

Alergia na pokarmy

ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika

XXVIII Kongres Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej obfitował w wyjątkowo dużą ilość prac oryginalnych odnoszących się bezpośrednio do nadwrażliwości alergicznej na pokarmy. Łącznie przedstawiono w 11 sesjach aż 178 doniesień oryginalnych dotyczących tej tematyki. W pracach poruszono różnorodną problematykę nadwrażliwości alergicznej na pokarmy, jednak większość z nich dotyczyła najbardziej aktualnych jej aspektów, tj. zjawiska cross-reactivity, molekularnych cech alergenów pokarmowych, wpływu obróbki przemysłowej pokarmów na ich alergogenność, niektórych (nowych) możliwości diagnostycznych w rozpoznawaniu alergii na pokarmy. Wśród prezentowanych prac przedstawiono wiele ciekawych przykładów związanych z anafilaksją pokarmową i kazuistyką obejmującą rzadkie uczulenia na alergeny pokarmowe. Należy podkreślić, że w większości prac oryginalnych posłużono się najnowszymi technikami badawczymi, bez których trudno sobie dziś wyobrazić pracę naukową o tak ekscytującej tematyce, jaką jest alergia na pokarmy. Takie techniki jak immunoblotting, obejmujący elektroforezę białek, ich transfer i inkubację ze specyficznym przeciwciałem, detekcję, wchodzi do rutynowej diagnostyki ośrodków zajmujących się profesjonalnie alergią pokarmową i reakcjami krzyżowymi. Przy braku jednej uniwersalnej metody badawczej szczególnego znaczenia nabiera możliwość wykonania innych testów, takich jak testy skórne z alergenami rekombinowanymi, IgE swoiste dla alergenów rekombinowanych, mikrooznaczenia ISAC, Dot Blot-y, testy zahamowania RAST.

Wiele prac prezentowanych w sesjach, niezwykle ciekawych, wymagałoby przedstawienia. Wybrałem 8, które wydały mi się najciekawsze.

Alergia monowalentna

Alergen banana jest zaliczany do klasy 2 alergenów, których występowanie kojarzy się z alergią na lateks i pyłek roślin. Jednakże zdaniem autorów doniesienia, alergia na banany może występować niezależnie od alergii na pyłek roślin i lateks [1]. Autorzy pracy, podkreślając narastający problem alergii na banany w populacji dziecięcej, uznali za stosowne przebadać grupę dzieci celem potwierdzenia powyższej tezy. Grupę badaną stanowiło 36 dzieci w wie-

ku od 6 miesięcy do 6 lat z objawami klinicznymi alergii na banana. Oznaczono swoiste IgE przeciwko bananom i kilku innym alergenom pokarmowym, na niektóre pyłki roślin i lateks (Pharmacia CAP System FEIA). Epitopy i sekwencje białkowe oceniano metodą HPLC chromatografii. Większość dzieci uczulonych na banany, uczulonych było również na inne pokarmy, a połowa z nich także na alergeny powietrzno pochodne. U nikogo nie odnotowano w wywiadzie alergii na lateks. Białko potencjalnie stymulujące IgE, wykryte w surowicach badanych dzieci, to taumatyna, III klasa chitynaz. LTP i dysmutaza ponadtlenkowa występowały w ponad 20% przypadków pobranych surowic. Zdaniem autorów alergia na banany u dzieci może występować niezależnie od alergii na lateks i pyłek roślin. Z punktu widzenia klinicznego istotnymi epitopami banana, stymulującymi produkcję IgE, są białka związane z systemem obronnym roślin (*Pathogenesis-Related proteins*), tj. białka taumatynowe i chitynazy, z możliwymi reakcjami krzyżowymi z lateksem i pyłkami roślin.

Nowy marker w alergii na pokarmy

Kolejna ciekawa praca dotyczyła przydatności oznaczenia stężenia IL-25 w diagnostyce alergii na orzeszki ziemne [2]. IL-25, należąca do rodziny IL-17, a określana także jako IL-17E, jest nową interleukiną, której rola i przydatność w diagnostyce alergii na pokarmy nie była dotychczas sprawdzana. IL-25 pobudza produkcję innych cytokin, w tym IL-4, IL-5 i IL-13 w wielu tkankach, które stymulują ekspansję eozynofili. Cytokina IL-25 jest ważną molekułą kontroli immunologicznej jelit i została powiązana z chronicznym zapaleniem śluzówek przewodu pokarmowego. Autorzy pracy zakwalifikowali do badań 30 dzieci podejrzanych o alergię na orzeszki ziemne na podstawie obecności swoistych IgE i/lub dodatnich testów skórnych. U wszystkich wykonano DBPCFC, które pozwoliło podzielić badanych na dwie grupy – z reakcją pozytywną i reakcją negatywną testu. Oznaczono IL-17 i IL-25 (metodą Multiplex Immunoassay). U 6 dzieci z dodatnim DBPCFC stwierdzono bardzo wysokie stężenie IL-25. U dzieci z ujemnym wynikiem prowokacji, IL-25 była poniżej wartości oznaczalnych. Zdaniem autorów IL-25 może być uważana za bardzo dobry marker alergii pokarmowej.

