

حساسیت‌زدایی خوراکی در کودکان مبتلا به آلرژی به شیر گاو: کار آزمایشی بالینی آینده‌نگر

چکیده

محبوبه منصوری^{۱*}

مسعود موحدی^۱

زهرا پورپاک^۱

رزیتا اکرمیان^۲

راهله شکوهی شورمستی^۲

حبیبه مظفری^۲

ابوالحسن فرهودی^۱

۱. بخش ایمنولوژی، آلرژی بیمارستان مرکز طبی کودکان

۲. مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان شریعتی، بعد از حسینیه ارشاد، بیمارستان کودکان مفید، بخش ایمنولوژی و آلرژی
تلفن: ۶۶۶۹۳۲۶
email: mbmans65@yahoo.com

مقدمه

شیر گاو یکی از اولین غذاهایی است که وارد رژیم غذایی کودک می‌شود و آلرژی به شیر گاو شایعترین آلرژی غذایی در سال اول عمر محسوب می‌شود که ۲/۵٪ شیرخواران به آن مبتلا هستند^۱ معمولاً ۸۵-۸۰٪ کودکان مبتلا به آلرژی به شیر گاو در ۱۰-۵ سال اول زندگی بهبودی می‌یابند. در هر حال کودکان مبتلا به آلرژی به شیر گاو از نوع با واسطه آنتی بادی IGE در خطر بیشتری از نظر پایدار ماندن آلرژی به شیر و پیدایش سایر آلرژی‌های غذایی و نیز آسم و رینوکو-نژونکتیویت می‌باشند^۲ آلرژی به شیر مانند سایر آلرژی‌های غذایی موجب علائم گوارشی، پوستی، تنفسی فوقانی و تحتانی و شوک آنافیلاکسی می‌گردد^۳ و از آلرژی غذایی به‌عنوان مهمترین و تنها علت

زمینه و هدف: آلرژی به شیر گاو شایع‌ترین آلرژی غذایی در سال اول عمر است. در حال حاضر تنها درمان پذیرفته شده در آلرژی غذایی پرهیز از آلرژن مربوطه می‌باشد. از آنجایی که شیر گاو ترکیب عمده رژیم غذایی شیرخواران می‌باشد این اقدام چندان منطقی و عملی نیست. هدف این مطالعه ارائه یک راهکار درمانی در بیماران مبتلا به آلرژی به شیر گاو است. روش بررسی: تمامی بیماران با تشخیص قطعی آلرژی به شیر گاو از نوع با واسطه IGE که بین اسفند ماه ۱۳۸۳ تا آذر ماه ۱۳۸۴ به درمانگاه آلرژی مرکز طبی کودکان مراجعه نمودند، در دو گروه مداخله و کنترل وارد مطالعه شدند و پس از تکمیل پرسشنامه، در مورد گروه مداخله حساسیت‌زدایی خوراکی و در مورد گروه کنترل حداقل شش ماه پی‌گیری و بررسی بالینی و آزمایشگاهی به عمل آمد. در نهایت هر دو گروه از نظر علائم بالینی و نتایج IGE اختصاصی به شیر مجدداً بررسی شدند. یافته‌ها: ۲۰ بیمار مورد حساسیت‌زدایی خوراکی قرار گرفتند و ۱۳ بیمار در گروه شاهد بودند. هر دو گروه از نظر میانگین سنی، جنسیت و علائم بالینی تقریباً مشابه بودند. در پایان مطالعه در ۱۸ نفر گروه مداخله (۹۰٪) حساسیت‌زدایی با موفقیت پیش رفت و در ۱۴ نفر آنها (۷۰٪) به اتمام رسید. تمامی افراد گروه کنترل همچنان با مصرف شیر گاو علامت‌دار باقی ماندند. نتیجه‌گیری: بیماران در طی متوسط ۹ ماه حساسیت‌زدایی شدند، این اقدام در ۹۰٪ بیماران موفقیت‌آمیز بوده و روند آن رو به اتمام است. نظر به علامت‌دار ماندن بیماران گروه کنترل در ۱۰٪ موارد، روش حساسیت‌زدایی خوراکی می‌تواند یک درمان امیدوارکننده در آلرژی غذایی باشد.

کلمات کلیدی: حساسیت‌زدایی خوراکی، آلرژی به شیر گاو، آلرژی غذایی، درمان آلرژی غذایی.

آنافیلاکسی در خارج از بیمارستان یاد می‌گردد.^۴ در یک مطالعه دیگر نشان داده است که حساسیت به آنتی‌ژن شیر گاو در اوایل شیر خوارگی ممکن است مهمترین عامل خطری باشد که میزان حملات خنک‌خس سینه و آسم را در آینده افزایش می‌دهد^۵ پرهیز جدی و سخت از ماده غذایی آلرژن، درمان پذیرفته شده در واکنش‌های آلرژی غذایی است اما به دلایل مختلف (وجود مقادیر مخفی آلرژن غذایی در مواد غذایی دیگر، اشتباهات در سیستم برچسب‌گذاری مواد غذایی، آغشته شدن مواد غذایی مطمئن با ماده غذایی که کودک به آن حساس است) و از جمله کمبودهای غذایی احتمالی ناشی از پرهیز از ماده غذایی مذکور، این روش یک سیاست درمانی واقع‌گرایانه نمی‌باشد^{۶-۹} از این‌رو جستجوی یک استاندارد طلایی درمان آلرژی غذایی کماکان یک موضوع مهم و چالش برانگیز است. اگرچه

در فرد و خانواده وی و تاریخ آخرین بار خوردن شیر و علائم آن، سن و جنس بیمار بود در مورد هر بیمار تکمیل گردید. در بیماران با تاریخچه روشن و صریح از آنفیلاکسی، شدت آنفیلاکسی بر اساس درجه بندی زیر تعیین شد.

