

**Eliza Wasilewska,
Monika Ziętańska,
Sylvia Małgorzewicz**

Klinika Alergologii i Pneumonologii,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
w Gdańsku
Katedra Żywnienia Klinicznego,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Immunologiczna nadwrażliwość na pokarm

Immunological food hypersensitivity

STRESZCZENIE

Niepożądane reakcje występujące po spożyciu pokarmu są często spotykanym zjawiskiem. Istotnymi klinicznie są nieprawidłowe reakcje wynikające z osobniczej nadwrażliwości organizmu na spożytą żywność. Nadwrażliwość pokarmowa to szerokie pojęcie obejmujące reakcje o mechanizmach immunologicznym i nieimmunologicznym. Długotrwały, nawracający charakter, podobne manifestacje kliniczne i odmienne metody diagnostyczne, powodują trudności w rozpoznawaniu poszczególnych typów reakcji na pokarmy. W pracy przedstawiono definicję, podział, patomechanizm, objawy kliniczne oraz metody diagnostyczne przydatne do rozpoznania nadwrażliwości pokarmowej o podłożu immunologicznym oraz zasady postępowania dietetycznego.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 4, 152–161)

Słowa kluczowe: alergia pokarmowa, nadwrażliwość na pokarm, niepożądane reakcje

ABSTRACT

Adverse reactions to food are a frequent phenomenon in clinical practice. Important for the physician and the patient is to recognize abnormal reactions resulting from hypersensitivity. Food hypersensitivity reactions involves a variety of mechanisms: immune and non-immune. Chronic recurrent nature, a variety of clinical manifestations and different diagnostic methods, causes difficulties in identifying types of reactions to food. The article presents definition, classification, pathomechanism, clinical symptoms and diagnostic methods necessary to properly diagnosis of immunological adverse reactions to food and diet interventions.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, vol. 7, no. 4, 152–161)

Key words: food allergy, food hypersensitivity, adverse reactions

WSTĘP

Dane statystyczne wykazują stały wzrost liczby osób cierpiących na nadwrażliwość pokarmową, w ciągu ostatnich kilkunastu lat, a wyniki badań ankietowych unaoczniają, że nawet 30% respondentów

obserwuje u siebie nieprawidłowe objawy na spożyty pokarm [1–3]. W Stanach Zjednoczonych ponad trzykrotnie wzrosła liczba dzieci hospitalizowanych z powodu ciężkiej alergii pokarmowej oraz liczba osób doznających reakcji anafilaktycznych

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Sylvia Małgorzewicz
Zakład Żywnienia Klinicznego i Dietetyki GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel. 58 349 27 24/23
e-mail: sylwiam@gumed.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

po spożyciu pokarmów (obecnie 1 osoba na 800 z alergią pokarmową doświadcza anafilaksji), obserwuje się także mniejszą liczbę dzieci „wyrastających z alergii” [4, 5]. Przyniesione fakty powodują stałe zainteresowanie nadwrażliwością pokarmową jako szerokiego pojęcia obejmującego wiele reakcji o różnorodnych mechanizmach immunologicznych i nieimmunologicznych. W 1963 roku Coombs i Gell opublikowali, uznawany przez wiele lat, podział reakcji alergicznych na 4 typy [6]. W 2008 roku Europejska Akademia Alergologii i Immunologii (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) wprowadziła, obowiązujące obecnie, ujednoczone nazewnictwo wszystkich niepożądanych reakcji pokarmowych [7]. Rozróznilo reakcje toksyczne na zawarty w pokarmie toksyczny składnik (np. toksyna muchomor *amanita phalloides*) oraz

reakcje z nadwrażliwości. Zdefiniowano je jako nieprawidłowe reakcje o charakterze nietoksycznym wynikające z osobniczej nadwrażliwości. W powstanie tych reakcji może być zaangażowany układ immunologiczny (tzw. nadwrażliwość alergiczna) lub nie — co określono jako tak zwaną nadwrażliwość niealergiczną, dawniej nietolerancję pokarmową.

Wśród reakcji immunologicznych wydzielono IgE-zależne (typ 1 wg Gella-Coombsa) oraz IgE-niezależne reakcje (typy 2–4 wg Gella-Coombsa). Rozwój metod immunohistochemicznych spowodował odkrycie, że część reakcji ma charakter mieszany, a objawy kliniczne są efektem zarówno reakcji IgE-zależnych jak i IgE-niezależnych (tab. 1). Oba typy reakcji immunologicznych mogą się manifestować wieloma podobnymi objawami klinicznymi, u pacjentów w różnym wieku — od okresu dzieciństwa do starości,

▶▶ W 2008 roku EAACI wprowadziła obowiązujące obecnie, ujednoczone nazewnictwo wszystkich niepożądanych reakcji pokarmowych ◀◀

