

Alergie na kravské mléko

MUDr. Květuše Ettlerová

Alergologie a klinická imunologie, Hradec Králové

Kravské mléko patří k nejrozšířenějším potravinovým alergenům. Alergie na kravské mléko postihuje hlavně atopické děti v nejranějším věku. Projevuje se pestrými klinickými příznaky, v jejichž patogenезi se uplatňují imunitní reakce zprostředkované IgE protilátkami a reakce „non IgE“. Diagnóza alergie na kravské mléko se opírá o anamnézu, klinický obraz, kožní „prick“ testy a sérové specifické IgE. Výsledky těchto metod ne vždy korelují se skutečnou klinickou reaktivitou, proto musí být diagnóza potvrzena orálním expozičním testem. Pro nastavení správné eliminační diety je nutné znát alergenicitu kojeneckých mléčných přípravků, zkřížené reakce mezi mléky různých živočišných druhů a také změny alergenicity vlivem zpracování a domácí úpravy kravského mléka.

Klíčová slova: kravské mléko, alergie, alergenita.

Cow's milk allergy

Cow's milk is one of the most common allergens. Cow's milk allergy affects mainly atopic children in early life. It is diagnosis encompassing various clinical symptoms. There are involved IgE-mediated and non IgE-mediated immunological mechanisms in pathogenesis. The diagnosis of cow's milk allergy is based on history, clinical picture, skin prick tests and food-specific IgE. The results of these methods sometimes do not correlate with clinical observations. Food challenge is necessary to prove cow's milk allergy. It is important to assess the correct elimination diet. It requires to know allergenicity of the milk formulas for infants, cross reactivity among various mammalian milks, to know the changes of allergenicity after the processing and home treatment of cow's milk.

Key words: cow's milk, allergy, allergenicity.

Dermatol. praxi 2009; 3(4): 178–183

Úvod

Schopnost potravin senzibilizovat jedince a vyvolat alergickou odpověď u jedince již senzibilizovaného se nazývá alergenita. Alergenita jednotlivých potravin je rozdílná. Kravské mléko (KM) patří k potravinám s největší alergenitou, zvláště u kojenců a nejmenších dětí, u kterých tvoří mléko hlavní složku jídelníčku. Nezralost imunitního systému trávicího traktu a střevní mikroflóry vytváří podmínky pro senzibilizaci vůči kravskému mléku.

Všeobecně se předpokládá, že úroveň alergenicity potravin závisí na struktuře alergenu a jeho odolnosti vůči vlivům zevního prostředí, tepelnému zpracování potravin, vlivu trávicích enzymů a nízkého pH v žaludku. Naprostá většina, 80 až 90 % potravinových alergií, je vyvolána osmi potravinami: slepičí vejce, kravské mléko, pšeničná mouka, sója, arašídý, stromové ořechy, ryby či koryši (1, 2). U malých dětí dominuje kravské mléko, u dospělých arašídý a ořechy.

Prevalence alergie na KM u dětí do tří let se pohybuje kolem 2,5 % (3, 4), možná až k 7 % (5). Alergické reakce zprostředkované IgE protilátkami představují 60 % a reakce alergické zprostředkované jinými imunitními mechanismy (tzv. „non IgE“ reakce) tvoří 40 % všech alergií na kravské mléko u dětí do 3 let věku (4).

Prevalence alergie na KM v dospělé populaci není tak dobře zmapována jako v dětském

věku. U starších dětí a dospělých je přikládán větší význam potravinovým alergenům zkřížené reagujiícím s pylem, než alergenům „klasickým“, jako je KM.

Klinické projevy alergie na kravské mléko

Alergie na KM má pestré klinické projevy s postižením systému kožního, trávicího, dýchacího a oběhového. Tabulka 1 ukazuje přehled klinických obrazů alergie na KM a možný imunitní mechanismus alergické reakce. Reakce zprostředkované IgE protilátkami se objevují časně (do 2 hodin) po požití. Pozdní reakce se projeví nejdříve za 6 hod, většinou za 24 až 48 hodin po požití, protože se zde uplatňuje pozdní buněčný typ imunitní přecitlivělosti („non IgE“). Tyto pozdní reakce jsou typické zvláště pro atopický ekzém a chronické alergické záněty trávicího traktu.

U malých dětí se alergie na KM projevuje nejčastěji atopickým ekzémem. Asi u jedné třetiny dětí s atopickým ekzémem je v pozadí alergie na kravské mléko (1, 2, 6). Atopický ekzém spojený s potravinovou alergií bývá těžkého průběhu. Po eliminaci KM dochází u těchto malých dětí k významnému zlepšení, někdy až k úplnému vymizení klinických projevů atopického ekzému. Pokud je alergie na KM nepoznána, přidružují se často respirační projevy charakteru asthma bronchiale. Dítě je zahleněné, často nemocné.

