

İnek sütü alerjisinde klinik fenotipler

Prof Dr Suna Asilsoy
Dokuz Eylül Ün Tıp Fak
Çocuk Alerji-İmmunoloji

Beslenmede inek sütünün kullanımı geleneksel bir yaklaşımdır. Hayvan sütünün dokuz bin yıl önce insan diyetinin içerisinde yer aldığı bilinmektedir. Hayvanların evcilleştirilmesi bizim diyetimizin önemli bir kısmının et ve süt ürünleri olarak geliştirilmesini sağlamıştır. İnek sütüne ilk reaksiyon MÖ 370 yılında inek sütü alımından sonra gelişen cilt ve GIS bulgularından sonra tanımlanmış. 20. Yüzyılın başlarında İS ne karşı reaksiyonlar daha sık gözlenmeye başlamıştır. İlk kayıtlar Alman literatüründe yayınlanmış olup süt tüketiminden sonra gelişen anafilaktik reaksiyonların yanı sıra ishal ve büyüme gelişme geriliğinden söz edilmiştir. İsveçli klinisyen Wernstedt, bu fenomen için "idiosyncrasy" terimini önermiştir.

İnek sütü çocukların diyetine ilk eklenen gıdadır ve bu nedenle erken çocukluk döneminde en sık gözlenen gıda alerjilerinden birisidir.

Çeşitli çalışmalarda sıklığı konusunda farklı oranlar verilmekle birlikte yaklaşık olarak okul öncesi çocuklarda sıklığı %0,6-2,5 daha büyük çocuklarda ise %0.3 olarak bildirilmiştir. Anne sütü ile beslenmenin azalması inek sütü formula ile beslenmenin artması sıklığını arttıran önemli bir faktör olarak gösterilmiştir. Atopiye genetik yatkınlık, inek sütü proteininin az miktarlarda erken başlanması, intestinal mikrobiyoma gibi İSA (inek sütü alerjisi) riskini arttırabilen çeşitli faktörler tanımlanmıştır.

İSA lı infantların bir kısmında yaş ilerledikçe bulgular düzelmektedir. Çeşitli çalışmalarda farklı oranlar bildirilmekle birlikte toleransın oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. (bir çalışmada 1 yaşında %45-50 sinde, 2 yaşında %60-75inde ve 3 yaşında %85-90 nında düzelme bildirilirken diğer çalışmada 4 yaşında %19, 12 yaşında %64, 16 yaşında %79 unda düzelme bildirilmiştir.)

CMA'da immün mekanizmalar ve semptomlar

CMA'nın klinik semptomları farklı mekanizmalar tarafından ortaya çıkarılabilir.

IgE kaynaklı aşırı duyarlılık mekanizmaları: İnek sütü kaynaklı reaksiyonların yaklaşık %60'ından sorumludur. Bu reaksiyonlar bir veya daha fazla organı etkileyebilir ve inek sütü alındıktan sonra 1-2 saat içerisinde ortaya çıkar. Cildi, solunum sistemini ve GIS sistemi etkileyebileceği gibi ağır olgularda sistemik anafilaksi gibi bulgular gelişebilir. IgE aracılıklı cilt bulguları kızarıklık, kaşıntı, döküntü, ürtiker, anjiyoödem şeklinde orta çıkar. Atopik dermatit genellikle T hücre kaynaklı geç bir reaksiyon olarak ortaya çıksa da IgE aracılı reaksiyon T hücre aktivasyonunu kolaylaştırabilir. İnek sütü alımından sonra hemen ortaya çıkan solunum semptomları rinokonjonktivit, hışıltı, öksürük, astım alevlenmesi ve larinks ödemi şeklindedir. Akut gastrointestinal semptomlar arasında oral kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal şeklinde görülebilir. İS, fıstık ve kabuklu ağaç fındıklarından sonra en sık olan anafilaksi nedenidir. Tüm gıda kaynaklı anafilaksilerin %10-19 un dan sorumludur. Ayrıca alerji bulguları düzelen veya OIT (oral immunoterapi) uygulanıp semptomları gerileyen hastalarda egzersize bağlı anafilaksi de bildirilmiştir.