▶▶ Wśród reakcji immunologicznych wydzielono IgE-zależne (typ 1 wg Gella-Coombsa) oraz IgE-niezależne reakcje (typy 2–4 wg Gella-Coombsa) ◀◀

Tabela 1. Podział na typy i mechanizmy nadwrażliwości pokarmowej
Table 1. Types and mechanisms of food hypersensitivity

	Mechanizm	Jednostki kliniczne
Immunologiczny (alergia pokarmowa)	IgE-zależny	Alergia pokarmowa typu natychmiastowego (różna manifestacja: anafilaksja, przewód pokarmowy, skóra, układ oddechowy) Zespół alergii jamy ustnej
	IgE-niezależny	Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy indukowane białkiem pokarmowym Zapalenie prostaty i odbytnicy wywołane przez pokarm Gastroenteropatia
	Częściowo IgE zależny	Eozynofilowe zapalenie przełyku, Eozynofilia gastroenteropatia
Możliwy immunologiczny	Nieznany	Nadwrażliwość na gluten
	Autoimmunologiczny/ /toksyczny	Celiakia
Nieimmunologiczny (nietolerancje pokarmowe)	Niedobory enzymatyczne	Niedobór laktazy Niedobór galaktazy (galaktozemia) Niedobór aldolazy B (fruktozemia)
	Farmakologiczny	Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy
	Farmakologiczny/ /idiosynkrazja/alergia	Nadwrażliwość na sztuczne dodatki do żywności
	Pseudoalergie	Nadwrażliwość na aminy biogenne (histaminę, tyraminę, teobrominę, serotoninę)

dlatego ich rozróżnienie stanowi problem. W praktykach klinicznej i ambulatoryjnej spotyka się z jednej strony marginalizowanie dolegliwości wynikających z nadwrażliwości pokarmowych, z drugiej zaś nieuzasadnione wdrażanie restrykcyjnych diet eliminacyjnych bez właściwej diagnostyki. W pracy opisano zagadnienia związane z manifestacją kliniczną i diagnostyką niepożądanych reakcji na pokarm spowodowanych reakcjami immunologicznymi.

IMMUNOLOGICZNA NADWRAŻLIWOŚĆ NA POKARM — PATOMECHANIZM

W nadwrażliwości typu immunologicznego spożycie alergenu (cząsteczka białkowa, kompleks glikoproteinowy) wywołuje kaskadę reakcji immunologicznych. Reakcje IgE-zależne tak zwanego typu natychmiastowego powstają, gdy odpowiedź immunologiczna organizmu na alergen przebiega szlakiem limfocytów Th₂ z nadmierną produkcją swoistych przeciwciał klasy IgE (sIgE). Reakcje te są odpowiedzialne za objawy alergii pokarmowej u 8% dzieci i około 6% dorosłych [8]. Najczęstszymi alergenami pokarmowymi w okresie dzieciństwa są alergeny białka mleka krowiego i jaja kurzego, następnie dołączają się alergeny orzechów, ryb, skorupiaków [9].

Reakcje IgE-niezależne to duża grupa, w której w odpowiedzi na alergen zaangażowane są różne mechanizmy immunologiczne, takie jak: reakcje aktywowane szlakiem limfocytów Th₁, Th₁₇, kompleksów immunologicznych, odpowiedź cytotoxiczna T-komórkowa. Obejmują one typy 2, 3 i 4 reakcji alergicznych według klasyfikacji Gella-Coombsa. Reakcje typu 2, tak zwane cytotoksyczne, polegają na aktywacji makrofagów, monocytów, komórek NK (*natural killer*) i limfocytów T, w celu eliminacji komórek obcych lub mających na powierzchni nierozpoznawalne antygeny. W przypadku alergii pokarmowej proces uszkodzenia tkanek lub komórek jest spo-

wodowany reakcją krzyżową polegającą na podobieństwie struktury alergenu pokarmowego z własnymi antygenami tkankowymi osoby spożywającej dany pokarm. Przykład kliniczny stanowi trombocytopenia (zmniejszenie liczby płytek krwi) w alergii na białko mleka krowiego [9, 10]. Typ 3 alergii według Gella-Coombsa to reakcje kompleksów immunologicznych złożonych z antygeny i przeciwciała, lub antygeny i składowych dopełniacza. U osób nadwrażliwych alergeny białkowe (np. białka mleka krowiego), które pojawiają się w krążeniu, indukują powstanie swoistych przeciwciał klasy IgG, które, łącząc się z antygenem, tworzą kompleks. W warunkach prawidłowych ulega on wyłapaniu przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, w sytuacji nadmiaru kompleksów może jednak dochodzić do odkładania się ich w naczyniach krwionośnych skóry, nerek, stawów (np. choroba posurowicza). Sugeruje się, że podobne zjawisko może odgrywać rolę w powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych jelit [10]. Dokładny mechanizm zmian zachodzący w alergii pokarmowej typu 3 zależnej od przeciwciał IgG nie jest jednak dokładnie poznany. Być może dlatego ten typ reakcji wzbudza wiele kontrowersji, a także niekonwencjonalnych metod diagnostycznych [11]. W populacji przeciwciał IgG znajdują się podklasy IgG₁₋₄. Ocenę alergii typu 3 utrudnia fakt, że podwyższone stężenie swoistych przeciwciał w klasie IgG przeciwko alergenom zawartym w pokarmie występować może zarówno u osób z dolegliwościami wskazującymi na alergię, jak i zupełnie zdrowych, nie znajdując powiązania z objawami klinicznymi [12]. Dodatkowo stwierdzono, że przeciwciała klasy IgG₄ i IgA są odpowiedzialne za nabywanie tolerancji na dane alergeny jako tak zwane przeciwciała blokujące, co zostało udowodnione u chorych poddanych alergenowej immunoterapii swoistej (doustnej immunoterapii na orzeszki ziemne). Nie udało się jednak

