

Ο ΜΗ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

ΣΥΝΕΔΡΙΟ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ
ΜΙΛΕΝΑ ΡΟΥΣΚΟΒΑ
2017

Αλεξανδρούπολη, 1-5 ΜΑΡΤΙΟΥ

Δημήτρης Νέτσκος
Παιδίατρος - Νεογνολόγος
Διευθυντής ΜΕΝΝ
ΙΑΣΩ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- × Το ανοσολογικό σύστημα (ΑΣ) του ανθρώπου αναπτύσσεται κατά την εμβρυϊκή περίοδο.
- × Το ΑΣ του νεογνού είναι ανώριμο αλλά προσαρμόζεται ταχύτατα με την έκθεση στα αντιγόνα & στα μικρόβια (μέσω σίτισης, εισπνοής, δερματικής επαφής) με παραγωγή αντισωμάτων ενώ αναπτύσσει παράλληλα & τους μηχανισμούς των ανοσολογικών φραγμών δέρματος & βλεννογόνων.
- × Το ΑΣ αναπτύσσεται και ωριμάζει τουλάχιστον κατά τα 2 πρώτα έτη της ζωής.
- × Κατά την νεογνική περίοδο ο βλεννογόνος του εντέρου έχει αυξημένη διαπερατότητα στα μακρομόρια (ανώριμος φραγμός).
- × Η παραγωγή sIgA προστατευτικών ανοσοσφαιρινών στο έντερο εμφανίζεται κατά την 6^η-12^η εβδομάδα ζωής.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ

ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΟΧΗ & ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

- × Η ανοσολογική απάντηση είναι πολυσύνθετη & πολυεπίπεδη: διέπεται από ένα σύστημα (MALT) που περιλαμβάνει το έντερο, τους πνεύμονες, τον μαζικό αδένα, τους αδένες του γενετικού σωλήνα, τους σιελογόνους & τους δακρυϊκούς αδένες.
- × Όταν ένα αντιγόνο ερεθίσει ένα από τα προαναφερθέντα όργανα, δημιουργεί πολυεπίπεδη ανοσολογική απάντηση σε όλα τα υπόλοιπα.
- × Γεγονός εξαιρετικά σημαντικό για την «προετοιμασία» του θηλάζοντος βρέφους στα τροφικά αλλεργιογόνα με τα οποία έρχεται σε επαφή η εγκυμονούσα ή η θηλάζουσα μητέρα.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ **ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

- × Στο Θηλάζον βρέφος η ανοσιακή απάντηση του εντερικού βλεννογόνου εξαρτάται από την ύπαρξη των εκκριτικών ανοσοσφαιρινών sIgA & sIgM και των ζωντανών ανοσολογικών κυττάρων που περιέχονται στο φρέσκο ΜΓ.
- × Οι sIgA στο πρωτόγαλα και στο ΜΓ προστατεύουν από την απορρόφηση ξένων μακρομορίων και περιορίζουν την αντιγονικότητα των απορροφημένων για τις πρώτες 12 εβδομάδες μέχρι την παραγωγή των ενδογενών sIgA.
- × Το φρέσκο ΜΓ περιέχει επίσης μεγάλη ποικιλία αντιφλεγμονωδών παραγόντων ενώ ταυτόχρονα είναι φτωχό σε φλεγμονώδεις παράγοντες.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ **ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

- × Διάφοροι άλλοι παράγοντες (π.χ. ολιγοσακχαρίδες) του ΜΓ καθιστούν τα αντιγόνα λιγότερο αλλεργιογόνα.
- × Το ΜΓ περιέχει φιλικές προς το βρέφος πρωτεΐνες αλλά & μακρομόρια στα οποία ο εντερικός φραγμός δεν επιτρέπει την απορρόφηση.
- × Αυτά αποτελούν την βάση της, σε ένα βαθμό, προστασίας του αποκλειστικά θηλάζοντος βρέφους από την τροφική αλλεργία και κατ' επέκταση από τις διάφορες αλλεργικές αντιδράσεις.
- × Όταν το νεογνό, λόγω ιστορικού, είναι υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αλλεργίας, ο αποκλειστικός ΜΘ δεν προστατεύει από την εμφάνιση αλλεργιών παρά μόνον εάν η μητέρα αποφεύγει τα συνήθη τροφικά αλλεργιογόνα όσο διαρκεί ο θηλασμός.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΤΡΙΚΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ **ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