درجه ۱: درگیری پوست و بافت زیر پوستی (اریتم، آنژیوادم، راش ماکولوپاپولار، فلاشینگ، کهیر، خارش لوکالیزه و غیره)، درگیری گوارشی، خارش دهان، احساس سوزن سوزن شدن دهان، تورم مختصر لب. درجه ۲: درگیری پوست (هر یک از علائم بالا) به علاوه خارش منتشر، درگیری گوارشی، تهوع و یا استفراغ با یا بدون علائم بالا. درگیری تنفسی، احتقان بینی، عطسه، درگیری عصبی، تغییرات رفتاری مختصر. درجه ۳: درگیری پوست (علائم بالا) درگیری گوارشی (علائم بالا) به علاوه استفراغهای تکرار شونده، درگیری تنفسی، آبریزش بینی، احتقان واضح بینی، احساس خارش یا گرفتگی گلو، درگیری قلبی، تاکی کاردی، (افزایش بیش از ۱۵ ضربان در دقیقه) درگیری عصبی، علائم بالا به همراه اضطراب. درجه ۴: درگیری پوست (علائم بالا) درگیری گوارشی (علائم بالا) به علاوه اسهال، درگیری تنفسی، علائم بالا به علاوه خسونت صدا و سرفه های پارس مانند، اختلال در بلع، تنگی نفس، خس خس سینه، سیانوز، درگیری قلبی، علائم بالا به انضمام دیس ریتمی و یا هیپوتانسیون خفیف، درگیری عصبی، سبکی سر. درجه ۵: درگیری پوست (علائم بالا) درگیری گوارشی (علائم بالا) به علاوه بی اختیاری، درگیری تنفسی، (علائم بالا) به علاوه ایست تنفسی، درگیری قلبی، برادی کاردی شدید به علاوه هیپوتانسیون شدید، درگیری عصبی، از دست رفتن هوشیاری.^{۱۲} در مرحله بعد تست پوستی با عصاره های آلرژن های شایع استنشاقی انجام شد. تست پوستی در سطح Volar ساعد و با استفاده از لانست و پس از عبور از یک قطره از آلرژن که بر روی پوست ناحیه فوق قرار داده شده بود و به روش پریک انجام می گردید و قطرات فوق پس از پریک، فوراً با گاز پاک می شدند. نرمال سالین و هیستامین ۱ mg/ml به ترتیب به عنوان کنترل منفی و مثبت مورد استفاده قرار می گرفت. تست پوستی پس از ۱۵ دقیقه خوانده می شد و ویلهایی (wheal) که قطر آنها سه میلی متر یا بیشتر از کنترل منفی بودند مثبت و کمتر از آن منفی در نظر گرفته می شدند.^{۱۱} تست پوستی با آلرژن شیر گاو قبل و بعد از حساسیت زدایی و در مورد گروه کنترل نیز در شروع و پس از حداقل شش ماه پیگیری انجام

ایمونوتراپی بر مبنای تزریق دوزهای فزاینده زیر جلدی از آلرژن خالص شده نیز بررسی شده است ولی اثربخشی اندک و خطر بالایی از نظر ایجاد آنفیلاکسی دارد. تجربیات اولیه در مورد القاء تحمل به روش خوراکی (SOTI) Specific Oral Tolerance Induction در مورد مواد غذایی به ویژه شیر گاو امیدوارکننده به نظر می رسند. گزارشاتی در این باره از مطالعاتی در سالهای ۱۹۷۰ و نیز در چند مطالعه اخیر منتشر شده است^{۱۳} لذا با توجه به اهمیت تغذیه با شیر گاو در رژیم غذایی کودک، به منظور حساسیت زدایی در این گروه از بیماران که آلرژی به شیر گاو از نوع با واسطه Ige (CMA) داشتند مطالعه خود را با صرف زمان حداقل شش ماه برای هر بیمار آغاز نمودیم. از آنجایی که تمامی بیماران همزمان وارد مطالعه نشدند این امر از پایان اسفندماه ۱۳۸۳ تا تیر ماه ۱۳۸۵ به طول انجامید.