►► W nadwrażliwości typu immunologicznego spożycie alergenu (cząsteczka białkowa, kompleks glikoproteinowy) wywołuje kaskadę reakcji immunologicznych ◀◀

jednoznacznie potwierdzić takiej zależności u osób nieleczonych za pomocą alergicznej immunoterapii [13, 14]. Dotychczas dobrze udowodniono rolę swoistych przeciwciał IgG jedynie w przypadku nadwrażliwości na gluten u chorych na celiakię [15, 16]. Nadal poszukuje się roli i mechanizmu działania swoistych przeciwciał IgG, wykazano bowiem w eksperymentalnym modelu na zwierzętach, że istnieje rodzaj anafilaksji pokarmowej, związanej dotychczas wyłącznie ze wzrostem swoistych przeciwciał IgE, który może mieć miejsce przy niskim stężeniu sIgE, natomiast prawdopodobnie przy wzroście swoistych IgG₁, które aktywują makrofagi, bazoofile i mastocyty, mogą powodować powstanie objawów klinicznych [17, 18]. Patomechanizm reakcji IgE-niezależnej typu 4 polega na mobilizacji limfocytów T, które pod wpływem alergenów uwalniają mediatory stanu zapalnego, wywołując reakcje o charakterze podostrym lub przewlekłym. Objawy występują po kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu godzinach. W ścianie przewodu pokarmowego mogą powstać wówczas nacieki złożone z eozynofiliów oraz limfocytów jednojądrzastych. Do tej grupy chorób należy kwasochłonne zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, obejmujące: przełyk (*oesophagitis allergica*), żołądek (*gastritis allergica*), jelito cienkie (*enterocolitis allergica*) i jelito grube (*proctocolitis allergica*) [19, 20].

W mechanizmie alergii pokarmowej u pacjentów z dolegliwościami z przewodu pokarmowego bierze się pod uwagę nie tylko mechanizmy immunologiczne, ale także tak zwane zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej i zaburzenia składu flory jelitowej określanego mianem mikrobiomu. W latach 80. ubiegłego wieku powstała „higieniczna hipoteza rozwoju atopii”, według której zewnętrzne czynniki środowiska, szczególnie zwiększona sterylność spowodowana używaniem znacznej liczby detergentów i chemicznych środków czystości,

spowodowała wyeliminowanie z otoczenia wiele bakterii stanowiących naturalne źródło stymulacji układu immunologicznego w kierunku linii limfocytów Th₁. Przekierowało to układ immunologiczny w kierunku linii Th₂ i zwiększyło ryzyko rozwoju atopii i alergii [21–23].

Obecnie hipoteza higieniczna została skorygowana o nowe dane dotyczące własnego mikrobiomu każdego organizmu. Szacuje się, że korzystny wpływ antygenów bakteryjnych własnego mikrobiomu wpływa na przeciwdziałanie chorobom zarówno Th₁-, jak i Th₂-zależnym, tj. atopii i chorobom autoimmunologicznym [24]. Przewód pokarmowy u człowieka jest skolonizowany przez ekosystem składający się z 10¹⁴ bakterii zawierających co najmniej 1500 różnych gatunków [25, 26]. Symbioza i równowaga pomiędzy gospodarzem a mikrobiomem kształtowała się najprawdopodobniej na przestrzeni setek tysięcy lat ewolucji [27]. Postęp spowodował interwencję w tę równowagę i zaburzenie naturalnego składu flory bakteryjnej przewodu pokarmowego poprzez nagminne stosowanie środków chemicznych, nieprawidłową dietę (wysokoprzetworzone produkty), masowo zlecaną antybiotykoterapię, wzrost porodów rozwiązywanych cięciem cesarskim zamiast siłami natury, zaniechanie karmienia piersią (brak kolonizacji noworodka właściwą florą matki) [28]. Dotychczas brakuje badań populacyjnych, wyniki przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazały jednak powiązanie pomiędzy stosowaniem antybiotyków i alergią pokarmową. Bashir i wsp. udowodnili, że u myszy leczonych szerokospektralnymi antybiotykami wystąpiła redukcja flory przewodu pokarmowego predysponując zwierzęta do rozwoju alergii na orzeszki [29]. Udowodniono także, że u myszy z alergią pokarmową, które zostały poddane ekspozycji na prawidłową florę bakteryjną, skolonizowanie nabłonka jelit mogło mieć wpływ na modyfikację przebie-

