

# Alergia pokarmowa

## Część I – Mleko krowie

### Food allergy

#### Part I – Cow's milk

EDWARD RUDZKI

Katedra i Klinika Dermatologiczna Akademii Medycznej w Warszawie,  
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Błaszczyk

#### Abstract

*In the paper the following questions are discussed: allergenicity of cow's milk proteins; cross reactions between milk proteins from different animal species; cow's milk sensitivity in children and adult patients and usefulness of oral challenge tests in the diagnostics of cow's milk allergy.*

**Key words:** cow's milk, betalactoglobulin, caseins, cross reactions, oral challenge test.

#### Streszczenie

*W pracy omówiono następujące zagadnienia: własności uczulające białek mleka krowiego; odczyny krzyżowe między białkami mleka poszczególnych gatunków zwierząt; alergię na mleko krowie u dzieci i dorosłych oraz przydatność prowokacji pokarmowej w wykrywaniu alergii na mleko krowie*

**Słowa kluczowe:** mleko krowie, beta-laktoglobulina, kazeiny, odczyny krzyżowe, prowokacja doustna.

(PDiA 2005; XXII, 2: 77–80)

#### Alergeny mleka

W mleku krowim znajduje się ponad 20 białek, z których teoretycznie każde może powodować nadwrażliwość. Jest ona znana pod nazwą CMPA (*cow's milk protein allergy*). Uchwytne klinicznie znaczenie mają jednak tylko 4 proteiny. Trzy (beta-laktoglobulina, alfa-laktoalbumina i albumina surowicy bydlęcej) należą do białek serwatkowych, czwarta (kazeina) jest głównym alergenem serów. Kazeiny mleka pokrewnych ssaków różnią się pomiędzy sobą bardziej niż białka serwatkowe pochodzące z tych samych gatunków [1]. Pasteryzacja (70°C przez 15 s) nie wpływa na uczulające własności żadnego białka mleka krowiego. Wyższa temperatura (121°C przez 20 min) unieczynnia wszystkie proteiny serwatkowe, ale tylko częściowo uszkadza epitopy kazeiny [2]. Alergia na białka mleka krowiego jest zwykle uczuleniem pokarmowym, ale opisuje się coraz więcej przypadków uczulenia wziewnego lub kontaktowego [3], jednak są one nadal rzadkie. Poniżej przytoczono niektóre własności najczęściej alergizujących białek mleka.

**Beta-laktoglobulina (BLG)** – najważniejszy alergen, nazywany niekiedy *większym*, uczula do 80% chorych z CMPA. W 100 ml mleka krowiego znajduje się 420 mg beta-laktoglobuliny, której pI wynosi 5,3. Zawiera laktozę (ogólny odsetek węglowodanów wynosi w niej 0,1%), odgrywając istotną rolę w uczulających własnościach tego białka. Prowokacja doustna dzieci z CMPA wypadła dodatkowo u 62% badanych [4, 5]. BLG zawiera wiele (co najmniej 8) epitopów. Trzy z nich są uważane za *większe*. Beta-laktoglobulina mleka krowy występuje w 2 wariantach A i B, minimalnie różniących się składem aminokwasów [6].

**Alfa-laktoalbumina (ALA)** – uczulająca ok. 50% chorych z CMPA. W 100 ml mleka krowiego zwykle znajduje się 70 mg alfa-laktoalbuminy, której pI wynosi 5,3. Prowokacja doustna wypadła dodatkowo u 50% dzieci z CMPA [4, 5].

**Albumina surowicy bydlęcej (BSA)** – uczulająca także ok. połowy nadwrażliwych na mleko. W 100 ml mleka krowiego zwykle znajduje się 20 mg albuminy

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Edward Rudzki, Katedra i Klinika Dermatologiczna, Akademia Medyczna, ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa, tel. +48 22 502 13 24; faks +48 22 502 21 06

surowicy bydłowej, której pI wynosi 4,7. BSA jest inaktywowana w temperaturze 70–80°C. Z protein mleka krowiego tylko albumina surowicy bydłowej nie uczuła w mleku gotowanym. Prowokacja doustna u dzieci z CMPA wypadła dodatnio u 53% badanych. [2, 4, 5].

