

Alergie na bílkoviny kravského mléka – léčba

MUDr. Simona Bělohávková

Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň

V současné době je jedinou terapeutickou metodou v léčbě jakékoliv potravinové alergie dieta s vyloučením alergenu z jídelníčku. V případě alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM) je tedy nutná **striktní dieta bez mléka** včetně kojeneckých formulí a mléčných výrobků.

Bezmléčná dieta u kojených dětí

ABKM výlučně kojených dětí (které reagují na bílkoviny kravského mléka obsažené v mléce mateřském) je nutné řešit **bezmléčnou dietou kojící matky**. Ta musí ve své stravě eliminovat mléko a mléčné výrobky ve všech podobách včetně skrytých forem. Je nutné důsledně sledovat značení potravin včetně preventivních upozornění typu „může obsahovat stopy“. Matka by měla konzumovat vápník (kolem 1000 mg/den) a vitamin D (400–500 IU/den).

Bezmléčná dieta u nekojených dětí

Děti, které jsou kojené částečně nebo vůbec, by měly mít kravské mléko, resp. kojenecké formule na bázi kravského mléka nahrazeny tzv. **speciálními formulemi**. V těchto formulích je bílkovina kravského mléka upravena – **hydrolyzována**. Existují 2 možnosti pro léčbu dětí s ABKM.

Eextenzivní hydrolyzáty

Přibližně 80 % bílkovin kravského mléka je tvořeno kaseiny (alfa, beta, gama a kappa kasein), necelých 20 % tvoří bílkoviny syrovátky (alfa-laktalbumin a beta-laktoglobulin). Preparáty

s tzv. extenzivní hydrolyzou mléčné bílkoviny (eHF) obsahují tuto bílkovinu upravenou, naštěpenou na menší oligopeptidové fragmenty. Ty by v ideálním případě již neměly být schopny vyvolávat alergickou odpověď. Preparáty s extenzivně hydrolyzovanou mléčnou bílkovinou jsou vyrobeny buď z bílkoviny syrovátky (syrovátkové extenzivní hydrolyzáty) nebo z kaseinu (kaseinové extenzivní hydrolyzáty).

Bílkoviny syrovátky (alfa-laktalbumin a beta-laktoglobulin) jsou bílkoviny s nižší molekulární hmotností než kasein. Místa v jejich struktuře, na která se potenciálně váží protilátky typu IgE, jsou tvořena zejména tzv. konformačními epitopy. Ty jsou součástí terciární struktury bílkoviny, tedy prostorovým uspořádáním bílkovinného řetězce. Konformační epitopy jsou relativně termolabilní, tedy k přípravě syrovátkových hydrolyzátů je obvykle používána tepelná degradace konformačních epitopů a následná ultrafiltrace.

Kaseiny jsou hlavní součástí mléka. Jedná se o bílkoviny klíčové pro růst svalstva i dalších struktur a jsou velmi důležité z hlediska nutriční. Bílkoviny kaseinů mají vyšší molekulární hmotnost a vazba IgE protilátek je na epitopy lineárního řetězce, tedy primární, termostabilní strukturu bílkoviny. Z toho důvodu je k hydrolyze nutno využít enzymatické štěpení (mj. pepsin a trypsin) s následnou ultrafiltrací. **Nutramigen LGG je prvním dostupným kaseinovým hydrolyzátem na trhu v ČR.** Díky vysokému stupni hydrolyzy obsahuje přibližně **50 % volných aminokyselin s nulovým alergenním potenciálem a 50 % oligopeptidů, z nichž více než 95 % má molekulární hmotnost nižší než 1 kDa. Peptidy s molekulární hmotností pod**

1 kDa mají zcela minimální schopnost vyvolat vazbu IgE a jsou tedy **minimálně alergenní**. **Kaseinové hydrolyzáty na rozdíl od hydrolyzátů syrovátkových neobsahují téměř žádný zbytkový beta-laktoglobulin**, který je jedním z významných alergenů kravského mléka, zejména u výlučně kojených dětí. Podle výsledků registru DAFALL (Database of Food Allergies) došlo u více než poloviny kojenců s ABKM ke vzniku prvních příznaků ještě v době, kdy byli pouze kojeni. U většiny (kolem 90–95 %) dětí s ABKM je stupeň hydrolyzy pro ztrátu alergenicity dostatečný a po nahrazení mléka hydrolyzovanou formulí dochází k ústupu symptomů ABKM – obvykle do několika dní, v krajním případě do 2–4 týdnů.

EHF obrácené o probiotika

Jedním z klíčových faktorů pro vznik potravinové alergie, včetně ABKM, je ztráta nebo nedostatečné navození tzv. orální tolerance k potravinovému alergenu. Pokud dojde ke kontaktu s alergenem ve správné době (tzv. období imunologického okna) a ve správném prostředí, dochází k lokální indukcí tvorby alergen-specifických T-regulačních lymfocytů. Následně dochází k jejich migraci a navození systémové neodpovídavosti na daný antigen. Tolerogenní prostředí ve střevech kojence úzce souvisí se složením střevní mikroflóry. Ta je ovlivněna genetickými vlivy, způsobem porodu, případným podáním antibiotik, délkou gravidity a vlivy prostředí i stravovacími zvyklostmi rodiny. Je prokázáno, že složení střevní flóry atopiků a zdravých osob je odlišné, jak co do výskytu jednotlivých kmenů, tak zejména z hlediska jejich diverzity, která je u atopiků nízká. Mateřské mléko přirozeně obsahuje jak probiotické bakterie (zejm-

na rodu *Bacteroides* a *Lactobacillus*), tak prebiotika
nutná pro jejich růst. Podávání probiotik dětem,
které nemohou být kojeny, může tuto nevýhodu
částečně odstranit.