Soja – ważny alergen reakcji krzyżowych

Kilkanaście przedstawianych prac oryginalnych dotyczyło alergii na soję. Wydaje się to w pełni uzasadnione – uczulenie na ten alergen jest coraz częściej odnotowywane również w polskiej populacji. Potwierdziły to niedawno opublikowane badania EuroPrevall [3]. Celem pracy było sprawdzenie częstości występowania uczulenia na Gly m 4 i Bet v 1, znaczenie kliniczne uczulenia i jego wpływ na jakość życia chorych. Do badań zakwalifikowano 100 chorych z pyłkowicą brzoową u których wykonano testy skórne SPT z alergenem soi. Oznaczono swoiste IgE dla rGly m 4 i rBet v 1 oraz stężenie tryptazy i zastosowano standaryzowany kwestionariusz jakości życia wypełniany przed i po spożyciu poszczególnych produktów sojowych. Swoiste IgE dla były znamienne podwyższone dla Bet v 1 u 92 badanych, dla Gly m 4 – u 74 osób. Wyniki stężenia tryptazy w surowicy były prawidłowe. 73 chorych miało podwyższone swoiste IgE na główne alergeny brzozy i soi (korelacja $r=0,741$; $p<0,0001$). U 30 badanych objawy pojawiały się tuż po spożyciu produktów sojowych (napojów, sosów, ziarn). Ocena HRQL (*Health-Related Quality of Life*) – 30/65 – udokumentowała istotne upośledzenie poczucia zdrowia po spożyciu soi. Okazuje się, że współistnienie uczulenia na Bet v 1 i Gly m 4 jest częstym zjawiskiem. U jednego na trzech pacjentów, uczulonych na pyłek brzozy, po spożyciu soi występowały reakcje natychmiastowe. To świadczy o wysokim klinicznym znaczeniu Gly m 4 w uczuleniu chorych z pyłkowicą, uwarunkowaną nadwrażliwością na pyłek brzozy.

W jedna z licznych prac, opisujących przypadek alergii na soję, [4] autorzy przedstawili przypadek 69-letniej kobiety, u której po spożyciu 250 ml mleka sojowego wystąpił wstrząs anafilaktyczny. W wywiadzie u chorej odnotowano alergiczny nieżyt nosa i zespół alergii jamy ustnej prowokowany przez jabłka i orzeszki ziemne. Autorzy w metodyce zastosowali testy: SPT, test *prick by prick* z mlekiem sojowym i oznaczenie swoistych IgE przy użyciu ImmunoCAP system. Ponadto podwójnie wykonano ślepą (kontrolowaną przez placebo) prowokację doustną z mlekiem sojowym. Uzyskano statystycznie znamienne podwyższenie swoistych przeciwciał IgE dla rekombinowanych Gly m 4 (CAP-class 3) i pyłku brzozy (CAP-class 4). Natomiast swoiste IgE dla soi nie było znamienne podwyższone. Test *prick by prick* był wyraźnie dodatni na mleko sojowe. Test SPT był dodatni na pyłek brzozy i inne oznaczane alergeny. Autorzy podkreślają, że w trzech innych przypadkach (chorych uczulonych na pyłek brzozy) SPT na soję było dodatnie zaś IgE swoiste – ujemne. Natomiast oznaczenie swoistych IgE przeciwko rGly m 4 było znamienne dodatnie. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność oznaczeń swoistych IgE przeciwko rGly m 4 soi. Zatem optymalizacja diagnostyki w podobnych przypadkach powinna obejmować testy natywne z mlekiem sojowym, pomiar swoistych IgE dla Gly m 4 oraz test prowokacji doustnej.

