

Alergija na hranu u djece s atopijskim dermatitisom

Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis

Karmela Husar, Slobodna Murat-Sušić

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Alergija na hranu čest je problem u bolesnika s atopijskim dermatitisom, osobito u djece. S obzirom na kliničke spoznaje u posljednjih nekoliko desetljeća, jasno je da hrana, kao kravlje mlijeko i kokošje jaje, može direktno dovesti do pogoršanja atopijskog dermatitisa, osobito u senzibilizirane djece. Budući da su uloga, kao i imunosna zbivanja alergije na hranu kod atopijskog dermatitisa još nedovoljno potpuno razjašnjeni, mi ćemo se upravo osvrnuti na utjecaj alergije na hranu kod djece s atopijskim dermatitisom.

Ključne riječi: atopijski dermatitis, alergija na hranu, djece

Summary Food allergy is a common problem in patients with atopic dermatitis, particularly in children. Based on clinical data from the past few decades, it is clear that food as cow's milk and hen eggs can directly provoke flares of atopic dermatitis, particularly in sensitized infants. Because the role and immunology of food allergy in atopic dermatitis remain controversial, here we review data that mainly focus on food allergy in children with atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, food allergy, children

Atopija je nasljedni oblik alergijske preosjetljivosti uvjetovan reaginskim protutijelima koji osobu čine sklonom za pojavu atopijskih bolesti (atopijski dermatitis, alergijski rinitis i bronhalna astma) (1). Prva manifestacija atopije najčešće je atopijski dermatitis, a potom kod iste osobe tijekom života mogu uslijediti i ostale atopijske bolesti, tzv. atopijski marš (2).

Atopijski dermatitis je kronično-recidivirajuća alergijska upalna bolest kože. Pojavljuje se u osoba s genskom predispozicijom (atopija). Očituje se tipičnim kožnim promjenama karakterističnim za dob djeteta te svrbežom. Prevalencija bolesti u stalnom je porastu posljednjih desetljeća. U djece iznosi 10-20% (ovisno o dobi, spolu, okolišnim čimbenicima), a u odrasloj dobi je znatno niža (3-5).

Bolest obično započinje u ranoj dojenačkoj dobi te se dijagnoza postavi kod 65% bolesnika do kraja prve godine života, no istodobno već 25% ih izgubi simptome do druge godine, a sljedećih 25% do 5. godine života (6, 7).

Međutim, oko 40% djece s atopijskim dermatitisom kasnije dobije bronhalnu astmu, a taj rizik raste i na više od 50% kod djece koja su postala preosjetljiva na jaje (8, 9).

Stoga ćemo se ovdje posebno osvrnuti na utjecaj alergije na hranu kod djece s atopijskim dermatitisom koja se pojavljuje u 15-35% djece s atopijskim dermatitisom (10).

Među brojnim čimbenicima koji mogu inducirati prve simp-

tome bolesti ili pojačati postojeće neosporno je jedan od važnijih preosjetljivost na hranu, osobito u dojenačkoj dobi. Utjecaj hrane na egzacerbaciju simptoma atopijskog dermatitisa, odnosno induciranja same bolesti, češći su u dojenačkoj dobi i kod djece s izraženijom kliničkom slikom atopijskog dermatitisa (9).

Kako dolazi do nastanka preosjetljivosti na hranu u djece s atopijskim dermatitisom?

Integritet stijenke crijeva važan je čimbenik u ograničavanju prodora bakterija i antigena. Nakon rođenja dolazi do kolonizacije crijeva bakterijama. Na vrstu bakterija koje će kolonizirati crijeva utječe i način prehrane. Stoga je jasno da je prehrana majčinim mlijekom izuzetno važna u održavanju integriteta crijeva. Međutim, kod djece koja nisu na majčinu mlijeku dolazi do ranog opterećenja sluznice crijeva brojnim alergenima, čime nastaju hiperimunodne reakcije. Tomu znatno pridonose i crijevne infekcije, kod kojih je pojačana permeabilnost probavnog sustava, a time i prodor brojnih alergena.

