

Nové trendy v diagnostice a léčbě alergie na bílkovinu kravského mléka

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Tento přehledný článek je zaměřen na některé novinky v diagnostice a léčbě ABKM u dětí a zdůrazňuje možnou roli střevní mikrobioty v patogenezi onemocnění.

Klíčová slova: alergie, bílkovina kravského mléka, kojenec, batole, probiotika, hydrolyzát.

New trends in diagnostic and cure of allergy to protein of cow milk

This review article is focused on recent news in diagnostics and therapy of cow's milk protein allergy in infants and children, especially focused on the potential role of intestinal microbiota in the pathogenesis of the disease.

Key words: allergy, protein of cow milk, infant, toddler, probiotics, hydrolysics.

Obecné principy diagnostiky a léčby ABKM

Alergie na bílkovinu kravského mléka (ABKM) je nejčastější potravinovou alergií u dětí a její výskyt v populaci je přibližně mezi 2–5 % (1). Podle platných doporučení Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) je třeba při klinickém podezření na ABKM zahájit eliminaci alergenů ze stravy (2). Po eliminaci by měl následovat otevřený nebo zaslepený expoziční test s alergenem, ale v některých případech se tato expozice nedoporučuje (např. jednoznačná anamnéza alergické reakce časného typu nebo život ohrožující reakce s pozitivitou IgE proti složkám bílkoviny kravského mléka (BKM)). V léčbě je zásadní dlouhodobá eliminace BKM (u kojících žen ze stravy matky), u nekojených dětí obvykle s využitím extenzivně hydrolyzované náhradní kojenecké mléčné výživy (extenzivní hydrolyzát), nebo v odůvodněných případech aminokyselinovou formulí. Hydrolyzované formule mají mít prokázanou efektivitu v randomizovaných kontrolovaných studiích. U dětí nad

6 měsíců věku lze použít sójovou formuli. V průběhu léčby se doporučuje sledovat stav výživy a růstu dítěte. Navození tolerance k BKM má být testováno každých cca 6–12 měsíců. U většiny dětí dochází k navození tolerance koncem kojeneckého nebo v průběhu batolecího období. Měli bychom se vyhybat neodůvodněné eliminaci BKM po delší dobu, než je nezbytně nutné, neboť každá manipulace se složením stravy může mít negativní důsledky na kvalitu života dítěte i rodiny, růst pacienta a je ekonomickou zátěží pro zdravotnický systém (2).

Tento přehledný článek je zaměřen na některé novinky v diagnostice a léčbě ABKM u dětí a zdůrazňuje možnou roli střevní mikrobioty v patogenezi onemocnění.

Novinky v diagnostice ABKM

Klinické příznaky a laboratorní odchylky

Často je diagnóza ABKM stanovena na základě klasických příznaků alergických onemocnění-gastrointestinální, respirační,

kožní apod., ale klinický obraz ABKM je širší a zahrnuje i laboratorní odchylky. Na ABKM je třeba myslet i u kojenců a batolat, kteří přicházejí k vyšetření pro **anémii z deficitu železa**. V nedávné studii byla u 13,7 % těchto případů jako příčina objevena právě ABKM. Eliminace BKM ze stravy spolu se suplementací železa vedla k postupné úpravě anémie (3). Některé práce uvádějí, že děti s ABKM mají ve srovnání se zdravou populací tendenci k nižším hladinám některých **mikronutrientů** (např. vitamin D, jód) (4, 5). Je však otázkou, nakolik je tato informace klinicky důležitá zejména v zemích, kde je paušálně doporučována substituce vitamínem D v kojeneckém období. Navíc prostý laboratorní deficit nemusí být významný, pokud nemá příslušný klinický korelát. Někdy jsou přisuzovány možné diagnóze ABKM. Non-IgE ABKM je třeba brát v úvahu i při diferenciální diagnostice **funkčních gastrointestinálních onemocnění**. V takovém případě je doporučeno provést eliminačně-expoziční test stejně, jako je tomu v diagnostice samotné ABKM (6).

V posledních letech bylo publikováno několik prací zabývajících se některými specifickými aspekty diagnostiky ABKM. Jednou z výzev diagnostiky je možný výskyt ABKM již v novorozeneckém období, případně u nedonošených dětí. Zdá se, že pokud dojde k sensibilizaci in utero, může se ABKM projevit i v prvních dnech po narození. U nedonošených to pak může vzácně představovat diferenciálně diagnostický problém ve vztahu k nekrotizující enterokolitidě (7, 8).