روش بررسی

از والدین تمامی بیماران فرم رضایت آگاهانه گرفته شد و تمامی جوانب و احتمال وقوع واکنش های بالینی در حین انجام روند حساسیت زدایی برای آنها توضیح داده شد. این مطالعه از نوع مداخله ای می باشد و در آن بیمارانی که بین اسفند ماه سال ۱۳۸۳ و آذر ماه ۱۳۸۴ به درمانگاه آلرژی بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه نمودند و تشخیص آلرژی به شیر گاو از نوع با واسطه آنتی بادی Ige توسط سابقه روشن از واکنش های آلرژیک با خوردن شیر به همراه تست خراش پوستی مثبت یا Ige اختصاصی سرم مثبت با آلرژن شیر و یا چالش غذایی مثبت با شیر گاو در مورد آنها ثابت می گردید وارد مطالعه شدند و بیماران با علائم همراه از قبیل آسم غیر قابل کنترل یا سایر بیماری های آلرژیک کنترل نشده و یا بیماری های داخلی دیگر (اعم از قلبی، ریوی، هماتولوژیک، آندوکرینولوژیک، بدخیمی یا هر بیماری دیگری که انجام مراحل حساسیت زدایی و یا تفسیر بالینی را دچار اشکال می نمود) از مطالعه خارج شدند. ۲۰ بیمار به عنوان گروه مداخله با محدوده سنی هشت ماه تا ۱۸ سال و با میانگین سنی ۵۶ ماه و ۱۳ بیمار به عنوان گروه کنترل با محدوده سنی چهار ماه تا ۱۳ سال و با میانگین سنی ۵۲ ماه، وارد مطالعه شدند. ابتدا پرسشنامه ای که حاوی اطلاعات مربوط به نوع و شدت علائم بالینی آلرژی با مصرف شیر گاو، سن شروع، نوع ماده لبنی مصرفی، فاصله زمانی بین مصرف ماده غذایی حاوی شیر و بروز علائم، سابقه آلرژی

پروتکل حساسیت‌زدایی شیر گاو در گروه مورد مداخله: حساسیت-زدایی خوراکی با فاصله دو تا سه ماه از آخرین واکنش آلرژیک به شیر یا حداقل ۲۳ روز پس از انجام چالش مثبت با شیر شروع شد. برنامه شامل تجویز دوزهای فزاینده از شیر گاو (CM) که با یک قطره کامل از آن آغاز می‌گردید که به نسبت یک به ۲۵ با آب رقیق شده بود و این مقدار در واقع معادل با ۰/۰۶ میلی‌گرم پروتئین CM بود. میزان CM هر هفت روز دو برابر می‌گردید تا روز ۷۰، که از آن پس میزان CM هر ۱۶ روز دو برابر می‌شد و هدف رسیدن به تحمل ۲۰۰ میلی‌لیتر شیر در مدت شش ماه بود. دو برابر نمودن میزان شیر گاو به تدریج انجام می‌شد و در فواصل افزایش دوز فرد می‌بایست از میزان تجویز شده به‌طور خوراکی و روزانه استفاده نماید. در صورتی که بیماری‌هایی (مثل سرماخوردگی، اسهال و ویروسی، تب و غیره) در طی روند حساسیت‌زدایی خوراکی پیش می‌آمد میزان CM افزوده نمی‌گردید و دوز قبل تکرار می‌شد. در صورت بروز واکنش‌های آلرژیک خفیف در جریان حساسیت‌زدایی، از دیفن‌هیدرامین (۱/۲۵ mg/kg) برای کنترل آنها استفاده می‌گردید و در صورت بروز واکنش‌های شدید، (آنافیلاکسی و حملات آسم) پس از کنترل کامل علائم دوز خوراکی به دوز قبلی برگردانده و ۱۶ روز بعد، مجدداً افزایش دوز تکرار می‌گردید و در صورت بروز مجدد علائم، بیمار از ادامه مطالعه خارج می‌گردید. مقادیر زیر می‌بایست حتماً در بیمارستان تجویز می‌گردید: ۱، ۲ و ۴ قطره رقیق شده CM، ۱، ۲ و ۴ میلی‌لیتر رقیق نشده CM. والدین در صورت تمایل می‌توانستند سایر مقادیر CM را در منزل به کودک بدهند. (اما به دلیل نگرانی و ترس والدین در اغلب بیماران حداقل تا روز ۸۶ حساسیت‌زدایی در بیمارستان صورت گرفت). در طی شش ماه پروتکل تمام بیماران روزانه ۰/۲۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن ستیریزین (Cetirizine) به‌طور خوراکی دریافت نمودند. دارو تا دو هفته پس از اتمام پروتکل (مصرف ۲۰۰ میلی‌لیتر شیر روزانه) تجویز و سپس در حالیکه مصرف شیر گاو به مقدار فوق را ادامه می‌داد دارو قطع می‌گردید. پس از اتمام حساسیت‌زدایی بیماران ماهانه کنترل می‌شدند. در گروه کنترل پیگیری و معاینات منظم ماهانه تا پایان دوره مطالعه و یا حداقل به مدت شش ماه و یا بیشتر بسته به زمان ورود به مطالعه انجام می‌گرفت و شواهد مربوط به پایدار ماندن یا بهبود آلرژیک به شیر در پرونده مربوطه درج می‌گردید ضمناً در