Danas se dosta piše o tzv. higijenskoj hipotezi, tj. utjecaju brojnih čimbenika iz okoline koji mijenjaju crijevnu floru

(život u visokohigijenskim uvjetima, prehrana, antibiotska terapija, nedostatak parazitarne bolesti u djece...) zbog čega postoji niska Th1-stimulacija, što rezultira Th2-predominacijom, a to vodi u prekid imunostolerancije i kasniji razvoj atopije (11).

Kako postaviti dijagnozu preosjetljivosti na hranu kod djeteta s atopijskim dermatitisom?

Kod sumnje na preosjetljivost na hranu kod djece s atopijskim dermatitisom nužno je uzeti iscrpnu obiteljsku i osobnu anamnezu. Ovisno o izraženosti kliničke slike i postojećih simptoma kod djeteta, u daljnjoj dijagnostici su nam na raspolaganju određeni laboratorijski i funkcionalni testovi kojima se utvrđuje je li u prirodi bolesti alergija i potom se pokušavaju definirati specifični alergeni.

Klinička prezentacija same reakcije ovisi o zahvaćenom organskom sustavu (koža, gastrointestinalni trakt, pluća...), o tipu reakcije (IgE-om ili ne-IgE-om posredovana) te o dobi bolesnika (10, 12).

Kada je alergija na hranu uzrokovana IgE-protutijelima i/ili drugim imunskim mehanizmima (T-limfocitima, eozinofilima, IgG-protutijelima itd.), tada govorimo o alergiji na hranu u užem smislu. Klinička ekspresija takvih reakcija može biti različita, do fatalne anafilaksije (najčešće na kikiriki). Reakcija na hranu viđa se i u obliku intolerancije, odnosno nepodnošljivosti hrane i aditiva, a ona ne mora biti nužno imunostolerantna (npr. intolerancija na laktozu zbog manjka enzima laktaze). Reakcija na hranu može se dogoditi i zbog kontaminacije toksinima, mikroorganizmima ili parazitima, zbog averzije (psihološke nepodnošljivosti pojedine namirnice), kao i zbog reakcije na sastojke hrane koji mogu imati učinak nalik nekim lijekovima (tzv. farmakološke reakcije; npr. kofein) (10, 12).

U praksi se za dokazivanje senzibilizacije bolesnika na pojedine alergene, tj. za dokazivanje specifičnih IgE-protutijela u koži i/ili krvi bolesnika rabe najčešće skin-prick (ubodni) test i određivanje specifičnih IgE-protutijela (RAST) te atopy patch test kojim dokazujemo tzv. kasnu reakciju (13, 14).

Pozitivnom reakcijom kod skin-prick testa smatra se promjer urtike od 3 mm i veći u odnosu na negativnu kontrolu. Specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost ovog testa je niska (<40%) te se pozitivan skin-prick test ne može smatrati dokazom preosjetljivosti na testiranu namirnicu. Međutim, osjetljivost (senzitivnost) ovog testa je odlična (negativna prediktivna vrijednost >95%), osim za soju. Stoga, negativan skin-prick test praktično isključuje testiranu namirnicu kao moguću alergenu u ranoj alergijskoj reakciji (13-15).

Međutim, kod djece s opsežnim kožnim promjenama, kao i kod one u koje se antihistaminici ne mogu obustaviti zbog vrlo izraženog svrbeža, skin-prick test nije moguće provesti te se kod njih određuju specifična IgE-protutijela (RAST). Kao i skin-prick test i ona imaju visoku senzitivnost i nisku

specifičnost. Svakako treba napomenuti da kod djece s izrazito visokim vrijednostima ukupnih IgE-protutijela (IgE >3000 kIU/L), samo jako pozitivan nalaz specifičnih protutijela može se smatrati značajnim (16).