Druhým nejčastějším projevem alergie na kravské mléko v raném dětství jsou chronické alergické záněty trávicího traktu. Děti s alergií na KM trpí bolestí břicha, nadýmáním, zvracením, průjmý, někdy také gastroesofageálním refluxem a zácpou. Nemocné dítě neprospívá, je ohroženo dehydratací, poruchou výživy a chudokrevností ze ztráty krve stolicí. Až v 82 % se alergie na KM klinicky manifestuje v prvních 4 měsících věku a v 89 % má příznaky v 1. roce života (7).

Těžké akutní, celkové alergické reakce (anafylaktické reakce), které mohou ohrozit na životě, se častěji vyskytují po jiných potravinách (arašídý, ořechy, ryby, koryši). Nicméně u dětí, které jsou více ohroženy těžkými akutními alergickými reakcemi na potraviny než dospělí, bylo i kravské mléko popsáno jako příčina úmrtí nebo téměř smrtelné reakce (8, 9). K úmrtí může dojít v důsledku bronchospazmu, angioedému hrdla, selhání krevního oběhu jako následek kolapsu cév nebo dehydratace při těžkém průjmu u malých dětí.

U dospělých nejsou klinické projevy alergie na KM tak vyhraněné jako u dětí. Výskyt alergie na kravské mléko u dospělých se opírá převážně o kazuistická sdělení (10). Naše zkušenosti vzniklé ve spolupráci s Kožní klinikou Fakultní nemocnice v Hradci Králové naznačují, že s alergií na KM je třeba počítat u atopického ekzému dospělých, ale jde pouze o ojedinělé případy. Komplexně jsme vyšetřili 149 dospělých pacientů převážně

Tabulka 1. Přehled klinických projevů alergie na kravské mléko

Klinický projev	Imunitní mechanismus
Systémová anafylaxe	IgE
Kožní reakce	
Atopický ekzém	IgE/non IgE
Kopřivka/angioedém	IgE
Reakce trávicího traktu	
Orální alergický syndrom	IgE
Bolest břicha, nevolnost, zvracení, průjem	
■ akutní	IgE
■ chronické střevní záněty:	
Alergická eosinofilní esofagitida, proktitida, gastroenteritida	IgE/non IgE
Potravinovou bílkovinou indukovaná enterokolitida, proktokolitida, enteropatie	non IgE
Kojenecká kolika	IgE/non IgE
Zácpa	spíše non IgE
Gastroezofageální reflux	IgE/non IgE
Neprospívání malých dětí, krev ve stolici	IgE/non IgE
Reakce dýchacího systému	
Asthma bronchiale, pískavé dýchání	IgE/non IgE
Laryngeální otok/laryngospasmus	IgE
Alergická rýma	IgE
Opakované infekce dýchacích cest	non IgE
Plicní hemosideróza – Heinerův syndrom	non IgE
Oční potíže	
Zánět spojivek, otok rohovky	IgE

Tabulka 2. Procentuální zastoupení jednotlivých bílkovin z celkového množství bílkovin kravského mléka a jejich koncentrace. Převzato z: Wal JM. Cow’s milk allergens. Allergy (11)

Syrovátka (20 %)	β-laktoglobulin	10 %	3–4 g/l
	α-laktalbumin	5 %	1–1,5 g/l
	imunoglobulin	3 %	0,8–1,0 g/l
	sérový albumin	1 %	0,1–0,4 g/l
	laktoferin	(stopy)	0,09 g/l
Kaseiny (80 %)	αs1-kasein	32 %	12–15 g/l
	αs2-kasein	10 %	3–4 g/l
	β-kasein	28 %	9–11 g/l
	κ-kasein	10 %	3–4 g/l

se středně těžkým až těžkým atopickým ekzémem. Pouze u 1 nemocného jsme potvrdili alergii na KM spojenou s exacerbací atopického ekzému (12).

Akutní urtikárie a angioedém byly pozorovány hlavně jako součást systémové anafylaktické reakce po požití KM. Údaje o tom, jak často je KM příčinou chronické kopřivky, chybějí nebo se velmi liší. Jde jistě o ojedinělé případy. Sama jsem ve své praxi pozorovala asi 2 případy, kdy byla chronická kopřivka jednoznačně způsobena alergií na kravské mléko.

