

Alergie u dzieci

ANNA BRĘBOROWICZ

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Tematyka pediatryczna była bogato reprezentowana, nie tylko w ramach sesji pediatrycznych. Doniesienia oparte na badaniach prowadzonych u dzieci były także prezentowane podczas sesji poświęconych ogólnie prewencji, epidemiologii, genetyce, patogenezie i leczeniu chorób alergicznych. Wśród prac oryginalnych zwraca uwagę dość duża liczba prac wielośrodkowych, opartych na badaniach kohortowych i/lub długofalowych.

Stosowanie antybiotyków w czasie infekcji a rozwój alergii

Wśród argumentów przemawiających za słuszością hipotezy higienicznej rozwoju alergii wymienia się zarówno infekcje we wczesnym dzieciństwie, jak i stosowanie antybiotyków. Autorzy skandynawscy postawili sobie za cel znaleźć odpowiedź na pytanie o rzeczywisty udział tych czynników i ich ewentualne powiązanie. Opierając się na wynikach obserwacji kohorty BAMSE, a więc populacji prawie 4 000 dzieci, oceniono zachorowania na choroby infekcyjne układu oddechowego i stosowanie antybiotyków w 1. r. ż. oraz występowanie chorób alergicznych w 4. i 8. r. ż. Wśród chorób alergicznych analizowano świszczący oddech, astmę, wyprysk atopowy, alergiczny nieżyt nosa i alergię pokarmową. Szokująca jest informacja o zastosowaniu antybiotyku u 44% wszystkich dzieci, najczęściej z powodu zapalenia ucha środkowego. Podanie antybiotyku w 1. r. ż. okazało się pojedynczym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby alergicznej, ale straciło to znaczenie po uwzględnieniu zachorowań na infekcje. Co najmniej jedno zachorowanie na zapalenie ucha, zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc w 1. r. ż. istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na choroby alergiczne w 4. i 8. r. ż. Mimo braku związku pomiędzy leczeniem antybiotykiem w 1. r. ż. a rozwojem alergii, autorzy sugerują ostrożność w ich przepisywaniu w celu redukcji antybiotykooporności [1].

Kontakt ze zwierzętami a rozwój astmy

Od wielu lat toczy się dyskusja na temat znaczenia różnych czynników w prewencji i indukcji alergii i astmy. Wśród nich, z praktycznego punktu widzenia, szczególnego znaczenia nabral kontakt ze zwierzętami futerkowymi. Przez wiele lat zalecano wyeliminowanie ich z otoczenia osób zwiększonego ryzyka zachorowań, ale w latach 90. pogląd ten zakwestionowano. Kolejne publikacje dostar-

czały sprzecznych informacji. Mogły mieć na to wpływ różne warunki prowadzenia badań. Rozstrzygnięcia problemu oczekiwano na podstawie zbiorczej analizy wyników obserwacji europejskich kohort urodzeniowych, i wyniki tej analizy zostały przedstawione podczas sesji. Oceniono 11 kohort (ponad 26 000 dzieci) w ramach inicjatywy GA²LEN (*Global Allergy and Asthma Network*). Wyróżniono następujące kategorie ekspozycji w okresie od urodzenia do 2. r. ż.: tylko pies, tylko kot, tylko kot i pies, tylko ptaki, tylko gryzonie. Klincznym kryterium potwierdzającym rozpoznanie astmy w wieku 6-10 lat było stwierdzenie co najmniej 2 spośród następujących możliwości: astma rozpoznana przez lekarza, oddech świszczący w opinii rodziców, podawanie leków przeciwastmatycznych. W ocenianych kohortach na astmę chorowało od 7% do 12% dzieci. Uwzględniając wpływ istotnych czynników nakładających się, i wykorzystując metodę analizy wieloczynnikowej, w odniesieniu do żadnej ekspozycji nie odnotowano jakiegokolwiek wpływu na częstość występowania astmy. W pierwszych 18 miesiącach życia nie dowiedziono także korelacji pomiędzy stężeniem alergenów psa (4 kohorty) i kota (6 kohort), pochodzących od zwierząt wykrywanych w kurzu domowym, a wystąpieniem objawów astmy. Przy okazji tego badania dokonano ciekawego spostrzeżenia: w liczbie posiadaczy zwierząt w różnych populacjach jest duże zróżnicowanie – powyżej 80% (Isle of Wight, Anglia) i poniżej 20% w populacji objętej badaniem BAMSE (Sztokholm, Szwecja) [2].

