

Nadwrażliwość na mleko

Mleko krowie, pierwszy obcy antygen wprowadzany do diety dziecka, jest jedną z **najczęstszych przyczyn IgE-zależnych alergii pokarmowych u małych dzieci**. U dzieci poniżej 3 roku życia jej częstość występowania szacuje się nawet na 8%, a u osób dorosłych na ok. 2% całej populacji. Pojawia się zwykle w pierwszych 6 miesiącach życia i w większości przypadków ulega spontanicznemu zanikowi pomiędzy 2, a 5 rokiem życia. Jest to związane z wytworzeniem naturalnej tolerancji organizmu i dojrzewaniem układu odpornościowego. Badania epidemiologiczne wskazują jednak, że ok. **15% dzieci utrzymuje nadwrażliwość alergiczną na składniki mleka krowiego w późniejszym wieku**.

Alergia na mleko krowie jest niekorzystną reakcją układu immunologicznego polegającą na produkcji przeciwciał klasy IgE przeciwko białkom mleka. Do najczęstszych objawów alergii na mleko należą: pokrzywka (56%), atopowe zapalenie skóry (51%), astma (27%), objawy związane z układem pokarmowym: wymioty, biegunka, kolka (23%), alergiczny nieżyt nosa (13%), reakcja anafilaktyczna (1%).

Alergenne składniki mleka

Mleko krowie składa się z ok. 30 różnych białek stanowiących 3%-3,5% jego masy. Część z nich zaliczana jest do tzw. alergenów głównych, czyli takich, które uczulają ponad 50% pacjentów w danej grupie, jak: kazeina, α -laktoalbumina (ALA) czy β -laktoglobulina (BLG). Drugą grupę stanowią słabe alergeny mleka, czyli uczulające mniej niż 50% pacjentów, jak surowicza albumina wołowa (BSA) czy laktoferyna. Białka mleka można podzielić na dwie frakcje:

- kazeinę – 80% białek mleka
- białka serwatkowe (m. in.: ALA, BLG, BSA, laktoferyna) – 20% białek mleka.

Kazeina stanowi główną frakcję mleka. Podstawową funkcją kazein jest wiązanie jonów wapnia, żelaza i cynku oraz stabilizacja mleka. Mleko krowie nie posiada w swym składzie chemicznym homologu zwierzęcej α S1-kazeiny, co może być główną przyczyną immunogenności tego białka w stosunku do organizmu ludzkiego i rozwoju alergii na mleko krowie. Ponadto kazeina jest bardzo stabilnym białkiem w wysokiej temperaturze. Obróbka termiczna (gotowanie, pasteryzacja, UHT etc.) nie powoduje zmniejszenia jej immunogenności. Dzieci uczulone na kazeinę, często wykazują bardzo silną reakcję alergiczną na mleko i produkty zawierające kazeinę jako dodatek spożywczy (czekolada, mięso, chipsy ziemniaczane i inne).

β -laktoglobulina występuje w największym stężeniu i należy do jednych z najsilniejszych alergenów spośród wszystkich białek serwatkowych. Fizjologiczną funkcją BLG jest wiązanie cząsteczek tłuszczów nasyconych i nienasyconych, witaminy A czy β -karotenu. Podobnie jak α S1-kazeina nie występuje w mleku krowiecym. BLG nie jest stabilna w wysokich temperaturach.

Poddanie BLG obróbce termicznej znacząco zmniejsza jej immunogenność. Jest jednak bardzo odporna na działanie kwasów i enzymów proteolitycznych, dlatego zostaje jedynie częściowo strawiona przez układ pokarmowy.

α -laktoalbumina podobnie jak BLG należy do najsilniejszych alergenów białek serwatkowych i jest również wrażliwa na działanie wysokich temperatur. Jest składnikiem regulującym systemu enzymatycznego galaktozylotransferazy odpowiedzialnej za syntezę laktozy.

Surowicza albumina wołowa bierze udział w transporcie i ochronie przed wolnymi rodnikami. Jest niestabilna w wysokich temperaturach. W mniejszym stopniu odpowiada za występowanie reakcji alergicznych w porównaniu do alergenów głównych. Badania naukowe wykazały, że osoby z przeciwciałami IgE anty-BSA mogą rozwinąć również alergię na wołowinę. BSA oprócz mleka występuje również we krwi wołowej.

Laktoferyna występuje w mleku krowim w śladowych ilościach. Jej fizjologiczną funkcją jest obrona organizmu przed infekcjami i stanem zapalnym. Znacznie większa ilość laktoferyny występuje w mleku kobiet, w szczególności w siarze. Laktoferyna jest częściowo odporna na działanie wysokich temperatur i relatywnie odporna na działanie enzymów proteolitycznych w jelitach.