CAP System FEIA (fluorescent-enzyme immunoassay) je omogućio standardizirano, kvantitativno mjerenje specifičnih IgE-protutijela za pojedini alergen, što je znatno poboljšalo dijagnostiku. To je omogućilo da se za neke namirnice (jaje, kravlje mlijeko, kikiriki) može odrediti koncentracija specifičnih IgE-protutijela za koje pozitivna prediktivna vrijednost iznosi >95%, dakle praktično potvrđuju preosjetljivost na testiranu namirnicu pa nema potrebe za oralnim provokacijskim testom. Ako je razina utvrđenih specifičnih IgE-protutijela niska, a skin-prick test je negativan, to upućuje na nepostojanje klinički značajne preosjetljivosti na navedeni alergen. Ako je pak skin-prick test pozitivan, moguću preosjetljivost je nužno utvrditi ili isključiti ekspozijskim testom (17).

Atopy patch test se danas rabi primarno u dijagnostici preosjetljivosti na inhalacijske alergene, no u dokazivanju nutritivne preosjetljivosti sve se više koristi za dokaz tzv. kasnih reakcija. Danas se najviše koristi u dokazivanju preosjetljivosti na pšenicu, no standardizacija reagencija, postupaka izvođenja testa, kao i evaluacija kožnih reakcija još nije potpuno završena (18).

U slučaju dvojbene nalaza navedenih testova, nužno je provesti eliminacijsku dijetu od dva tjedna uz očekivanu regresiju simptoma i poboljšanje kliničke slike.

U daljnjem dijagnostičkom postupku slijedi otvoreni provokacijski test.

Danas se "zlatnim standardom" za utvrđivanje preosjetljivosti kod bolesnika s atopijskim dermatitisom smatra dvostruko slijepi placebo kontrolirani ekspozijski test na hranu (DBPCFC – double-blind placebo-controlled food challenge test) koji je 1976. godine uveo May. On se provodi u specijaliziranim ustanovama, po posebnim protokolima i uz strogi nadzor tijekom izvođenja testa, a nikada se ne radi ako se anamnestički radilo o anafilaktičkoj reakciji. U praksi se, međutim, DBPCFC znatno rjeđe provodi od otvorenog ekspozijskog testa (19).

Najčešće namirnice (oko 90%) na koje se ovim testovima utvrdi preosjetljivost u dojenačko doba su kravlje mlijeko, jaje, soja, pšenično brašno, kikiriki, lješnjak, riba i školjkaši (4, 12, 20). Kod djece s atopijskim dermatitisom kod koje je postojala sumnja na preosjetljivost na hranu, u oko 75% slučajeva utvrdi se preosjetljivost na jaje (4, 12).

Što kad utvrdimo alergiju na neku namirnicu?

Jedini način liječenja je isključivanje navedene namirnice iz prehrane – jednostavno reći, vrlo zahtjevno u stvarnosti. Kod isključivanja određene namirnice isključuju se iz prehrane i svi proizvodi koji u svom sastavu imaju dotičnu namirnicu i njezine proizvode (slika 1). To podrobno treba objasniti roditeljima. Osobito je zahtjevan postupak eliminacije



Slika 1. Najčešće namirnice na koje se u djece s atopijskim dermatitisom razvija preosjetljivost

više namirnica, gdje osobitu pažnju treba obratiti na moguću nastanak neuhranjenosti (potreba praćenja djeteta od tima stručnjaka)! Svakako napominjemo da kod alergije na namirnice koje su nužne za rast i razvoj djeteta treba dati adekvatne zamjene (mlijeko, pšenično brašno...). Također treba napomenuti da se u nekim namirnicama može pojaviti tzv. skriveni alergen te je potrebna dobra suradnja i edukacija roditelja, ali i industrijskih tvrtki o potrebi detaljne i jasno istaknute deklaracije, što je danas u znatnoj mjeri poboljšano.