- ✧ Η επίδραση του ΜΘ στην αντιγονική αντίδραση ανοχής ή ευαισθητοποίησης μπορεί να είναι άμεση ή έμμεση:
 - ✧ Άμεση λόγω αποφυγής του αλλεργιογόνου και
 - ✧ Έμμεση λόγω βέλτιστης απορρόφησης του αντιγόνου από τον φραγμό του εντερικού βλεννογόνου ώστε να δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για ανάπτυξη τροφικής ανοχής.
 - ✧ Τέλος, μέσω του εντερο-μαστικού (enteromammary) ανοσολογικού μηχανισμού, IgA αντισώματα της μητέρας έναντι των τροφικών αντιγόνων περνούν στο γάλα και αποτρέπουν την απορρόφηση αλλεργιογόνων & την ευαισθητοποίηση.
- *Ως εκ τούτου τα επίπεδα των IgE ανοσοσφαιρινών είναι σαφώς χαμηλότερα στα θηλάζοντα των < 6 μηνών σε σχέση με τα μη θηλάζοντα

ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΟΧΗ & ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

FOOD TOLERANCE & FOOD SENSITIZATION

- ✖ Ο ακριβής μηχανισμός της τροφικής ανοχής δεν έχει διευκρινισθεί επακριβώς.
- ✖ Σημαντικές μεταβλητές που διέπουν την τροφική ανοχή ή ευαισθητοποίηση είναι:
 1. Το γενετικό υπόστρωμα
 2. Φύση και ποσότητα του αντιγόνου
 3. Συχνότητα έκθεσης
 4. Ηλικία αρχικής έκθεσης και υπόλοιπες εκθέσεις
 5. Ανοσολογική κατάσταση εκτιθέμενου

ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΟΧΗ & ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

FOOD TOLERANCE & FOOD SENSITIZATION

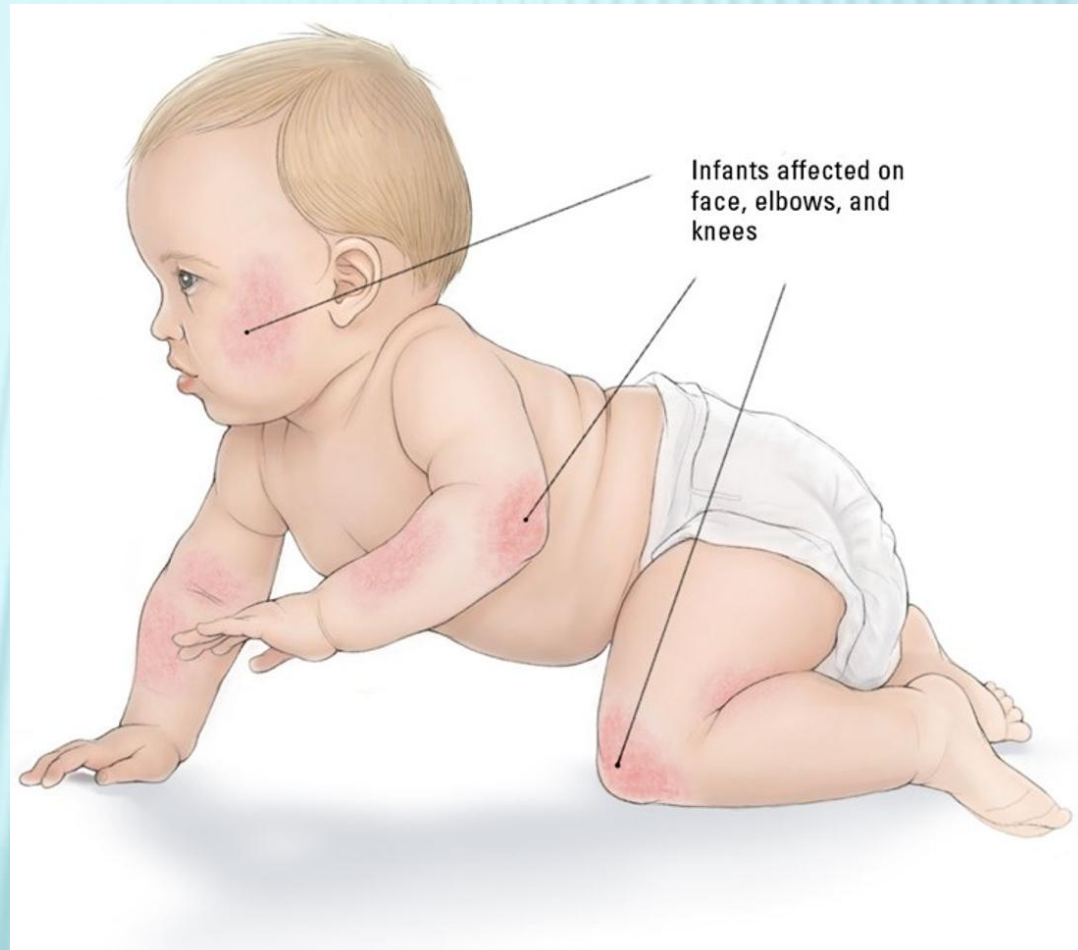
- × Η ανοχή είναι η φυσιολογική ανοσιακή απάντηση στις τροφές που ένα άτομο καταναλώνει κατά την διάρκεια της ζωής του.
- × Εξαρτάται από το την υγιή κατάσταση του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου, την παρουσία αντισωμάτων, την έλλειψη φλεγμονής, την συνύπαρξη ουσιών και μικροοργανισμών που διευκολύνουν την «παρουσίαση» του αντιγόνου.
- × Η τροφική ανοχή φαίνεται ότι βρίσκεται σε στενή συσχέτιση με μηχανισμούς που διέπουν την ανοχή του πεπτικού συστήματος σε ένα μεγάλο αριθμό συμβιωτικών μικροβίων.
- × Η τροφική ευαισθητοποίηση ή τροφική αλλεργία είναι μια παθολογική ανοσολογική αντίδραση με υπερευαισθησία στα τροφικά αντιγόνα και πιο συχνά στις πρωτεΐνες.

ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

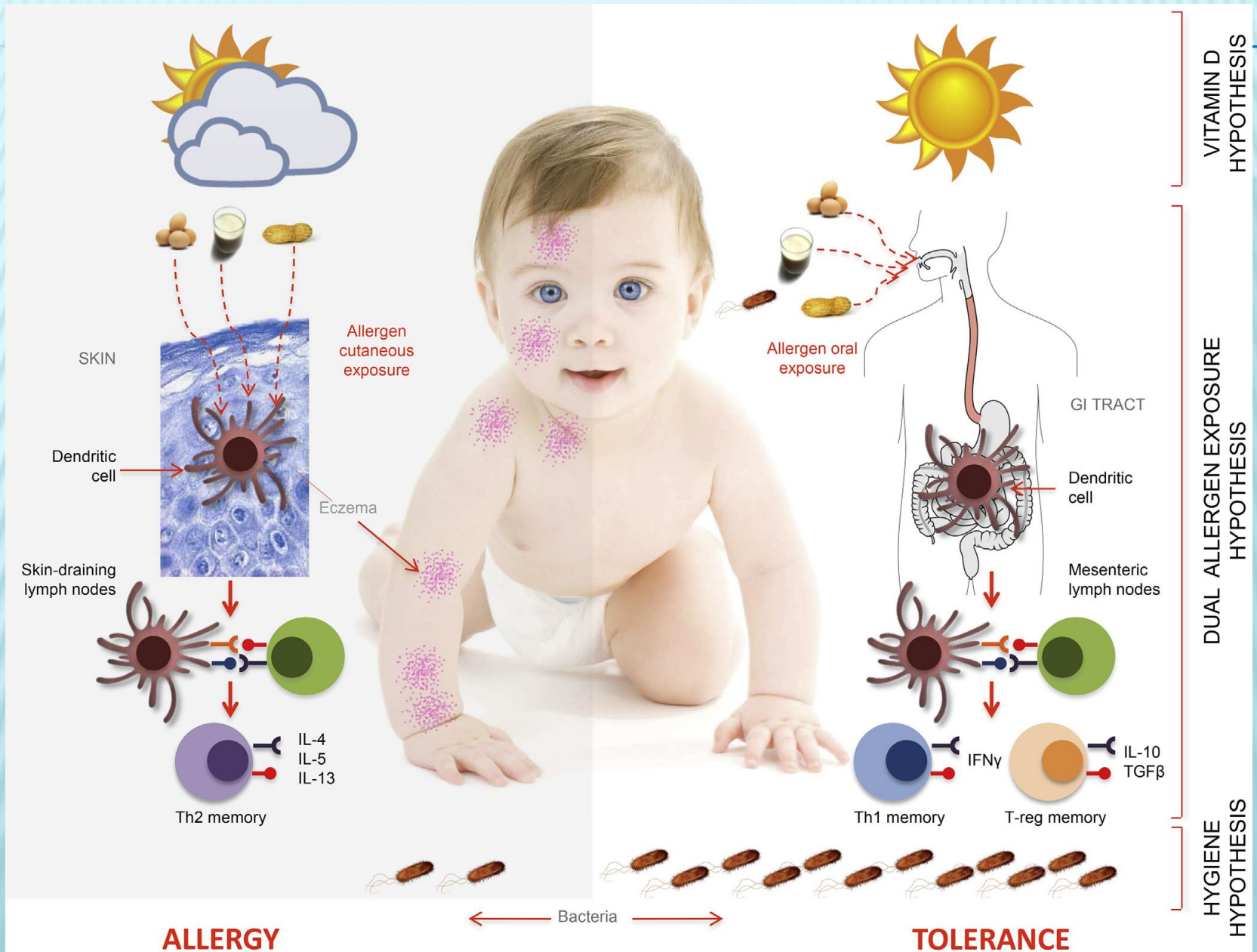
Ανοσιακή αντίδραση υπερευαισθησίας

εναντίον τροφικών αντιγόνων που εισέρχονται στην κυκλοφορία μετά την πέψη και συμπεριφέρονται ως αναγνωρίσιμα μόρια, ξένα προς το ανοσιακό σύστημα του παιδιού.