Do najczęstszych uczuleń na składniki mleka należą tzw. **uczulenia poliwalentne**, czyli na więcej niż jeden składnik mleka – dotyczą ok. 75% wszystkich przypadków. Alergia na mleko związana jest z produkcją przeciwciał IgE przeciwko głównym alergenom mleka, jednak dużą rolę w rozwoju alergii mają również białka obecne w mleku w małych (BSA) czy nawet śladowych ilościach (laktoferyna). W ok. 50% przypadków są one jedynymi wykrywanymi przeciwciałami u osób z objawami alergii na mleko krowie.

Alergia, a nietolerancja mleka

Alergia na mleko jest często mylona z nietolerancją mleka. **Termin nietolerancja (właściwie nadwrażliwość niealergiczna), odnosi się do nieimmunologicznych, czyli niezwiązanych z produkcją przeciwciał, niekorzystnych reakcji organizmu.** Objawia się zaburzeniami trawienia, przyswajania czy metabolizmu. W przeciwieństwie do nietolerancji, alergia jest zawsze związana ze ściśle określonymi mechanizmami immunologicznymi, przede wszystkim z produkcją przeciwciał klasy IgE.

Objawy nietolerancji są zwykle opóźnione, mogą wystąpić nawet po kilku godzinach od spożycia pokarmu. Manifestacja alergii IgE-zależnej występuje w bardzo krótkim czasie od kontaktu z alergenem, maksymalnie do kilku godzin. W przypadku alergii nawet śladowe ilości alergenu mogą wywołać reakcję alergiczną.

Natomiast nietolerancja jest często zależna od dawki przyjętego alergenu, która może się kumulować w czasie. Mała ilość spożytego pokarmu może w ogóle nie wywołać objawów.

Typy nietolerancji laktozy

Najczęstszą przyczyną nietolerancji na składniki mleka jest **nietolerancja laktozy**, która może dotyczyć nawet do 37% polskiego społeczeństwa. Nietolerancja może wynikać z różnych przyczyn, jednak najczęściej ma podłoże genetyczne, związane z polimorfizmem genu *LCT* laktazy (**pierwotna nietolerancja laktozy**). Przyczyną pierwotnej nietolerancji laktozy jest pogłębiający się z wiekiem niedobór laktazy – enzymu znajdującego się w jelicie cienkim odpowiedzialnego za trawienie laktozy.

Pierwotna nietolerancja laktozy może rozwinąć się w każdym wieku. U dzieci do 3 roku życia, z powodu dużej aktywności tego enzymu, bardzo rzadko stwierdza się jednak nietolerancję na laktozę. U małych dzieci główną przyczyną niepożądanych reakcji organizmu na składniki mleka jest alergia pokarmowa, wynikająca z produkcji przeciwciał IgE.

Pierwotna nietolerancja laktozy rozwija się zwykle powyżej 5 roku życia u osób z predyspozycją genetyczną.

Wtórna (nabyta) nietolerancja laktozy ma zwykle charakter przejściowy. Jej przyczyną jest zmniejszenie aktywności laktazy z powodu ostrych zakażeń żołądkowo-jelitowych, celiakii, alergii pokarmowych oraz wskutek ubocznego działania leków bądź alkoholu. Może być również wynikiem niedożywienia, mukowiscydozy, choroby Leśniowskiego-Crohna, enteropatii i innych.

Z kolei **wrodzona nietolerancja laktozy (alaktazja)** to bardzo rzadkie wrodzone zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się całkowitym niedoborem laktazy, a tym samym niezdolnością do trawienia laktozy od momentu narodzin. Pacjenci z tym schorzeniem muszą stosować dietę bezlaktozową przez całe życie, ponieważ nie tolerują nawet niewielkich ilości laktozy w pożywieniu.

Alergia IgE-zależna na kazeinę

Alergia IgE-zależna na białka serwatkowe (ALA, BLG, BSA, laktoferyna)

Pierwotna nietolerancja laktozy (mutacja genu LTC)

Ryzyko wystąpienia objawów

Wysokie ryzyko po spożyciu mleka i produktów mlecznych w każdej postaci (świeże i gotowane).

Wysokie ryzyko po spożyciu produktów zawierających kazeinę jako dodatek spożywczy (m. in.: czekolada, wędliny, chipsy)

Ryzyko po spożyciu świeżego mleka i **niegotowanych** produktów mlecznych. Ryzyko alergii na wołowinę w przypadku anty-BSA IgE)

Możliwa tolerancja na gotowane mleko i przetworzone termicznie produkty mleczne

Wysokie ryzyko po spożyciu produktów z dużą zawartością laktozy

Niskie ryzyko po spożyciu produktów z niską zawartością laktozy (sery twarde, jogurty, kefir)

Rodzaj objawów

Szerokie spektrum objawów ze strony układu pokarmowego, oddechowego, skóry

Zwykle jedynie dolegliwości żołądkowo-jelitowe (biegunki, wzdęcia)