Alergie na KM se může také u dospělých projevovat chronickým zánětem trávicího traktu,

který vede k úbytku tělesné váhy a k poruchám výživy (13). Do těchto reakcí nebývají zahrnuty IgE protilátky. Kožní testy a průkaz sérových specifických IgE protilátek je negativní a nemocní zůstávají dlouho nediagnostikováni.

Od alergie na KM je třeba odlišovat nealergickou precitlivělost, na které se nepodílí imunitní reakce. Nejběžnějším příkladem neimunitní reakce na KM je **laktózová intolerance**. Podstatou je nedostatek enzymu laktázy, enzymu nutného k trávení, k hydrolýze mléčného disacharidu laktózy na monosacharidy galaktózu a glukózu. Nestrávená laktóza se dostává do tlustého střeva, kde ji bakterie přemění na CO₂, H₂

a H₂O. Klinicky se laktózová intolerance projeví křečovitou bolestí břicha, průjemem a plynatostí po požití kravského mléka. Nedostatkem enzymu laktázy je postiženo 6–12 % populace. Stupeň deficitu laktázy je individuální a určuje tíži postižení. Při lehkém postižení může jedinec určité množství mléčných výrobků tolerovat. Některé etnické skupiny jsou postiženy podstatně více, např. u černochů se intolerance laktózy vyskytuje až v 80 % (14).

Alergeny a alergenicita kravského mléka

Kravské mléko obsahuje asi 30–35 g bílkovin v 1 litru. Působením chymosinu nebo acidifikací mléka na pH 4,6 dojde k oddělení 2 frakcí kravského mléka: syrovátky a mléčné sraženiny (tvaroh). Alergeny se dělí na alergeny obsažené v syrovátce a na alergeny mléčné sraženiny – kaseiny. Z celkového množství bílkovin je 20 % v syrovátce a 80 % tvoří kaseiny (tabulka 2). Jednotlivé alergeny kravského mléka jsou dobře známy, je popsána jejich struktura a jsou zmapovány jejich epitopy (místa, na která se vážou protilátky IgE, popřípadě místa pro vazbu na specifické imunitní buňky). Některé proteiny syrovátky, jako β-laktoglobulin a α-laktalbumin, jsou syntetizovány přímo v mléčné žláze, ostatní (sérový albumin, laktoferin, imunoglobulin) pocházejí z kravské krve.

Imunitní odpověď na KM je u alergických jedinců velmi variabilní. Jednotliví nemocní mohou být senzibilizováni vůči odlišnému spektru hlavních, popřípadě vedlejších alergenů. Navíc se na základě genetické mnohotvárnosti každý protein KM nachází v několika variantách. Většina (asi 75 %) jedinců alergických na KM je senzibilizována proti několika proteinům současně, jen zřídka vůči jednomu alergenů kravského mléka (5). Výsledky řady studií (15, 16, 17, 18) ukazují, že nejvýznamnějšími alergeny kravského mléka jsou kaseiny.

Z tabulky 2 vyplývá, že poměr kasein:bílkoviny syrovátky v nativním kravském mléce je 80:20. V mateřském mléce je poměr přibližně 1:1. Vysoké zastoupení kaseinů v KM může být jedna z příčin významné alergenicity kravského mléka. V mléčných přípravcích pro kojence je poměr upraven, aby se blížil poměru v mateřském mléce.

Studie na myších (19) ukázala, že alergenita kozího mléka je nižší než kravského. Kozí mléko obsahuje méně α-kaseinu. Po podání modifikovaného kravského mléka s nižším obsahem α-kaseinu se u myši významně snížil rozvoj senzibilizace.

Prahová dávka

Pro vyvolání alergické reakce je stěžejní prahová dávka. Prahová dávka je nejmenší množství potravin, které vyvolá objektivní příznaky alergické reakce. Stanovení prahové dávky je obtížné, protože provádět studie s výrazně přecitlivělými jedinci je eticky obtížné a rizikové. Provádějí se proto spíše retrogradní studie. Prahová dávka je hodnota individuální, závisí na stupni a typu imunitní přecitlivělosti. Při přecitlivělosti zprostředkované IgE protilátkami je pro některé jedince rizikové i nepatrné množství (miligramy) kravského mléka. Byla zaznamenána reakce na méně než 0,1 ml kravského mléka (20). Ani u konkrétního jedince nemusí být prahová dávka vždy stejná. K nečekanému vystupňování reakce může dojít současným požitím alkoholického nápoje, při dekompenzaci asthma bronchiale, tělesnou námahou, současným požitím léků, např. nesteroidních antirevmatik, vlivem infekčního onemocnění nebo jiné celkové zdravotní indispozice.

