

Alergie na bílkovinu kravského mléka

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je nejčastější potravinová alergie u dětí do 3 let.

⚠ Často se lze setkat s nepřesným termínem Alergie na mléko (viz článek), kterým laická veřejnost může označovat jak intoleranci laktózy, tak alergii na bílkovinu kravského mléka - **je důležité zjistit**, kterou z těchto poruch pacient trpí.

Nemoc postihuje asi **1-3 % kojenců**. V 90 % případů se projeví už **v prvních 3 měsících života**, jen vzácně vzniká po 1. roce života. Mezi klinické projevy patří především **krev a hlen ve stolici** (alergická proktokolitida), popř. mírné průjemové onemocnění bez alterace celkového stavu, a to dny až týdny po požití bílkoviny kravského mléka (BKM). Méně často se projevuje kopřivkou a ekzémem, vzácně respiračními potížemi (pískoty, kašel či dyspnoe hodiny po požití) a výjimečně anafylaxí (otok rtů, laryngospasmus, kopřivka, zvracení, průjem, dušnost minuty po požití BKM). K diagnostice se používá **eliminačně-expoziční test**, kdy se ze stravy na 2-4 týdny vyloučí bílkovina kravského mléka a po vymizení příznaků se postupně opět podává. Léčba prokázané ABKM je eliminací alergenů, tzn. u plně kojených dětí se doporučuje, aby matka vyloučila ze stravy mléčné výrobky (nutná suplementace vápníkem 1 g denně) a děti na umělé výživě se převádí na formule s vysoce hydrolyzovanou bílkovinou, popř. na aminokyselinové formule. ABKM má **dobrou prognózu** – v 1. roce vymizí u 50 % dětí a v 6 letech u 90 %.^[1]

Pojem ABKM je chápán jako **imunologicky podmíněná reakce** na některou z bílkovin kravského mléka. Vzhledem k tomu, že užíjí pojetí alergie je chápáno ve smyslu reakce mediované pouze IgE, je někdy místo ABKM používán pojem **hypersenzitivita na bílkovinu kravského mléka** k vyjádření všech možných typů alergických reakcí na bílkovinu kravského mléka, zvláště tehdy, když chybí laboratorní průkaz alergie. Jsou doporučeny zvláštní algoritmy pro kojené a uměle živěné kojence. Doporučení zdůrazňují důležitost podrobné anamnézy a pečlivého fyzikálního vyšetření. Pacienti s těžkými symptomy by měli být odesláni ke specialistovi. Eliminace bílkovin kravského mléka z diety dítěte nebo matky a expozice jsou zlatým standardem pro diagnózu.^[2]

Pozn.: Vzhledem k tomu, že se v oblasti diagnostiky, terapie a prevence alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) objevily nové poznatky – poruchy motility jako projev ABKM, pojem tzv. těžké ABKM, nový postoj k zavádění komplementární výživy ve smyslu prevence ABKM – byl přepracován doporučený postup uveřejněný v roce 2001 Českou lékařskou společností Jana Evangelisty Purkyně, reg. číslo: o/035/073 (www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r073.rtf) (<http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r073.rtf>).^[2]

Epidemiologie

Incidence ABKM je podle prospektivních studií s provedeným reexpozičním testem 2,2–2,8 % u dětí mladších tří let. ABKM u plně kojených dětí, má incidenci 0,5 %.

Podle prospektivní studie provedené v Praze v r. 2004–2006 byla ABKM diagnostikována u 2,2 % kojenců (^[3]).

Patofyziologie

Patofyziologicky kromě IgE zprostředkovaných reakcí se uplatňují i další typy alergických reakcí. Je udáváno, že u 50 % kojenců a starších dětí s klinicky prokázanou alergií neexistují žádné známky IgE mediované reakce. Rizikovým faktorem rozvoje ABKM je rodinná alergická zátěž, přičemž je-li anamnestická zátěž alergií u obou rodičů nebo u jednoho rodiče a u sourozence je manifestovaná ABKM, je to považováno za důvod k preventivní dietní intervenci. Anamnestický údaj o tzv. první lahvi (senzibilizující), tj. podání umělého kojeneckého mléka před rozvojem laktace je závažný.