Eozynofilowe zapalenie przełyku coraz częstsze

Kilka prezentowanych prac oryginalnych poruszało niezwykle ważny z punktu widzenia klinicznego problem eozynofilowego zapalenia przełyku. Jest to przewlekła

choroba zapalna błony śluzowej przełyku, charakteryzująca się izolowanymi naciekami eozynofilowymi w obrębie nabłonka wielowarstwowego przełyku, oraz możliwością występowania różnorodnych zmian w obrębie przełyku widocznych w badaniu endoskopowym i radiologicznym. Po raz pierwszy została opisana w 1978 r. Początkowo uznawano ją za występującą incydentalnie. Obecnie obserwuje się wzrastającą jej częstość, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Autorzy doniesienia [5] objęli badaniami 13 chorych (10 chłopców i 2 dziewczynki, o średniej wieku 12,5 lat) z rozpoznaniem eozynofilowym zapaleniem przełyku (EE). Okres obserwacji wynosił 3 lata. Badania obejmowały endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego z pobraniem biopatów śluzówki, kompleksowe badania diagnostyczne w kierunku nadwrażliwości alergicznej, badania parazytologiczne. W rezultacie wśród objawów klinicznych zauważono głównie dysfagię (54% badanych), odynophagię i nudności (31%), wymioty i nawracające bóle w jamie brzusznej (15%). Obecność w wywiadzie choroby alergicznej była częsta i dotyczyła 62% badanych: astma (38%), alergiczny nieżyt nosa (31%), atopowe zapalenie skóry (23%). W badaniach dodatkowych stwierdzono wzrost eozynofilii u 85% (średnia wartość: 1100/mm³), ECP u 91% (61,5 mg/L), a poziom IgE – o 5,7 razy przekraczał prawidłowe wartości. W badaniach endoskopowych stwierdzono we wszystkich przypadkach zmiany makroskopowe: podłużne ufałdowania (53%), białawe naloty (35%) albo charakterystyczne pierścienie śluzówkowe (12%). W nacieku zapalnym śluzówki stwierdzono nagromadzenie komórek kwasochłonnych (>15/wpw) – w górnej części przełyku u wszystkich badanych, zaś w dolnej – u 85%. U 7 badanych wykonano kolonoskopię, która u 2 wykazała zmiany guzkowate śluzówki, a u 6 – wysoki stopień nacieku eozynofilami. Reflaks żołądkowo-przełykowy był obserwowany w 4 na 7 przypadków poddanych ocenie. U 2 chorych potwierdzono alergią na ryby, u 3 na jaja, rośliny strączkowe, orzechy laskowe, Apiaceae. Pełen okres obserwacji 3-letniej dotyczył 8 chorych. W trakcie obserwacji stosowano leki z grupy blokerów pompy protonowej, ograniczenia dietetyczne i 2-miesięczne leczenie doustnym budesonidem. Poprawę kliniczną uzyskano u 4 z 8 chorych poddanych obserwacji. W 4 przypadkach, nie uzyskując poprawy, uzupełniono leczenie poprzez zastąpienie budesonidu prednisolone doustnym, a także eliminując z diety mleko i mąkę pszenną. Autorzy, uzyskując efekt terapeutyczny, zwracają uwagę na konieczność poszerzenia wiedzy o tej coraz częściej występującej patologii u chorych z nadwrażliwością alergiczną na aeroalergeny i pokarmy. Zwracają uwagę na sposób postępowania, na współistnienie nacieku eozynofilowego w jelitach, a także na konieczność włączenia steroidów przy braku efektów diety eliminacyjnej.

W omówieniu tematu bardzo dobrze przedstawiono ilustrujący ten problem przypadek 10-letniej dziewczynki z alergicznym nieżytem nosa i astmą (alergia na kurz domowy, Alternatie i pyłek kwiatowy oliwek), u której rozpoznano eozynofilowe zapalenie przełyku [6]. Autorzy pracy, po wykonaniu SPT na mleko (test wyraźnie dodatni mimo braku objawów klinicznych nietolerancji), posta-

nowili wprowadzić dietę eliminacyjną na mleko na okres 2 lat. Po upływie tego czasu wykonano badania kontrolne, które wykazały m.in., że SPT z β - i α -laktoglobuliną jest dodatni, IgE całkowite 653 IU/ml, sIgE: mleko pełne 1,75 kU/L, β -laktoglobulina 2,08 kU/L, α -laktalbumina 1,84 kU/L, kazeina 0,773 kU/L. Badanie endoskopowe wykazało refluks, a biopsyaty śluzówki przełyku – nacieki z eozynofili typowe dla eozynofilowego zapalenia przełyku. Autorzy pracy zwracają uwagę, że nie pokarm (mleko) a raczej alergeny powietrzno-pochodne, w tym przypadku są przyczyną utrzymującego się EE. Potwierdzają to dane z literatury, w której częściej obserwuje się EE u chorych uczulonych na aeroalergeny.

