierunku obecności aslgE (punktowe testy skórne, aslgE)? | |

Na podstawie badań populacyjnych wykazano, że **dzieci z alergią na pokarm, a zwłaszcza z alergią wielopokarmową, miały mniejszą masę ciała i niższy wzrost w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami**^{1,2,33}. Jako główne przyczyny tych zaburzeń autorzy publikacji podają:

- ograniczenie liczby dozwolonych pokarmów z powodu diety eliminacyjnej,
- złe zbilansowanie diety,
- brak konsultacji kwalifikowanego dietetyka,
- zaburzenia karmienia, których główną przyczyną jest toczący się proces zapalenia alergicznego związany z chorobą podstawową,
- oporność tkanek na działanie hormonu wzrostu w wyniku aktywności cytokin wyzwalanych w czasie alergicznego stanu zapalnego,
- zaburzenia karmienia z powodu złego smaku mieszanek mlekozastępczych.

Badania jednoznacznie wskazują, że częstość zaburzeń karmienia u dzieci z alergią na pokarm jest większa niż w zdrowej populacji i dotyczy nawet 50% chorych dzieci³⁴.

Badania Meyer i wsp. wykazały, że dzieci karmione mieszankami hipoaergicznymi znamien-

nie **rzadziej otrzymywały prawidłową suplementację witamin oraz mikro- i makroelementów** w porównaniu z dziećmi bez diety eliminacyjnej ($p = 0,007$). W badanej grupie dzieci z alergią na BMK stwierdzono niedobory witaminy D, wapnia, cynku, seleniu oraz żelaza³⁵. W badaniach Nachshon i wsp. oraz Kaczmarek i wsp. wykazano, że pacjenci z IgE-zależną alergią na BMK są obarczeni znamiennej większym ryzykiem wczesnej osteoporozy oraz złamań kości w porównaniu z grupą populacyjną^{36,37}.

Jak uchronić dziecko z alergią na BMK przed zaburzeniami odżywienia?

Dzieci z alergią na BMK, które ukończyły 1. r.ż., wymagają indywidualnego leczenia żywieniowego, którego celem jest dostarczenie krytycznych dla rozwoju dziecka składników pokarmowych, a zwłaszcza pokrycie rosnącego wraz z wiekiem zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na wapń, żelazo oraz witaminy³².

W przypadku wielu wymienionych wcześniej stanów klinicznych podstawą diety eliminacyjnej u dzieci po 1. r.ż. jest mieszanka aminokwasowa. Nie ma

mieszanki uniwersalnej, która byłaby odpowiednia dla dziecka w każdym wieku, zatem jest oczywiste, że nie wszystkie preparaty AAF są przystosowane do żywienia dzieci po okresie niemowlęcym. W **Tabeli 2** przedstawiono wartość energetyczną i zawartość wybranych makro-, mikroelementów oraz witamin w mieszankach aminokwasowych dostępnych w Polsce.

Dziecku, które ukończyło 1. r.ż., **należy podawać mieszankę o zwiększonej wartości energetycznej, większej ilości białka, wapnia, żelaza, cynku, jodu, witaminy D i innych witamin, zwłaszcza z grupy B**^{12,35,38}. Ogromne znaczenie dla dostarczenia odpowiedniej ilości pokarmu ma też dobry smak preparatu³⁹ (**Tabela 3**). Prawidłowo dobrana mieszanka dostosowana do stanu klinicznego i wieku dziecka sprawia, że leczenie jest bezpieczne i zapewnia właściwy rozwój dziecka, co zwiększa zaufanie rodziców do zaproponowanego leczenia dietetycznego i jest warunkiem ich aktywnego udziału w procesie terapeutycznym.