U reakcí zprostředkovaných „non IgE“ mechanismem imunitní přecitlivělosti je často malé množství kravského mléka tolerováno a potíže se objeví až po opakovaném požití. Tato situace je typická pro atopický ekzém.

Zkřížená alergie

Zkřížená alergie vzniká na základě podobnosti alergenů. To znamená, že musí být významná shoda (většinou větší než 70 %) v primární struktuře (sekvence aminokyselin) alergenů různých druhů potravin, popřípadě potravin a inhalačního alergenu (pyl, roztoči, latex). V důsledku toho protilátky IgE namířené proti jednomu alergenu reagují také s druhým alergenem, který je obsažen v jiné potravine druhově příbuzné, ale i velmi vzdálené. V diagnostické úvaze je třeba rozlišovat pojmy zkřížená senzibilizace a zkřížená alergie. Zkřížená senzibilizace znamená, že protilátky IgE vytvořené proti jedné potravine reagují v kožním prick testu či v laboratorním testu s další potravinou. Výsledkem je pozitivní kožní „prick“ test či test „in vitro“, který však nemusí být vždy provázen skutečnou klinickou reaktivitou, tedy zkříženou alergií. Pravděpodobnost, s jakou lze očekávat zkříženou alergii mezi kravským mlékem a mlékem jiných živočišných druhů a mezi kravským mlékem a hovězím masem, ukazuje tabulka 3. Z uvedeného vyplývá, že nelze doporučit kozí či ovčí mléko jako náhradu za mléko kravské. Jako náhradu lze použít velbloudí mléko, které však není běžně dostupné.

Tabulka 3. Zkřížená alergie – mezi mlékem různých živočišných druhů a mezi kravským mlékem a hovězím masem

Kravské mléko	kozí, ovčí, buvolí mléko
■ Je-li jedinec alergický na jeden druh mléka, je 90% riziko, že bude reagovat na kozí mléko, popř. ostatní uvedené druhy. ■ Zřídka se vyskytuje zkřížená alergie kravského mléka s kobyílím mlékem. ■ Nevyskytuje se zkřížená alergie kravského mléka s velbloudím mlékem.	
Kravské mléko	hovězí maso
■ Je-li jedinec alergický na kravské mléko, je 10% riziko, že bude reagovat na hovězí maso. (Po tepelné úpravě masa se však riziko výrazně snižuje)	

Změna alergenicity při zpracování a trávení kravského mléka

Potravinové alergenymohou během tepelného i netepelného zpracování v potravinářském průmyslu, během skladování a během úpravy potravin doma podléhat změnám, které mohou vést k redukci alergenicity v důsledku inaktivace a destrukce alergenu nebo naopak mohou ve zpracované potravine vznikat nové alergenym, tzv. neoalergenym. Kravské mléko patří mezi potraviny, které obsahují alergenym relativně odolné vůči teplotě, nízkému pH a trávicím enzymům. Konečný efekt tepelného zpracování KM na provokaci alergické reakce závisí na stabilitě alergenů, vůči kterým je konkrétní jedinec senzibilizován a na intenzitě tepelného podnětu.

Vliv mechanického zpracování na alergenicitu kravského mléka

Vliv homogenizace na změnu alergenicity kravského mléka nebyl prokázán (21).

Ke změně alergenicity vedou postupy, při kterých je odstraněna část proteinů (alergenů) od základní potraviny, např. oddělení syrovátky při výrobě tvarohu. Je třeba počítat se skutečností, že vlivem enzymů (např. plasmin), které jsou přítomny v nativním kravském mléce, dochází k rozštěpení kaseinu na menší fragmenty, které se objevují v syrovátce. Tyto fragmenty mají zachovány epitopy pro vazbu IgE protilátek a mohou vyvolat nečekanou alergickou reakci na kaseiny po požití syrovátky.

Vliv tepelného zpracování

Hlavní alergenym kravského mléka se dělí na termostabilní: kasein, α-laktalbumin a termolabilní: β-laktoglobulin, sérový albumin a imunoglobulin. Při výzkumu změn alergenicity kravského mléka, které obsahuje komplex alergenů různých vlastností, bylo zjištěno, že pasteurizované mléko (zahřátí na 60–70 °C po několik sekund) nezměnilo alergenní potenciál (21). Rovněž teploty používané při odpařování a sušení nevedly k redukci alergenicity. Stejně tak

zahřátí mléka na 100 °C po dobu 2–5 minut. Po 10 minutách zahřátí na teplotu 100 °C se snížila reakce v kožních testech, ale v expozičních testech alergenicitanebyla významně ovlivněna (22). Při působení ještě vyšších teplot je naopak riziko zvýšené alergenicity β-laktoglobulinu v důsledku vzniku neoalergenů při Maillardově reakci, při které reagují aminokyseliny s mléčným cukrem laktózou. Výsledky tedy ukazují, že intenzivní působení tepla redukuje alergenicitu, ale neodstraňuje ji zcela.