Kontakt ze zwierzętami a rozwój alergicznego nieżytu nosa

W cytowanej powyżej pracy analizowano związek pomiędzy ekspozycją na zwierzęta domowe a występowaniem astmy. Podobnie w tym doniesieniu, jako punkt końcowy przyjęto zachorowanie na alergiczny nieżyt nosa (ANN) w wieku 6-10 lat. Analizie poddano dane uzyskane z 11 kohort urodzeniowych (ponad 22 000 badanych). Podstawą rozpoznania ANN było potwierdzenie występowania objawów choroby przez rodziców w połączeniu ze stwierdzeniem podwyższonego stężenia IgE przeciwko co najmniej 1 alergenowi powietrzno pochodnemu. W ocenianych kohortach na alergiczny nieżyt nosa chorowało średnio 6,8% badanych. Uwzględniając wpływ istotnych czynników nakładających się, i z wykorzystaniem metody

analizy wieloczynnikowej, w odniesieniu do żadnej ekspozycji nie odnotowano jakiegokolwiek wpływu na częstość występowania ANN. W pierwszych 18 miesiącach życia analiza związku pomiędzy stężeniem alergenów psa (4 kohorty) i kota (6 kohort), pochodzących od zwierząt wykrywanych w kurzu domowym, a wystąpieniem objawów ANN wykazała ochronny wpływ wysokich stężeń alergenów psa. Autorzy sugerują konieczność dalszych badań w celu wyjaśnienia i potwierdzenia tego spostrzeżenia [3].

Mieszanki mlekozastępcze w zapobieganiu alergii

Wcześniej publikowane wyniki badania GINI potwierdziły skuteczność mieszanek mlekozastępczych w postaci hydrolizatów białkowych w zapobieganiu atopowemu zapaleniu skóry u dzieci zwiększonego ryzyka zachorowań na choroby alergiczne. Aktualne doniesienie oparte jest na poszerzonej kohorcie GINIplus, która dodatkowo obejmowała dzieci niepoddane żadnej interwencji. W tej grupie były dzieci obciążone i nieobciążone rodzinnie alergią. W sumie poddano analizie populację prawie 6 000 dzieci. Celem prezentowanego doniesienia było porównanie częstości występowania atopowego zapalenia skóry do 6. r. ż. w oparciu o rozpoznanie postawione przez lekarza i występowanie objawów. Udowodniono, że wczesna interwencja u dzieci z predyspozycją do rozwoju alergii dwukrotnie zmniejsza ryzyko zachorowania. Karmienie mlekiem krowim istotnie zwiększa to ryzyko [4].

Probiotyki w zapobieganiu alergii

Rola probiotyków w prewencji i leczeniu chorób alergicznych jest ciągle przedmiotem badań, a pojedyncze doniesienia wskazujące na ich skuteczność, zwłaszcza w prewencji i w grupach zwiększonego ryzyka zachorowań, są ciągle niewystarczające dla sformułowania jednoznacznych zaleceń. Prezentowane badanie zostało przeprowadzone w celu oceny efektów wzbogacenia pełnego i częściowego hydrolizatu białek mleka krowiego w LGG w ogólnej populacji dzieci analizowanej po ukończeniu przez dzieci 1. r. ż. W porównaniu z grupą dzieci otrzymujących pełen hydrolizat bez LGG nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów: charakteryzujących rozwój fizyczny, zdarzeń niepożądanych o charakterze infekcyjnym i występowania alergii. Jedyna korzyść ze stosowania mieszanek wzbogaconych o LGG dotyczyła infekcyjnego nieżytu nosa. Autorzy podkreślili bezpieczeństwo stosowanej interwencji [5].

Niedobór witaminy D a ryzyko astmy i alergii

W oparciu o wyniki badań epidemiologicznych, wskazujących na istnienie związku pomiędzy niedoborem witaminy D we wczesnym dzieciństwie i późniejszym rozwojem astmy i chorób alergicznych, przeprowadzono badanie porównujące wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci chorych na astmę i w grupie kontrolnej w wieku poniżej 15. r. ż. Oznaczono stężenie witaminy D, wapnia, fosforanów, fosfatazy zasadowej i parathormonu. Średnie stężenie witaminy D u chorych było istotnie niższe niż w grupie porównawczej, a obniżone stężenie ($25\text{OH}<20$) stwierdzono u około 60% astmatyków [6].