►► Obecnie hipoteza higieniczna została skorygowana o nowe dane dotyczące własnego mikrobiomu każdego organizmu. Szacuje się, że korzystny wpływ antygenów bakteryjnych własnego mikrobiomu wpływa na przeciwdziałanie chorobom zarówno Th₁-, jak i Th₂-zależnym, tj. atopii i chorobom autoimmunologicznym ◀◀

▶▶ W procesie powstania nadwrażliwości pokarmowej należy wziąć pod uwagę wpływ nawyków dietetycznych ◀◀

gu choroby alergicznej [30]. W nielicznych badaniach, u dzieci z alergią pokarmową, potwierdzono występowanie dysbiozy w przewodzie pokarmowym [31]. Potrzebne są dalsze badania nad mikrobiotą u ludzi i jej wpływem na nadwrażliwość na alergeny pokarmowe.

W procesie powstania nadwrażliwości pokarmowej należy wziąć pod uwagę wpływ nawyków dietetycznych. Wykazano bowiem, że witaminy A i D mają immunomodulujący wpływ na system obrony nabłonka jelit [32, 33]. Dieta uboga w witaminę D₃ może powodować nadmierną nadwrażliwość śluzówki jelit i rozwój alergii [34]. Także otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju alergii pokarmowej [35], co wynika z nadmiernego spożycia tłuszczów, wpływających niekorzystnie zarówno bezpośrednio na nabłonek jelit, jak i na skład mikrobiomu jelitowego [36]. Na modelu zwierzęcym potwierdzono niekorzystne działanie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które przyczyniały się do powstania nadwrażliwości na alergeny pokarmowe u myszy [37].

OBJAWY

W reakcjach IgE-zależnych należy zwrócić uwagę na: 1) bogatą manifestację kliniczną — jedno- lub wielonarządową; 2) szybkość narastania objawów po kontakcie z alergenem — możliwość reakcji anafilaktycznych; 3) reakcje krzyżowe pomiędzy aeroalergenami a alergenami obecnymi w owocach i warzywach.

Nasilenie objawów klinicznych w alergii pokarmowej jest zróżnicowane i zależy od rodzaju i stężenia alergenu w pokarmie, wieku i kondycji organizmu oraz chorób towarzyszących. Miejscem, w którym manifestują się objawy po spożyciu alergenu, mogą być skóra, układ pokarmowy i/lub układ oddechowy [38]. Dolegliwości mogą być spowodowane zmianami alergicznymi w jamie ustnej (aftowe zapalenie jamy ustnej, zespół alergii jamy ustnej, tzw. *oral al-*

lergy syndrome [OAS]), przełyku (objawy refluksu żołądkowo-przełykowego, alergiczne zapalenie przełyku), jelitach lub okrężnicy. Skórna manifestacja alergii może obejmować: wysypkę, bąble pokrzywkowe, obrzęk warg Quinkego u 15% uczulonych pacjentów [8]. W drogach oddechowych, zarówno bezpośrednia inhalacja alergenu do drzewa oskrzelowego (np. napady astmy po zainhalowaniu oparów ryby podczas smażenia) lub przedostanie się alergenów zawartych w spożytym pokarmie przez błonę śluzową przewodu pokarmowego do krwiobiegu, mogą być przyczyną nieżyty nosa, kaszlu, duszności, skłonności do nawracających infekcji [39–41].

Najniebezpieczniejszą manifestacją kliniczną alergii IgE-zależnej jest reakcja anafilaktyczna, w której po spożyciu pokarmu zawierającego alergen gwałtowne objawy pojawiają się w ciągu kilku do kilkudziesięciu minut i obejmują: skórę (świąd, pokrzywka), przewód pokarmowy (nagłe bóle i kurcze brzucha, biegunka), układ oddechowy (skurcz oskrzeli lub krtani), spadek ciśnienia tętniczego, omdlenie, utratę przytomności [42–44].