Klinický obraz

Klinické příznaky ABKM jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Tabulka č.1: Klinické příznaky (^[4] , ^[5])	
postižený systém:	klinické projevy:
anafylaktická reakce	pokles TK, šok
kůže	orální alergický syndrom, exantém, urticaria, angioedém, ekzém
gastrointestinální trakt	zvracení, průjem, malabsorpce, GER, enterorrhagie, obstrukce
respirační trakt	rýma, expirační dyspnoe, kašel
poruchy chování	iritabilita, abdominální koliky



kožní příznaky alergie

Vztah času rozvoje ABKM a množství vypitého mléka a obvyklých klinických manifestací ukazuje tabulka č.2.

Tabulka č.2: Vztah času rozvoje ABKM a množství vypitého mléka a obvyklých klinických manifestací				
reakce:	kůže:	respirace:	GIT:	množství mléka nutné k vyvolání reakce
minuty	+++ , urtika, angio-edém, exantém	+, v rámci anafylaktických r.	-/+ , zvracení	malé množství mléka
hodiny	-	-	++ , zvracení a/nebo průjem	střední množství mléka (60–200 ml)
dny	+, ekzém	++ , kašel, rýma	+++ , průjem	normální objemy mléka

ABKM se zpravidla projevuje v kojeneckém věku a udává se, že gastrointestinální příznaky má asi 60 % postižených, kožní projevy 50–60 % nemocných a respirační projevy jsou asi u jedné třetiny kojenců s ABKM, přičemž příznaky se často kombinují. Soudí se, že asi 10 % kojenců s abdominálními kolikami lze úspěšně ovlivnit eliminací kravského mléka (dále jen KM). V poslední době jsou publikovány práce, které upozorňují na spojení ABKM s poruchami motility.

Charakteristickými rysy těchto projevů jsou:

- začátek v prvních týdnech života,
- selhávání obvyklé terapie,
- zlepšení po eliminaci KM,
- relaps po zavedení KM,
- koexistence více obtíží: GER + koliky + obstrukce.

Anafylaktická reakce (projevy s poklesem TK je literárně uváděna u 9 % dětí s ABKM). Anafylaktický šok jako projev ABKM lze očekávat asi u 2 %. 50 % ABKM se manifestuje do jednoho týdne po kontaktu s KM, je však uváděno, že první reakce se může manifestovat až za 2 měsíce. ABKM je nepravděpodobná, jestliže dítě toleruje plné porce KM déle než 3 měsíce.

 **Pacienti s těžkými symptomy by měli být odesláni ke specialistovi.**

Diagnostika

Diagnosticky neexistuje jednoznačný laboratorní test, kterým by bylo možno celý komplex ABKM postihnout. Vyšetřování různých protilátek proti KM proto nemusí přinést jednoznačnou odpověď a jejich pozitivita je pouze pomocným diagnostickým faktorem a může být i falešně pozitivní – **vyšetřování IgA a IgG protilátek je zcela zbytečné** a zavádějící, což vede k mylným diagnózám a zcela zbytečným dietám. **Pozitivní protilátky ve třídě IgE nejsou důkazem alergie na KM.** Pouze 20–30 % dětí s IgE protilátkami na KM má pozitivní expoziční test (4). Lepší je negativní prediktivní hodnota testu – **negativní protilátky ve třídě IgE vylučují anafylaktickou reakci.** Rozhodnutí o změně výživy je stejně nutno přijmout před zhodnocením vyšetření protilátek. V současné době jsou ceněny nejvýše prick testy, ale ani jejich senzitivita a specifita není stoprocentní. Náplastové testy nejsou obecně doporučovány (časová náročnost, subjektivita, omezený informační přínos).

Zlatým diagnostickým standardem proto **zůstává zhodnocení eliminace KM z výživy a následná reexpoze k potvrzení alergické povahy reakce.** KM se zavádí znovu do výživy obvykle po 1–4 týdnech předchozí eliminace. Při takto prováděné diagnostice se původní hypotéza o ABKM potvrzuje podle různých pramenů pouze u 30–60 % původních suspekci na ABKM. Podstatou reexpozičního testu je podávání zvyšujícího se množství KM pod lékařskou supervizi v prvních hodinách podávání, kdy by měly být zachyceny nejzávažnější reakce vyžadující akutně kromě přerušení podávání KM i event. medikaci při anafylaktické reakci (adrenalin 0,01 mg/kg/dávku s.c., event. dále kortikoidy). Metodika podávání KM při reexpoziční je uvedena v tabulce č. 3. Je vhodné používat mléko se sníženým obsahem laktózy nebo bez ní, aby bylo vyloučeno současné posuzování tolerance bílkoviny a laktózy.