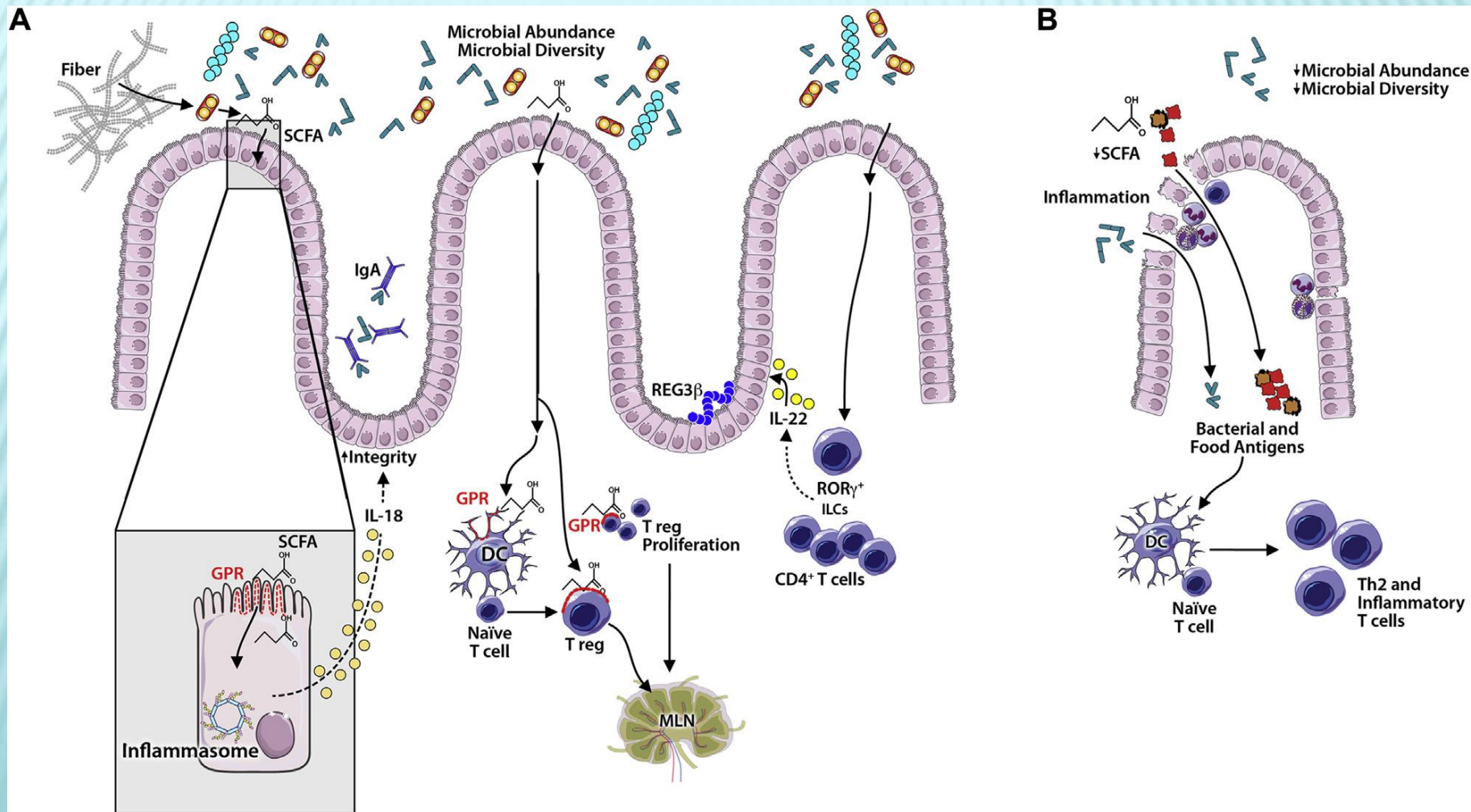
Σοβαρό πρόβλημα υγείας ιδιαίτερα της βρεφικής ηλικίας με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία 20 χρόνια (δεκαπλασιασμός της συχνότητας, ενώ αποτελεί το 1/3 των επισκέψεων σε παιδιάτρους).



