

Nadwrażliwość pokarmowa – alerggia i nietolerancja pokarmowa

Isabel Skypala

CELE DYDAKTYCZNE

Po zapoznaniu się z treścią tego rozdziału czytelnik powinien:

- rozpoznać nadwrażliwość pokarmową (*food hypersensitivity* – FHS),
- wyjaśnić podłoże immunologiczne alergii pokarmowej (*food allergy* – FA),
- wymienić najczęstsze produkty żywnościowe, które mogą powodować nadwrażliwość pokarmową u dorosłych,
- opisać i krytycznie ocenić podstawowe testy stosowane w ocenie nadwrażliwości pokarmowej,
- wyjaśnić, w jakich przypadkach właściwsze będzie zalecenie diety diagnostycznej czy selektywne przyjmowanie pokarmów,
- opisać, jakie czynniki należy wziąć pod uwagę w czasie leczenia alergii pokarmowej.

Wprowadzenie

Definicja

Nieprawidłowa reakcja na spożywane pokarmy może być sklasyfikowana jako toksyczna i nietoksyczna¹. Reakcja toksyczna występuje u każdej osoby narażonej na wystarczającą dawkę substancji. Reakcja nietoksyczna dotyczy wyłącznie osób wrażliwych na określony rodzaj pokarmu, nazywana nadwrażliwością pokarmową (FHS), w tym z towarzyszącym z odczynem immunologicznym zwana alergią pokarmową (AP), którą podzielono na IgE-zależną oraz IgE-niezależną (ryc. 7.1)^{2,3}.

Nadwrażliwość pokarmowa (FHS), która nie jest powodowana udziałem mechanizmów immunologicznych klasyfikowana jest jako nadwrażliwość pokarmowa niealergiczna, określaną także jako reakcja nietoksyczna, reakcja niealergiczna^{3,4}. Obejmuje ona także zaburzenia enzymatyczne związane na przykład z nietolerancją laktozy, zaburzoną wchłanianiem węglowodanów, następstwa reakcji farmakologicznych związanych ze spożywaniem pokarmów zawierających naczynioaktywne aminy lub salicylany. Odczyn anafilaktyczny indukowany spożytym pokarmem (*food-dependant exercise-induced anaphylaxis* – FDEIA) czy reakcja na dodatki do żywności związane są z udziałem układu immunologicznego, chociaż o niejednoznacznej etiopatogenezie⁴.