Odolnost trávicím enzymům

Všeobecně se uznává, že významnější alergenym jsou ty bílkoviny, které jsou odolné vůči trávicím enzymům. Vytváří se tak předpoklad, že tyto bílkoviny zůstanou v nezměněné formě, budou vstřebány přes střevní stěnu do krve a uchovají si schopnost vyvolat imunitní, alergickou reakci. V rozporu s tímto tvrzením je poznání, že kaseiny, které jsou považovány za alergenym s výraznou alergenicitou, jsou velmi citlivé vůči proteolytickým enzymům. V pokusu byly kaseiny kompletně hydrolyzovány po 2 minutách. Velmi labilní je také α-laktalbumin, který byl degradován po 30 sekundách. Naopak byla v laboratorních pokusech prokázána vysoká stabilita β-laktoglobulinu vůči působení pepsinu při pH 1,2 (napodobuje prostředí v žaludku). S délkou působení trypsinu (enzym slinivky břišní) přibývá degradovaného β-laktoglobulinu. Odolností vůči trávicím enzymům se vyznačuje také sérový albumin.

Alergenicitamléčných výrobků

Při výrobě sýrů se uplatňuje řada výrobních postupů, které mohou vyvolat změnu proteinů. Navíc dochází k oddělení syrovátkové frakce. Alergenní potenciál sýrů a jiných mléčných výrobků nebyl přesněji hodnocen. Z klinické praxe je známo, že řada jedinců alergických na kravské mléko má alergickou reakci i po požití sýrů. Stejně tak jsou hlášeny alergické reakce na řadu pekařských výrobků, čokoládu, uzenu, do kterých byla přidána mléčná bílkovina. I zde bývá

zachována alergenicitu, přestože bílkoviny prošly různými zpracovatelskými technikami (23).

Diagnostický postup

Diagnostika potravinové přecitlivělosti se opírá o komplexní diagnostický postup. Základní podezření vychází z anamnézy a výsledků testů na průkaz specifických IgE protilátek (kožní „prick“ testy, sérové specifické IgE). Při hodnocení kožních „prick“ testů a sérového specifického IgE je vždy nutné mít na paměti výpovědní hodnotu testů, která se může lišit pro jednotlivé potraviny. V diagnostice alergie na kravské mléko se spolehlivost negativního výsledku kožního „prick“ testu a sérového specifického IgE pohybuje kolem 90–95 %. Ovšem pouze za předpokladu, že jde o reakci zprostředkovanou IgE protilátkami. U „non IgE“ reakcí je kožní „prick“ test a sérové specifické IgE negativní a stěžejními diagnostickými metodami je eliminační dieta s následným expozičním testem. Co se týče pozitivního výsledku, lze velmi zjednodušeně říci, že čím větší je reakce v kožním testu a hodnota sérového specifického IgE, tím je větší pravděpodobnost, že po požití dané potraviny nastane alergická reakce. Pozitivní specifické IgE je výrazem senzibilizace a jen u části nemocných s pozitivním specifickým IgE nastane skutečná alergická reakce po požití potraviny. Bylo provedeno několik pokusů o stanovení hladiny specifického IgE proti kravskému mléku (tzv. „decision point“), která bude mít 95% spolehlivost a vyloučí potřebu expozičního testu. Nejčastěji se uvádí studie Sampsona (24), který studoval dětskou populaci a stanovil, že hladina specifického IgE 15 IU/ml proti kravskému mléku má 95% spolehlivost. V další studii zaměřené na děti do 1 roku věku byla 95 % spolehlivost stanovena pro hladinu 5 IU/ml (25). Výsledky studií se značně liší, jsou ovlivněny charakteristikou studované populace (věk, klinická diagnóza, vstupní pravděpodobnost potravinové alergie, atd.). Nadále se doporučuje přístup individuální. Konečná diagnóza musí být vždy ověřena ústupem potíží při vyloučení potraviny z jídelníčku. V indikovaných případech (nejednoznačné nebo rozporuplné výsledky předchozích testů) musí být alergie potvrzena recidivou potíží při expozičním testu. Za „zlatý diagnostický standard“ je považován dvojité slepý, placebem kontrolovaný expoziční test. V diagnostice potravinové alergie neexistuje žádný jednoduchý, spolehlivý diagnostický test. Toto platí zvláště, pokud jde o alergické reakce zprostředkované „non IgE“ mechanismem. Zde je stěžejní diagnostickou metodou diagnostická eliminační dieta a ex-