**Kazeina** (alergizująca ok. 60% chorych z CMPA) ostatnio jest uważana za drugi *większy* alergen mleka krowiego. W 100 ml mleka zwykle znajduje się 2,8 mg kazeiny, której pI waha się od 3,7 do 6,0. Jest to jednak *całkowita kazeina*, w której alfa-1-kazeina stanowi 40% całości, alfa-2 – 10%, beta – 40%, a kappa – 10%. Białka te zawierają odmienne oraz wspólne epitopy i są (zwłaszcza dotyczy to alfa-kazein) najbardziej ciepłoodpornymi proteinami mleka krowiego. Prowokacja doustna całkowitą kazeiną dzieci z CMPA wypadła dodatnio u 52% badanych [4, 5, 7, 8, 9].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że proteiny mleka zwierząt przeżuwiających między sobą dają odczyny krzyżowe. Dlatego w praktyce lekarskiej przyjmuje się, że dzieciom z CMPA nie należy podawać mleka innych ssaków. Jednak zachodzą pewne różnice między analogicznymi alergenami. W porównaniu z białkami mleka krowy białka mleka bawołu są prawie identyczne, kozy i owcy – bardzo zbliżone (zawierają mniej alfa-kazein), a dość istotnie różnią się białka mleka wielbłąda (brak beta-laktoglobuliny i duże różnice w zakresie kazein). Dlatego niektóre osoby z CMPA dobrze znoszą mleko kozy, a wszystkim dzieciom nadwrażliwym na mleko krowie proponuje się próbnie podawać mleko wielbłąda w nadziei, że będzie tolerowane [1]. Medycyna ludowa niektórych krajów zaleca chorym z CMPA mleko oślic, ale w dostępnym piśmiennictwie problem ten nie był badany. Znany jest natomiast przypadek dziewczynki silnie uczulonej na ser kozi, a słabiej na ser owczy, która dobrze tolerowała mleko i sery krowie. Próby punktowe i badania laboratoryjne (ELISA) wykazały, że jest ona uczulona na kazeiny mleka kozy i owcy [10]. Zatem zdarzające się niekiedy (bardzo rzadko) dobre tolerowanie mleka jednego gatunku zwierząt przez osoby uczulone na mleko innych gatunków w dużym stopniu, choć nie tylko, zależy od kazein.

W grupie pacjentów z CMPA miana swoistych IgG przeciw poszczególnym proteinom mleka krowiego są u konkretnych osób równoległe do mian IgE przeciw tym samym białkom. U ludzi nieuczulonych stężenie IgG przeciw białkom mleka krowiego jest związane z regularnym spożywaniem mleka. Dlatego przeciwciała te nie występują u osób z zespołem *enterocolitis* wywołanym przez mleko krowie, bo tacy pacjenci unikają tego mleka. Poziom swoistych IgG jest poza tym wyższy u dzieci, którym wcześniej włączono do diety mleko krowie. Zwraca uwagę, że u większości zdrowych IgG (podobnie jak u alergików IgE) skierowane są przeciwko beta-laktoglobulinie i kazeinie, a u mniejszej liczby osób – przeciwko rzadziej uczulającym białkom mleka [11].

## Częstość uczulenia w różnych grupach wiekowych

Osobliwością alergii na mleko krowie jest ogromna zależność od wieku chorego. CMPA występuje wcześniej, niekiedy już w ustroju matki, jeszcze przed porodem, gdyż łożysko przepuszcza wiele antygenów i pożywienie kobiety ciężarnej alergizuje płód. Noworodka może uczulać pokarm matki, ponieważ zawiera on drobiny białek mleka. W pierwszych kilkunastu miesiącach życia dziecka mleko staje się zdecydowanie najczęstszym i dającym najwięcej objawów alergenem. Również w grupie starszych dzieci (od 12 mies. do 14 lat) uczulenie na mleko stwierdzono u ponad połowy wszystkich badanych z alergią pokarmową [12]. W surowicy niemowląt swoiste IgE i IgG bywają obecne już w chwili urodzenia, IgA pojawiają się później, a ich miano jest maksymalne ok. 7. mies. życia. IgM w 1. roku życia są obecne tylko w minimalnych ilościach.