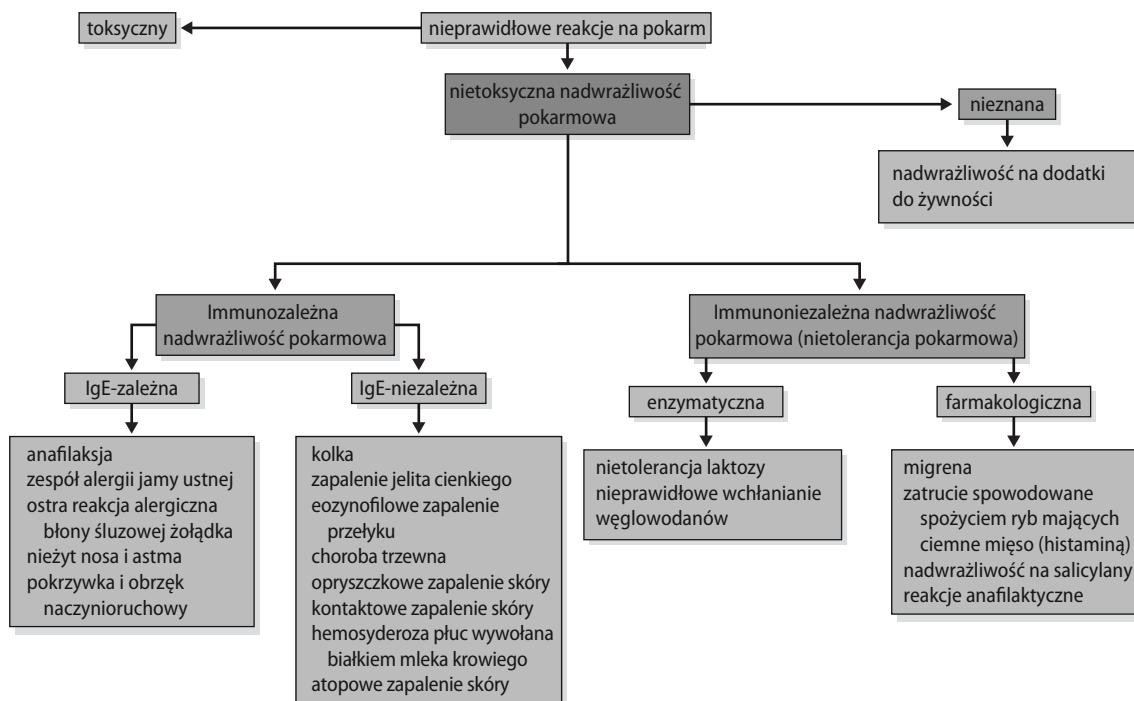
Epidemiologia i częstość występowania

Około 20% populacji zmienia swoją dietę z powodu nadwrażliwości pokarmowej^{5,6,7}. Częstość występowania zaburzeń alergicznych w populacji związana jest z wiekiem i potocznie nazywana „marszem alergicznym”, w dzieciństwie dominują alerggia pokarmowa i atopowe zapalenie skóry, natomiast astma i alergiczny nieżyt nosa w wieku młodocianym i dorosłym⁸. W większości przypadków AP IgE-zależną nabywa się w pierwszych 2 latach życia. Natomiast wciąż nie wiadomo, czy AP u dorosłych jest pozostałością po okresie dzieciństwa, czy ma swój pierwotny początek w życiu dorosłym⁹. Uważa się, że u 4% dorosłych z AP IgE-zależną występuje skłonność do alergii wziewnej^{10,11,12,13}. Najbardziej znaną AP IgE – niezależną jest choroba trzewna, rozpowszechniona w Europie (np. dotyczy 1% ludności w Wielkiej Brytanii), Azji Południowej, Afryce, Ameryce Południowej, na Bliskim Wschodzie^{14,15}.

Częstość występowania AP niezwiązanej z układem immunologicznym jest zmienna. Nietolerancja laktozy jest bardzo zróżnicowana, przeciętnie dotyczy 6–12% ludności rasy kaukaskiej, 2% Skandynawów, 70% Sycylijczyków, a nawet 80–100% Afrykańczyków czy Azjatów¹⁶. Około 70% pacjentów z objawami jelita drażliwego sugeruje, że ich objawy mają związek ze spożywaniem określonych pokarmów, takich jak mleko i pszenica. W jednym z badań 42% pacjentów wskazało mleko jako przyczynę objawów, natomiast 15% wiązało ich wystąpienie ze spożyciem pszenicy w postaci mąki bądź pieczywa¹⁷.

Fizjologia i patofizjologia

W wystąpieniu alergii pokarmowej kluczową rolę odgrywa układ immunologiczny. Wymienia się dwa typy odpowiedzi immunologicznej: wrodzoną i adaptacyjną. W odpowiedzi adaptacyjnej zaangażowane są głównie limfocyty T i B, które mogą rozpoznawać substancje produkowane przez mikroby bądź cząstki nieinfekcyjne zwane antygenami¹⁸. Czasami antygeny z pyłków, sierści zwierząt, białek pokarmowych mogą wywoływać nadmierną reakcję immunologiczną i wówczas antygeny stają się alergena-



Rycina 7.1 • Definicja i rodzaje nadwrażliwości pokarmowej.

mi¹⁹. Limfocyty B produkują przeciwciała – immunoglobuliny IgM, IgG, IgA i IgE. Przeciwciała w klasie IgE związane są głównie z alergią pokarmową²⁰. Limfocyty T związane z AP dzielą się na cytotoksyczne i pomocnicze (Th). Limfocyty aktywowane antygenem przekształcają się w komórki Th1 lub Th2, w zależności od interleukin i chemokinin wydzielanych przez komórkę prezentującą antygen¹⁸. Kiedy są aktywowane komórki Th2 dochodzi do uwalniania cytokin, które pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał IgE przeciw specyficznemu antygenowi prezentowanemu komórkom T²¹. Specyficzne przeciwciała IgE nie krążą wolne we krwi, tylko wiążą się z powierzchnią komórek tucznych i bazofili²². W przypadku ponownej ekspozycji na alergen następuje wiązanie się ze specyficznym przeciwciałem i kiedy na komórce tucznej kilka przeciwciał IgE połączy się z antygenem, dochodzi do jej degranulacji i uwolnienia mediatorów, które są odpowiedzialne za wystąpienie alergii pokarmowej (zob. ryc. 7.2).