Czynniki obniżonej funkcji oskrzeli u dzieci

W ramach długofalowej oceny kohorty (988 dzieci) autorzy angielscy przedstawili wyniki badań czynnościowych u dzieci w 5. r. ż. oraz określili wpływ wybranych czynników genetycznych i środowiskowych na uzyskane wyniki. Wcześniej opublikowali wyniki oceny w 3. r. ż. Aktualna ocena ujawniła istotnie niższe wartości w przypadkach rodzinnego obciążenia atopią (szczególnie astmą ze strony ojca u chłopców), także u dzieci, u których w wywiadzie występował świszczący oddech. Podobnie jak przy ocenie w 3. r. ż. stwierdzono, że uczulenie na alergeny powietrzno-pochodne jest czynnikiem ryzyka większego oporu dróg oddechowych, ale nie potwierdzono wcześniejszej korelacji pomiędzy stężeniem alergenów a wynikami badań czynnościowych. Palenie tytoniu przez matkę, zarówno w ciąży, jak i po urodzeniu dziecka, nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia parametrów wentylacyjnych w 5. r. ż. [7].

Uczulenie a rozwój chorób alergicznych

W oparciu o materiał zebrany w ramach prospektywnej obserwacji kohorty urodzeniowej (562 dzieci) przeprowadzono analizę wyników oznaczania swoistych alergenowo IgE i punktowych testów skórnych z punktu widzenia przydatności w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu choroby. Badania wykonywano po urodzeniu i w 3., 6., 9., 12., 18., 36. i 72. miesiącu życia. Odnotowano zmienną w czasie wykrywalność aSIgE przeciwko alergenom wziewnym: stabilne wartości do 6. miesiąca życia, spadek do 36., a następnie wzrost. Obecność aSIgE przeciwko co najmniej 1 alergenowi pokarmowemu nie ulegała zmianom do 6. r. ż. Dodatnie testy skórne z alergenami pokarmowymi pojawiały się w 3., a z alergenami wziewnymi na ogół w 12. miesiącu życia. Uczulenie na alergeny pokarmowe miało wartość prognostyczną dla występowania atopowego zapalenia skóry i astmy w 6. r. ż. Dzieci, które chorowały na atopowe zapalenie skóry, astmę lub alergiczny nieżyt nosa i spojówek w 6. r. ż. miały często (odpowiednio 53%, 42% i 47%) uczulenie na alergeny pokarmowe w 6. miesiącu życia. Na podstawie przeprowadzonych badań udokumentowano, że dzieci ze wczesnym uczuleniem pokarmowym i/lub z atopowym zapaleniem skóry stanowią populację, która powinna być objęta interwencyjnymi działaniami profilaktycznymi [8].

Immunologiczne wykładniki astmy

Trudno rozpoznać astmę w pierwszych latach życia. Od wielu lat trwały poszukiwania parametrów klinicznych, ułatwiających ustalenie pewnego lub prawdopodobnego rozpoznania. Obecnie w praktyce wykorzystywany jest kliniczny wskaźnik przewidywania astmy, oparty na ocenie takich parametrów jak astma u rodziców, wyprysk atopowy u dziecka, alergiczny nieżyt nosa u dziecka, eozynofilia w rozmazie krwi $> 4\%$, świst bez infekcji \pm uczulenie na alergeny wziewne lub pokarmowe. Autorzy doniesienia podjęli próbę uzupełnienia powyższych kryteriów o parametry immunologiczne. Porównali więc wybrane parametry u dzieci prezentujących co najmniej 3 epizody świszczącego oddechu z dziećmi bez świstów w wywiadzie.

W pierwszej grupie porównano dzieci spełniające wymienione kryteria kliniczne z dziećmi, u których tych kryteriów nie potwierdzono. Wykazano istotną różnicę pomiędzy dziećmi z epizodami świzzczącego oddechu i tych bez epizodów w zakresie całkowitej liczby CD4+CD25+, oraz całkowitej i odsetkowej wartości CD4+CD25+ CTLA-4+ (niższe wartości u chorych), a także odpowiedzi na stymulację PHA (mniejsza ekspresja CTLA-4, Foxp3) i stymulację HDM (mniejsza ekspresja CTLA-4 i IFN- γ). W grupie dzieci spełniających kliniczne kryteria prawdopodobnego rozpoznania astmy analizowane wartości były na ogół obniżone w porównaniu z chorymi niespełniającymi tych kryteriów [9].