Podsumowanie

Leczenie dziecka z alergią na białka mleka krowiego, zwłaszcza powyżej 1. r.ż., często wymaga leczenia zespołowego przez pediatrę, gastroenterologa, alergologa i dietetyka. Pierwszym lekarzem, który zazwyczaj rozpoznaje alergię na BMK, jest pediatra lub lekarz pierwszego kontaktu. Postawienie diagnozy ułatwiają proste algorytmy i pytania mające praktyczne zastosowanie w gabinecie lekarskim (**cz. I Tabela 4, cz. II Tabela 4**). Dobór mieszanki eliminacyjnej, okres leczenia oraz stopniowe wprowadzanie BMK do diety powinny być zgodne z wytycznymi i rekomendacjami ekspertów. Naczelną zasadą jest zabezpieczenie żywieniowe dziecka oraz jego bezpieczeństwo. Mieszanki o wysokim stopniu hydrolizy są w większości przypadków pierwszymi, które powinny być podstawą leczniczej diety eliminacyjnej. W uzasadnionych stanach klinicznych, określonych w rekomendacjach towarzystw naukowych jako stany alarmowe, należy prowadzić leczenie dietetyczne przy użyciu mieszanek aminokwasowych dostosowanych do wieku dziecka, zwłaszcza w przypadku zaburzeń wzrastania oraz w ciężkich postaciach alergii na BMK.

dr n. med. Łukasz Błazowski

✉ Klinika Alergologii i Pneumonologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Oddział Terenowy
34-700 Rabka-Zdrój, ul. Prof. J. Rudnika 3B

l.blazowski@gmail.com



DO ZAPAMIĘTANIA

- Wybór mieszanki leczniczej dla dziecka z rozpoznaną alergią na BMK zależy przede wszystkim od wieku dziecka, typu reakcji alergicznej i stopnia ciężkości objawów klinicznych.
- Dieta bezmleczna powinna być utrzymywana co najmniej do 12. miesiąca życia dziecka, nie krócej niż przez 6-9 miesięcy, a w ciężkich przypadkach klinicznych przez co najmniej 12-24 miesiące od rozpoznania.
- Wytyczne WAO w większości stanów klinicznych jako pierwszą zalecają mieszankę o wysokim stopniu hydrolizy. Nie ma jednak mieszanek o wysokim stopniu hydrolizy całkowicie pozbawionych alergogenności.
- Wybór mieszanki aminokwasowej jako pierwszej zalecany jest w przypadku anafilaksji po spożyciu BMK, alergii wielopokarmowej, ciężkich postaci alergii na BMK, zaburzeń wzrastania z powodu alergii na BMK, braku poprawy po karmieniu mieszanką o wysokim stopniu hydrolizy lub w przypadku odrzucenia eHF przez dziecko.
- Podczas stosowania diety bezmlecznej konieczne jest podawanie mieszanek mlekozastępczych, które zapewniają pokrycie zwiększającego się wraz z procesem wzrastania dziecka zapotrzebowania energetycznego, białkowego oraz zapotrzebowania na witaminy, makro- i mikroelementy.
- Dziecku, które ukończyło 1. rok życia, należy podawać mieszankę o zwiększonej wartości energetycznej, większej ilości białka, wapnia, żelaza, cynku, jodu, witaminy D oraz witamin z grupy B.

Autorstwo manuskryptu:

Łukasz Błazowski – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Ryszard Kurzawa – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- Meyer R, De Koker C, Dziubak R. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2013;27:227-235.
- Sinai T, Amitzur-Levy R, Nachshon L. Individuals with cow's milk allergy are at risk for not reaching their growth potential. *Clin Nutr* 2015;34(Suppl. 1):15-16.
- Kaczmarek M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E i wsp. Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. Polskie stanowisko. *Stand Med Pediatr* 2012;9:100-144.
- Horvath A. Ryzyko niedoborów żywieniowych w alergii na pokarm. *Stand Med Pediatr* 2015;12:1047-1052.
- Emond AM, Blair PS, Emmett PM. Weight faltering in infancy and IQ levels at 8 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics* 2007;120:1051-1058.
- Lifschitz C. News on nutrients in pregnant woman and newborns that impact longterm health. *Stand Med Pediatr* 2013;10:507-519.
- Gruszfeld D, Socha P, Niemirska A. Programowanie żywieniowe. *Stand Med Pediatr* 2011;8:885-888.

