

**Prof. dr hab. med. Krystyna Wąsowska-Królikowska**

Klinika Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Alergia pokarmowa

Alergią pokarmową (ap) nazywamy niepożądane reakcje po spożyciu pokarmów, u podłoża których leżą mechanizmy immunologiczne. Częstość występowania alergii pokarmowej określono na 6-8% w 1. r.ż. i 1-2% u dorosłych. Sugeruje się, że alergia pokarmowa jest wynikiem zaburzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej na białka pokarmowe, czyli inaczej rozwija się wskutek defektu doustnej tolerancji. Wiadomo, że za 90% reakcji alergicznych odpowiedzialnych jest zaledwie kilka alergenów, tj. mleko krowie, jajka, orzechy, soja, pszenica, ryby i owoce morza.

## Rola limfocytów w alergii na białka mleka krowiego

Najważniejszą postacią alergii w okresie niemowlęcym jest alergia na białka mleka krowiego (abmk), która równocześnie jest zazwyczaj pierwszym objawem atopii. W przeciwieństwie do innych postaci alergii, abmk jest związana z szybkim i spontanicznym rozwojem tolerancji klinicznej. Ostatnio podkreśla się znaczenie mechanizmów determinujących rozwój alergii bądź tolerancji na bmk, gdyż mogą one nie tylko dostarczyć informacji przydatnych w opracowaniu nowych metod leczenia i prewencji abmk, ale także innych rodzajów alergii [1]. W tym celu wiele uwagi poświęca się ocenie reaktywności CMP (*cow's milk protein*) specyficznych limfocytów T. Stwierdzono, że tolerancja mleka u dzieci z abmk jest związana z *down-regulation* odpowiedzi Th2 przez CMP-specific T cell oraz zmniejszeniem aktywności krążących CMP-specific T cell. Badania ostatniego dziesięciolecia wykazały, że w rozwoju tolerancji, bądź abmk znaczenie ma również typ odpowiedzi limfocytów T na antygeny białkowe. Istotną rolę przypisuje się limfocytom Th3, odpowiedzialnym za uwalnianie TGF- $\beta$  i limfocytom T regulatorowym produkującym duże ilości IL-10. Cytokiny te hamują odpowiedź specyficznych limfocytów T [2]. W ostatnim okresie stwierdzono wzrost częstotliwości alergii pokarmowej, szczególnie u niemowląt, nawet wyłącznie karmionych piersią. Wykazano, że w sytuacji stymulacji tolerancji doustnej niskimi dawkami alergenów, co występuje u takich niemowląt, niezbędna jest generacja Th3. Perez-Mochado wykazał, że dominującym zaburzeniem w obrębie błony śluzowej u dzieci z alergią pokarmową nie była dewiacja Th2, ale obniżona produkcja Th3 [3]. Jako że generacja tych komórek następuje wskutek wrodzonej odpowiedzi układu immunologicznego na bakterie jelitowe, autorzy sugerują, że zmieniająca się ekspozycja na infekcje może hamować rozwój tolerancji doustnej, co tłumaczy obserwowany powszechnie wzrost częstotliwości alergii. Nabywanie tolerancji na pokarmy tłumaczy przemijający charakter ap, tym niemniej badania ostatnich lat pozwoliły na zniesienie dogmatów, iż abmk ustępuje całkowicie po 2 r.ż., a alergia na orzechy jest permanentna. Otóż wykazano, że 20% dzieci „wy-

rasta” z alergii na orzechy ziemne, z kolei 50% dzieci w 6 r.ż. i 28% dzieci w 9 r.ż. ma abmk.

## Objawy alergii pokarmowej

Manifestacja kliniczna alergii pokarmowej jest w >70% wielonarządowa. Ostatnio obserwuje się nie tylko wzrost częstości, ale także zmianę manifestacji klinicznej alergii pokarmowej. Do najczęstszych objawów alergii pokarmowej należą objawy ze strony przewodu pokarmowego i skóry. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są różne w zależności od wieku dziecka i tak: w okresie niemowlęcym przede wszystkim występują: zapalenie odbytnicy/jelita grubego, enteropatia, *enterocolitis*, GER (u 16-42% niemowląt za występowanie GER odpowiedzialna jest abmk). Schorzeniem o prawdopodobnym związku z abmk jest kolka jelitowa (44% dzieci z abmk ma kolkę, której objawy cofają się po zastosowaniu hydrolizatów). Zaburzenia występujące u niemowląt i dzieci starszych to: objawy natychmiastowe z przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, eozynofilowa gastroenteropatia: eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka, jelit. Schorzenia występujące po okresie niemowlęcym to: OAS, celiakia, zaparcia.