Genetyczne uwarunkowania poziomu IgG

Materiał zgromadzony w ramach badań dwóch niemieckich kohort urodzeniowych (LISA i GINI) został wykorzystany w celu oceny związku funkcjonalnego wariantu regionu promotora (rs1151746) genu kodującego łańcuch α receptora dla IgE o wysokim powinowactwie (FCER1A) z syntezą IgE. Stężenie IgE oceniano w krwi pępowinowej oraz w 2-3. i 6. r. ż. W obu kohortach, zarówno u heterozygot, jak i rzadkich homozygot, odnotowano niższe stężenie IgE we wszystkich ocenianych okresach. Wykazano efekt zależny od dawki allelu. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy genami kodującymi FCER1A i czynnikami środowiskowymi, takimi jak ekspozycja na endotoksyny, uczęszczanie do żłobka, infestacja pasożytnicza [10].

Omówione streszczenia zjazdowe

(Allergy, Supplement 90. 2009; Vol. 64):

1. Mai X i wsp. Antibiotic use in early life and the development of allergic disorders: infection as the explanation. (Abstract 45, p. 21)
2. Lodrup Carlsen K i wsp. Pet exposure in infancy, asthma at school age? A meta-analysis initiated by GA²LEN. (Abstract 47, p. 22)
3. Keil T i wsp. Pet exposure in infancy, allergic rhinitis at school age? A meta-analysis initiated by GA²LEN. (Abstract 48, p. 23)
4. Von Berg A i wsp. Childhood eczema: intervention with hydrolyzed infant formulas versus natural course. Data from the GINIplus study until the age of 6 years. (Abstract 135, p. 63-64)
5. Scalabrin D i wsp. Long term safety, growth, and health effects of *Lactobacillus* GG (LGG) added to partially and extensively hydrolyzed infant formulas. (Abstract 1171, p. 447)
6. Ehlayel M i wsp. Is vitamin D deficiency in children a risk factor for asthma and allergic diseases? (Abstract 196, p. 91)
7. Brown N i wsp. The associates of lung function at age 5 years. (Abstract 1479, p. 563)
8. Kjaer H i wsp. The association between early sensitisation patterns and subsequent development of allergic disease. The DARC birth cohort study. (Abstract 875, p. 340)
9. Borrego L i wsp. Regulatory cells, cytokine pattern and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze. (Abstract 1160, p. 443)
10. Chen C i wsp. Common variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to 6 years of life. (Abstract 225, p. 103)
11. Santolaya E i wsp. Anaphylaxis in children. (Abstract 1286, p. 493)

Anafilaksja u dzieci

Autorzy przedstawili materiał własny dotyczący 28 dzieci przyjętych z powodu ostrej reakcji anafilaktycznej. Wśród nich 50% stanowiły dzieci poniżej 4. r. ż. Średnia wieku wynosiła 4,7 lat. Nasilenie reakcji anafilaktycznych było zróżnicowane – od reakcji łagodnych do ciężkich. Te ostatnie obserwowano u 4 chorych. Przyczyną anafilaksji były najczęściej pokarmy i leki. Wśród pokarmów dominowały orzeszki ziemne i inne orzechy, owoce, mleko, jaja, ryby i warzywa. Lekami o największej szkodliwości okazały się antybiotyki β -laktamowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Tylko w jednym przypadku nie udało się ustalić przyczyny (anafilaksja samoistna). U 2 chorych anafilaksja wystąpiła po wysiłku. Symptomatologia reakcji była różnorodna, z dominacją objawów skórnych. U połowy chorych stwierdzono objawy ze strony układu oddechowego lub pokarmowego, a u 7% chorych – objawy neurologiczne lub ze strony układu krążenia. Zapobieganie anafilaksji jest niestety trudne, gdyż w ponad 60% anafilaksja była pierwszą manifestacją uczulenia. U około 30% chorych anafilaksja współistniała z astmą lub z atopowym zapaleniem skóry [11].