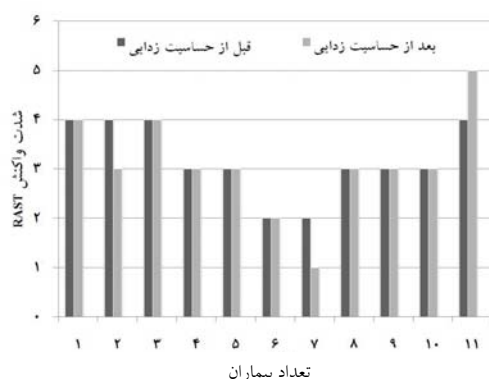
می‌گردید. قطر ویل بین ۵-۳ میلی‌متر: +، بین ۱۰-۵ میلی‌متر: ++ و بیش از ده میلی‌متر: +++ درجه‌بندی می‌شد.^{۱۱} دو نمونه خون وریدی محیطی، از بیماران گروه مداخله و کنترل در شروع مطالعه و پس از حداقل شش ماه پیگیری و پس از کسب رضایت والدین اخذ و سرم بیماران در درجه حرارت ۲۵- درجه سانتیگراد نگهداری می‌گردید و در مورد هر نمونه سرم، میزان IgE توتال (IU/ml) و IgE اختصاصی بر علیه پروتئین شیر گاو به روش ELISA اندازه‌گیری می‌شد. این آزمون با مواد آزمایشگاهی شرکت آلرگو فارما، آلمان انجام گردید که درجه‌بندی واکنش‌های آن از صفر تا +۵ بوده و واکنش $\leq 1+$ طبق دستورالعمل کیت مثبت خوانده می‌شد. تست CBC برای شمارش سلولهای خون محیطی و بررسی از نظر ائوزینوفیلی که بنا به تعریف بیش از ۴٪ یا قدم‌مطلق بیش از ۴۵۰ در نظر گرفته می‌شود و آزمون اسمیر مدفوع از نظر بررسی بیماری‌های انگلی و وجود خون مخفی در مدفوع، در مورد کلیه بیماران گروه مورد مداخله و کنترل انجام شد. چالش غذایی معمولاً "به‌روش چالش غذایی دوسویه کور با کنترل دارونما DBPCFC استاندارد طلائی تشخیص آلرژیک غذایی است. در کودکان خردسال و شیرخواران، چالش باز غذایی که توسط یک فرد مجرب و آموزش دیده هدایت شود برای تأیید و یا رد این تشخیص کافی است. چالش باز غذایی در مواردی که واکنش حاد آلرژیک غذایی با واسطه آنتی بادی IgE بوده و با علائم عینی تظاهر می‌یابد، برای تشخیص کافی می‌باشد. لازم به ذکر است بیماری با تاریخچه روشن و صریح از آنافیلاکسی (یا یک واکنش سیستمیک شدید) به یک یا چند غذای خاص نباید مورد چالش غذایی قرار بگیرد.^{۱۲} با در نظر گرفتن امکانات موجود و اینکه درصد عمده بیماران کودکان خردسال و شیرخوار بودند و احتمال بروز علائم بالینی عینی بیشتر مطرح بود لذا در مورد بیمارانی که تاریخچه بالینی آلرژیک به شیر گاو واضح و قانع‌کننده نبود علی‌رغم مثبت بودن آنتی بادی اختصاصی IgE در مقابل پروتئین شیر گاو *in vivo* یا *In vitro*، چالش غذایی به روش باز و طبق پروتکل Meglio ابتدا با مقدار سه قطره روی فرنیکس لب تحناتی شروع و در فواصل ۱۵ دقیقه مقادیر فزاینده ۰/۵، ۲، ۵، ۲۰، ۶۰ و ۱۶۲ میلی‌لیتر به بیمار به‌طور خوراکی داده می‌شد و در صورت بروز علائم بالینی عینی و قابل رویت و یا عدم بروز علائم بالینی تا حد دوز نهایی به چالش خاتمه داده و چهار ساعت پس از کنترل در بیمارستان، بیمار مرخص می‌گردید.^{۱۱}

مورد از ۲۰ مورد=۲۰٪)، خارش و سوزش حلق (دو مورد از ۲۰ مورد=۱۰٪)، تشدید ضایعات آگزیمایی (سه مورد=۲۰٪)، تنگی نفس، خس خس سینه و سرفه (۹ مورد از ۲۰=۴۵٪) بوده است که در اغلب موارد (۸۵٪) با مصرف دیفن هیدرامین یا عدم افزایش دوز شیر گاو و ادامه مقدار قبل از افزایش دوز به مدت طولانی‌تر، بیماران بهبود می‌یافته و نیاز به اقدام دیگری نبود. در دو مورد به دلیل تداوم بیشتر علائمی چون تنگی نفس و ویز روند افزایش دوز کندتر صورت گرفت. در دو مورد دیگر نیز به دلیل عوارض شدید چون آنافیلاکسی همانگونه که ذکر گردید حساسیت زدایی متوقف شد. چهار مورد از ۱۴ بیمار (۲۸٪) که حساسیت‌زدایی خوراکی را با موفقیت به پایان برده بودند به دلیل عدم مصرف مرتب و روزانه شیر گاو (به‌علل بیماری‌های کودک نظیر سرماخوردگی، اسهال و غیره یا عدم دقت والدین) مجدداً علائم آلرژی به شیر گاو با مصرف تأخیری شیر گاو در بیماران بازگشت، لذا این بیماران مجدداً حساسیت‌زدایی شدند. ده بیمار دیگری که پروتکل حساسیت‌زدایی را کامل کردند: شامل چهار مورد که به تازگی پروتکل را به پایان برده‌اند و نیز شش مورد دیگر که پس از اتمام حساسیت‌زدایی به مدت ۲/۵ تا ۹ ماه و به‌طور متوسط شش ماه پیگیری شدند، می‌باشند که تمامی این موارد با مصرف مرتب و روزانه شیر مشکلی نداشته‌اند. ۹ بیمار از کل ۲۰ بیمار گروه حساسیت‌زدایی (۴۵٪) و چهار بیمار از ۱۴ مورد (۲۸٪) که حساسیت‌زدایی خوراکی در آنها با موفقیت به پایان رسیده مبتلا به آسم بودند. در دو مورد (۱۰٪) از بیماران که مبتلا به آسم نیز بودند به دلیل شدت و تکرار علائم آلرژی به شیر و آنافیلاکسی، حساسیت‌زدایی رها شد. در دو مورد (۱۰٪) دیگر از بیماران حساس به شیر و مبتلا به آسم، حساسیت‌زدایی به دلیل بروز مکرر خس خس و سرفه با افزایش دوز شیر، با سرعت آهسته‌تری پیش رفت و بیش از یک‌سال به طول انجامید ولی خوشبختانه با بهبود چشمگیر فعلی این بیماران، حساسیت‌زدایی در این دو مورد نیز رو به اتمام است. از میان ۲۰ بیمار گروه حساسیت‌زدایی: در آزمون ELISA دو مورد +++++، هفت نفر +++، ۹ بیمار ++ و دو مورد + بود. لازم به ذکر است که دو بیماری که حساسیت‌زدایی به‌دلیل شدت علائم در آنها رها شد تنها بیماران گروه مداخله بودند که ELISA (+۴) داشتند. به عنوان گروه شاهد نیز ۱۳ بیمار پس از اثبات حساسیت غذایی آنها به شیر گاو و به‌صورت تصادفی انتخاب شدند