## IgE-zależne a IgE-niezależne reakcje na pokarmy

Zaburzenia immunologiczne w przebiegu alergii pokarmowej mogą mieć charakter **IgE-zależny** w rezultacie prowadzący do ostrych reakcji alergicznych (pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zespół alergii jamy ustnej, katar, anafilaksja), **IgE-niezależny**, komórkowy prowadzący do rozwoju zapalenia alergicznego o manifestacji podostrej lub przewlekłej, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (zapalenie jelita grubego, zapalenie odbytnicy, enteropatia, celiakia), bądź **mieszany** (atopowe zapalenie skóry, eozynofilowa gastroenteropatia, astma). W przebiegu reakcji IgE-niezależnej typu opóźnionego, objawy występują po przeszło 1-2 godzinach od spożycia pokarmu, stąd często nie kojarzy się ich wystąpienia z pokarmem. Reakcje te są związane z limfocytami T. Dochodzi wówczas do uwolnienia cytokin, proliferacji makrofagów i uwolnienia enzymów lizosomalnych, prowadzących do zmian strukturalnych w obrębie przewodu pokarmowego. Stopień uszkodzenia zależy od stosunku komórek Th1 do Th2, przy czym większe zmiany są związane z limfocytami Th1. Bellanti wykazał osłabienie funkcji limfocytów Th1 u pacjentów z IgE-niezależną ap [4].

Reakcje alergiczne IgE-zależne zazwyczaj nie stwarzają trudności diagnostycznych, podczas gdy opóźnione reakcje IgE-niezależne pozostają często nierozpoznane [5].

Wielokrotnie pomija się rozpoznanie alergii pokarmowej w sytuacji ujemnych testów skórnych i braku sIgE. Rozpoznanie polialergii pokarmowej typu opóźnionego jest trudne, gdyż

brak jest specyficznych testów diagnostycznych, a próby prowokacyjne stanowiące złoty standard diagnostyczny są kłopotliwe w praktyce, gdyż każda prowokacja trwa wówczas wiele dni i wymaga bardzo wnikliwej obserwacji.

## Rozpoznawanie alergii pokarmowej typu opóźnionego

Celem badań przeprowadzonych przez Latcham i wsp. [5] było opracowanie modelu ułatwiającego rozpoznanie alergii pokarmowej typu opóźnionego. Autorzy przedstawiają pewną konstelację objawów, z których żaden nie jest samodzielnie charakterystyczny, ale razem mogą zwiększyć prawdopodobieństwo rozpoznania opóźnionej ap. Są to: wywiad atopowy lub autoimmunologiczny w rodzinie, objawy wyprysku, kolki jelitowej, zaburzenia snu, zaburzenia immunologiczne takie jak: niski poziom IgA, IgG2 i IgG4, wysoki poziom CD4 i CD19 a niski CD8 i NK. Ponadto do charakterystycznych cech zaliczono: zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego w przebiegu GER lub/i zaporę, endoskopowe cechy zapalenia przełyku lub enteropatii, z obecnością nacieków eozynofilowych i limfocytarnych, zmniejszonym stosunkiem krypty/kosmki w badaniu histopatologicznym. Wg Latcham natychmiastowy typ reakcji występował u 2,5% dzieci z ap, mieszany u 34%, a opóźniony u 63,5% dzieci.

W grupie dzieci z reakcjami ostrymi 50% miało podwyższone wartości IgE, 70% dodatnie SPT i 75% dodatnie RASTy. Z kolei u dzieci z ap typu opóźnionego tylko 18% miało podwyższone wartości IgE, 27% dodatnie SPT i 25% dodatnie RASTy. Przewaga objawów nie IgE-zależnych zwraca uwagę na celowość diagnostyki ap w pediatricznych ośrodkach gastroenterologicznych. Chociaż podwyższony poziom IgE jest odpowiedzialny za większość objawów u dzieci z reakcjami natychmiastowymi, to 90% tych dzieci miało dodatkowo objawy opóźnione, prawdopodobnie nie IgE-zależne. Stąd być może nie poziom IgE, a inne zaburzenia immunologiczne mogą być odpowiedzialne za predyspozycję do uczulenia. Udowodniono, że istnieje związek między niskim poziomem IgA a alergią pokarmową i atopią. Stwierdzono, że przekierowanie limfocytów B w kierunku produkcji IgA jest mediowane przez TGF-β – kluczową cytokinę tolerancji doustnej, której poziom, jak wykazano, jest obniżony u niemowląt z alergią pokarmową.

