

# Wykrywanie swoistych IgE – *in vivo* czy *in vitro*?

## How to detect allergen-specific IgE – *in vivo* or *in vitro*?

JOANNA GLÜCK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Streszczenie

Oznaczenie swoistych IgE jest podstawową metodą rozpoznawania alergii zależnej od IgE. Na badania *in vivo* czyli testy skórne wpływa wiele czynników, które mogą być przyczyną fałszywych wyników. Do oceny IgE *in vitro* stosuje się szereg metod laboratoryjnych o różnej czułości i swoistości. Badania te zalecane są szczególnie w sytuacjach, gdy wykonanie testów *in vivo* jest niemożliwe lub niebezpieczne.

Decyzja o zastosowaniu określonej metody diagnostycznej zależy również od konkretnej jednostki chorobowej. W alergii wziewnej zgodność wyników testów *in vivo* i *in vitro* wynosi około 85-95%. W przypadku alergii na leki przebiegającej z udziałem IgE wykorzystuje się obie metody. Standaryzacja testów skórnych wraz z oceną wartości predykcyjnej została przeprowadzona jedynie dla niektórych grup leków. Niewiele jest komercyjnie dostępnych testów oceniających stężenie IgE. W alergii pokarmowej diagnostyka w oparciu o oznaczanie IgE ma małe znaczenie, gdyż złotym standardem są próby prowokacyjne. W alergii na jady owadów błonkoskrzydłych wykorzystuje się testy skórne punktowe i śródskórne jako metodę preferencyjną o wysokiej czułości i swoistości, a dodatni wynik wystarcza dla potwierdzenia rozpoznania. W przypadku ujemnego testu konieczne są badania IgE w surowicy.

Badania IgE, będące podstawą diagnostyki chorób alergicznych, mogą być więc stosowane zamiennie lub są badaniami uzupełniającymi w zależności od wskazań nozologicznych.

**Słowa kluczowe:** *swoiste IgE, in vivo, in vitro, alergia na leki, alergia pokarmowa, alergia wziewna, alergia na jady owadów błonkoskrzydłych*

### Summary

Allergen-specific IgE estimation is the fundamental diagnostic method in the IgE-mediated allergic hypersensitivity. The *in vivo* procedures, i.e., skin tests, are affected by many factors, and this may result in false findings. A number of laboratory methods of various sensitivity and specificity levels are used for *in vitro* IgE determinations. The *in vitro* methods are recommended if *in vivo* tests are impossible to perform or involve risk to patient's health. The choice of the diagnostic method depends also on the type of allergic disease.

*In vivo* and *in vitro* tests are concordant at 85-95% for typical IgE-mediated inhalant allergy. Both methods of IgE estimation are used in drug allergy. However, the standardization of skin tests has been performed only for few medications and only few commercial laboratory diagnostics tests against drugs are available. In food allergy, estimation of IgE is of little relevance and allergen provocation test is the gold standard of the diagnostics. In Hymenoptera venom allergy, skin prick and intradermal tests are used as a method of choice because of their high sensitivity and specificity. The positive result of these tests is sufficient to make a diagnosis. When skin tests are negative, *in vitro* serum IgE tests are necessary.

Thus, IgE tests, that constitute the basis of allergy disease diagnostics, may be used alternatively with the supplementary tests, depending on the nosological indications.

**Keywords:** *allergen-specific IgE, in vivo, in vitro, drug allergy, food allergy, inhalant allergy, hymenoptera venom allergy*

© *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17 (2): 51-56

[www.alergia-astma-immunologia.eu](http://www.alergia-astma-immunologia.eu)

Przyjęto do druku: 31.01.2012

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Joanna Glück

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice  
tel.: +48 32 358 14 35  
e-mail: [joagluck@mp.pl](mailto:joagluck@mp.pl)

Oznaczanie IgE ma zastosowanie w chorobach, w patomechanizmie których uczestniczy właśnie ta immunoglobulina. Zgodnie z aktualnie obecnie obowiązującą nomenklaturą do nadwrażliwości alergicznej mediowanej przez IgE zalicza się choroby atopowe, czyli alergiczny nieżyt nosa, alergiczną astmę oskrzelową i alergiczne zapalenie spojówek oraz choroby nieatopowe, takie jak alergia na jady owadów błonkoskrzydłych, alergia na leki i alergia pokarmowa [1].