poziční testy, které zachytí reprodukovatelné reakce bez ohledu na konkrétní patogenetický mechanismus. Diagnostikou potravinové alergie se zabývá předchozí sdělení v tomto časopise (26) a zpráva o výsledku již výše zmiňované naší studie s diagnostikou alergie na KM a pšeničnou mouku u atopického ekzému dospělých v časopise Alergie (12). Některé konkrétní přístupy k expozičnímu testu, aplikovatelné zvláště na dětskou populaci, uvádí primář Fuchs v časopise Alergie (7).

Přínos atopických epikutánních testů v diagnostice alergie na kravské mléko byl ověřován hlavně na dětské populaci. Podle výsledku některých studií může APT zlepšit diagnostiku potravinové alergie u dětských pacientů s AE, u kterých potravina vyvolává pozdní reakci po požití a kde jsme získali negativní výsledek testů na průkaz specifického IgE (27). APT lze zatím brát jako pomocnou diagnostickou metodou, která nám v kombinaci s výsledkem ostatních diagnostických postupů pomůže identifikovat alergizující potravinu. Nicméně výsledky studií jsou rozporuplné. V naší studii s dospělými nemocnými s atopickým ekzémem byly APT bez přínosu pro diagnostiku alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku. APT zatím není brán jako test k všeobecnému použití v diagnostice potravinové alergie (28).

Opakovaně je třeba zdůraznit, že specifické IgG je pro diagnostiku alergie na KM i jiné potraviny nepřínosné.

Léčba alergie na kravské mléko

V současné době neumíme potravinovou přecitlivělost léčit. Jedinou spolehlivou možností, jak předejít alergické reakci, je vyloučení rizikové potraviny z jídelníčku. Zvláště nemocní, kteří jsou ohroženi závažnou anafylaktickou reakcí, reagující na velmi nízkou prahovou dávku kravského mléka (miligramová množství), musí velmi přísně vyloučit kravské mléko z jídelníčku. Je tedy nezbytně nutné, aby byli spolehlivě informováni o složení potravinářského výrobku. Od 11/2005 (29) musí výrobci označovat přítomnost bílkovin z kravského mléka na potravinářském výrobku jasně, bez ohledu na množství, v jakém se ve výrobku nachází. V případě, že byla při přípravě potravinového výrobku použita jakákoliv látka z kravského mléka, musí být označeno, že tato látka pochází z kravského mléka: např. „kaseiny z kravského mléka“, „laktóza z kravského mléka“, „syrovátka z kravského mléka“, apod. Před zavedením tohoto opatření bylo na seznamu složek uváděno: kasein, kaseinát, syrovátka, laktalbumin, laktoferin, laktoglobulin, atd. Nepoučený

spotřebitel pod těmito názvy netušil přítomnost mléčných bílkovin. Většina nemocných alergických na kravské mléko musí vyloučit nejen kravské mléko, ale všechny mléčné výrobky: sýr, margarín a máslo, jogurt, tvaroh, pudink, zmrzlina, atd. Kravské mléko se může nacházet ve skryté podobě např. v uzeninách, pekařských a cukrářských výrobcích, čokoládě, omáčkách, v některých alkoholických nápojích. Pro případ nechtěného požití musí být nemocný jedinec vybaven léky pro zvládnutí akutní reakce (balíček 1. pomoci) a kartičkou alergika.

Pro **výživu kojence s alergií na kravské mléko** jsou určeny přípravky vyrobené na bázi extenzivní hydrolyzy mléčných bílkovin. Tuto výživu toleruje asi 90 % dětí alergických na KM. Pro zbylých 10 % dětí, které na přípravky na bázi extenzivní hydrolyzy reagují alergickou reakcí, je určen přípravek aminokyselinový. Na trhu jde o jediný přípravek Neocate. Přípravky na bázi částečné hydrolyzy si ponechávají značnou alergenicitu a jsou u dětí alergických na mléko kontraindikovány.

S možným vznikem přecitlivělosti na KM je třeba počítat i u plně kojených dětí, protože do mateřského mléka pronikají stopy bílkoviny kravského mléka (beta-laktoglobulin) ze stravy matky. Pokud se potvrdí alergie u plně kojeného dítěte, je nutné, aby matka vyloučila mléko a mléčné výrobky z jídelníčku.