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΟΧΗΣ & ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ



ΥΓΙΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ+ΑΝΤΙΓΟΝΟ=ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ►ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ,ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΙΓΕ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (ALLERGEN-SPECIFIC IGE ANTIBODIES)

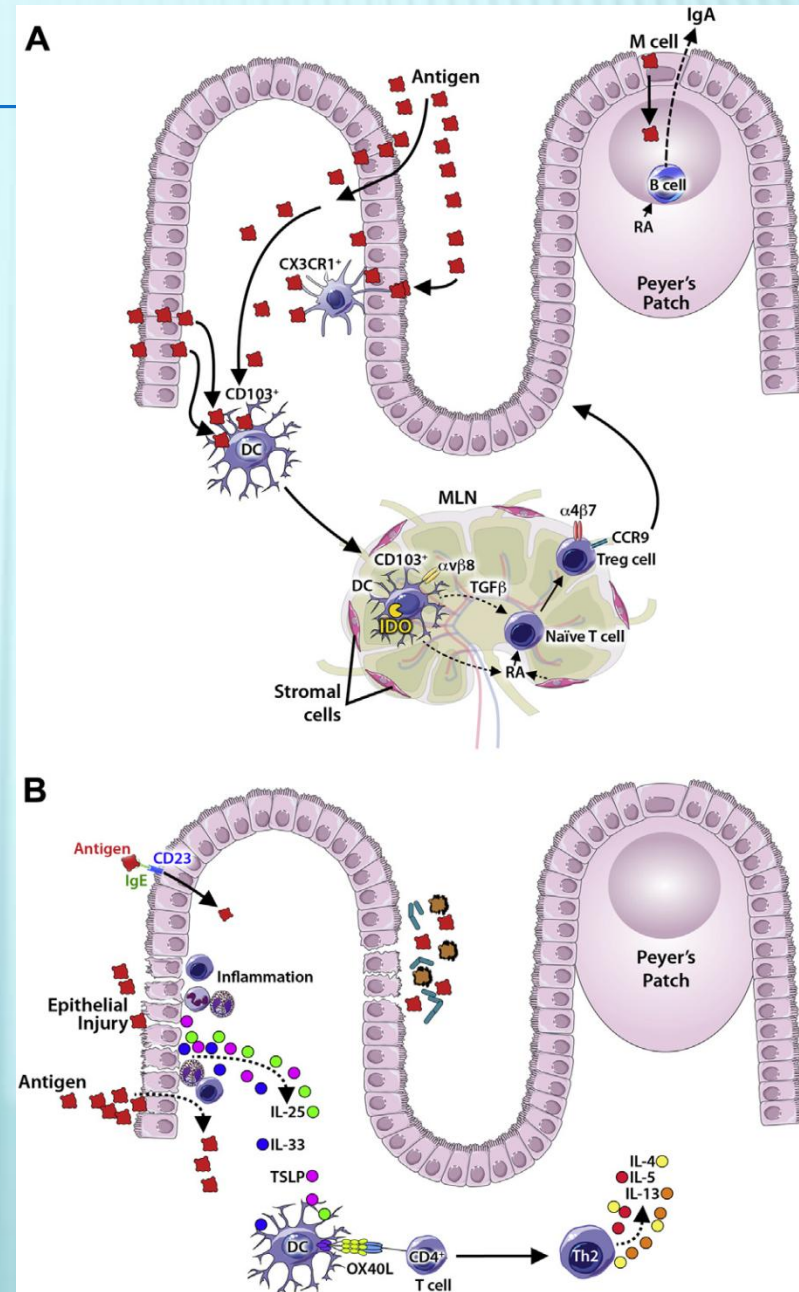


Model of how the gut promotes tolerance or sensitization.