Obecność IgE swoistych przeciw alergenom można wykrywać metodami *in vivo* czyli za pomocą testów skórnych lub metodami *in vitro*. Znaczenie i wybór metody wykrywania IgE w głównej mierze zależy od rodzaju choroby alergicznej.

### Metody *in vivo*

W diagnostyce *in vivo* wykorzystuje się aktualnie głównie punktowe testy skórne, w wybranych przypadkach (alergia na leki, alergia na jady owadów błonkoskrzydłych) również testy śródskórne ze stopniowo zwiększonymi stężeniami roztworów alergenów.

### Metody *in vitro*

Oznaczanie IgE za pomocą metod immunologicznych opiera się na wykryciu tych cząsteczek w badanym materiale biologicznym po związaniu z odpowiednimi dla nich alergenami umocowanymi na różnym, w zależności od metody, podłożu (stałym lub płynnym). Ilość IgE związanego

z alergenami w podłożu jest następnie badana za pomocą drugorzędowych oznakowanych przeciwciał klasy IgG lub IgE przeciw swoistym IgE. W metodach kolorymetrycznych do oznakowania używa się radioizotopów (metoda *radioallergosorbent test*, RAST) lub enzymów (*enzyme linked immunosorbent assay*; ELISA), a przy odczycie różnych metod detekcji, takich jak fotometrii i chemiluminescencji. Stosowane są również metody fluoroenzymoimmunologiczne (*fluoroenzymoimmunoassay*; FEIA), w których odczytuje się w świetle fioletowym fluorescencję wzbudzoną przez fluorogenny substrat [2]. W ostatnich latach możliwe stało się oznaczanie przeciwciał przeciw alergenom rekombinowanym (*component resolved diagnostics*, CRD). Być może ta metoda stanie się podstawą przyszłości diagnostyki alergologicznej [3].

### Alergia na jady owadów błonkoskrzydłych

Podstawą diagnostyki nadwrażliwości alergicznej zależnej od IgE na jady owadów błonkoskrzydłych jest wywiad, testy skórne i ocena swoistych IgE. Diagnostykę przeprowadza się wyłącznie u chorych, u których po narażeniu na alergeny jadu owadów błonkoskrzydłych wystąpiła reakcja systemowa [4].

Celem diagnostyki jest określenie nasilenia reakcji po użądleniu, stwierdzenie, jaki patomechanizm wywołał reakcję oraz identyfikacja gatunku owada.

Zaleca się, aby testy skórne wykonywać nie wcześniej niż po dwóch tygodniach od użądlenia owada. Przy ujemnym wyniku testów skórnych i jednoznacznym wywiadzie, testy należy powtórzyć po 1-2 miesiącach od reakcji. W diagnostyce nadwrażliwości alergicznej zależnej od IgE na jady owadów błonkoskrzydłych wykonuje się testy skórne punktowe i śródskórne ze stopniowo zwiększonymi stężeniami wyciągów wodnych alergenów. Testy punktowe przeprowadza się począwszy od rozcieńczenia 0,01 aż do 100  $\mu\text{g/ml}$ , a testy śródskórne od 0,001 to 1  $\mu\text{g/ml}$ , wstrzykując w przednią powierzchnię przedramienia 0,02 ml roztworu.

Czułość wyniku punktowego testu skórniego wykonanego w największym stężeniu, tj. 100  $\mu\text{g/ml}$  jest znacznie mniejsza niż testu śródskórnego w najmniejszym stężeniu, dlatego nie można poprzestać na ujemnym wyniku testów punktowych, lecz konieczne jest wykonanie testów śródskórnych [5].