Ten typ odpowiedzi immunologicznej nazywany jest typem I (wg Gella i Coombsa), który dominuje w AP. Znane są jeszcze trzy typy reakcji nadwrażliwości: typ II i III uważa się za niezwiązany z AP, natomiast IgE niezależny typ IV może mieć udział w AP przez komórki Th1. Typ I nadwrażliwości jest natychmiastowy, natomiast typ IV opóźniony. Typ IV nadwrażliwości obejmuje dodatkowo przypadki zapalenia skóry, jelita cienkiego i okrężnicy. W chorobie trzewnej odpowiedź na gluten zawarty w zbożach obejmuje zarówno mechanizm wrodzony, jak i adaptacyjny.

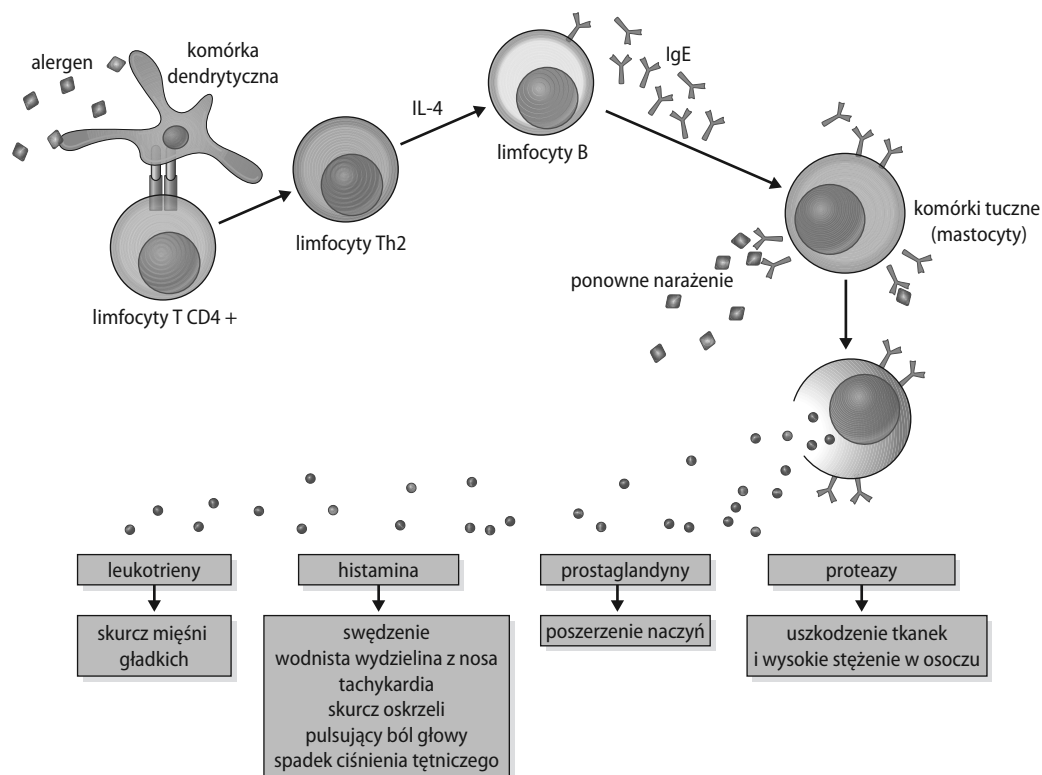
Mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej są złożone i nie do końca poznane. Istnieją dowody, że u pacjentów z zespołem jelita drażliwego, odpowiedź przeciwzapalna cytokin może być suboptymalna, gdyż dla określonych pokar-

mów w tej grupie chorych występuje zwiększone stężenie specyficznych przeciwciał w klasie IgG²³. Nietolerancja laktozy spowodowana spadkiem aktywności laktazy po okresie karmienia piersią ujawnia się u 70% dorosłych na świecie i to głównie u rasy niekawkaskiej¹⁶.