Procesy oksydacyjne a stabilność alergenowa białek

Kolejna praca dotyczyła wpływu procesów oksydacyjnych na alergenicność niektórych białek [7]. Autorzy badali interakcję enzymów (polyphenoloxidase) w jabłku z białkami marchwi (Dau c1) i ewentualny wpływ na zmniejszenie alergogeniczności marchwi. Do badań zakwalifikowano 20 chorych z pyłkowicą i alergią pokarmową. U wszystkich występował zespół alergii jamy ustnej potwierdzony prowokacją wargową wywołaną przez marchew i jabłko. W badaniu zastosowano metodę Western blot, test aktywacji bazofilów z użyciem cytometru (BAT) i DBPCFC z przygotowanym ekstraktem z marchwi i jabłka. Marchew i sok jabłkowy wymieszano w stosunku 1:3 i poddano utlenianiu przez 2 godziny. Uzyskano następujące wyniki: testy SPT wykazywały znaczną różnicę w średnicy bąbla po świeżej marchwi w stosunku do odczynu po marchwi zmieszanej z sokiem jabłkowym (śr. 8 i 5 mm, odpowiednio, $p=0,0204$). Podobną reakcję zaobserwowano po podaniu marchwi gotowanej. W BAT średni procent pobudzonych komórek ze świeżą marchwią wynosił 60,4%, zaś w przypadku mieszanki – 68,2% (różnica nie była istotna, $p=0,252$). W DBPCFC nie wykazała istotnego zmniejszenia alergogeniczności przygotowanej mikstury. Testy Western blot i SPT sugerują zmniejszenie alergogeniczności mieszanki z marchwią, natomiast BAT i DBPCFC tego nie potwierdza-

ją. Ten ujemny wynik, zdaniem autorów, może być związany z wysoką stabilnością alergenów marchwi.

Omalizumab skuteczny w alergii na pokarmy

Osoby zajmujące się nadwrażliwością alergiczną na pokarm z nadzieją śledzą ewentualne zastosowanie nowych form terapii u chorych z ciężkimi wstrząsami anafilaktycznymi, prowokowanymi przez wiele różnych alergenów pokarmowych. Nie ma obecnie rekomendacji dla stosowania omalizumabu w alergii na pokarmy. Autorzy pracy [8] opisali przypadek 51-letniego mężczyzny z rozpoznaniem astmy atopowej, trwającej od wczesnego dzieciństwa. W wieku 45 lat miał on epizod uogólnionej pokrzywki z obrzękiem warg tuż po spożyciu krewetki. Od tego czasu pojawiło się wiele epizodów anafilaksji po spożyciu przez niego innych pokarmów, takich jak ryby, groch, bób, orzechy. Alergia została udokumentowana przez dodatnie testy skórne i wysokie swoiste IgE dla alergenów pokarmowych. Pomimo rygorystycznej diety eliminacyjnej (unikanie wszystkich ryb, owoców morza, orzechów, legumin) i codziennego przyjmowania leków antyhistaminowych, chory miał 5 nowych wstrząsów anafilaktycznych, również związanych z przypadkowym wdychaniem alergenu pokarmowego. W kwietniu 2008 zaczął otrzymywać omalizumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie. Po miesiącu leczenia pacjent przypadkowo spożył kilka orzeszków, bez żadnych konsekwencji. Po kolejnych 6 miesiącach leczenia został poddany otwartej próbie prowokacji rybą – bez objawów nietolerancji. Obecnie, po 10 miesiącach leczenia omalizumabem i spożywaniu przez pacjenta wszystkich pokarmów, jest on wciąż wolny od objawów.

Na Kongresie prezentowano także szereg prac dotyczących indukcji immunotolerancji w alergii na pokarm, znaczenia oznaczania przeciwciał swoistych IgG1, 2, 3, 4 w diagnostyce alergii na pokarmy. Zostało przedstawionych także bardzo wiele prac opisujących nowe alergeny, takie jak m.in. figa, granat, chlebowiec, persymona, które rzadko powodują reakcje alergiczne.

Omówione streszczenia zjazdowe

(Allergy, Supplement 90. 2009; Vol. 64):

1. Sanchez-Monge R i wsp. Identification of major banana allergens in pediatric patients. (Abstract 98, p. 47)
2. Aalberse J i wsp. Serum IL-25 predicts clinical reactivity to peanut in peanut-sensitized children. (Abstract 100, p. 48)
3. Kramer S i wsp. Birch-associated soy allergy is frequent and causes impairment of quality of life. (Abstract 97, p. 47)
4. McIntyre M i wsp. Birch pollen associated soy allergy. (Abstract 571, p. 234)
5. Dumond P i wsp. Eosinophilic esophagitis in children: Study of 13 cases; endoscopic, allergologic and manometric investigations. (Abstract 473, p. 198)
6. Gil Beltran I i wsp. Eosinophilic esophagitis as an incidental finding in an atopic girl. (Abstract 475, p. 199)
7. Kucera P i wsp. The influence of oxidation process on allergenicity of carrot. (Abstract 585, p. 238)
8. Mendes A i wsp. Effectiveness of omalizumab in a patient with multiple food allergy. Case report. (Abstract 1274, p. 488)