مورد این گروه، در صورتی که از وقوع آخرین حادثه قانع‌کننده و یا چالش غذایی مثبت با شیر گاو بیش از یک‌سال گذشته بود چالش غذایی مجدد با شیر گاو نیز انجام می‌پذیرفت. در نهایت تمام یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی با روش آماری SPSS ویراست دهم آنالیز گردید.

یافته‌ها

مجموعاً ۲۰ بیمار (۴۰٪ مونث و ۶۰٪ مذکر) جهت انجام حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر گاو وارد مطالعه شدند که محدوده سنی آنها هشت ماه تا ۱۸ سال، (با میانگین سنی ۵۶ ماه) بود. همگی آنها علائم واضح آنافیلاکسی با مصرف خوراکی شیر گاو داشتند، که ۱۷ نفر (۸۵٪) آنافیلاکسی درجه ۴، یک نفر (۵٪) آنافیلاکسی درجه ۳ و دو نفر (۱۰٪) علائم آنافیلاکسی درجه ۲ را در سابقه ذکر نموده و یا در چالش غذایی نشان دادند. ۹ بیمار از ۲۰ بیمار (۴۵٪) آسم و هفت بیمار (۳۵٪) سابقه آگزما داشته یا حین مطالعه به آن مبتلا بودند. در ۱۲ بیمار (۶۰٪) سابقه خانوادگی آلرژی اعم از آلرژی دارویی رینیت آلرژیک آسم یا کهیر آلرژیک در یکی از والدین مثبت بود. ۹ نفر (۴۵٪) Ige توتال بیش از ۱۰۰ و ده بیمار (۵۰٪) ائوزینوفیلی ۴٪ یا بیشتر داشتند. آزمایش مدفوع در تمام بیماران از نظر وجود انگل و خون مخفی منفی بود. شایع‌ترین آلرژن غذایی در تست پریک، تخم‌مرغ در ۹ مورد (۴۵٪) از ۲۰ بیمار و شایع‌ترین آلرژن هوازاد، مایت‌ها در ۱۳ (۶۵٪) مورد از ۲۰ بیمار بودند. ۱۴ نفر (۷۰٪) از ۲۰ بیمار (چهار دختر و ده پسر) تاکنون پروتکل حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر گاو را با موفقیت به پایان رسانیده و اکنون قادر به تحمل ۲۰۰ میلی‌لیتر شیر گاو به‌طور روزانه می‌باشند. در چهار مورد دیگر نیز این روند رو به اتمام است و در مجموع در ۱۸ نفر (۹۰٪) از ۲۰ بیمار می‌توان نتایج حساسیت‌زدایی را موفقیت‌آمیز دانست و در تنها دو مورد از ۲۰ بیمار (۱۰٪) حساسیت‌زدایی خوراکی در مقادیر ۴ و ۸ میلی‌لیتر به‌دلیل پیامدهای مکرر آنافیلاکسی و حملات پیایی ویز و تنگی نفس متوقف گردید. طول دوره حساسیت‌زدایی از ۵/۵ تا ۱۲ ماه متفاوت بوده و به‌طور متوسط در طی مدت ۹ ماه انجام گردید. علائم بالینی آلرژی به شیر گاو در بیماران، حین طی مراحل حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر گاو در ۱۶ مورد از ۲۰ بیمار (۸۰٪) مشاهده شد که در اغلب موارد خفیف و شامل تهوع و دل درد (چهار