Alergeny pokarmowe

Nazewnictwo alergenów pokarmowych pochodzi od trzech pierwszych liter nazwy rodzaju, pierwszej litery gatunku oraz cyfry arabskiej (<http://www.allergen.org>)²⁴. Na przykład łacińska nazwa orzeszków ziemnych to *Ara-chi*, gatunkowa *hypogaea*, więc alergen oznaczany się Ara h 1, Ara h 2 itd. Alergeny pokarmowe są oceniane jako alergen klasy 1 bądź 2. Jeden rodzaj pokarmu może mieć alergen klasy 1 i 2²⁵. Alergeny klasy 1 to duże, rozpuszczalne w wodzie glikoproteiny, odporne na ciepło, działanie kwasów i proteaz, czyniące je zdolnymi do uczulania w czasie ich spożywania, naruszając tym samym fizjologiczną tolerancję immunologiczną pokarmów^{5,26}. Alergeny klasy 2 są cieplolabilne, trudne do wyizolowania, wrażliwe na degradację enzymatyczną, przez co nie mogą uczulać podczas spożywania pokarmów²⁵.

Alergen ma jedną bądź więcej sekwencji aminokwasów nazwanych epitopami, które rozpoznają i łączą się z nimi w określone przeciwciała. Są dwa typy epitopów; liniowe/sekwencyjne – łańcuch polipeptydowy zbudowany z kolejnych aminokwasów, natomiast konformacyjne/nieliniowe epitopy zbudowane są z aminokwasów, które nie muszą wchodzić w skład jednego łańcucha polipeptydowego, lecz tworzą odpowiednią strukturę przestrzenną, która jest rozpoznawana przez określone przeciwciała. Epitopy konformacyjne mogą ulec rozkładowi w wyniku ogrzewania białka czy proteolizy, natomiast epitopy



Rycina 7.2 • Mechanizm typu I odpowiedzi immunologicznej na IgE-zależne alergeny (na podstawie Abbas, Lichtmann 2001¹⁸)

liniowe mogą pozostawać nieuszkodzone. Homologia epitopów charakteryzuje się występowaniem podobnej sekwencji aminokwasów w różnych alergenach, co umożliwia przeciwciału specyficznemu dla jednego alergenu wiązanie się z innym, który ma strukturalnie podobne epitopy. Epitopy homologiczne często występują w alergiach pokarmowych i stanowią o reakcjach krzyżowych między różnymi pokarmami oraz pokarmami i pyłkami.

Nadwrażliwość pokarmowa wzrasta wraz z urozmaiceniem jadłospisu i wzbogacaniem żywności w różne dodatki. Wiadomo, że w 90 procentach alergii pokarmowej zależy od IgE, m.in. na takie produkty, jak: krowie mleko, jaja, ryby, skorupiaki, soja, pszenica, orzeszki ziemne, orzechy, nasiona²⁷. U dorosłych najczęściej alergii pokarmowej zależnej od IgE występuje na owoce, ryby, skorupiaki, orzeszki ziemne i orzechy⁵.