Charakterystyczne w reakcjach alergicznych jest możliwość występowania tak zwanych reakcji krzyżowych. Uważa się, że nawet 60% pacjentów z objawami alergii pokarmowej ma alergię na pyłki [45, 46]. Wzrastająca liczba osób uczulonych na pyłki powoduje także ryzyko wzrostu alergii pokarmowych w mechanizmie krzyżowym [45]. Ze względu na podobieństwo budowy molekularnej alergenów powietrzno pochodnych i zawartych w warzywach bądź owocach, osoba uczulona na alergeny powietrzno pochodne może po spożyciu owoców i warzyw, zawierających alergeny o podobnej strukturze, odczuwać objawy ze strony przewodu pokarmowego (świąd języka, gardła, obrzęk śluzówek jamy ustnej, bóle brzucha, wymioty, wstrząs anafilaktyczny) [8, 46].

Należy także pamiętać o kofaktorach reakcji alergicznych — czynnikach, które wskutek

▶▶ Nasilenie objawów klinicznych w alergii pokarmowej jest zróżnicowane i zależy od rodzaju i stężenia alergenu w pokarmie, wieku i kondycji organizmu oraz chorób towarzyszących ◀◀

nieznanych do końca mechanizmów, mogą wyzwać reakcje alergii pokarmowej u osób wcześniej tolerujących danych pokarm. Do kofaktorów reakcji alergicznych zalicza się: spożycie alkoholu, omeprazol, ćwiczenia fizyczne bezpośrednio po posiłku [45].

W reakcjach IgE-niezależnych i mieszanych objawy zależą od zajętego odcinka błony śluzowej przewodu pokarmowego przez naciek eozynofilowy. Naciek przełyku prowadzi do eozynofilowego zapalenia przełyku (u dzieci występują wymioty, regurgitacje, bóle brzucha i ogólnie złe samopoczucie, u dorosłych zaburzenia przełykania, bóle brzucha i w klatce piersiowej), warstwy mięśniowej jelit powoduje: bóle i kurcze brzucha, wymioty, tkliwość w nadbrzuszu, a warstwy podśluzowej objawy wodobrzusza [36, 37]. W zaawansowanej chorobie może pojawić się enteropatia z utratą białka i upośledzenia wchłaniania substancji odżywczych, niedokrwistość z niedoboru żelaza [38, 45]. Niemowlęta są grupą wiekową, w której może zostać rozpoznane zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy indukowane białkiem pokarmowym (FPIES, *food-protein induced enterocolitis*) oraz zapalenie prostnicy i odbytnicy wywołane przez pokarm (FPIP, *food protein induced proctocolitis*). Schorzenia te nierozpoznane i nieleczone w konsekwencji mogą doprowadzić do rozwoju enteropatii wywołanej przez pokarm (FPIE, *food protein induced enteropathy*). Manifestacje skórne w alergii IgE-niezależnej obejmują: zespół atopowego zapalenia skóry (ok. 30% dzieci z nadwrażliwością immunologiczną na pokarm), opryszczkowate zapalenie skóry, kontaktowe alergiczne zapalenie skóry i zespół Heinera [8, 35].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka immunologicznych nadwrażliwości pokarmowych opiera się przede wszystkim na szczegółowo zebranych wywiadzie i dokładnym badaniu klinicz-

nym pacjenta. Badaniami pomocniczymi w IgE-zależnych reakcjach jest badanie sIgE — w puli skórnej (punktowe testy skórne z alergenami powietrzno pochodnymi oraz pokarmowymi, [SPT, *skin prick Test*]) lub/i krążących we krwi obwodowej (oznaczanie pojedynczych alergenów lub paneli alergologicznych np. *Phadiatop*). Nowoczesne badania molekularne, tak zwanych komponent alergenowych są przydatną metodą w określaniu szczegółowego profilu uczulenia pacjenta. W reakcjach anafilaktycznych pomagają testy aktywacji komórek, na przykład BAT (*Basofil activation test*) [45–48]. Trudności w interpretacji otrzymanych wyników wynikają z faktu, że nie wszystkie osoby z podwyższonym stężeniem swoistych IgE przeciw alergenom pokarmowym mają objawy kliniczne. Może to wynikać z różnego stosunku stężenia sIgE do całkowitego stężenia IgE, stosunku stężenia sIgE do stężenia blokujących swoistych przeciwciał IgG₄ i/lub IgA, lub ze stopnia powinowactwa i reaktywności sIgE względem alergenów pokarmowych [13, 14].