Przez wiele lat alergii na mleko krowie uważana była za zjawisko stosunkowo rzadkie i jeszcze bezpośrednio po II wojnie światowej w Szwecji sądzono, że występuje zaledwie u 0,01–0,03 proc. badanych. W latach 50. nastąpił jednak gwałtowny wzrost częstości tej alergii u noworodków, co prawdopodobnie było spowodowane modą na znacznie rzadsze karmienie dzieci piersią. Wkrótce CMPA rozpoznawano u 1,8 do 7,5%, a zdaniem niektórych autorów nawet u 15% dzieci [2, 13, 14].

Z wiekiem powyższa nadwrażliwość staje się coraz rzadsza. U rocznych dzieci remisje występują u ok. połowy uczulonych, u 2-letnich u 60–75%, a u 3-letnich – prawie u 90% (niektórzy autorzy podają jeszcze większy odsetek pacjentów bezobjawowych). Jednak u grupy chorych (mniej niż u 10%) CMPA utrzymuje się długo, czasami nawet przez kilkadziesiąt lat. U chorujących ponad 10 lat (w porównaniu z dziećmi, u których nadwrażliwość ustąpiła dużo wcześniej) metodą *CAP System FEIA* stwierdzono statystycznie istotnie większe stężenia IgE swoistego dla kazeiny ( $p=0,02$ ) i dla całego mleka krowiego (*whole cow's milk*) ( $p=0,2$ ) [13]. W Australii, badając surowice 4 455 ludzi w wieku 20–44 lat, tylko u 0,09% wykryto obecność IgE swoistych dla białek mleka krowiego [15]. Niezależnie od tego spostrzeżono, że surowice uczulonych kilkunastoletków rozpoznają znacznie mniejszą liczbę epitopów kazeiny niż surowice młodszych dzieci [9].

Jednak tolerowanie mleka przez dorosłych z przebytym CMPA nie oznacza, że pacjent nie uczuli się na inne substancje [16]. U ponad połowy takich chorych pojawia się nadwrażliwość na odmienne alergeny pokarmowe, a u ponad 1/4 po paru latach stwierdza się katarę alergiczną lub astmę, wywoływane głównie przez alergeny wziewne. Problem AZS jest bardziej złożony i budzi różne kontrowersje [17]. CMPA występuje, choć bardzo rzadko, nawet u osób sędziwych. U pewnej kobiety astmę rozpoznano w 45. roku życia, CMPA stwierdzono 20 lat później, a chora, licząc 79 lat, jeszcze źle znosiła mleko i miała z nim dodatnie próby skaryfikacyjne [18]. Do kazuistyki należy

nadwrażliwość kobiet na ALA powstającą w następstwie sztucznego zapłodnienia spermą, którą przechowuje się *in vitro* w podłożu zawierającym to białko mleka krowiego [19].

### Obraz kliniczny uczulenia

W większości ośrodków stwierdzono, że u 60% małych dzieci z CMPA występują alergie pokarmowe (głównie biegunki i wymioty), u 50–60% zmiany skórne (pokrzywka i atopowe zapalenie skóry), u 20–30% objawy ze strony dróg oddechowych, a u 9% odczynu anafilaktyczne, przebiegające nawet niekiedy pod postacią wstrząsów (prawie zawsze bardzo lekkich, choć zupełnie odosobnione zejścia śmiertelne także obserwowano). Większość małych pacjentów cierpi na kilka różnych dolegliwości, przez co suma przytoczonych powyżej odsetków znacznie przekracza 100. W grupie duńskich dzieci z CMPA aż u 92% występowały co najmniej 2 schorzenia alergiczne, a u 72% dotyczyły one różnych narządów [2]. Kazuistyką są uporczywe zaparcia, ale jedno dziecko (w 1958 r.) w następstwie błędów lekarzy było z tego powodu 3-krotnie operowane [20]. Szczególnie ważne jest współistnienie AZS i CMPA, jednak charakter tego współistnienia – jak już wspomniano – jest bardzo złożony i wymaga specjalnego omówienia.