Uz eliminaciju namirnice na koju je utvrđena preosjetljivost, gubitak preosjetljivosti, odnosno razvoj tolerancije, uslijedit će kod trećine bolesnika tijekom 1-3 godine, što ovisi o vrsti namirnice, dosljednosti u provođenju dijeta, kao i koncentraciji specifičnih IgE-protutijela (7, 12, 21).

Napominjemo da na neke namirnice preosjetljivost ipak može zaostati i doživotno (kikiriki, školjkaši) (22).

Koje mlijeko dati djetetu kod utvrđene alergije na kravlje mlijeko?

Roditelji najteže prihvaćaju da kod njihova djeteta kod kojeg smo utvrdili preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka, treba adaptirano kravlje mlijeko zamijeniti hipoalergenim pripravkom. Njihova se bojazan odnosi najviše na to da li je to dovoljno dobra hrana za njihovo dijete. Tu je osobito važna uloga liječnika u kojeg roditelji moraju imati povjerenje, a on sam mora imati dovoljno vremena i strpljenja odgovoriti na sva roditeljska pitanja.

Kod djece s atopijskim dermatitisom u koje se razvila pre-

osjetljivost na proteine kravljeg mlijeka, optimalna zamjena su ekstenzivni hidrolizati koji sadržavaju oligopeptide niske molekularne težine ($Mt < 2000-3000Da$) (23-25). Za razliku od njih, parcijalni hidrolizati sadržavaju frakcije oligopeptida većih Mt , a savjetuju se u primjeni kod djece s povećanim obiteljskim rizikom od nastanka atopijskih bolesti, ali u kojih još nije utvrđena preosjetljivost na proteine kravljeg mlijeka (22).

Na tržištu još postoje formule na bazi aminokiselina koje primjenjujemo kod malog broja ekstremno preosjetljive djece, a u koje se najčešće razvila preosjetljivost na više namirnica istodobno pa tako i na formule s ekstenzivnim hidrolizatima (21).

Terapija budućnosti usmjerena je na imunoterapiju (infuzije anti-IgE-protutijela, citokini...), kojom se nastoji uspostaviti Th1/Th2-ravnoteža, o čemu svjedoče rane studije, no ova terapija još nije u kliničkoj primjeni (23).

Kako prevenirati alergiju na hranu kod djece s atopijskim dermatitisom?

Kako bismo pokušali smanjiti učestalost djece s atopijskim dermatitisom općenito, a posebno s osvrtnom na njihovu ranu senzibilizaciju na hranu, potrebno je usmjeriti pažnju znatno više na prevenciju.

U primarnoj prevenciji možemo učiniti najviše. Ona se odnosi na rizičnu skupinu djece za razvoj atopijskih bolesti (pozitivna obiteljska anamneza). Potpuno je jasno da je dojenje odlična zaštita kako u općoj populaciji tako i u rizične djece. Savjetuje se prehrana isključivo majčinim mlijekom

tijekom 6 mjeseci života, potom se uz dohranu savjetuje daljnje dojenje do 12 mjeseci života. Što se tiče majčine dijetete tijekom trudnoće i dojenja, za sada nema striktnih preporuka, no neki autori navode da izbjegavanje konzumiranja kikirikija eventualno može biti učinkovito (8, 24-26).

Što dati djetetu koje nije na prehrani majčinim mlijekom?

Kod djece koja već imaju jasnu kliničku sliku atopijskog dermatitisa, a nisu na prehrani majčinim mlijekom, u sekundarnoj prevenciji savjetuje se prehrana parcijalnim hidrolizatima. Dakako da se mogu uvijek dati i ekstenzivni hidrolizati. To se odnosi, naravno, na onu djecu koja imaju jasnu kliničku sliku atopijskog dermatitisa, a kod koje nema ni sumnje ni dokaza o preosjetljivosti na kravlje mlijeko.

No, ako se utvrdi preosjetljivost na kravlje mlijeko, tada se savjetuje prehrana isključivo ekstenzivnim hidrolizatima, dok se parcijalni hidrolizati ne preporučuju (8, 24-26).

Kada započeti dohranu?