Diagnostyka alergii IgE-niezależnych jest trudna i dotychczas nie ma jednoznacznie opisanych standardów postępowania. Pomaga potwierdzenie wystąpienia odczynów opóźnionych wykonaniem testów płatkowych. Najczęściej stosuje się tak zwane standardowe panele, oznaczając jednocześnie reakcję na wiele alergenów kontaktowych, na przykład metale (nikiel, kobalt, chrom), kosmetyki, barwniki, gumy, żywice. W przypadku pokarmów stosuje się atopowe testy płatkowe (APT, *athopy path test*), gdzie nakładanymi alergenami mogą być pokarm lub alergen powietrzno pochodny. Należy zaznaczyć, że atopowe testy płatkowe nie mają standaryzacji, a dodatni wynik jest trudny do interpretacji ze względu na możliwość powstania miejscowej reakcji z podrażnienia. Badania te są szczególnie użyteczne u pacjentów z manifestacją skór-

▶▶ Diagnostyka immunologicznych nadwrażliwości pokarmowych opiera się przede wszystkim na szczegółowo zebranych wywiadzie i dokładnym badaniu klinicznym pacjenta ◀◀

▶▶ Badaniami pomocniczymi w IgE-zależnych reakcjach jest badanie sIgE — w puli skórnej (SPT) lub/i krążących we krwi obwodowej (oznaczanie pojedynczych alergenów lub paneli alergologicznych np. *Phadiatop*) ◀◀

▶▶ Leczenie nadwrażliwości pokarmowych stanowi nadal trudne zagadnienie i obejmuje edukację, modyfikację diety, a także farmakologiczne i nefarmakologiczne leczenie wspomagające oraz profilaktykę reakcji anafilaktycznych ◀◀

nią pod postacią AZS czy przewlekłego wyprysku. W przypadku dominujących objawów ze strony przewodu pokarmowego użyteczne jest badanie gastroscopowe z pobraniem wycinków i oceną mikroskopową [47]. Aprobaty EAACI oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego Nie uzyskały testy mierzące stężenie sIgG we krwi [49].

Jedną z metod diagnostycznych zarówno alergii IgE-zależnych i IgE-niezależnych jest dieta eliminacyjna. Jej skład ustala się na podstawie danych z wywiadu na temat szkodzącego składnika diety, wyników wykonanych testów punktowych i/lub płatkowych. Długość diety nie powinna być dłuższa niż czas potrzebny dla wykazania szkodliwości danego składnika pokarmowego, zwykle nie przekracza 2–4 tygodni dla reakcji IgE-zależnych i jest nieco dłuższy dla reakcji IgE-niezależnych, na przykład dla eozynofilowego zapalenia przełyku — 6 tygodni. Jeśli efekt po tym czasie jest niezadowolający, dieta powinna zostać zmodyfikowana. Należy wziąć pod uwagę możliwość reakcji nieimmunologicznych, na przykład na sztuczne dodatki do żywienia oraz obecność kofaktorów reakcji alergicznych. Po fazie eliminacji należy zwrócić uwagę na stopniowe włączanie do diety wykluczonego alergenu w celu uniknięcia nadmiernej, gwałtownej ekspozycji [45, 48].

Testy doustnej prowokacji są stosowane dla potwierdzenia diagnozy szkodliwego czynnika, monitorowania alergii pokarmowej oraz wykazania nabycia doustnej tolerancji. U niemowląt i małych dzieci wartość diagnostyczną ma otwarta próba prowokacyjna, powyżej 3. roku życia mianem „złotego standardu diagnostycznego” określa się przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby prowokacyjną próbę pokarmową z użyciem placebo (DBPCFC, *double blind placebo controlled food challenge*) [45, 48]. Próba otwarta polega na podaniu pacjentowi produktu w postaci naturalnej w odpo-

wiednich dawkach wzrastających, do poziomu zwyczajowo spożywanej porcji danego produktu. Metoda ta opiera się na podaży wzrastających dawek pokarmu w postaci ukrytej (w żelatynowych kapsułkach lub postaci płynnej) oraz placebo (forma i smak są identyczne jak podawany pokarm). W przypadku DBPCFC osoba wykonująca badanie ani pacjent nie wiedzą, czy podawana dawka to pokarm czy placebo. Szczegółowe postępowanie, dobór pacjentów, rodzaj alergenu, protokół podawania, opisane zostały w wytycznych EAACI [48].

LECZENIE NADWRAŻLIWOŚCI POKARMOWYCH

Leczenie nadwrażliwości pokarmowych stanowi nadal trudne zagadnienie i obejmuje edukację, modyfikację diety, a także farmakologiczne i nefarmakologiczne leczenie wspomagające oraz profilaktykę reakcji anafilaktycznych [45]. W reakcjach o podłożu immunologicznym pojawiają się próby leczenia za pomocą alergenowej immunoterapii swoistej doustnej czy podjęzykowej [45]. Najczęstszą i najpowszechniejszą metodą leczniczą jest jednak stosowanie diety.