Prowokacja doustna mlekiem daje inne odsetki poszczególnych zmian niż rozpoznane w oparciu o wywiad i obserwacje kliniczne. Najczęściej u dzieci występowała biegunka (u 43% badanych), a później (w kolejności malejących odsetek) bóle brzucha (41%), wymioty (37%), *rhinitis*, astma (po 34%), zaostrzenia AZS 32%, wysiew pokrzywki (13%), wstrząsy (10%), a pozostałe objawy również u 10% badanych [20].

Jednak w innym ośrodku doustna prowokacja najczęściej powodowała wysiew pokrzywki [21].

U dorosłych nie poczyniono analogicznych obserwacji. CMPA jest u nich znacznie rzadsza, ale może być niekiedy jedynym powodem astmy, a rzadziej kataru alergicznego [22, 23]. Opisano nawet przypadek zespołu Melkersona-Rosenthala, mający być wynikiem uczulenia na mleko [24], jednak takie rozpoznanie może być zbyt pochopnie wyciągniętym wnioskiem.

U dorosłych alergia na mleko powstaje niekiedy w środowisku pracy, ale zdarza się to bardzo rzadko. Nadwrażliwość ma wówczas charakter wziewny, a czasem kontaktowy. Przypadki takie opisywano u pasterzy stale dojących owce i krowy (uczulenie na BLG [25]), u producentów czekolad posypujących półprodukt sproszkowanym mlekiem (uczulenie na ALA [26]), czy u garbarzy spryskujących garbowaną skórę roztworem kazeiny (uczulenie na kazeinę). Jednak niekiedy alergia zawodowa na mleko rozpoznawana bywa omyłkowo, podczas gdy naprawdę uczulają inne alergeny, np. włosy zwierząt w przypadku osób

dojących [27]. U jednej chorej zatrudnionej w fabryce cukierków sproszkowane mleko powodowało stale *rhinoconjunctivitis*, a okresowo kaszel, świsty i trudności w oddychaniu. Objawy ustępowały w okresach zwolnień chorobowych, urlopów lub pracy na innym stanowisku, a nasilały się w czasie szczególnie intensywnej produkcji. Próby punktowe, prowokacje oskrzelowa (spadek FEV<sub>1</sub> o 20%) i dospójówkowa oraz RAST wykazały nadwrażliwość na ALA. Z kazeiną i BLG RAST wynik był ujemny. Picie mleka czy czekolady nie powodowało żadnych objawów [26]. Inny chory, Włoch, był rolnikiem, który w 32. roku życia zajął się wyłącznie hodowlą owiec. W 8. dniu dojenia zaczął się dusić i stracił przytomność. Podobne objawy powtarzały się 6 razy, przy każdym następnym wykonywaniu tej czynności. Badający go lekarze, kiedy incydenty już minęły, nie stwierdzali żadnych przedmiotowych zmian, natomiast przypadkowo obecny astmatyk rozpoznał napad dychawicy oskrzelowej. Dopiero wtedy chory poinformował lekarzy, że od dzieciństwa nie pija mleka, bo ma po nim zawsze biegunki, a jeden gatunek sera powoduje u niego krótkotrwałe epizody *rhinoconjunctivitis*. Pacjent miał dodatnie próby punktowe z krowim i owczym mlekiem, z kazeiną i z BLG. Z tymi dwoma ostatnimi białkami również RAST był dodatni. Ze względów finansowych chory musiał dalej dojść owce, ale czynił to w wojskowej masce gazowej, zapobiegającej nawrotom objawów. Kiedy po pół roku spróbował pracować bez tego uciążliwego zabezpieczenia, ponownie nastąpił ciężki napad dychawicy skrzelowej [25].