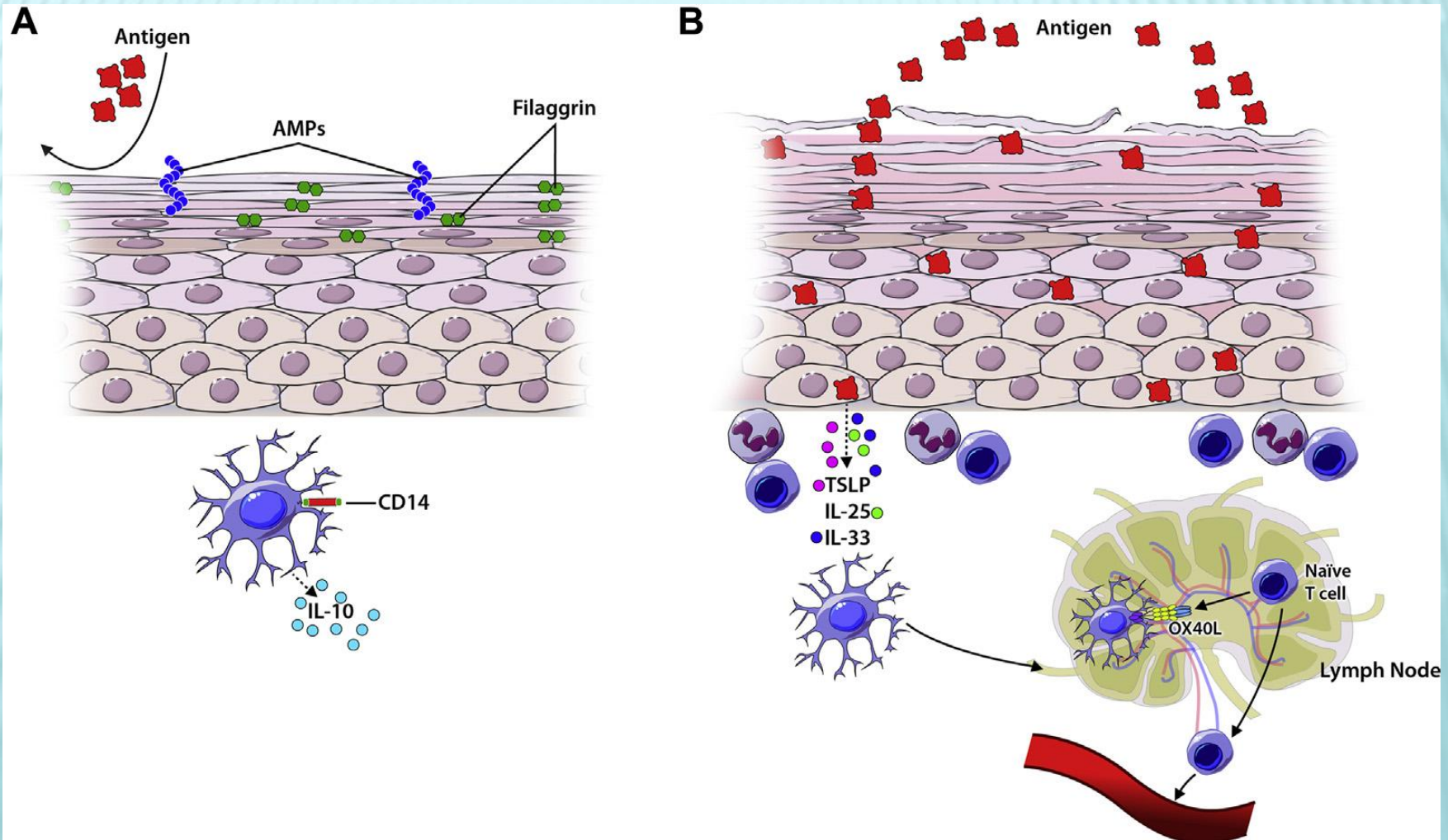
Protein antigens pass through the epithelial barrier through multiple mechanisms, including capture by transluminal processes of CX3CR1⁺ cells. CD103⁺ DCs then capture antigens, migrate to the MLNs, and present antigens to naive T cells.

A, In tolerance this interaction promotes the generation of Treg cells through (1) production of retinoic acid by MLNs, (2) DC expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, (3) DC secretion of TGF- β , and (4) DC upregulation of α v β 8 to activate latent TGF- β . The gut-homing receptors CCR9 and α 4 β 7 are upregulated on newly formed Treg cells. Retinoic acid and DC interactions also stimulate differentiation of IgA-producing B cells. AMPs, Antimicrobial peptides.

B, In sensitization epithelial disruption allows increased antigen penetration and promotes production/release of epithelial cytokines (IL-33, thymic stromal lymphopoietin [TSLP], and IL-25) that upregulate OX40 ligand (OX40L) on DCs. DCs then promote differentiation of naive T cells to TH2 cells producing cytokines that recruit eosinophils (IL-5) and promote IgE class-switching in B cells (IL-4 and IL-13). IgE can facilitate antigen uptake through CD23.