## Alergia pokarmowa a astma

Chociaż objawy z układu oddechowego prowokowane pokarmem są rzadsze niż ze strony przewodu pokarmowego czy skóry, to przebieg ich jest bardzo groźny. Wykazano, że pokarmy stanowią najczęstszą przyczynę reakcji anafilaktycznych. Szacuje się, że alergia pokarmowa prowokuje objawy w obrębie układu oddechowego u 2-8% dzieci i dorosłych z astmą. Stwierdzono, że reakcja układu oddechowego na alergeny pokarmowe może stanowić zagrożenie życia lub wręcz zakończyć się zgonem, bądź też może manifestować się katarem czy astmą. Astma prowokowana pokarmem najczęściej dotyczy niemowląt z abmk (29%) i pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (17-27%). Wykazano również, że alergeny pokarmowe mogą powodować wzrost nadreaktywności oskrzeli u pacjentów z astmą, bez konieczności wywołania obturacji oskrzeli. Roberts podaje, że uczulenie na alergeny pokarmowe jest czynnikiem ryzyka astmy chwiejnej (z epizodami zagrażającymi życiu) u dorosłych [6]. Znaczenie powiązania ap

z układem oddechowym, odzwierciedlają również badania, wykazujące, że uczulenie na jajka lub mleko w okresie niemowlęcym jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju alergii układu oddechowego w późniejszym okresie życia. Wykazano, że u niemowląt hospitalizowanych z powodu *wheezingu*, częściej występują sIgE przeciwko alergenom pokarmowym niż wziewnym.

## Obecność swoistych IgE a kliniczne objawy alergii pokarmowej

Stwierdzenie obecności swoistych immunoglobulin klasy E (mierzonych poprzez testy skórne lub bezpośrednio w surowicy krwi) u osoby z podejrzeniem alergii pokarmowej nie jest równoznaczne z rozpoznaniem alergii. Za złoty standard diagnostyczny w alergii pokarmowej nadal uważa się doustne próby prowokacyjne. Ze względu na czasochłonność, złożoność metodologiczną i możliwość ciężkich reakcji alergicznych w trakcie prób prowokacyjnych, cały czas trwają badania nad metodami, które być może pozwolą zastąpić próby prowokacyjne. Do tej pory prowadzono wiele badań mających na celu ustalenie związku między poziomem sIgE a dodatnią próbą prowokacyjną. Ustalono, że pewien poziom sIgE może wskazywać na manifestację objawów alergicznych u >95% pacjentów, stąd wykonanie testu prowokacji nie jest wówczas bezwzględnie konieczne.

Ostatnio przeprowadzono badania, których celem było określenie użyteczności sIgE w oszacowaniu prognozy przewidywania

dodatniej próby prowokacyjnej. Wykazano, że chociaż stężenie sIgE koreluje z dodatnim wynikiem próby prowokacyjnej, to nie stwierdzono istotnej zależności między sIgE, a wartością progową próby prowokacyjnej [7].

**Przewidywanie ewolucji alergii na pokarmy** rozwoju badań *in vitro* przydatnych dla przewidywania historii naturalnej rozwoju tolerancji u pacjentów z IgE-zależną alergią na pokarmy.