Tabulka č.3: Metodika expozičního testu	
den 1. začátek ve zdravotnickém zařízení, není-li reakce odchází dítě po 4–6 hodinách domů	8,00 1 ml na okraj rtu
	8,30 5 ml KM p.o.
	9,30 10 ml KM p.o.
	10,00 50 ml KM p.o.
	10,30 100 ml KM p.o. a dále zvyšovat
den 2.–6.	plné dávky KM
den 7.	kontrola

Metodologicky je nejkorektnější eliminační test s aminokyselinovým preparátem (AAF), protože určité množství kojenců s ABKM (až 10 %) netoleruje ani extenzivní hydrolyzát (eHF). Neústup obtíží po eHF může být interpretován jako neúspěch eliminace a tudíž je diagnóza ABKM – jako příčiny klinických obtíží – zpochybněna. Eliminace v případě eozinofilních a non-IgE reakcí musí trvat alespoň 2 týdny, u atopické dermatitidy a alergické kolitidy 4 týdny. V případě, že se jedná o posouzení některých reakcí, které je obtížné správně interpretovat (irritabilita kojence, koliky, ekzém a jeho změny) je vhodné test provést jako dvojitou slepou studii, tj. rodiče neví zda dítě

dostane skutečný testační pokrm nebo placebo, tj. proteinový hydrolyzát, který dítě dostávalo jako terapeutický. Teprve po vyhodnocení záznamového listu (tabulka č.4) po provedení zátěže s KM a placebem je definitivně zhodnocen reexpoziční test (příprava placeba a testačního pokrmu je uvedena v tabulce č.5, navážený prášek je rodičům vydáván v neoznačené konzervě).

Tabulka č.4: Záznamový list pro rodiče dítěte při expozičním testu							
jméno a r.č.:							
den:	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
datum:							
dávka ml							
kůže							
svědění							
vyrážka							
zrudnutí							
trávení:							
zvracení							
počet stolic							
normální							
objemná							
průjem							
další pozorování:							
neklid							
pískání							
rýma							
váha							

Tabulka č.5: Testační pokrmy	
testační pokrm:	10 g aminokyselinového preparátu + 20 g formule s kravským mlékem, nejlépe s nízkým obsahem laktózy nebo bez ní 180 ml převařeně a ochlazené vody
placebo pokrm:	30 g aminokyselinového preparátu + 180 ml převařeně a ochlazené vody

Diferenciální diagnóza

Diferenciálně diagnosticky **je třeba vzít v úvahu intoleranci laktózy** (vzácná primární se projevuje již po porodu, častější sekundární obvykle po gastrointestinálních infektech, celiakii), podobnou symptomatologii může mít **gastroesofageální reflux, imunodefekty nebo intolerance mléka v důsledku metabolických vad**. V některých případech vyžaduje diferenciální diagnostika i provedení enterobiopsie.