Stavovi o tome nisu potpuno usuglašeni, no u svakom slučaju dohrana se može započeti hipoalergenom hranom s navršenih 5-6 mjeseci života, s tim da se kravlje mlijeko ne uvodi u prehranu do navršenih 12 mjeseci, jaje do 24. mjeseca, a lješnjak, kikiriki i riba do 36. mjeseca života. Time se znatno smanjuje mogućnost nastanka alergije na hranu kod djece s atopijskim dermatitisom u ovoj životnoj dobi, a već smo naveli da su takve reakcije znatno rjeđe kasnije u životu, gdje znatno veću ulogu u egzacerbacijama atopijskog dermatitisa imaju inhalacijski alergeni (8, 24-26).

Literatura

1. ARSHAD SH, BATEMAN B, SADEGHNEJAD A, GANT C, MATTHEWS SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307-13.
2. BOGUNIEWICZ M, EICHENFIELD LF, HULTSCH T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S140-50.
3. BURKS AW, JAMES JM, HEGEL A i sur. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132-6.
4. SICHERER SH, SAMPSON HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis; pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 2):S114-S122.
5. LAUGHTER D, ISTVAN JA, TOFTE SJ, HANIFIN JH. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon school children. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55.
6. QUEILLE-ROUSSEL C, RAYNAUD F, SARAUT JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic eczema in childhood. Initial analysis of 250 parameters. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;114:87-92.
7. LAMMINTAUSTA K, KALIMO K, RAITALA R, FORSTEN Y. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991;30:563-8.
8. GORE C, CUSTOVIC A. Can we prevent allergy? *Allergy* 2004;59:151-61.
9. GUILLET G, GUILLET MH. Natural history of sensitization in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
10. SAMPSON HA. The Evaluation and Management of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003;21:183-92.
11. KOLAČEK S. Imunost probavnog sustava. *Paediatr Croat* 2005;49(Supl1):89-93.
12. BURKS AW, MALLORY SB, WILLIAMS LW, SHIRRELLI MA. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
13. STRÖMBERG L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1044-9.
14. SAARINEN KM, SUOMALAINEN H, SAVILAHTI E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-29.
15. SPORIK R, HILL DJ, HOSKING CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
16. HILL DJ, HOSKING CS, DE BENEDICTIS FM, ORANJE AP, DIEPGEN TL, BAUCHAU V, the EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2007;38(1):161-8.
17. SHEK LPC, SODERSTROM L, AHLSTEDT S, BEYER K, SAMPSON HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.

18. CANANI RB, RUOTOLO S, AURICCHIO L i sur. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62:738-43.
19. GELLERSTEDT M, BENGTTSSON U, NIGGEMANN B. Methodological issues in the diagnostic work-up of food allergy: a real challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(6):350-6.
20. BINDSLEV-JENSEN C, BALLMER-WEBER BK, BENGTTSSON U i sur. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
21. MURARO A, DREBORG S, HALKEN S i sur. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(4):291-307.
22. HALKEN S, HANSEN KS, JACOBSON HP i sur. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: A prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:149-61.
23. CHEHADE M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:264-8.
24. JOHANSSON SG, HOURIHANE JO, BOUSQUET J i sur. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(12):1229.
25. JOHANSSON SG, BIEBER T, DAHL R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
26. FIOCCI A, ASSA'AD A, BAHNA S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(4):559-60.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address*Prim. mr. sc. Karmela Husar, dr. med.**Klinika za kožne i spolne bolesti**Kliničkog bolničkog centra Zagreb i**Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Šalata 4**E-mail: ord.husar@zg.t-com.hr***Primljeno / Received***30. 12. 2007.**December 30, 2007***Prihvaćeno / Accepted***29. 1. 2008.**January 29, 2008*



Zipantola[®]

pantoprazol

tbl 28 i 56 x 20mg
tbl 14 i 28 x 40mg

*Iskustvo vrijedno
povjerenja...*



 **PLIVA**
Članica Barr grupe