SPT ani sIgE nie pozwalają na rozróżnienie dzieci, które rozwiną tolerancję od tych, u których alergia przetrwa. Do tej pory wykazano, że dzieci z przetrwałą postacią alergii mają wyższy poziom sIgE. Ostatnio stwierdzono, że dzieci z przetrwałą abmk mają wyższy poziom IgE skierowanych przeciwko sekwencyjnym epitopom kazeiny i te specyficzne IgE wiążące sekwencyjne epitopy kazeiny mogą być czynnikiem wskazującym na utrwaloną abmk. Wykazano, że rozpoznawanie epitopów przez limfocyty B różni się u pacjentów z abmk i u pacjentów bez niej. Spekuluje się, iż struktura epitopów (linearna vs strukturalna) wpływa na sposób reakcji układu immunologicznego, a w konsekwencji rozwój tolerancji na bmk [1]. Do tej pory nie wyjaśniono, czy różnice w rozpoznawaniu epitopów dotyczą również limfocytów T. Gdyby rzeczywiście stwierdzono różnice w rozpoznawaniu epitopów przez limfocyty T, to charakterystyka alergizujących epitopów mogłaby prowadzić do ustalenia wysoce specyficznej (epitopowej) terapii alergii na białko mleka krowiego.

## Diagnostyka alergii na pokarmy nie związanej z IgE

Diagnostyka alergii na pokarmy stanowi w dalszym ciągu istotny problem w praktyce lekarskiej. Pierwszym etapem postępowania diagnostycznego jest ocena charakteru objawów oraz

Alergia pokarmowa prowokuje objawy w obrębie układu oddechowego u 2-8% dzieci i dorosłych z astmą.

identyfikacja pokarmu wywołującego te objawy. Nowe kierunki diagnostyczne skupiają się wokół trzech zagadnień:

1. oceny znaczenia obecności swoistych IgE
2. przewidywania historii naturalnej na podstawie badań *in vitro*
3. rozwoju metod diagnozowania alergii nie związanej z IgE

Brak jest jak dotąd badań *in vitro* i *in vivo* użytecznych w ocenie alergii pokarmowej IgE-niezależnej. Podkreśla się podstawowe znaczenie limfocytów T w patofizjologii alergii pokarmowej IgE-niezależnej. Jako że większość objawów dotyczy tu przewodu pokarmowego, podstawowym narzędziem diagnostycznym jest endoskopia z pobraniem biopłatów. Nowe metody diagnostyczne stosowane w diagnostyce alergii pokarmowej IgE-niezależnej to: atopowe testy płatkowe (APT), ocena cytokin produkowanych przez limfocyty T po stymulacji alergenami pokarmowymi i określanie cytokin i markerów eozynofilowych w stolcu. Wiele autorów podkreśla przydatność APT w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci z zespołem atopowego zapalenia skóry (ZAZS) [8]. Skojarzone zastosowanie SPT i APT istotnie zwiększają trafność ustalenia uczulenia na alergeny pokarmowe u dzieci z ZAZS. Wykazano, że najlepszym pojedynczym testem, mogącym sugerować abmk u dzieci z ZAZS są APT. APT wykazują się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu uczulenia na bmk u dzieci z abmk i objawami ze strony przewodu pokarmowego, także bez zmian skórnych. Wyższa czułość APT nad SPT pozostaje w zgodzie z dominującymi reakcjami typu opóźnionego u tej grupy dzieci.

Postępowanie lecznicze w alergii pokarmowej sprowadza się do przestrzegania diety eliminacyjnej. Jednakże doniesienia z ostatnich lat wskazują, że nawet karmienie niemowląt wyłącznie piersią nie zapobiega całkowicie rozwojowi uczulenia na wiele alergenów. Ponieważ uczulone niemowlęta mogą nie tolerować nawet śladowych ilości białek zawartych w hydroliz-

atach mleka krowiego, wyjątkowo może być konieczne karmienie mieszankami elementarnymi. Aktualnie prowadzone są również badania nad korzystnym wpływem probiotyków w leczeniu i prewencji alergii na pokarmy.

## Piśmiennictwo

1. Scheda RP, Tiemessen MM, Knol EF. The cow's milk protein-specific T cell response in infancy and childhood. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 725-730.
2. Jutel M, Akdis M, Budak F i wsp. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-1214.
3. Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA i wsp. Reduced transforming growth factor- $\beta$ 1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2307-2315.
4. Bellanti JA, Zeligs BJ, Malka-Rais J. Abnormalities of Th1 function in non-IgE food allergy, celiac disease and ileal lymphonodular hyperplasia: a new relationship? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 84-89.
5. Latcham F, Merino F, Lang A. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003; 143: 39-47.
6. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: A case controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-174.
7. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: Is there relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.
8. De Boissieu D, Waguët JC, Dupont C. The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003; 142: 203-205.