Terapie

Terapeutickým opatřením je kompletní eliminace preparátů s kravským mlékem z výživy dítěte. U ABKM **není vhodné používat jako náhradu kozí a ovčí mléko**, protože existuje podobná antigenicita a alergenita jako u mléka kravského. Je třeba rovněž zdůraznit, že v rámci existence multiproteinových alergií je uváděna alergie na sojové preparáty u 17–47 % kojenců s ABKM a proto je užití sojových preparátů v léčbě ABKM nevhodné. Tepelné zpracování mléka (pasteurizace, sušení, kondenzace) sice snižuje antigenicitu mléka, ale není považováno za dostatečnou úpravu mléka u ABKM (terapeutický preparát by mělo tolerovat 90 % postižených s ABKM). Z výše uvedeného vyplývá, že pro malou skupinu kojenců s ABKM je i extenzivní proteinová hydrolyza bílkoviny nedostatečné opatření a je třeba podávat preparát, jehož bílkovinná složka je tvořena pouze směsí aminokyselin. Základním technologickým postupem při výrobě proteinových hydrolyzátů je hydrolyza bílkoviny (syrovátky, kaseinu, bovinního kolagenu, sojové bílkoviny). Z hlediska hloubky zásahu do struktury bílkovin potom dělíme preparáty na hypoalergenní – extenzivně hydrolyzované, tj. terapeutické a hypoantigenní – parciálně hydrolyzované, tj. preventivní. U prokázané ABKM jsou nevhodné i tzv. hypoantigenní formule (označované výrobcí HA). Mateřské mléko lze považovat z hlediska ABKM za hypoalergenní. Byl definován pojem tzv. těžké ABKM, kdy je primárně indikováno podání aminokyselinových preparátů (tabulka č.6).

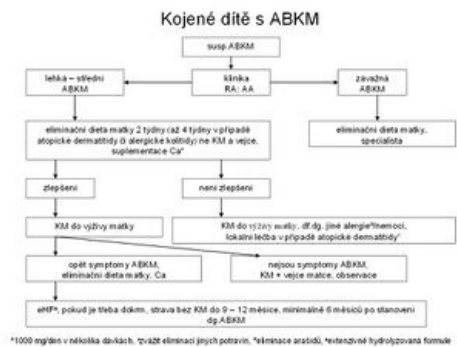


Schéma 1: Kojené dítě s ABKM ⁽¹⁵⁾

Tabulka č.6: Těžká ABKM	
gastrointestinální projev	<ul style="list-style-type: none"> neprospívání: chronický průjem a/nebo odmítání jídla a/nebo zvracení anémie z okultních nebo makroskopických ztrát hypalbuminémie endoskopicky a/nebo histologicky prokázaná enteropatie nebo kolitida
dermatologické projevy	<ul style="list-style-type: none"> exsudativní nebo těžká atopická dermatitis s hypalbumineníí nebo neprospíváním, nebo anémií
respirační projevy	<ul style="list-style-type: none"> akutní edém laryngu bronchiální obstrukce s dyspnoí
celková reakce	<ul style="list-style-type: none"> anafylaktická reakce



Schéma 2: Uměle živené dítě s ABKM ⁽¹⁵¹⁾

Od tohoto členění a způsobu výživy (kojení, umělá výživa) se odvíjí diagnostický algoritmus – schéma 1 a 2.

Terapie

Tabulka č.7: Preparáty k léčbě a prevenci ABKM a jejich indikace	
Preparáty:	Indikace:
1.Směsi aminokyselin (AAF)	<ul style="list-style-type: none"> těžká ABKM, intolerance extenzivních hydrolyzátů při léčbě ABKM, provádění eliminačního testu při suspekci na ABKM
2a.Extenzivně hydrolyzované formule (hypoalergenní – eHF)	<ul style="list-style-type: none"> ABKM
2b.Extenzivně hydrolyzované formule (hypoalergenní – eHF) s částí tuku ve formě MCT	<ul style="list-style-type: none"> ABKM s projevy malabsorpce
3.Parciálně hydrolyzované formule (hypoantigenní – HA)	<ul style="list-style-type: none"> prevence ABKM u kojenců se zvýšeným rizikem rozvoje

Medikamentózní terapie má menší význam než dietoterapie a terapeutický efekt ve vztahu k ABKM event. multiproteinovým alergiím byl prokázán v některých kontrolovaných klinických studiích pouze u kromoglykátu, u ostatních antialergik chybí u dětí kontrolované klinické studie.

Prognóza

Prognosticky se ukazuje, že pouze asi polovina pacientů s ABKM toleruje KM ve věku dvou let. Počet dětí, které tolerují KM se postupně zvyšuje tak, že ve školním věku lze očekávat toleranci asi u 80 % původních pacientů s ABKM. Rozvoj dalších alergických projevů je ve skupině dětí s ABKM častější než ve zbytku populace, nejen ve smyslu multiproteinových potravinových reakcí (nejčastěji vejce, soja, burské ořechy i další), ale i respiračních alergóz. Kojení do 4 měsíců – u dětí s vyšším rizikem alergie – redukuje riziko atopické dermatitidy. Kojení rovněž snižuje riziko „wheezingu“ u kojenců a batolat. Nezdá se, že má význam ve vztahu k rozvoji astmatu. Rovněž není jasné zda kojení snižuje výskyt potravinových alergií.