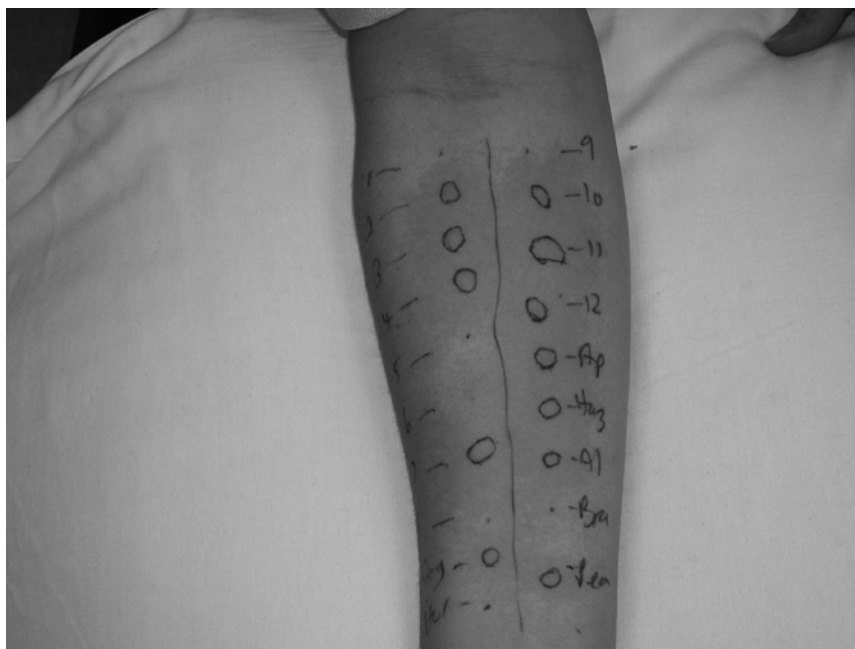
Diagnoza

Wywiad kliniczny

Jednym z najważniejszych elementów w ustaleniu rozpoznania jest prawidłowe zebranie wywiadu chorobowego⁴. Wywiad powinien zawierać informacje dotyczące rodzaju pokarmu, który powoduje reakcję alergiczną, ilość pokarmu niezbędną do wywołania reakcji alergicznej, okres wystąpienia i trwania, związek z wysiłkiem fizycznym, zażywaniem leków czy pić alkoholu⁵. Wywiad może pomóc w ustaleniu, czy alergii pokarmowej jest immunozależna związana z uwalnianiem specyficznych

przeciwciał IgE. Reakcje zależne od IgE są z reguły natychmiastowe, które powodują najczęściej wystąpienie świądu z towarzyszącym zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioruchowym oraz pokrzywką. Objawy te mogą mieć zarówno charakter miejscowy, jak i uogólniony, może im towarzyszyć spadek ciśnienia krwi, tachykardia, skurcz oskrzeli. Uogólnioną i nasiloną reakcją nazywamy anafilaksją, która może zakończyć się zgonem. Do późniejszych objawów, które mogą towarzyszyć alergii pokarmowej, należy wodnista wydzielina z nosa, katar, zajęcie zatok przynosowych i czołowych, skurcz oskrzeli, kaszel, zmniejszona objętość płuc.

Alergia pokarmowa niezależna od IgE dotyczy atopowego zapalenia skóry, a także dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które mogą się pojawić nawet kilka godzin po spożyciu określonego pokarmu. Objawy nadwrażliwości pokarmowej niezależnej od układu immunologicznego najczęściej są opóźnione, chociaż po spożyciu pokarmów zawierających siarczyny, które uwalniają histaminę mogą wystąpić już po 30 minutach od ich spożycia. Różnica między alergią pokarmową a immunoniezależną nadwrażliwością pokarmową polega na tym, że druga z wymienionych na ogół nie wiąże się z jednym rodzajem pokarmu. W takich sytuacjach pacjentowi zaleca się prowadzenie dzienniczka spożytych pokarmów. Ze względu na reakcje krzyżowe, skażenie żywności, zanieczyszczenie jej pasożytami, nie zawsze udaje się znaleźć „wspólny mianownik”, czyli właściwy alergen. Stąd też w większości przypadków dane z wywiadu chorobowego powinny być potwierdzone bądź wykluczone dzięki wykonaniu różnych testów.



Rycina 7.3 • Punktowy test skórny.

Testy diagnostyczne

Punktowe testy skórne

Jeśli pacjent przez 48 godzin unikał leków antyhistaminowych, punktowe testy skórne są szybką, relatywnie dokładną metodą do potwierdzenia alergii pokarmowej IgE-zależnej^{5,28,29}. Kropla roztworu zawierającego alergen nanoszona jest na skórę przedramienia, następnie w obrębie kropli nakłuwana się skórę lancetem, który musi być inny dla każdej kropli³⁰. Kontrolne roztwory z histaminą (dodatnie) i rozpuszczalnikiem (ujemne) służą do oceny reaktywności na punktowe testy skórne. Test uznaje się za pozytywny, jeśli średnica pęcherza jest większa o 3 mm od średnicy kontroli (ryc. 7.3)^{4,30-32}.