İS proteinine sensitizasyonun başlamasında çeşitli mekanizmalar tartışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi sensitizasyonun doğumdan önce geliştiğidir. Annenin tükettiği gıda proteinlerinin küçük bir parçasının plasenta yolu ile fetüse geçebildiği gösterilmiştir. Fetüs tarafından erken gebelik döneminde IgE üretilebilir ve kordon kanında bu gösterilebilir.

Bir diğer olasılık doğumda İS alımından hemen sonra erken duyarlanma oluşmasıdır. İS proteinin erken dönemde alınmasının koruyucu ya da duyarlanmaya neden olduğu konusu halen tartışmalıdır. Yoğun AS ile beslenen bebeklerde de görülmesi nedeniyle bu konu halen tartışmalıdır. İlginç olarak insan sütüne de duyarlanma olduğu bildirilmiştir. Duyarlanma sadece oral alım değil inhalasyon ve temas ile de olabilir.

Klinik bulgular sıklıkla erken dönemde başlar, bu dönem genellikle AS ile beslenmesini kesilmesi ve diyetle süt proteini eklenmesinden sonradır. Ancak bazı olgularda AS alırken de gözlenebilir. Tablo 1 de IgE kaynaklı reaksiyonlar özetlenmiştir. Şekil 1 de IgE kaynaklı reaksiyonların tanısı için önerilen algortima gösterilmiştir.

Tablo 1: IgE-kaynaklı reaksiyonlara eşlik eden klinik bulgular

-
1. Sistemik IgE kaynaklı reaksiyonlar (anafilaksi)
 - a. Erken başlangıçlı
 - b. Geç başlangıçlı
 2. IgE kaynaklı GIS reaksiyonları
 - a. Oral alerji sendromu
 - b. Ani gelişen GIS allerjileri
 3. IgE kaynaklı respiratuar reaksiyonlar
 - a. Süt alımı ile gelişen astım ve rinit
 - b. Süt inhalasyonu ile gelişen astım/rinit
 4. IgE kaynaklı cilt reaksiyonları
 - I. Ani başlayan reaksiyonlar
 - a. Akut ürtiker/anjioödem
 - b. Kontakt ürtiker
 - II. Geç başlayan reaksiyonlar
 - a. Atopik dermatit
-

Kaynak: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA (eds): Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2015, vol 101, pp 114–123 (DOI: 10.1159/000375415)

Non IgE kaynaklı reaksiyonlar: IgE dışında non-IgE kaynaklı mekanizmalarla da duyarlanma gözlenebilir. Fakat bunların tanısını koymak oldukça güçtür. Bu reaksiyonlar geç başlar spesifik IgE ve deri prik testi negatiftir. Non-IgE kaynaklı reaksiyonlar infantlarda %0.5 dolayında olup erişkinlerde daha siktir. Genelde GIS etkilenir. Enterokolit, proktit, proktokolit, enteropati, irritabl barsak sendromu, eozinofilik özofajit, kabızlık gibi bulgulara neden olur. Tablo 2 de tanısal kriterler özetlenmiştir. GER, infantil kolik, ve kabızlıkta süt alerjisinin rolü halen tartışmalıdır, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Geç başlangıçlı respiratuar semptomlar pulmoner hemosiderosis, kronik öksürük, takipne, vizing gibi görülebilir. Bazen AD, İS proteini alımından sonra kronik bir semptom olarak görülebilir. İS ne duyarlanması olan infantlarda pulmoner hemosiderosisle birlikte tekrarlayan ateş, kilo kaybı, gelişme geriliği gibi kronik semptomlar bulunabilir.