Možné nové biomarkery

Dalším problémem diagnostiky je absence možných **biomarkerů**, které by pomohly diagnózu založenou doposud jen na eliminačně-expozičním testu upřesnit, případně predikovat její průběh. In vitro studie se stimulací monocytů periferní krve pomocí antigenů bílkoviny kravského mléka potvrdila významnou produkci tumor nekrotizujícího faktoru alfa a interleukinů 10 a 12. Autoři se zamýšlejí, zda by tyto biomarkery byly využitelné in vivo v diagnostice či predikci průběhu ABKM (9). Přehledná práce z roku 2015 uvádí některé novinky v diagnostice i v léčbě potravinových alergií. U non-IgE mediováných alergií zmíní **test stimulace lymfocytů**, který je nyní předmětem výzkumu. Jeho role v diagnostice musí být do budoucna upřesněna, ale pokud se validita testu prokáže, bude možná k dispozici nový diagnostický nástroj pro skupinu pacientů, u nichž byla diagnostika doposud založena jen na eliminačně-expozičním testu (10). U eosinofilní esofagitidy jsou také ve výzkumu některé **molekulárně-genetické metody**, které by mohly diagnostiku usnadnit. Zatím však stále zůstává základní metodou endoskopická biopsie (10).

Predikce průběhu a prognózy onemocnění

Prediktivní faktory, které jsou asociovány s rizikem persistence ABKM do vyššího věku dítěte, se zabývají také další publikované práce. V modelu mnohočetné logistické regrese byly za nezávislé prediktory persistence onemocnění u dětí do 3 let označeny: mnohočetná potravinová alergie, IgE-mediovaná reakce a respirační symptomy. Naopak gastrointestinální symptomy byly asociovány s tolerancí. U dětí nad 3 roky věku byla jedi-

ným negativním prediktivním faktorem mnohočetná potravinová alergie (11). Je známo, že u dětí s IgE-mediovaným typem ABKM persistuje onemocnění do vyššího věku, než u non-IgE mediováného typu. V jiné práci byly jako nezávislé prediktivní faktory persistence u IgE-mediováného typu reakce popsány vyšší titry specifických IgE proti BKM a větší průměr kožní reakce při prick-testu. U non-IgE mediováného typu byly prediktorem okamžité alergické projevy, astma a jiné potravinové alergie (12).

Novinky v léčbě ABKM

Antigenicita mateřského mléka a kojeneckých formulí

Prospektivní studie na 19 kojících ženách zkoumala kinetiku **antigenů BKM v mateřském mléce**. U dětí 4 matek byla popsána ABKM, ostatních 15 matek sloužilo jako zdravé kontroly. Po vysazení BKM z diety matky byly antigeny BKM v mateřském mléce patrné až po dobu 7 dnů od zahájení eliminační diety. Autoři proto upozorňují na často opomíjený fakt, že **při eliminačním testu u kojící matky musí být dieta dodržována dlouhodobě**, aby nedošlo ke zkreslení diagnózy. Zajímavé navíc bylo, že hladina antigenů BKM byla obdobná v mléce matek alergických dětí i zdravých kontrol. V patogenezi ABKM se tedy jistě podílí i faktory kojení, nejen přítomnost antigenů BKM v mateřském mléce (13). Studie jihoafrických autorů zaměřená na residuální antigenitu kojeneckých formulí určených k léčbě ABKM zkoumala celkem 5 aminokyselinových a 4 extenzivně hydrolyzované formule pomocí metody ELISA a rychlých testů. Nebyla zjištěna přítomnost testovaných antigenů BKM ani v jednom z testovaných vzorků (14).

Indikace pro aminokyselinové formule

V roce 2017 byla publikována práce zabývající se studiemi, které podporují indikaci aminokyselinové kojenecké formule (AAF). Jako možné indikace se uvádí neprospívání, těžší až systémový charakter onemocnění včetně mnohočetné potravinové alergie, eosinofilní esofagitida, anafylaxe. Doporučení AAF u kojících dětí stále zůstává kontroverzním tématem, zejména s ohledem na fakt, že kojení je

třeba podporovat, pokud to je alespoň trochu možné (11).

Role střevní mikrobioty a probiotických bakterií

Střevní mikrobiota dětí s ABKM a role probiotik

Odchytky ve složení střevní mikrobioty mezi zdravými jedinci a mezi dětmi s ABKM jsou známy již delší dobu, stejně jako jsou v případě některých gastrointestinálních symptomů již řadu let úspěšně používána probiotika (15, 16, 17). Řada prací popisuje i možnou roli probiotik v prevenci alergických onemocnění (18, 19). Tyto skutečnosti vedly výrobce náhradní kojenecké mléčné výživy k testování a následnému zavedení do klinické praxe kojeneckých formulí pro léčbu ABKM s obsahem probiotik (např. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) nebo *Bifidobacterium breve*). V nedávné studii bylo zjištěno, že různé typy kojeneckých formulí používaných k léčbě non-IgE typu ABKM u dětí mezi 1–2 roky věku vedou k různým změnám ve složení střevní mikrobioty a dalších biomarkerů ve stolici. Střevní mikrobiota se také lišila mezi dětmi s ABKM a zdravými kontrolami (20).