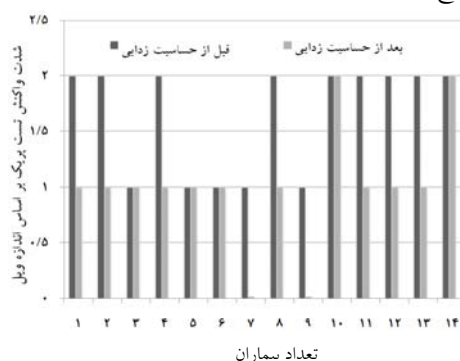


نمودار-۲: مقایسه نتایج RAST بیماران گروه کنترل در شروع و پس از دوره پیگیری

بحث

امکان ایجاد تحمل خوراکی با حساسیت‌زدایی به روش خوراکی با شیر گاو قبلاً توسط Patriarca در چندین مطالعه و نیز بوسیله Meglio مورد بررسی بالینی قرار گرفته و تجربیات موفقیت‌آمیزی با افزایش تدریجی مقادیر شیر گاو توسط آنها بدست آمده است.^{۱۴} Patriarca در پروتکل اخیر خود (سال ۲۰۰۳) از رقت ده قطره شیر در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب و با یک قطره از محلول فوق به‌طور روزانه آغاز می‌نماید و در نهایت متعاقب افزایش دوز در زمان‌های معین پس از ۱۳۶ روز بیمار قادر خواهد بود ۱۲۰ میلی‌لیتر شیر را تحمل نماید که در مطالعه وی ۱۹ بیمار از ۲۴ (۷۹٪) در مدت ۱۲-۳ ماه توانستند به حد تعیین شده فوق برسند و پنج بیمار (۲۱٪) به دلیل وقوع علائم آلرژی به شیر غیر قابل کنترل از بررسی فوق کنار گذاشته شدند. Meglio (سال ۲۰۰۴) نیز در تحقیق خود از رقت یک به ۲۵ قطره (شیر گاو در آب) و با یک قطره آغاز نمود بیماران در روز ۱۸۰ باید می‌توانستند ۲۰۰ میلی‌لیتر شیر را تحمل نمایند که از میان بیماران وی ۱۵ بیمار از ۲۱ بیمار (۷۱٪) پروتکل را طی مدت شش ماه به پایان بردند و سه بیمار به‌طور نسبی روزانه فقط ۸۰-۴۰ میلی‌لیتر شیر را تحمل نمودند و سه بیمار نیز به دلیل عوارض شدید ناخواسته از مطالعه خارج شدند. پروتکل ما بر اساس دستورالعمل Meglio انجام گردید و بر طبق آن ۱۴ بیمار از ۲۰ بیمار (۷۰٪) بطور کامل توانستند میزان ۲۰۰ میلی‌لیتر شیر روزانه را تحمل نمایند و حساسیت‌زدایی چهار بیمار دیگر نیز با موفقیت رو به اتمام است بنابراین ۹۰٪ بیماران ما حساسیت‌زدایی خوراکی را با موفقیت به پایان بردند و ما در دو مورد از بیماران (۱۰٪) به دلیل تکرار حملات آسم و نیز آنافیلاکسی

که با روشهای متعارف (پرهیز غذایی، شیرهای هیپوآلرژن و درمان سمپتوماتیک) درمان شدند و به مدت حداقل شش ماه تا بیش از ۱۴ ماه پیگیری شدند. لازم به ذکر است سه بیمار از ۱۳ بیمار فوق از سالیان قبل با تشخیص آلرژی به شیر گاو و آسم تحت نظر بخش آلرژی مرکز طبی کودکان بوده‌اند. در این گروه بیمار، ۹ مذکر (۷۰٪) و چهار مونث (۳۰٪) قرار داشتند و محدوده سنی آنها بین ۱۵ ماه تا ۱۳ سال، با میانگین سنی ۵۸ ماه، SEM= ۱۳ و SD= ۴۶ بود. از نظر شدت علائم بالینی ۹ نفر (۷۰٪) آنافیلاکسی درجه ۴، دو نفر (۱۵٪) آنافیلاکسی درجه ۳، یک بیمار (۸٪) علائم آنافیلاکسی درجه ۲ و یک بیمار (۸٪) نیز علائم آنافیلاکسی درجه ۱ را در سابقه ذکر می‌کردند و یا در چالش غذایی نشان دادند. شش بیمار از ۱۳ بیمار (۴۶٪) گروه فوق آسم داشتند. تفاوت بین دو گروه مداخله و کنترل از نظر طیف و میانگین سنی، توزیع فراوانی از نظر جنسیت و شدت علائم بالینی معنی‌دار نبود. در انتهای دوره پیگیری، تمامی بیمارانی که در گروه کنترل قرار داشتند، همچنان علائم آلرژی به شیر گاو را داشتند و تفاوت چشمگیری نکرده بودند. شدت واکنش تست خراش پوستی با شیر گاو قبل و بعد از حساسیت‌زدایی در گروه مورد مطالعه که حساسیت‌زدایی خوراکی شده بودند کاهش واضح داشت و تفاوت آن از نظر آماری معنی‌دار بود. ($P=0/001$) شدت واکنش آزمون Ige اختصاصی سرم بیماران گروه مداخله در مقابل شیر گاو قبل و بعد از حساسیت‌زدایی نیز کاهش قابل ملاحظه و تفاوت آماری آن معنی‌دار بود. ($P=0/004$) در گروه کنترل کاهش واضحی از نظر شدت واکنش تست خراش پوستی و آزمون Ige اختصاصی سرم در مقابل شیر گاو قبل از شروع دوره پیگیری و پس از آن مشاهده نشد و تفاوت آنها بین دو مقطع زمانی فوق معنی‌دار نبود. ($P=1$) (نمودار ۱-۲)