İSA nin non-IgE kaynaklı formlarına neden olan mekanizma halen tartışmalıdır. Çeşitli immünolojik mekanizmalar buna neden olabilir. Bulgular inek sütü spesifik T hücre yanıtı, antikor kaynaklı mekanizmalar, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, veya kompleman

aktivasyonu gibi Tip II veya Tip III mekanizmalarla da gelişebilir. Ayrıca, Th1 / Th2 dengesizliklerinin etkisinin olduğu da varsayılmaktadır. İS alerjene spesifik T hücresi yanıtını değerlendiren atopi yama testi, T hücresi-bazlı reaksiyonları değerlendirmek için faydalı olsa da, ne CM alerjene özgü IgG'nin ne de IgA'nın ölçümü IgE ile ilişkili olmayan CMA'nın teşhisi için yararlı değildir.

Tablo 2 İSPninden dolayı olan akut FPIES için tanısal kriterler

İSP alımına eşlik eden majör kriterlerin varlığı ve en az 3 minör kriter gerekir

Major kriter:

İSP alımından 1-4 saat sonra gelişen kusma ve klasik IgE kaynaklı deri veya respiratuar bulguların olmaması

Minor kriterler:

1. İSP alımından sonra iki veya daha fazla olan kusma atağı
2. Farklı bir gıda aldıktan sonra 1-4 h içerisinde tekrarlayan kusma
3. Uykuya eğilim
4. Belirgin solukluk
5. Acile başvuru ihtiyacı
6. Reaksiyonları kontrol altına alabilmek için sıvı desteği gerekmesi
7. 24 h içerisinde gelişen ishal (genellikle 5-10 h içerisinde)
8. Hipotansiyon
9. Hipotermi ($\leq 35^{\circ}\text{C}$)

İSP den olan Kronik FPIES

Oral provakasyonu takiben akut formun tanı kriterlerini karşılayan semptomların gelişmesini gerektirir.

- Ağır form (İSP düzenli olarak alındığında): Aralıklı progresif kusma ve ishal (bazen kanla), bazen dehidratasyon ve metabolik asidoz eşlik edebilir
- Hafif-orta form (İSP az miktarda tüketildiğinde)
Dehidratasyon veya metabolik asidoz olmaksızın aralıklı kusma ve / veya ishal ile birlikte büyüme gelişme geriliği, kilo almada yetersizlik

Enteropati ve proktokolitin klinik özellikleri

İS proteininin tetiklediği proktokolit:

Semptomlar kayboluncaya kadar inek sütü eliminasyonundan 2-4 hafta sonra tanısal oral provokasyon gerekir ,