Mimo większej czułości niż testy serologiczne diagnostyka *in vivo* nadwrażliwości alergicznej zależnej od IgE na jady owadów błonkoskrzydłych nie jest pozbawiona wad. Należą do nich m.in.:

- Brak korelacji między wielkością reakcji skórnej a stopniem ciężkości przebytej reakcji.
- Brak wartości prognostycznej dla kolejnych potencjalnych reakcji uczuleniowych.
- Możliwość uzyskania dodatknych wyników z różnymi pokrewnymi gatunkami owadów (np. szerszeni i *Polistes*).
- Brak możliwości wykluczenia reakcji alergicznej na jad owadów nawet przy ujemnym wyniku testów śródskórnych w największym stężeniu, gdyż u 5-10% osób z ujemnymi testami skórnymi w surowicy stwierdza się obecność swoistych IgE w badaniach laboratoryjnych.

- Krótki okres trwałości roztworów do testów. Do testów wykorzystywane są roztwory wodne, a okres ich trwałości zależy od stężenia, np. stężenie 0,1  $\mu\text{g/ml}$  zachowuje trwałość przez kilka godzin.

Testy skórne mogą być ujemne mimo wywiadu wskazującego na nadwrażliwość alergiczną z kilku przyczyn. Należą do nich:

- Inna przyczyna reakcji uogólnionej (anafilaksja bez udziału IgE).
- Zbyt wczesne wykonanie testów skórnych (4-6 tygodni od użądlenia) w okresie przejściowej anergii skóry na alergeny jadu.
- Ustąpienie nadwrażliwości wraz z upływem czasu (kilka lat) lub w następstwie po immunoterapii [6].
- Błędy techniczne.

W przypadku uzyskania dodatknych wyników testów skórnych nie wykonuje się oznaczeń IgE *in vitro*. Gdy jednak pomimo jednoznacznego wywiadu wyniki testów skórnych są ujemne, należy wykonać testy serologiczne. Metody oznaczania są analogiczne jak w przypadku innych jednostek nozologicznych (ELISA, RAST, FEIA).

Testy serologiczne również mają swoje wady, a należą do nich:

- Mniejsza czułość niż testów *in vivo*.
- Brak korelacji między stężeniem swoistych IgE a stopniem ciężkości przebytej reakcji.
- Brak wartości predykcyjnej dla przyszłych zdarzeń.
- Osobniczo zmienna tendencja do stopniowego zmniejszania się stężenia swoistych IgE z wiekiem. Mediana zmniejszenia wartości wynosi od 41 do 75% w ciągu trzech lat.

Podsumowując, w nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych badanie *in vitro* jest uzupełnieniem badań *in vivo*, które mają pierwszeństwo w diagnostyce.

### Alergia pokarmowa

Diagnostyka alergii pokarmowej należy do szczególnie trudnych dziedzin alergologii, przede wszystkim dlatego, że rzadko występują typowe reakcje zależne od IgE, a wartość predykcyjna wyników dodatknych wykrywania swoistych IgE jest mała, ponadto zależy od wielu czynników, w tym rodzaju alergenu i od wielkości uzyskanego wyniku zarówno punktowych testów skórnych, jak i wielkości oznaczonego swoistego IgE.

Diagnostyka alergii na leki obejmuje wywiad i badanie fizykalne, wykrywanie i oznaczanie swoistych IgE za pomocą testów skórnych i badań laboratoryjnych oraz podwójnie ślepą próbę prowokacyjną kontrolowaną placebo.

Punktowe testy skórne są metodą najszybszą pod względem wykonania i najbardziej ekonomiczną, ich wykonanie wiąże się jednak z szeregiem zastrzeżeń.

Przed wszystkim wynik testu z komercyjnie dostępnym alergenem może być ujemny mimo jednoznacznego wywiadu ze względu na dużą labilność zastosowanych alergenów. Do badań wykorzystuje się jedynie roztwory alergenów rozpuszczalnych w wodzie, a alergeny nierozpuszczalne nie są

objęte standardowymi zestawami. Z drugiej strony można uzyskać dodatni wynik punktowych testów skórnych, a prowokacja doustna przyniesie wynik ujemny.