ΤΟ ΔΕΡΜΑ Ως ΥΓΙΗΣ ΦΡΑΓΜΟΣ=ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΟΧΗΣ ΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΟΧΗΣ=ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ



ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

- ✖ Η τεράστια αύξηση της επίπτωσης μπορεί να οφείλεται:
- ✖ Αυξημένη αναγνώριση της πάθησης και της συσχέτισής της με την Ατοπική δερματίτιδα (έκζεμα), την Αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα (ή την χρόνια πνευμονοπάθεια).
- ✖ Αυξημένη συχνότητα έκθεσης σε αλλεργιογόνα.
- ✖ Σταδιακή μείωση των λοιμώξεων (αντιβιοτικά) του πεπτικού που κυριάρχησε ως ποσοστό νοσηρότητας και δεν επέτρεψε την αναγνώριση των αλλεργικού σκέλους της παθολογίας.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

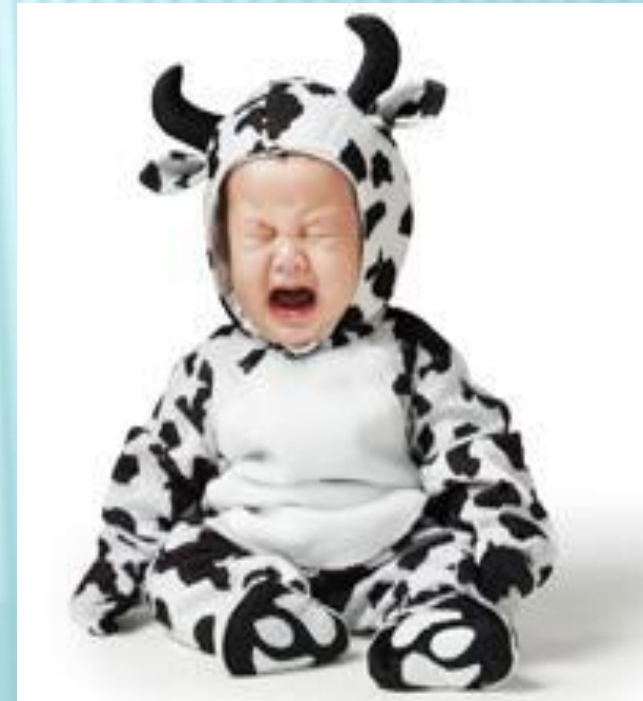
- ✖ **Η υπόθεση συνθηκών Υγιεινής:** Πρώιμη έκθεση σε παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά και στην φυσιολογική εντερική χλωρίδα (normal gut microbiota) μπορούν να αναπτύξουν το ανοσολογικό σύστημα μακριά από ατοπικές αντιδράσεις. Καλύτερες συνθήκες Υγιεινής με μειωμένη μικροβιακή έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες ατοπικές αντιδράσεις.
- ✖ **Η υπόθεση της εξάντλησης του οικοσυστήματος του σώματος (human biome)** που είναι επέκταση της 1^{ης}. Η απώλεια της ποικιλομορφίας του ανθρώπινου μικροβιώματος μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργικές αντιδράσεις, αυτοάνοσα νοσήματα & άλλες διαταραχές σχετιζόμενες με την αυξημένη φλεγμονή.
- ✖ **Η υπόθεση της διαιτητικής ως προς τα λίπη.** Μειωμένη κατανάλωση n-3 (omega-3) λιπαρών οξέων και η αυξημένη πρόσληψη n-6 λιπαρών οξέων (φυτικά έλαια) οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή IgE μέσω της επίδρασης της προσταγλανδίνης-E2.
- ✖ **Η υπόθεση των αντιοξειδωτικών.** Τα αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στα φρέσκα φρούτα και λαχανικά όπως η βιταμίνη C και η β-καροτίνη έχουν προστατευτική αντιφλεγμονώδη δράση. Τα λιγότερο φρέσκα και τα επεξεργασμένα τρόφιμα μπορεί να προάγουν την εμφάνιση αλλεργιών.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ / 2

- × **Η υπόθεση της βιταμίνης D.** Θεωρείται ανοσορυθμιστικός παράγων του οποίου τόσο η έλλειψη όσο και η υπερδοσολογία μπορεί να αναπτύξει αλλεργική νόσο.
- × **Η υπόθεση της διπλής έκθεσης σε αλλεργιογόνο.** Τροφική Ευαισθητοποίηση είναι πιο πιθανή σε μικρό παιδί αν η αρχική επαφή είναι χαμηλής δοσολογίας και μέσω του δέρματος παρά υψηλής δόσης και μέσω του εντέρου.
- × **Η θεωρία του τρόπου παρασκευής της τροφής** που μπορεί να επηρεάσει την αντιγονικότητα-αλλεργικότητα (τηγανητά-ψητά σε σχέση με βραστά φαγητά).
- × **Εντεροτοξίνη του *Staphylococcus aureus*** μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή & έντονες αλλεργικές αντιδράσεις στο έντερο και ατοπική δερματίτιδα λόγω ανάπτυξης αλλεργίας προς το τρόφιμο που συνυπήρξε στο έντερο με την τοξίνη.
- × **Γενετική Προδιάθεση.**
- × **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Τροφικά αντιγόνα, μικροοργανισμοί, περιβάλλον αλληλεπιδρούν σε συνδυασμό με γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες και οδηγούν στην ανάπτυξη αλλεργιών!

ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΑΓΕΛΑΔΟΣ

- ✧ Τυπικός και ο πιο συχνός εκπρόσωπος τροφικής αλλεργίας στα μη θηλάζοντα βρέφη είναι η αλλεργία στις πρωτεΐνες του γάλακτος αγελάδος, 20% του συνόλου των αλλεργιών.



ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΑΓΕΛΑΔΟΣ

- ✖ Η συσχέτιση της αλλεργίας με την χορήγηση ΓΑ έχει αναφερθεί με επιστημονική τεκμηρίωση σε βιβλίο του ALBERT H. ROWE το 1931.
- ✖ Πολλοί άλλοι επιστήμονες έκαναν την ίδια περίοδο και αργότερα την συσχέτιση μεταξύ τροφικής αλλεργίας κυρίως στο ΓΑ και άλλων υποτίθεται ασχέτων αλλεργιών (Προφύλαξη της Αλλεργικής Νόσου στο Νεογνό, J. GLASER, 1953) αλλά και την συσχέτισή της με την εγκατάλειψη του ΜΘ (J. GLASER, 1973) .
- ✖ Το αλλεργιογόνο σύνδρομο της ΑΓΑ εμφανίζεται στο 0,4 - 0,5% των θηλαζόντων ενώ στον γενικό πληθυσμό σε 2 - 7,5%.
- ✖ Το αλλεργιογόνο σύνδρομο της ΑΓΑ μπορεί να εκφράζεται με γαστρο-εντεροπάθεια (βλεννο-αιματηρές κενώσεις, ΓΟΠ, κολικοί) ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα, χρόνια πνευμονική νόσο, άσθμα, ηωσινοφιλία ή ακόμη και αναφυλακτική αντίδραση ιδίως σε πρώιμη επανεισαγωγή ΓΑ.

ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΑΓΕΛΑΔΟΣ

- ✖ Οι αιτιολογικές μελέτες για την ΑΓΑ μπορεί να εμφανίζουν ενίοτε αντιφατικά αποτελέσματα αλλά ένα είναι βέβαιο:
- ✖ Βρέφος με οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας στο ΓΑ πρέπει να μην σιτισθεί με ΓΑ για τουλάχιστον 4 μήνες (AAP: για τον 1^ο χρόνο ζωής) και η μητέρα να έχει αποφύγει το ΓΑ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για όσο θηλάζει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✖ Ένα θηλάζον βρέφος υπόκειται στους ίδιους ερεθισμούς με τα μη θηλάζοντα αλλά το ΜΓ δρά ως αντιμικροβιακός, αντιφλεγμονώδης και ως αντιγονικά βελτιωτικός παράγων ώστε τα απορροφούμενα αντιγόνα να προκαλούν ανοχή και όχι πολυεπίπεδες αλλεργικές αντιδράσεις με αποτέλεσμα την ανάπτυξη τροφικής αλλεργίας.
- ✖ Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται επί αποκλειστικού ΜΘ τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής με είσοδο στερεών τροφών μετά τον 6^ο μήνα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ✕ 1. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253 CJ Lodge (clodge@unimelb.edu.au)^{1,2}, DJ Tan^{1,3}, MXZ Lau¹, X Dai¹, R Tham¹, AJ Lowe^{1,2}, G Bowatte¹, KJ Allen^{2,4*}, SC Dharmage^{1,2,*}
- ✕ 2. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. (J Allergy Clin Immunol 2016;137:984-97.) R. Sharon Chinthrajah, MD,a,b,e* Joseph D. Hernandez, MD, PhD,b,c,e* Scott D. Boyd, MD, PhD,c,e Stephen J. Galli, MD,c,d,e_ and Kari C. Nadeau, MD, PhDa,b,e_ Stanford, Calif
- ✕ 3. Prevention of food allergy. (J Allergy Clin Immunol 2016;137:998-1010.) George du Toit, MD,a Teresa Tsakok, MRCP,b Simon Lack, BA,c and Gideon Lack, MDa London, United Kingdom
- ✕ 4. The Risks of Not Breastfeeding for Mothers and Infants
[Rev Obstet Gynecol. 2009;2(4):222-231 doi: 10.3909/riog0093]
- ✕ 5. Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD006462. DOI: 10.1002/14651858.CD006462.pub4.
- ✕ 6. BREASTFEEDING. A GUIDE FOR THE MEDICAL PROFESSION. EIGHTH EDITION, 2015, RUTH A. LAWRENCE & ROBERT M. LAWRENCE

✕ Σας ευχαριστώ!