### Rozpoznawanie CMPA

Podkomitet niepożądanych reakcji na żywność EAACI (Europejskiej Akademii Alergii i Klinicznej Immunologii) ustanowił 3 kryteria klinicznego rozpoznawania CMPA, które są szczególnie istotne dla niemowląt: 1) ustąpienie objawów po odstawieniu mleka i produkowanych z niego wyrobów, 2) nawrót dolegliwości po jednokrotnym podaniu mleka i 3) wyłączenie zakażeń i zaburzeń enzymatycznych powodujących objawy podobne jak przy złym znoszeniu mleka krowiego [2].

Koniecznym warunkiem rozpoznania CMPA jest spełnienie ww. kryteriów EAACI. Początkowo niemowlę powinno przestać otrzymywać mleko krowie w każdej postaci. Dlatego przez 4 tyg. jest ono wyłącznie karmione piersią albo otrzymuje mieszanki odżywczo-lecznicze. W pierwszym wypadku matka w tym okresie nie może spożywać mleka krowiego. Jest to wstępna eliminacja alergenu (postulat pierwszy). Jego ekspozycja (postulat drugi) polega na picciu przez karmiącą kobietę mleka przynajmniej w ilości 0,5 l dziennie. W razie odżywiania dziecka mieszankami podaje mu się 15 g mieszaniny białek serwatkowych i kazeiny w stosunku 4:6 oraz zaleca opisaną poniżej DBPCFC – 2-etapową

metodę prowokacji, która jest obecnie oceniana jako *złoty środek*, umożliwiającą wykrywanie nietolerancji pokarmów, ale której wykonanie jest żmudne i wymaga współdziałania kilku osób [28]. O tolerancji (dobrym znoszeniu mleka) można mówić dopiero wówczas, kiedy mały pacjent przez 4 tyg. będzie zdolny spożywać normalne dla jego wieku ilości mleka, co nie spowoduje wystąpienia zmian chorobowych [2].

Należy bardzo rozważnie – zwłaszcza u dzieci – łączyć niewyjaśnione objawy ze spożywaniem mleka. Jeden z artykułów redakcyjnych *Clinical and Experimental Allergy* poświęcony został temu zagadnieniu, przestrzegając m.in., że poprawa uzyskana w następstwie diety nie jest tak jednoznacznym dowodem nadwrażliwości, *jakby się tego pragnęło* [29]. W związku z tym opracowano dwuetapową metodę prowokacji (DBPCFC – *double-blind, placebo-controlled food challenge*), która ma dokładniej wykrywać chorych reagujących w ciągu pierwszych 2 godz. na podanie mleka, co jest charakterystyczne dla alergii natychmiastowej, a rzadko się zdarza w idiosynkrazji. Dziecko (w warunkach szpitalnych) 1. dnia otrzymywało 100 ml zwykle stosowanej mieszanki leczniczo-odżywczej z dodatkiem 10 g sproszkowanego mleka (pierwszy pokarm) albo skrobi (to ostatnie służyło za *placebo* i stanowiło drugi pokarm). Przestrzegano zasad podwójnie ślepej próby. Co 15 min podawano choremu wzrastające dawki pierwszego próbnego pokarmu: kolejno, 1 kropla, 0,5 ml, 1, 2,5, 5, 10, 20, 30 i 60 ml. Po południu badany otrzymywał też podwójnie ślepą metodą te same porcje drugiego pokarmu, a nikt z obserwujących nie wiedział, który z nich jest mlekiem, a który *placebo*. Identyczne postępowanie ponawiano 2., 8. i 15. dnia badań. Cały czas notowano spostrzegane objawy oraz wrażenia rodziców i obiektywnego obserwatora (np. pielęgniarki). Metoda ta wyłącza przypadkowe dolegliwości występujące w trakcie obserwacji i umożliwia odróżnienie 2 grup chorych: reagujących objawami 2 godz. po jego spożyciu (co bardziej odpowiada alergii) i reagujących później (co przemawia raczej za idiosynkrazją) [26, 28]. W warunkach polskich, posługując się podwójnie ślepą próbą prowokacji kontrolowanej *placebo*, wyniki fałszywie ujemne otrzymano tylko u 3,6% dzieci z uczuleniem pokarmowym. W tych ostatnich badaniach poza mlekiem posługiwano się białkiem jaja i rybą [12]. Przytoczone obserwacje wskazują, ile wysiłku należy włożyć, aby z dużym prawdopodobieństwem łączyć spożywanie mleka z określonymi objawami.