Czas wystąpienia objawów

Bardzo szybko (minuty do kilku godzin po posiłku)

Po dłuższym czasie

Zależność objawów od ilości spożytego mleka

Nawet niewielkie ilości

Im większa dawka, tym cięższe objawy, po małej dawce objawy mogą nie występować

Wiek

U małych dzieci (zwykle poniżej 5 r. ż.), czasem ustępują z wiekiem

U dzieci powyżej 5 r. ż. i osób dorosłych. Zwykle nasilają się z wiekiem

Diagnostyka alergii na mleko krowie

Diagnostyka alergii IgE-zależnej na składniki mleka krowiego opiera się przede wszystkim na dokładnym wywiadzie lekarskim dotyczącym objawów, ich nasilenia i zanikania w zależności od diety. Kolejnym etapem jest poddanie pacjenta testom eliminacyjnym i prowokacji pokarmowej, których celem jest określenie wycofania się objawów po eliminacji mleka z diety oraz pojawienie się objawów po powtórnym wprowadzeniu mleka do jadłospisu. W diagnostyce alergii na mleko wykorzystuje się również testy skórne oraz testy serologiczne. **Testy serologiczne wykrywają swoiste IgE przeciwko składnikom mleka.** Wynik testu serologicznego powinien być potwierdzony testem eliminacji i prowokacji oraz oceniony w odniesieniu do manifestacji klinicznych Pacjenta.

W serologicznych testach diagnostycznych jako źródło antygenów wykorzystywany jest przede wszystkim pełen ekstrakt mleka krowiego. Zapewnia to obecność wszystkich potencjalnie alergizujących składników mleka, ale nie wskazuje przeciwko któremu dokładnie białku chory wytwarza przeciwciała. Część testów umożliwia dodatkowo określenie poziomu przeciwciał IgE przeciwko najważniejszym antygenom odpowiedzialnym za powstanie reakcji alergicznej: kazeinie, β -laktoglobulinie, α -laktoalbuminie, BSA czy laktoferynie.

Taka informacja pozwala na stworzenie indywidualnego profilu uczulenia każdego pacjenta, który może być przydatny przed planowaną immunoterapią swoistą. Dodatkowo można z dużym prawdopodobieństwem wskazać, czy alergia występuje wyłącznie po spożyciu świeżego, nieprzetworzonego termicznie mleka (świadczy o tym obecność przeciwciał przeciwko termolabilnym białkom: β -laktoglobulinie, α -laktoalbuminie, BSA, laktoferynie), czy też mamy do czynienia z alergią na mleko pod każdą postacią (obecność przeciwciał przeciwko termostabilnej kazeinie).

Kazeina jest również powszechnie stosowana w przemyśle spożywczym jako dodatek do mięs, czekolad, chipsów ziemniaczanych. Identyfikacja swoistych przeciwciał pozwala na unikanie przez alergika również tych produktów. Z kolei przeciwciała IgE anti-BSA mogą wskazywać również na reakcję alergiczną na wołowinę.

Alergia w wieku niemowlęcym rozpoczyna często tzw. marsz alergiczy, czyli ewolucję narządowej manifestacji alergii. Polega on na ustępowaniu objawów skórnych i pokarmowych, a pojawianiu się objawów ze strony układu oddechowego (alergiczny nieżyt nosa, astma). Dlatego prawidłowa diagnostyka alergii jest niezwykle istotna dla Pacjenta, gdyż pozwala na szybką identyfikację alergenu oraz jego unikanie przez osobę uczuloną, a tym samym zapobieganie dalszym manifestacjom klinicznym.

Autor: Michał Podkalicki, Product Manager ds. Alergologii, EUROIMMUN Polska Sp. z o. o.

Bibliografia

- Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review, L. Monaci at al., European Food Research and Technology, 2006, 223(2), 149-179
- Bovine milk allergenicity, J. M. Wal, Ann Allergy Asthma Immunol. 2004 Nov; 93(5 Suppl 3):S2-11.
- Effect of technological modification on the immunoreactive properties of cow milk proteins, B. Wróblewska, L. Jędrychowski, Alergia Astma Immunologia, 2003, 8(4), 157-164
- Structure and function of milk allergens, J. M. Wal, Allergy. 2001;56 Suppl 67:35-8.
- The predictive value of specific immunoglobulin E on the outcome of milk allergy, M. Rottem at al., Isr Med Assoc J. 2008 Dec;10(12):862-4.
- Lactose intolerance – causes, symptoms, diagnosis. P. Zatwarnicki, Piel. Zdr. Publ. 2014, 4, 3, 273–276
- World Allergy Organization, Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy Guidelines, A. Fiocchi at. al., WAO Journal, 2010 April, 57-161