- Lifschitz C. Wpływ diety eliminacyjnej na stan odżywienia oraz zaburzenia wzrastania u dzieci z alergią na pokarm. *Stand Med Pediatr* 2015;12:191-196.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-347.
- Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM. Cow's milk specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergic infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-870.
- Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-224.
- Luyt D, Ball H, Makwana N. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-672.
- Krogulska A. Diety eliminacyjne w diagnostyce i leczeniu alergii na białka mleka krowiego. *Stand Med Pediatr* 2016;13:957-965.
- Fiocci A, Brożek J, Schunemann H. 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.
- Koletzko S, Nigemann B, Arato A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *JPGN* 2012;55:221-229.
- Vandenplas Y. Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients* 2017;9:731.
- Fiocchi A, Dahda L, Dupont C. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *WAO J* 2016;9:35.
- Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015;174:141-150.
- Niggemann B, Binder C, Dupont C. 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.
- Groetch M, Venter C, Skypala I. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:312-324.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-1126.
- Venter C, Brown T, Shah N. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23.
- Amat F, Kouche C, Gaspard W. Is a slow-progression baked-milk protocol of oral immunotherapy always a safe option for children with cow's milk allergy? A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2017 (ahead of print).
- Skirpak J, Matsui E, Mudd K. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-1177.
- Niggemann B, Yurek S, Beyer K. Severe anaphylaxis requiring intensive care during oral food challenge – It is not always peanuts. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;28:201-203.
- Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:869-875.
- Vanto T, Helpilä S, Juntunen-Backman K. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:2018-2022.
- Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:234-237.
- Małaczyńska T. Leczenie dietetyczne dzieci z alergią na białka mleka krowiego. *Alergia Astma Immunologia* 2015;20:24-34.
- Roberts G. Food challenges, the risk and benefits. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1106-1107.
- Harding JE, Cormack BE, Alexander T. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet* 2017;389:1660-1668.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11:3408.
- Flammarion S, Santos C, Guimber D. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:161-165.
- Mayer R, Rommel N, Van Oudenhove L. Feeding difficulties in children with food protein-induced gastrointestinal allergies. *J Gastroenterology Hep* 2014;29:1764-1769.
- Meyer R, De Koker C, Dziubak R. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy* 2015;5:11.
- Nachshon L, Goldberg MR, Schwartz N. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1108-1113.
- Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarski M. Fractures during growth: potential role of a milk-free diet. *Osteoporosis Int* 2007;18:1601-1607.
- Meyer R, De Koker C, Dziubak R. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy – micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? *Clin Transl Allergy* 2014;4:31.
- Miraglia Del Giudice M, D'Auria E, Peroni D. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. *Italian J Ped* 2015;41:42.



OCZYWISTE OBJAWY, NIEOCZYWISTE PRZYCZYNY.

WSKAZANIA OBJĘTE REFUNDACJĄ:

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

Zapewnia **szybkie i skuteczne ustąpienie objawów** ciężkiej alergii na białka mleka krowiego^{1,2}

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

14 dni **Ustąpienie objawów żołądkowo - jelitowych**²



Neocate LCP, Neocate Junior - to dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania pod nadzorem lekarza. Neocate LCP do postępowania dietetycznego u niemowląt w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych oraz innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna. Neocate Junior do postępowania dietetycznego u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w alergii na białka mleka krowiego, złożonej nietolerancji białek pokarmowych oraz innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta elementarna. Materiał przeznaczony dla osób posiadających kwalifikacje z zakresu medycyny, farmacji i żywienia. NUTRICIA Polska Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6; 00-728 Warszawa. NEO/21.10/2017

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87)

Wskazania refundacyjne: Neocate LCP: Postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Neocate Junior: Postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

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

² Vanderhoof J.A., Murray N.D., Kaufmanns 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