Dodatni wynik testów skórnych nie jest rozstrzygającym dowodem na występowanie alergii pokarmowej; u wielu osób wynik testu może być dodatni bez występowania objawów klinicznych. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) dla testów skórnych wynosi tylko 50–60%, natomiast ujemna wartość predykcyjna (NPV) – 95%^{25,33,34}. Słaba PPV podkreśla konieczność badania tylko tych rodzajów pokarmów, po których pacjent zgłasza objawy, a nie dla standardowego panelu^{4,9}. Jednak nawet u 95% pacjentów z NPV wciąż wymagana jest interpretacja w odniesieniu do danych z wywiadu. Ujemny wynik testu może wynikać z uszkodzenia termowrażliwych alergenów podczas ich produkcji lub zmienności ekstraktów alergenowych. W celach diagnostycznych zaleca się stosowanie alergenów naturalnych, pozyskiwanych ze świeżych pokarmów³⁵⁻³⁷. W tym przypadku stosuje się testy prick-by-prick, tj. tym samym lancetem wykonuje się nakłucie skórki owocu, a następnie przedramienia osoby badanej. Metoda ta ma większą wartość diagnostyczną w przypadku wykrycia alergii na owoce i warzywa, które w większości należą do alergenów klasy 2³⁴.

Wymiar pęcherza po wykonaniu punktowych testów skórnych nie koreluje z nasileniem zgłaszanych objawów po jego spożyciu, ale pozwala na przewidzenie możliwości wystąpienia reakcji alergicznej. Pojawiły się badania określające wartość predykcyjną dla wymiarów pęcherza uzyskanych w punktowych testach skórnych, ale żadne z nich nie dotyczyło dorosłych, a różnorodność uzyskanych wyników uniemożliwia ich ekstrapolację na inne rasy (zob. tab. 7.1)^{34,38-41}.

Oznaczenie w surowicy swoistych przeciwciał IgE (sIgE)

Oznaczenie przeciwciał sIgE jest uzasadnioną alternatywą dla punktowych testów skórnych, zwłaszcza gdy są one niedostępne, gdy pacjent zażywa leki przeciwhistaminowe, ma pokrzywkę dermograficzną (dermografizm – zmiany skórne wywołane przez potarcie lub ucisk), wypryski na skórze bądź występuje ryzyko ciężkiej reakcji uczuleniowej. Wytyczne sugerują, że punktowe testy skórne i ocena sIgE są bardzo przydatne do potwierdzenia danych z wywiadu lub mogą rozstrzygać w sytuacji, gdy występuje sprzeczność między danymi z wywiadu a wynikami testów skórnych³¹. Dostępne są testy sIgE wielu producentów, którzy różnie opisują wyniki badań, część używa klas od 1–6, inni używają jednostek kU_A/L lub stopniują w skali 1–6, gdzie:

- 0 = <0,35 kU_A/L
- 1 = 0,37–0,7 kU_A/L
- 2 = 0,7–3,5 kU_A/L
- 3 = 3,5–17,5 kU_A/L
- 4 = 17,5–50 kU_A/L
- 5 = 50–100 kU_A/L
- 6 = >100 kU_A/L

Generalnie w praktyce klinicznej poziom 2 i wyższe są uznawane zwyczajowo za dodatnie, jednak nie znajduje to

Tabela 7.1 Wartość predykcyjna dla średnicy odczynu po punktowych testach skórnych

Pokarm	PPV%	Punktowe testy skórne (mm)	Piśmiennictwo
mleko		5	Eigenmann and Sampson 1998 ³⁴
	100	≥ 8	Hill et al 2004 ³⁸
		≥ 8	Sporik et al 2000 ³⁹
	95	12,5	Verstege et al 2005 ⁴⁰
jaja	99	17,3	Verstege et al 2005 ⁴⁰
		4	Eigenmann and Sampson 1998 ³⁴
	100	≥ 7	Hill et al 2004 ³⁸
		≥ 7	Sporik et al 2000 ³⁹
orzyszki ziemne	95	13,0	Verstege et al 2005 ⁴⁰
	99	17,8	Verstege et al 2005 ⁴⁰
		6	Eigenmann and Sampson 1998 ³⁴
	100	≥ 8	Hill et al 2004 ³⁸
orzyszki ziemne		≥ 8	Sporik et al 2000 ³⁹
	100	≥ 16	Rancé et al. 2002 ⁴¹