Dietní opatření u kojících matek je považováno za sporné. Dietní opatření u těhotných žen k prevenci nebo oddálení časného rozvoje atopického ekzému je neúčinné (tabulka č.8).

Tabulka č.8: Preventivní opatření ke snížení rizika ABKM (^[6] , ^[7])		
metody:		provedení:
identifikace rizikových kojenců		rodinná anamnéza (alespoň jeden rodič nebo již narozený sourozenec alergik)
snížení expozice potravinových antigenů	-v graviditě	není doporučováno
	-při kojení	není doporučováno
	-v kojenecké dietě	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kojení alespoň do 4. – 6. měsíce ▪ dokrm hypoantigenními (HA) preparáty ▪ solidní příkrmy nejdříve na konci 4.měsíce, není důkaz, že oddalování zavedení jakýchkoliv potravin po 4. – 6.měsíci snižuje výskyt alergických onemocnění
nedietní opatření		<ul style="list-style-type: none"> ▪ nekuřácké prostředí ▪ redukce aeroalergenů ▪ minimalizace virových infekcí (kojení, individuální péče, ne kolektivní zařízení)

Užívání hydrolyzovaných formulí u nekojených dětí s vyšším rizikem rozvoje alergie má protektivní efekt a snižuje riziko atopické dermatitidy. Dietní opatření u kojící matky k prevenci nebo oddálení časného rozvoje atopického ekzému jsou považovány za neúčinné.

Nejsou žádné důkazy proto, že by oddalování zavedení jakýchkoliv potravin po 4.–6. měsíci snižovalo výskyt alergických onemocnění.

Preskripce terapeutických preparátů – jsou částečně hrazeny zdravotními pojišťovnami – je usměrněna u eHF na praktického lékaře pro děti a dorost, dětského lékaře, alergologa a dětského gastroenterologa. Aminokyselinové preparáty může předepisovat v indikaci ABKM dětský lékař, dětský gastroenterolog a alergolog.

Tento doporučený postup byl projednán a schválen Pracovní skupinou pro dětskou gastroenterologii a výživu České pediatrické společnosti, závěrečnou recenzi provedl prof.MUDr.Jiří Nevoral, CSc. Práce je podporována MZO VFN 2005

Odkazy

Zdroj

- FRÜHAUF, Pavel. *Revidovaný doporučený postup při diagnostice, léčbě a prevenci alergie na bílkovinu kravského mléka* [online]. [cit. 2012-03-10]. <<https://el.lf1.cuni.cz/p74547423/>>.

Reference

1. Pracovní skupina dětské gastroenterologie a výživy. Doporučení pracovní skupiny gastroenterologie a výživy ČPS pro výživu kojenců a batolat. *Česko-slovenská pediatrie*. 2014, roč. -, vol. duben, s. 26-30, ISSN 0069-2328.
2. FRÜHAUF, Pavel. *Revidovaný doporučený postup při diagnostice, léčbě a prevenci alergie na bílkovinu kravského mléka* [online]. [cit. 2012-03-10]. <<https://el.lf1.cuni.cz/p74547423/>>.
3. FABIÁNOVÁ, J a P FRÜHAUF. Epidemiologická studie intolerance kravského mléka. 18.pracovní dny dětské gastroenterologie a výživy, Hrubá Skála 4.10.-6.10.2007. *Čes.slov.Pediatr.* 2008, vol. 63, s. 49,
4. HEINE, RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008, vol. 19, s. 383 – 391,
5. VANDENPLAS, Y, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow´s milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007, vol. 92, s. 902-908,
6. GREER, FR, et al. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics.* 2008, vol. 121, s. 183-191,
7. SAARINEN, KM, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow´s milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol.* 1999, vol. 104, s. 457-461,

Použitá literatura

- MAJAMAA, H, et al. Cow´s milk allergy: Diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 1999, vol. 54, s. 346-351,