نمودار-۱: مقایسه نتایج آزمون پریک پوستی قبل و بعد از اتمام حساسیت‌زدایی در گروه مورد مداخله

شیر و ایجاد علائم آلرژی به شیر با مصرف مجدد آن تجربه کردیم. مصرف ماست در این بیماران بعضاً باعث برگشت علائم آلرژی به شیر در آنها گردید شاید آلرژی به شیر در بیماران فوق ناشی از اپی‌توپ‌های ساختمانی conformational باشد تا اپی‌توپ‌های ساختمانی sequential، لذا مصرف ماست که فرآورده حرارت دیده شیر است نمی‌تواند در روند حساسیت‌زدایی خوراکی جانشین مصرف شیر در این بیماران باشد.^۳ بازگشت علائم آلرژی به شیر گاو در تمامی بیمارانی که مصرف آن را موقتاً و پس از اتمام موفقیت‌آمیز حساسیت‌زدایی خوراکی با آن قطع نمودند شاید خود شاهدهی برای مدعی باشد که تحمل خوراکی بدست آمده در این بیماران حاصل پدیده تحمل طبیعی به شیر نبوده و صرفاً به دلیل انجام و اتمام موفقیت‌آمیز حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر در آنها ایجاد گردیده است. اگرچه ما در مطالعه خود از گروه شاهد بیماران آلرژیک به شیر برای پیشگویی میزان وقوع روند طبیعی تحمل خوراکی به شیر، استفاده نمودیم و در هیچ یک از بیماران گروه شاهد پدیده تحمل طبیعی اتفاق نیفتاد. در مطالعه ما سایتوکائین‌ها و مدیاتورهای گوارشی مورد بررسی انجام نگرفتند که به لحاظ گستردگی نیاز به طراحی مطالعه‌ای جداگانه دارد. نتایج بررسی IGE اختصاصی شیر چه در تست پوستی و در سرم بیماران بعد از حساسیت‌زدایی نسبت به گروه کنترل کاهش واضحی داشت و نتایج آن از لحاظ آماری معنی‌دار بود در حالیکه چنین تفاوتی در میان بیماران گروه کنترل مشاهده نشد و نتایج فوق در مورد گروه مورد مداخله و کنترل تقریباً مشابه مطالعات Patriarca و Meglio بود با این تفاوت که در مطالعه Meglio گروه کنترل وجود نداشت و این که آیا افت IGE اختصاصی شیر در بیماران حساسیت‌زدایی شده یک پدیده موقت است یا پایدار، به نظر می‌آید که با مصرف منظم و روزانه شیر مرتبط باشد. با توجه به نتایج مطالعات مختلف،^{۱۸-۱۶،۳۴} آلرژی پایدار به شیر گاو می‌تواند زمینه‌ساز آلرژی به سایر مواد غذایی و نیز آلرژن‌های هوازداد و همچنین وقوع آسم در آینده باشد که این سؤال در ذهن تداعی می‌شود که آیا با حساسیت‌زدایی خوراکی زود هنگام با شیر گاو می‌توان از وقوع آسم در بیماران فوق پیشگیری نمود؟ نظر به احتمال قابل برگشت بودن تحمل خوراکی به شیر گاو پس از انجام حساسیت‌زدایی موفق که در چهار مورد از بیماران خود مشاهده نمودیم سؤال دیگر این است که آیا حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر

مجبور به خاتمه حساسیت‌زدایی شدیم. طول مدت حساسیت‌زدایی خوراکی در بیماران ما بین ۵/۵ ماه تا ۱۲ ماه و با میانگین ۹ ماه در مورد ۱۴ بیمار بوده است. درحالی‌که تمامی بیماران گروه در پایان حداقل شش ماه و حداکثر ۱۴ ماه پیگیری همچنان علائم آلرژی به شیر را بروز می‌دادند. شاید یکی از دلایل نتایج بهتر در مطالعه ما نسبت به مطالعات مشابه خارجی علی‌رغم شدت علائم بالینی در بیماران ما، طولانی‌تر بودن مدت حساسیت‌زدایی خوراکی در این مطالعه می‌باشد. از جمله علل عمده‌ای که می‌توان در مورد کندتر بودن روند حساسیت‌زدایی در بیماران خود ذکر نماییم، بروز واکنش‌های آلرژیک شامل خارش پوستی (به‌ویژه در کودکان مبتلا به اگزما)، تشدید اگزما، سرفه و حالت تهوع در جریان حساسیت‌زدایی خوراکی با شیر و نیز وقوع بیماری‌های ویروسی تنفسی بخصوص در بیماران آسمی این گروه و همچنین اسهال‌های ویروسی بود که روند افزایش دوز خوراکی شیر را کند می‌نمود. همانگونه که مشاهده می‌شود ELISA در دو بیمار که حساسیت‌زدایی در مورد آنها به نتیجه نرسید، ++++ بود. براساس نظر اغلب صاحب‌نظران از جمله Sampson یک رابطه مستقیم بین سطح IGE اختصاصی برعلیه ماده غذایی آلرژن و احتمال وقوع واکنش بالینی آلرژیک به دنبال خوردن آن وجود دارد.^۳ اما اینکه بالا بودن IGE اختصاصی شیر و یا حتی ابتلا به آسم می‌تواند یکی از موانع انجام حساسیت‌زدایی موفقیت‌آمیز در این بیماران باشد یا خیر نیاز به بررسی بیشتر دارد. چهار بیمار از ۱۴ بیماری که حساسیت‌زدایی در آنها با موفقیت به پایان رسیده بود مصرف منظم شیر را به دلیل وقوع حاد اسهال ویروسی و یا علل دیگر رها کرده و بعضاً به جای آن از ماست استفاده نمودند که در تمام چهار نفر آنها (۱۰۰٪) علائم حساسیت به شیر بازگشت. اگر چه هر چهار بیمار مجدداً و به‌طور موفقیت‌آمیز حساسیت‌زدایی شدند ولی این امر می‌تواند بر نکاتی دلالت داشته باشد که در ذیل به آن اشاره خواهد شد: ۱- بر اساس تحقیق Werninghaus در مورد یک بیمار حساس به شیر گاو حساسیت‌زدایی به شیر گاو یک تحمل دائمی را در فرد ایجاد نمی‌کند بلکه سطح آستانه لازم را برای ایجاد واکنش آلرژیک بالاتر می‌برد^{۱۵} و بر اساس توصیه وی و صاحب‌نظرانی چون Patriarca و Meglio فرد پس از اتمام حساسیت‌زدایی خوراکی می‌بایست مصرف منظم و روزانه شیر را ادامه دهد. ما نیز در مورد چهار بیمار فوق‌الذکر پدیده مربوطه را پس از یک هفته قطع یا مصرف نامنظم