## Piśmiennictwo

- Restani P, Gaiaschi A, Plebani A et al.: Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 997-1004.
- Hoest A: Cow's milk allergy. *J R Soc Med* 1997, 90 (suppl 30): 34-9.
- Belen M, Tan M, Mandel R, et al: Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 86: 583-6.
- Goldman A, Anderson W: Milk allergy. *Pediatrics* 1963, 32: 425-9.
- Gjesing B, Osterballe O, Schwartz W, et al.: Allergic specific milk antibodies. *Allergy* 1986, 41: 51-9.
- Asela O, Clement H, Bernard JK, et al.: Allergy to bovine beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 1055-63.
- Sami L, Bahna M, Gandhu M, et al.: Milk hypersensitivity. *Ann Allergy* 1983, 50: 218-24.
- Bernard H, Creminon C, Yvon M, et al.: Specificity of the human IgE response to the different purified caseins. *Int Arch Allergy Immunol* 1998, 115: 235-44.
- Chatchatee P, Jaervinen K, Bardina L, et al.: Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-caseins in cow milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001, 31: 1256-62.
- Umpierrez A, Quirce S, Maranon F, et al.: Allergy to goat and sheep cheese with good tolerance to cow cheese. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 1064-8.
- Szabo I, Eigenmann PA: Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting. *Allergy* 2000, 55: 42-9.
- Matuszewska E, Kaczmarek M. Próba prowokacji pokarmowej w diagnostyce alergii/idiosynkrazji pokarmowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 1999, 4: 245.
- Sicherer SH, Sampson HA: Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children. *Clin Exp Allergy* 1999, 29: 507-12.
- Adler B, Assadulahi T, Warnetr J, et al.: Multiple food specific antibody test. *Clin Exp Allergy* 1991, 21: 683-8.
- Woods RK, Thien F, Raven J, et al.: Prevalence of food allergies in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 88: 183-9.
- Kaczmarek M, Maciorkowska E, Semeniuk J, et al.: Dieta eliminacyjna w alergii pokarmowej. *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1: 30-4.
- Hill D, Firer M, Ball G, et al.: Natural history of cow milk allergy in children. *Clin Exp Allergy* 1993, 23: 124-31.
- Paganelli R, Atherton D, Levinsky R: Normal and milk allergic subjects. *Arch Dis Childhood* 1983, 58: 21-8.
- Moraes O, Tokrtomi A: Allergic vulvovaginitis. *Ann Allergy Astma Immunol* 2000, 85: 253-63.
- Clein N: Cow's milk allergy. *Int Arch Allergy* 1959, 13: 245-8.
- Saarinne KM, Savilahti E: Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000, 30: 400-6.
- Koers W, Elst A, Dijk A, et al.: Allergy in an adult patient. *Ann Allergy* 1986, 56: 267-72.
- Olalde S, Bensabat, Vives R, et al.: Allergy to cow's milk with onset in adult life. *Ann Allergy* 1989, 62: 185-9.
- Levy F, Bircher A, Buechne S: Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein. *Dermatology* 1996, 192: 99-102.
- Vargiu A, Vargiu G, Locci F, et al.: Hypersensitivity reactions from inhalation of milk protein. *Allergy* 1994, 29: 386-7.
- Bernaolo G, Benincori N, Cantani A: Clinical aspects of food allergy. *Ann Allergy* 1984, 53: 615-20.
- Galo R, Cozzani E, Brusati C, et al.: Ewe milker's hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000, 30: 42-3.
- Anderson J: Adverse reactions to food. *Ann Allergy* 1984, 72, 143-54.
- Adherton D: Atopic disease and food allergy. *Clin Exp Allergy* 1991, 21: 649-50.