Finalny efekt próby eliminacji — prowokacji stanowi wytyczną do zastosowania właściwej diety eliminacyjnej, polegającej na całkowitym wykluczeniu z diety szkodliwego składnika/produktu. Stosując ten sposób żywienia u osoby chorej, należy zapewnić podaż innych równoważnych składników odżywczych, aby uniknąć niedoborów pokarmowych: jakościowych i ilościowych, szczególnie jeśli dieta jest stosowana u dzieci i matek karmiących piersią [50]. Czas eliminacji z diety poszczególnych produktów różni się, zależy od wieku, rodzaju alergizującego pokarmu, a także objawów klinicznych [48]. Po minimalnym okresie 6 miesięcy stosowania diety eliminacyjnej (z pożądanym efektem) można wykonać próbę prowokacji z wykluczonym wcześniej pożywieniem. Próba prowokacji służy do oceny ewentualnego nabycia tolerancji na

szkodliwy wcześniej pokarm (tzw. tolerancja immunologiczna, „wyrastanie z alergii” — dotyczy głównie chorych dzieci w pierwszych latach życia, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał sIgE przeciwko konkretnym pokarmom).

Kryterium skuteczności stosowania diety eliminacyjnej jest złagodzenie lub całkowite ustąpienie objawów chorobowych (poprawa samopoczucia, zwiększenie łaknienia, redukcja świądu, bólu, zaburzeń wzrastania i innych). Stosowanie diety eliminacyjnej wymaga okresowej kontroli i ewentualnej modyfikacji. W przypadku osób o nieznanym podłożu nadwrażliwości pokarmowej oraz chorych uczulonych na kilka lub kilkanaście produktów, stosuje się dietę rotacyjną, która obniża częstość ekspozycji na działanie alergenów. Dieta rotacyjna polega na wyeliminowaniu alergizujących produktów z diety oraz spożywaniu pozostałych dozwolonych pokarmów należących do danej grupy (np. owoce cytrusowe, rośliny różowate itd.) w określonych cyklach. Produkty należące do tej samej grupy mogą być spożywane co 4 dni [48]. W czasie stosowania diety rotacyjnej zaleca się, aby spożywana żywność była świeża i jak najmniej przetworzona. Ten rodzaj postępowania dietetycznego może być również wykorzystywany jako działanie pomocnicze do identyfikacji produktów uczulających [49, 50]. Taki model żywienia pozwala również na uniknięcie przeciążenia alergenami z jednej grupy i tym samym zmniejsza ryzyko powstania nadwrażliwości na pokarmy, które pacjent dotychczas dobrze tolerował [48].

PODSUMOWANIE

Nadwrażliwość na pokarmy jest schorzeniem spotykanym zarówno w okresie rozwojowym, jak i dorosłym życiu. Typowe dla alergii pokarmowych IgE-zależnych jest występowanie objawów ze strony różnych narządów, reakcji krzyżowych u osób uczulonych na alergeny powietrzno pochodne,

szybkie wystąpienie objawów po ekspozycji na alergen (w tym gwałtownej zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej). Uczulający pokarm może wywołać objawy ze strony układu pokarmowego, oddechowego, skóry, krążenia, neurologicznego. Związkiem uczulającym jest frakcja białkowa najczęściej zawarta w mleku, jajach, orzechach, rybach, skorupiakach. Mniej uchwytny początek, przewlekłe objawy, dominujące dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego charakteryzują alergię IgE-niezależną. Dokładny patomechanizm nadwrażliwości immunologicznych nie został do końca poznany, a ostatnio uwaga badaczy koncentruje się między innymi na zagadnieniu odpowiedniego odżywiania organizmu, oraz zaburzeń składu mikrobiomu jelitowego. Diagnostyka nadwrażliwości na pokarmy jest jednym z najtrudniejszych i najbardziej złożonych zagadnień alergologii, a obecnie także gastroenterologii, immunologii i genetyki. Po wykonaniu diagnostyki niezbędne jest włączenie właściwego postępowania dietetycznego poprzez zastosowanie diety eliminacyjnej lub rotacyjnej. Dieta w alergii pokarmowej powinna być indywidualnie dobrana dla każdego chorego i podlegać regularnej kontroli oraz ewentualnym modyfikacjom. Istotne jest, aby dieta bazowała na żywności świeżej, jak najmniej przetworzonej, a konsument świadomie dobierał produkty tak, aby uniknąć alergenów ukrytych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. i wsp. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62–75.
2. Kagan R.S. Food allergy: An overview. *Environ Health Perspec.* 2003; 111: 223–227.
3. Berin M.C., Sampson H.A. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol.* 2013; 34: 390–397.
4. Branum A.M., Lukacs S.L. Food allergy amount U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief.* 2008: 1–8.
5. Ross M.P., Ferguson M., Street D., Klontz K., Schroeder T., Luccioli S. Analysis of food allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 166–171.