حین حساسیت‌زدایی در اغلب بیماران مورد مطالعه ما و نیز مطالعه Meglio حساسیت‌زدایی خوراکی به روش فوق پروتکل مطمئنی است و در صورت آموزش کافی به بیماران و والدین آنها در برخی مراحل آن حتی در منزل نیز قابل انجام می‌باشد.

گاو می‌تواند مانعی در ایجاد پدیده تحمل طبیعی خوراکی به شیر در بیماران فوق باشد؟ در این رابطه مطالعات کنترل شده طولانی‌تر، با جمعیت گسترده‌تر برای پاسخگویی به سئوال‌ات فوق توصیه می‌گردد. در مجموع با توجه به بروز علائم بالینی خفیف و قابل کنترل در

References

1. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60: 912-9.
2. Host A. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 48-52.
3. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
4. Sampson H .A.Update of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113:805-819
5. Tomac N, Turan E, Ertan U, Ozmen S. Cow's milk allergy as a risk factor for forthcoming wheezing attacks. *Allergy* 2004 ; 59: 1017-8.
6. Burks W, Bannon G, Lehrer SB. Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 121-4.
7. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 111: 1645-53.
8. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1217-23.
9. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
10. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-7.
11. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-65.
12. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601-8.
13. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. 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.
14. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 52-8.
15. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 2005; 60: 1320-2.
16. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reaction Provoked by double-blind food challenges in children. *AM J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 59-64.
17. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 597-603.
18. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-74.

Oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: a prospective clinical trial

Abstract

Mansouri M. *¹
Movahhedi M.¹
Pourpak Z.¹
Akramian R.²
Shokohi Shormasti R.²
Mozaffari H.²
Farhoudi A.¹

1- Department of Immunology & Allergy

2- Research Center of Asthma & Allergy

Tehran University of Medical Sciences

Background: Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy during the first year of life. Strict avoidance of specific foods is the only accepted treatment for food-induced allergic reactions. This is often an unrealistic therapeutic option, since cow's milk is a basic food that is extensively used in infant formula. The recent preliminary experience of oral desensitization to cow's milk by Meglio & Patriarca seems promising. The object of this study was to investigate the desensitization of children with CMPA to cow's milk.

Methods: All the patients referred to the Allergy Department of the Children's Medical Center Hospital, Tehran from March 2004 to November 2005 suspected to have CMPA were evaluated. The patients were included in the intervention or control groups of the study. For the intervention group, Meglio's protocol was performed. We observed and examined the control group for at least 6 months. Eventually both groups were reevaluated for the symptoms and persistence of positive specific IgE for cow milk proteins.

Results: We enrolled 20 patients for oral desensitization and 13 patients were enrolled in the control group. Both groups were similar with regard to the mean age, sex and clinical symptoms. In 18 (90%) of the intervention subjects, oral desensitization with cow's milk was successfully performed. The entire protocol was completed by 14 (70%) of the intervention subjects. At the end of the six-month observation period, all the patients in the control group were still symptomatic after ingestion of cow's milk. The levels of specific IgE for cow's milk in the intervention group decreased significantly, which was not observed in the control group.

Conclusion: We successfully desensitized 90% of our CMPA patients. Considering that all the patients in the control group remained symptomatic after the period of observation and our promising results in oral desensitization with cow's milk, we can safely propose this protocol as a hopeful alternative in the treatment of CMPA. We speculate that oral desensitization to cow's milk does not alter the natural outcome of CMPA, but substantially increases the threshold dose necessary to elicit allergic symptoms.

Keywords: Food allergy, oral desensitization, cow's milk allergy, treatment of food allergy.

* Corresponding author: Immunology
And allergy department, Mofid
Pediatric Hospital, Shariati Ave.,
15468215514 Tehran
Tel: +98-21-22227020-9
email: mbmans65@yahoo.com