U starších dětí a dospělých se často zařazovala do jídelníčku sója jako náhrada za kravské mléko. Ta se však vyznačuje také velkou alergenicitou: 10–20 % jedinců alergických na KM, je alergických také na sóju.

Vzhledem k velké zkřížené alergii s mlékem kozím a ovčím, není vhodné použít tato mléka jako náhradu za kravské mléko.

Prevence alergie na kravské mléko

Potravinová alergie je často prvním projevem alergie u kojenců a malých dětí s vrozenou atopickou dispozicí. Je logické, že nejčastějším alergenem je kravské mléko, které tvoří základní složku jídelníčku v tomto věku. Společně s vejcem si uchovává prvenství do 3 let věku. Důležitou prevencí rozvoje potravinové alergie v tomto věku je kojení. Vedle psychologického významu kojení má mateřské mléko velký význam ochranný pro nezralou střevní sliznici kojence. Umožňuje příznivý vývoj imunitního systému střeva a celé střevní bariéry, má pozitivní vliv na příznivé osídlení střevní mikrobiotou. Kojení bez přídavků po dobu 4–6 měsíců je doporučováno Evropskou akademií alergologie a klinické imunologie jako jediné,

skutečně přínosné preventivní opatření (30). Potvrdil se preventivní účinek chránící před rozvojem potravinové alergie v kojeneckém věku, která se klinicky projevuje nejčastěji atopickým ekzémem a chronickými alergickými záněty trávicího traktu. Vývoj alergického onemocnění v dalším průběhu je zřejmě kojením neovlivněn.

Pokud matka nemůže kojit a jde o rizikového jedince (atopické onemocnění u matky, otce či sourozence) jsou indikovány přípravky s mléčnou bílkovinou na bázi částečné (popř. extenzivní) hydrolýzy, popř. přípravky aminokyselinové.

Preventivní účinek hypoalergenní diety matky v těhotenství a při kojení se nepotvrdil. Americká akademie alergologie a klinické imunologie určitou dobu doporučovala vyloučit KM do 1 roku věku, vejce do 2 let a ryby a arašidy do 3 let věku dítěte. Tento přístup nepřinesl zlepšení průběhu alergického onemocnění a další výzkum ukáže, zda takové opatření není dokonce škodlivé.

Přínos probiotik v prevenci je stále diskutován a zatím jejich podání není odbornými společnostmi všeobecně doporučováno k prevenci alergického onemocnění.

Prognóza alergie na kravské mléko

U dětí do 3 let věku je prognóza alergie na KM příznivá. Ve více než 80 % dochází do 3 let k nástupu tolerance kravského mléka. Přitom děti s alergií na mléko zprostředkovanou „non IgE“ imunitním mechanismem mají příznivější prognózu ve srovnání s dětmi s vysokými hladinami IgE protilátek proti kravskému mléku. Navíc děti s alergií na kravské mléko zprostředkovanou IgE protilátkami mají větší riziko vývoje dalších potravinových alergií, průduškového astmatu, alergické rýmy a zánětu spojivek do věku 10 let. Dítě, které ještě v 6 letech trpí alergií na kravské mléko zprostředkovanou IgE protilátkami, má malou pravděpodobnost, že se uzdraví (31). Dalším prognosticky nepříznivým faktorem je přítomnost IgE protilátek proti kaseinu. Vysoké hladiny specifického IgE proti kaseinu predisponují přetrvávání klinických projevů alergie na kravské mléko (30).

Vzhledem k výše uvedenému by se mělo u dětí přehodnocovat trvání alergie na kravské mléko. U kojenců nejpozději za 6 měsíců od nasazení diety, u dětí od 1 do 3 let věku 1x za rok. Před vymizením klinických projevů dochází často k významnému poklesu specifických IgE protilátek. Přetrvávání určité hladiny specifických IgE protilátek nevylučuje vymizení alergických projevů.

Prognóza alergie na kravské mléko u dospělých je nepříznivá, alergie má tendenci přetrvávat.