►► Dokładny patomechanizm nadwrażliwości immunologicznych nie został do końca poznany, a ostatnio uwaga badaczy koncentruje się między innymi na zagadnieniu odpowiedniego odżywiania organizmu, oraz zaburzeń składu mikrobiomu jelitowego ◀◀

6. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Clinical aspects of immunology. 1st ed. Blackwell, Oxford 1963.
7. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Bousquet J. i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
8. Sampson H.A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 805–819.
9. Wang J., Sampson H.A. Food allergy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 827–835.
10. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann. Allerg. Asthma Immunol.* 2003; 90: 81–83.
11. Beyer K., Teuber S.S. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 261–266.
12. Shek L.P., Bardina L., Castro R., Sampson H.A., 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: 912–919.
13. Kulis M., Saba K., Kim E.H. i wsp. KimIncreased peanut-specific IgA levels in saliva correlate with food challenge outcomes after peanut sublingual immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 24: 134–137.
14. Vickery B.P., Lin J., Kulis M. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 128–134.
15. O'Farrelly C., Kelly J., Hekkens W. Alpha gliadin antibody levels: a serological test for coeliac disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1983; 286: 2007–2010.
16. Adriaanse M., Leffler D.A. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig. Dis.* 2015; 33: 236–243.
17. Khodoun M.V., Strait R., Armstrong L., Yanase N., Finkelman F.D. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2011; 108: 12413–12418.
18. Schouten B., van Esch B.C., van Thuijl A.O. i wsp. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 1308–1314.
19. Stefen R.M., Wylele R., Petros R.E. The spectrum of eosinophilic gastroenteritis. *Clin. Pediatr.* 2001; 30: 404–411.
20. Straumann A., Bauer M., Fischer B. i wsp. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with Th2-type allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 954–961.
21. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *Brit. Med. J.* 1989; 299: 1259–1260.
22. Brunekreef B., Von Mutius E., Wong G.K., Odhiambo J.A., Clayton TO; ISAAC Phase Three Study Group. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. *Int. J. Epidemiol.* 2012; 41: 753–761.
23. Stern D.A., Riedler J., Nowak D. i wsp. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 351–358.
24. Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C.L. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 69–75.
25. Lee Y.K., Mazmanian S.K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010; 330: 1768–1773.
26. Noverr M.C., Huffnagle G.B. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 1511–1520.
27. Prioult G., Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunol. Rev.* 2005; 206: 204–218.
28. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010; 3: 450–460.
29. Bashir M.E., Louie S., Shi H.N., Nagler-Anderson C. Toll-like receptor 4 signaling by intestinalmicrobes influences susceptibilityto food allergy. *J. Immunol.* 2004; 172: 6978–6987.
30. Noval Rivas M., Burton O.T., Wise P i wsp. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 201–212.
31. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low diversity of the gut microbiota in infantswith atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 434–440.
32. Hall J.A., Grainger J.R., Spencer S.P., Belkaid Y. The role of retinoic acid tolerance and immunity. *Immunity* 2011; 35: 13–22.
33. DePaolo R.W., Abadie V., Tang F. i wsp. Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens. *Nature* 2011; 471: 220–224.
34. Sharief S., Jariwala S., Kumar J., Muntner P., Melamed M.L. Vitamin D level and and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1195–1202.
35. Visness C.M., London S., Daniels J.L., Zeldin D.C. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 1163–1169.
36. Upadhyay V., Poroyko V., Kim T.J. Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet-induced obesity. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 947–953.
37. Li J., Wang Y., Tang L. i wsp. Dietary medium-chain triglycerides promote oral allergic sensitization and orally induces anaphylaxis to peanut protein in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 442–450.
38. Matuszewska E., Kaczmarek M. Postacie kliniczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci. W: Bartuzi Z. (red.). *Alergia na pokarmy*. Mediton, Łódź 2006: 69–78.
39. Crespo J.F., Pascual C., Dominguez C. i wsp. Allergic reactions associated with airborne fish particlesin IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257–261.
40. Beausoleil J.L., Fiedler J., Spergel J.M. Food Intolerance and childhood asthma: what is the link? *Paediatr. Drugs* 2007; 9: 157–163.
41. Krogulska A., Wasowska-Królikowska K., Dynowski J. Evaluation of bronchial hyperreactivity in children

- with asthma undergoing food challenges. *Pol. Merkur Lekarski* 2007; 23: 30–35.
42. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L. i wsp. Second Symposium of a definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 391–397.
43. Webb L.M., Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 39–43.
44. Muraro A., Roberts G., Worm M. i wsp. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045.
45. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. i wsp. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025.
46. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. i wsp. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079–1090.
47. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S. i wsp. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 76–86.
48. Stapel S.O., Asero R., Ballmer-Weber B.K. i wsp. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report.; EAACI Task Force. 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: 690–697.
49. Kaczmarski M., Maciorkowska E., Semeniuk J., Daniłuk U., Gocał M. Dieta eliminacyjna w alergii pokarmowej. *Przegląd Alergologiczny* 2004; 1: 30–34.
50. Taylor J.P. Krondl M.M. Spidel M., Csima A.C. Dietary adequacy of the rotary diversified diet as a treatment for „Environmental Illness”. *Can. J. Diet Pract. Res.* 2002; 63: 198–201.