Extenzivní kaseinový hydrolyzát s obsahem *Lactobacillus rhamnosus* GG

Extenzivní kaseinový hydrolyzát (eHF-C) byl již dříve prokázán jako účinný a bezpečný u kojenců s ABKM (21). V následné nerandomizované prospektivní studii se zdálo, že eHF-C je účinnější v navození tolerance u dětí s ABKM ve srovnání s rýžovým, sójovým hydrolyzátem či aminokyselinovou formulí. Tento efekt byl potencionován přítomností LGG. Většina dětí v této studii (111/167) měla IgE-mediovaný typ ABKM (22). V malé randomizované studii (RCT) u 30 dětí s ABKM a 32 kontrol byl prokázán pozitivní efekt eHF-C obohaceného o LGG na výskyt krvácení do stolice a hladiny fekálního kalprotektinu u dětí s ABKM (23). Následná multicentrická prospektivní dvojitě zaslepená RCT u 31 dětí s ABKM prokázala, že přidání LGG do eHF-C nemění hypoalergenní vlastnosti formule a tato může být používána v diagnostice i léčbě ABKM (24). V roce 2017 byla publikována RCT popisující vliv podávání eHF-C obohaceného o LGG na výskyt přidružených aler-

gických onemocnění (AO) u dětí s ABKM (25). Je známo, že děti s ABKM mají obecně zvýšené riziko výskytu jiných AO. Do studie bylo zařazeno 220 dětí (67 % chlapců, medián věku 5 měsíců (IQR 3–8 měsíců)) s IgE-mediovanou ABKM, které byly po randomizaci sledovány po dobu 36 měsíců na výskyt alespoň 1 AO (ekzém, urtika, astma, rinokonjunktivitida). Sekundárním cílem bylo navození tolerance definované jako negativita dvojité zaslepeného expozičního testu s potravinou ve 12, 24 a 36 měsících. Studie prokázala snížení incidence AO a lepší navození tolerance ve skupině s LGG – rozdíl absolutního rizika výskytu alespoň jednoho AO do 36 měsíců byl 20,23 (95 % CI, 20,36–20,10; $P < 0,001$), a rozdíl absolutního rizika navození tolerance k BKM byl 0,20 (95 % CI,

0,05–0,35; $P < 0,01$) ve 12 měsících, 0,24 (95 % CI, 0,08–0,41; $P < 0,01$) ve 24 měsících a 0,27 (95 % CI, 0,11–0,43; $P < 0,001$) ve 36 měsících. Efekt přetrvával i po provedení sensitivity analýzy chybějících probandů (25).

Závěr

I přesto, že se zdá, že diagnostika i léčba ABKM je již řadu let neměnná a standardizovaná, objevují se v poslední době některé nové trendy, které v budoucnu mohou mít vliv na posun diagnostických kritérií i modifikaci léčebného přístupu u dětí s touto diagnózou. Role střevní mikrobioty v patogenezi ABKM je pravděpodobná (tak jako je tomu u řady dalších onemocnění) a další výzkum ukáže, kterým směrem je možno

se vydat v oblasti využití probiotik k prevenci či léčbě ABKM u dětí.

Poděkování: Článek byl podpořen firmou Ewopharma/Mead Johnson.

Zkratky:

AAF – aminokyselinová formule

ABKM – alergie na bílkovinu kravského mléka

AO – alergická onemocnění

BKM – bílkovina kravského mléka

eHF-C – extenzivní kaseinový hydrolyzát

ELISA – enzymová imunoanalýza

IgE – imunoglobulin E

LGG – *Lactobacillus rhamnosus* GG

RCT – randomizovaná kontrolovaná studie

LITERATURA

1. Meyer R et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Mar - Apr; 6(2): 383–399.
2. Koletzko S et al. *JPGN* 2012;55: 221–229.
3. Lai FP et al. *Pediatrics and Neonatology* (2018) 59, 48e52.
4. Silva CM et al. *J Pediatr (Rio J).* 2017; 93(6): 632–638.
5. Thomassen RA et al. *JPGN* 2017; 64: 806–811.
6. Pensabene N et al. *Nutrients* 2018, 10, 1716.
7. Aktas S et al. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2017; 59: 322–328.
8. Ferretti E et al. *Pediatr Dev Pathol.* 2018 Oct 4;1093526618803770. doi: 0.1177/1093526618803770.
9. D'Apolito M et al. *Turk Pediatr Ars* 2017; 52: 208–212.
10. Anagnostou K et al. *F1000Prime Reports* 2015, 7: 35.
11. Topal E et al. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018; 00: 1–5.
12. Santos A et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1127–1134.
13. Matangkasombut P et al. *Child Health*, 37: 3, 199–203.
14. Levin ME et al. *S Afr Med J* 2017; 107(9): 763–767.
15. Bjorksten B et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516–520.
16. Kalliomaki M et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129–134.
17. Szajewska H et al. *JPGN* 2014; 58: 531–539.
18. Zuccotti G et al. *Allergy.* 2015 Nov; 70(11): 1356–1371.
19. Cuello-Garcia CA et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct; 136(4): 952–961.
20. Diaz M et al. *Nutrients* 2018, 10, 1481.
21. Dupont C et al. *BMC Pediatrics* (2016) 16: 96.
22. Berni Canani R et al. *J Pediatr* 2013; 163: 771–777.
23. Baldassarre ME et al. *J Pediatr* 2010; 156: 397–401.
24. Muraro A et al. *BMJ Open* 2012; 2: e000637.
25. Berni Canani R et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1906–1913.