potwierdzenia w badaniach naukowych; stąd ta grupa pacjentów, która ma niski wynik dodatni w odniesieniu do określonych pokarmów, powinna mieć wykonane punktowe testy skórne celem potwierdzenia wyniku. Swoiste przeciwciała sIgE mają podobną negatywną wartość predykcyjną do punktowych testów skórnych, ale niewykrywalne stężenia swoistych przeciwciał sIgE na konkretne pokarmy mogą się pojawić w 10–25% reakcji klinicznych w zależności od rodzaju pokarmu²⁸. Prowadzone są badania mające na celu określenie stężenia sIgE świadczącego o alergii na określone rodzaje pokarmu. Opublikowane wartości predykcyjne są zebrane w tabeli 7.2, ale dotyczą tylko dzieci^{41,43–46}.

Atopowy test płatkowy

Atopowy test płatkowy polecany jest głównie w diagnostyce opóźnionej alergii pokarmowej niezależnej od IgE, np. w atopowym zapaleniu skóry, gdyż identyfikuje komórkowo zależne reakcje na pokarm³¹. Test ten wymaga doświadczenia w interpretacji wyniku badania i z reguły nie obejmuje on pełnego panelu pokarmowego potrzebnego do diagnostyki^{29,47}.

Pokarmowoswoiste przeciwciała IgG w surowicy

W surowicy krwi, także u zdrowych osób stwierdza się obecność swoistych przeciwciał IgG dla określonych składników pokarmowych i czasem mimo braku obja-

Tabela 7.2 Wartości predykcyjne dla stężenia sIgE

Pokarm	PPV%	Swoiste przeciwciała IgE (kU/L)	Piśmiennictwo
mleko	95	32	Sampson 1997 ⁴²
	95	15	Sampson 2001 ⁴³
	95	5	Garcia-Ara et al. 2001 ⁴⁴
jaja	95	6	Sampson 1997 ⁴²
	95	7	Sampson 2001 ⁴³
	95	13	Celik-Bilgili 2005 ⁴⁵
ryby	100	20	Sampson 2001 ⁴³
orzyszki ziemne	95	15	Sampson 1997 ⁴²
	95	14	Sampson 2001 ⁴³
	100	57	Rancé et al. 2002 ⁴¹
orzechy	95	15	Clark 2003 ⁴⁶
soja	73	30	Sampson 2001 ⁴³
pszenica	74	26	Sampson 2001 ⁴³

wów klinicznych odzwierciedlają one stopień ekspozycji na określony rodzaj pokarmu^{28,48}. Wysokie stężenie całkowitego IgE pobudza produkcję przeciwciał IgG^{4,49}. Istnieje sugestia, że miernie nasilony proces zapalny u pacjentów z zespołem jelita drażliwego (IBS) może upośledzać zdolność do odpowiedzi immunologicznej na określone alergeny. Na podstawie przeprowadzonych dwóch badań naukowych sugeruje się, że u pacjentów z IBS warto oznaczyć pokarmowoswoiste przeciwciała IgG z następowym zastosowaniem diety eliminacyjnej. Prowadzi ona u tych pacjentów do złagodzenia objawów ze strony przewodu pokarmowego^{23,50,51}. Należy jednak dodać, że jak dotąd, w diagnostyce alergii rola IgG i ich podklas nie jest jednoznacznie klinicznie wyjaśniona^{4,52}.

Choroba trzewna – celiakia

W diagnostyce celiaki pierwszym badaniem jest oznaczenie stężenia przeciwciał w klasie IgA przeciwko transglutaminazie tkankowej (TTG) i/lub endomyzjum (EMA)⁵³. Odnznaczają się one wysoką czułością i swoistością (> 90%), a jego wynik zależy od nasilenia zmian w jelicie cienkim i obecności IgA w surowicy krwi^{54,55}. Pacjenci z niskim bądź niewykrywalnym stężeniem całkowitego IgA powinni mieć oceniane przeciwciała TTG/EMA w klasie IgG⁵⁶. Zaleca się, aby u pacjentów z dodatnim wynikiem testów wykonać biopsję jelita cienkiego (ocena w badaniu histologicznym kosmków jelitowych), uznawana za złoty standard diagnostyczny. Pacjenci nie powinni przed biopsją wprowadzać diety bezglutenowej co najmniej 6 tygodni przed badaniem^{57–59}.