Aminokyseliny

U části pacientů s ABKM není ani vysoký stupeň hydrolyzy dostatečný a ABKM musí být řešena podáváním **tzv. aminokyselinové formule** – „mléka“ na bázi aminokyselin (AAF). Ta obsahují pouze **volné aminokyseliny** obvykle z rostlinných zdrojů a jejich potenciál vyvolat alergickou reakci je v podstatě nulový. Jak preparáty s extenzivní hydrolyzou, tak mléka na bázi aminokyselin, jsou z nutričního hlediska zcela dostačující a obsahují všechny makronutrienty (bílkoviny, resp. aminokyseliny, cukry, tuky) i mikronutrienty (vitaminy, stopové prvky aj.) v množství i poměru dostatečném pro zajištění všech potřeb rostoucího kojení.

Extenzivní hydrolyzát nebo aminokyseliny?

Primární volba, zda u dítěte s ABKM použít **extenzivní hydrolyzát nebo aminokyselinové mléko**, by měla vycházet z **charakteru a závažnosti symptomů**. Obecně lze říci, že preparátem **první volby** by mělo být mléko s **extenzivní hydrolyzou** a v **případě jeho selhání** (tedy pokud symptomy neustoupí nebo ustoupí nedostatečně) by mělo být změněno na **preparát aminokyselinový**. Situace, kdy by mělo být **primárně přistoupeno k léčbě AAF**, jsou zejména anam-

LITERATURA

1. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann HJ, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. 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.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6): 1105–1118.

néza anafylaxe, těžkého atopického ekzému, eozinofilní ezofagitidy nebo jiné závažné gastroenteropatie, FPIES (Food protein-induced enterocolitis syndrome, syndrom proteinem indukované enterokolitidy). U dětí, kde první příznaky ABKM vznikly na plném kojení, by také mělo být první volbou při ukončení laktace (případně jako dokrm) mléko aminokyselinové. Důvodem je obsah beta-laktoglobulinu v mateřském mléce u matky bez dietního omezení, který řádově odpovídá zbytkovému laktoglobulinu u extenzivních hydrolyzátů na bázi syrovátky.

Nevhodné náhrady mléka u dětí s ABKM

Mléka s nejmenším stupněm hydrolyzy, tzv. **hypoantigenní** (označení obvykle **HA** nebo **pHF**) **nejsou pro léčbu ABKM vhodná** pro vysoký obsah zbytkové bílkoviny. Jedná se o preparáty, které lze využít pro výživu dětí s rizikem rozvoje atopického onemocnění.

Kravske mléko a jiná savčí mléka vykazují vysokou míru homologie (podobnosti) – u koziho mléka až 94 %, u ovčího mléka až 93 %. Z těchto důvodů **do terapeutického algoritmu u dítěte s ABKM jiná savčí mléka nemohou patřit.** Jedinou výjimkou je méně homologní mléko velbloudí, které je skutečně v některých zemích využíváno. Rostlinná mléka, resp. spíše **rostlinné nápoje** (sojové, rýžové, kokosové, mandlové, ovesné aj.) nemají z hlediska nutričního zcela plnohodnotné složení a zejména u kojenců **nejsou v terapii ABKM v ČR doporučována.**

Další terapeutické možnosti

Mezi spíše pomocné terapeutické možnosti patří **podávání antihistaminik**, která mohou omezit svědění u atopického ekzému spojeného s potravinovou alergií. U dětí trpících tzv. multi-proteinovou (mnohočetnou) potravinovou alergií je někdy doporučován **kromoglykát sodný** podávaný před jídlem, který snižuje vstřebávání potravinových alergenů.

V současné době **bohužel neexistuje ko-
merčně dostupná imunoterapie potravinové
alergie**, tedy ekvivalent protialergických vak-
cín, používaných například u alergie na roztoče,
trávy nebo stromy. V zahraničí jsou intenzivně
zkoumány vakcíny proti alergii na mléko, vejce
a zejména arašíd, a to jak v podobě perorální
a sublingvální, tak v podobě epikutánní (náplas-
ti). Zatím však neexistují jednotná doporučení
ani dostupné preparáty, které by bylo možné
použít v rutinní praxi.

Část dětí s ABKM (kolem 50 %) je schopna tolerovat **mléko v tepelně upravené (konkrétně pečené)** podobě. Pokud je při expozičním testu potvrzeno, že dítě na pečené mléko nereaguje, je doporučováno jeho zařazení v této podobě do jídelníčku. To vede k obohacení jídelníčku a u části pacientů může podávání pečeného mléka do určité míry urychlit navození tolerance i k mléku tepelně neupravenému.

Poděkování: Článek byl podpořen společností
Ewopharma/Mead Johnson.

3. Potravinová alergie a intolerancia. Fuchs M et al. Mladá fronta, a. s., 2016.
4. Berni Canani et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun; 139(6): 1906–1913.e4.
5. Rosendal A, Barkholt V. Detection of potentially allergen...

- nic material in 12 hydrolyzed milk formulas. *J. Dairy Sci.* 2000 Oct; 83(10): 2200–2210.
6. Dupont C et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *British Journal of Nutrition* (2012); 107: 325–338
7. Bělohávková S et al. Registr potravinových alergií v ČR DAFALL – 3 roky sledování. XXIV. kongres SŠAKI a ČŠAKI. Tatr. 10/2017.