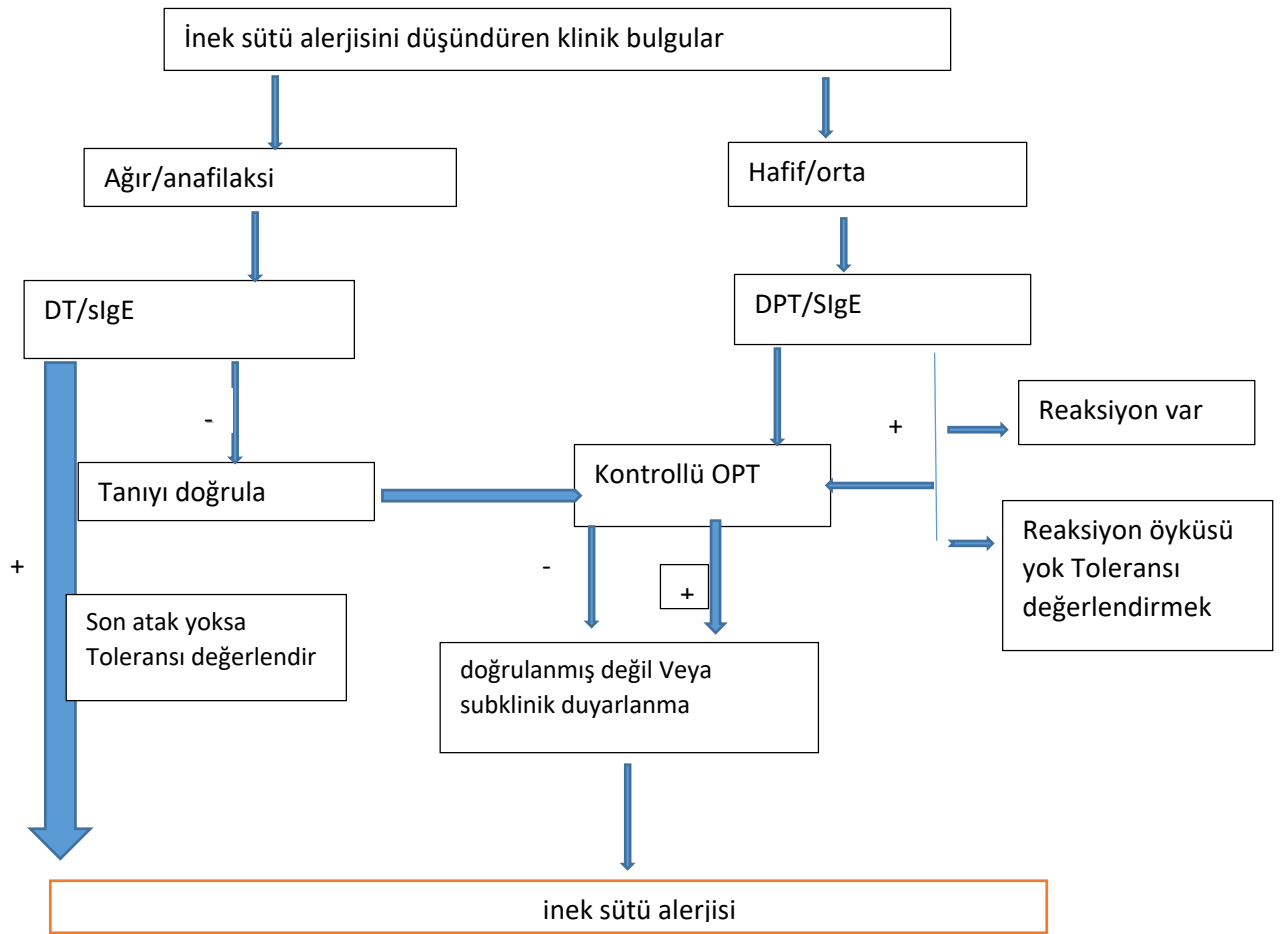
- İSP içeren mama veya süt ürünleri tüketen annenin sütü ile beslenen sağlıklı görünen infantta gaitada kan hücrelerinin varlığı ve ya gaitada taze kan olması
- Büyüme geriliği olmamalı
- Genel durum iyi olacak
- Negatif gaita kültürü
- Diyetten süt proteinin çıkarılmasını takiben 4 hafta içerisinde kanın kaybolması
- Provokasyonu takiben semptomların yeniden görülmesi

İSP nin tetiklediği enteropati:

Semptomlar kayboluncaya kadar inek sütü eliminasyonundan 4-6 hafta sonra tanısal oral provokasyon gerekir ,

- İştahsızlık ve beslenmeyi istememe
- Başlangıçta, aralıklı kusma ve kabızlık olabilir
- Büyümede duraklamanında eşlik edebileceği 15 günden uzun süren ishal diyetten İSPnin eliminasyonu ile 4 haftada sonlanır
- Diyetle İSP nin eklenmesi ile birlikte semptomlar ilerleyici ishal tekrar başlar

Şekil 1.İgE kaynaklı İSA için önerilen Algoritma



Kaynaklar:

1. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary----Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol.2017;139:1111---26, e4.
- 2 .E.M. Savilahti, E. Savilahti, Pediatr. Allergy Immunol. 24 (2013) 114–121.
3. A. Host, Ann. Allergy Asthma Immunol. 89 (2002) 33–37.
4. J.M. Skripak, E.C. Matsui, K. Mudd, R.A. Wood, J. Allergy Clin. Immunol. 120

(2007) 1172–1177.

5. H. Hochwallner et al. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention / *Methods* 66 (2014) 22–33.

6. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA: The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 1172–1177.

7. A. Martorell-Aragonés, L. Echeverría-Zudaire, E. Alonso-Lebreroc, J. Boné-Calvo, et al Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.003>

8. Non-IgE-mediated cow's milk allergy: Consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHNP), the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP) *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(3):193.e1---193.e11