Závěr

Nejdůležitější poznatky lze shrnout:

- Alergie na kravské mléko se vyskytuje hlavně u dětí do 3 let věku. V 98 % případů jsou první příznaky v kojeneckém věku. Klinicky se v tomto věku projevuje nejčastěji atopickým ekzémem, chronickými gastrointestinálními obtížemi a neprosíváním.
- Jen část alergických reakcí na kravské mléko je mediována IgE protilátkami, významně se uplatňují „non IgE“ reakce. Stejně diagnostickou metodou je diagnostická eliminační dieta a v indikovaných případech expoziční testy, které zachytí reprodukovatelné reakce bez ohledu na konkrétní patogenetický mechanismus.
- Pozitivní specifické IgE (v séru nebo pozitivní kožní „prick“ test) může znamenat pouhou senzibilizaci bez skutečných alergických projevů. Negativní specifické IgE nevylučuje alergii na KM zprostředkovanou „non IgE“ mechanismem.
- Vzhledem k velké zkřížené alergii s mlékem kozím a ovčím, není vhodné doporučit tato mléka jako náhradu za kravské mléko.
- Sója jako náhražka kravského mléka je riziková pro vysokou alergenicitu.
- Intenzivní působení tepla (100 °C po dobu 10 minut) redukuje alergenicitu, ale neodstraňuje ji zcela. Při vyšších teplotách mohou vznikat nové alergen.
- Mléčné výrobky (sýry, kysané výrobky atd.) si většinou ponechávají významnou alergenicitu.
- Kojení bez přídavků po dobu 4–6 měsíců je nejužitečnější preventivní opatření rozvoje potravinové alergie v raném dětském věku.
- Pro kojence a malé děti s alergií na kravské mléko je indikována výživa typu hypoalergenních přípravků na bázi extenzivní hydrolýzy bílkoviny, popř. přípravky aminokyselinové. Formule na bázi částečné hydrolýzy jsou kontraindikovány, protože si ponechávají značnou alergenicitu. Jsou vhodné pouze pro prevenci u rizikových kojenců.

Literatura

1. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101–108.

2. Sampson HA. Eczema and food hypersensitivity. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives*. ed Blackwell Science, USA, 1997: 193–209.
3. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl): 33–37.
4. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first three years of life. *Allergy Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction*. *Allergy* 1990; 45: 587–596.
5. Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(Suppl. 3): S2–S11.
6. Rance F. What is the value of allergologic tests for the diagnosis and management of atopic dermatitis? *Ann Dermatol Venerol* 2005; 132: 553–563.
7. Fuchs M. Přecitlivělost (hypersensitivita) na kravské mléko. *Alergie a intolerance*. *Alergie* 2007; 2: 149–159.
8. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 107: 191–193.
9. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New Engl J Med* 1992; 327: 380–384.
10. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Boeker M, Kapp A. Detection of κ-casein specific lymphocytes response in milk-responsive atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1380–1386.
11. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998; 53: 1013–1022.
12. Ettlerová K, Čelakovská J, Ettler K, Vaněčková J. Alergie na kravské mléko a pšeničnou mouku u atopického ekzému dospělých. *Alergie* 2009; 2: 112–120.
13. Peltó L, Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2000; 55: 281–285.
14. Taylor ST. Food Toxicology. In *Food Allergy: adverse reactions to food, food additives*. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, ed. Blackwell Science, USA, 2003: 475–486.
15. Bernard H, Creminon C, Yvon M, Wal JM. Specificity of the human IgE response to the different purified caseins in allergy to cow's milk proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115(3): 235–244.
16. Docena GH, Fernandez R, Chirido FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy* 1996; 51(6): 412–416.
17. Shek LPC, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60: 912–919.
18. Stoger P, Wutrich B. Type I allergy to cow milk proteins in adults: a retrospective study of 34 adult milk- and cheese-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 399–407.
19. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, Poisei C, Velona T, Ugazio AG, Galii CL. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1997; 29: 997–1004.
20. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin, Flabbée, Hatahet R. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies. Evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1046–1051.
21. Host A, Samelsson BG. Allergic reactions raw, pasteurised, and homogenised/pasteurised cow milk a comparison a double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988; 43: 113–118.
22. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, et al. Allergenicity of individual cow milk proteins in DBPCFC-positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 237.
23. Fiocchi A, et al. Clinical tolerance of processed foods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(Suppl 3): S38–S46.

24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891–896.
25. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185–190.
26. Ettlerová K. Diagnostika potravinové alergie u nemocných s atopickým ekzémem. *Dermatologie pro praxi* 2008; 2: 88–91.
27. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2000; 55: 261–285.
28. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 60: 1377–1384.
29. Vyhláška č. 113/2005 Sb. zákonů České republiky o způsobu označování potravin a tabákových výrobků.
30. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Dietary Products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80–84.
31. Host A. Clinical course of cow's milk allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 48–52.
32. Salminen S, Lilius EM, Isolauri E. Milk hypersensitivity – key to poorly defined gastrointestinal symptoms in adults. *Allergy* 1998; 53: 307–310.

MUDr. Květuše Ettlerová

Alergologie a klinická imunologie
Jeronýmova 750, 500 02 Hradec Králové
ettlerova@seznam.cz