Wprowadzenie do diagnostyki klinicznej testów typu *prick-to-prick* z natywnym alergenem w istotny sposób zwiększyło możliwości diagnostyczne i poprawiło ich jakość. Testy *prick-to-prick* charakteryzują się doskonałą swoistością i wartością predykcyjną wyniku ujemnego (*negative predictive value*, NPV).

U dzieci, u których wywiad wskazywał na nadwrażliwość alergiczną typu IgE na pokarmy, dodatnie punktowe testy skórne z komercyjnie dostępnymi roztworami alergenów żółtka i białka jaja kurzego, mleka krowiego i orzeszków ziemnych były dodatnie u 40%, natomiast testy z alergenami natywnymi u 81,3%, a łączna zgodność dodatnich testów skórnych z wynikiem próby prowokacyjnej wynosiła 58,8% dla testów punktowych i 91,7% dla testów ze świeżymi alergenami. Wartość predykcyjna wyniku dodatniego była większa dla żółtka i białka jaja kurzego i dla orzeszków ziemnych niż dla testów z alergenami komercyjnymi [7]. W innym badaniu obejmującym dzieci i osoby dorosłe, które przeżyły reakcję anafilaktyczną wywołaną konkretnym pokarmem, wszystkie testy punktowe ze standardowymi zestawami alergenów pokarmowych były ujemne, podczas gdy testy z alergenami natywnymi z alergenem wybranym na podstawie danych z wywiadu były dodatnie. Zakres uczuleń u badanych chorych obejmował alergeny owoców, warzyw, ryb, owoców morza, jaja kurzego i mleka krowiego [8].

Wyjaśnieniem ujemnych wyników testów skórnych ze standardowymi zestawami alergenów może być mała stabilność niektórych alergenów, które w trakcie obróbki fabrycznej ulegają degradacji lub tracą swoje właściwości. Niektóre alergeny pokarmowe są termolabilne i pod wpływem obróbki termicznej przestają być alergogenne, a należą do nich głównie owoce. Inne alergeny jak np. krewetki zwiększają swoją alergenowość pod wpływem gotowania, a być może powstają wręcz nowe alergeny. Wykonując testy skórne z natywnymi alergenami można zastosować alergeny surowe i przetworzone, uzyskując w ten sposób większe możliwości diagnostyczne.

Podjęto próby ustalenia wartości predykcyjnej punktowych testów skórnych z alergenami standardowymi w stosunku do prób doustnej prowokacji. Wartości takie ustalono jedynie dla niektórych alergenów pokarmowych. Wykazano, że u dorosłych wartość odcięcia średnicy bąbla powstałego w wyniku założenia testu punktowego, powyżej której stwierdza się 100% prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku próby doustnej prowokacyjnej wynosi dla alergenów mleka krowiego 8 mm, jaj kurzego 7 mm i orzeszków ziemnych 8 mm [9]. Kryteria dodatniego testu punktowego są niższe u dzieci poniżej 2 roku życia i wynoszą: 6 mm dla alergenów mleka krowiego, 5 mm dla alergenów jaj kurzego i 4 mm dla orzeszków ziemnych. Zwiększanie wartości progów odcięcia kryteriów dodatniego testu punktowego wiąże się z poprawą swoistości badania, przy jednoczesnym zmniejszeniu czułości [10]. Niezbędne jest podkreślenie, że podane wartości progów odcięcia są ograniczone do konkretnych ośrodków, w których te badania były wykonane, ponieważ badacze posługują się własną

metodologią wykonywania testów skórnych przy użyciu odmiennych zestawów alergenów i przy różnym czasie odczytu, dlatego w warunkach idealnych każdy ośrodek powinien mieć opracowane własne kryteria dodatniego testu skórniego z alergenami pokarmowymi.

Należy również zwrócić uwagę na ryzyko związane z wykonywaniem testów skórnych w alergii pokarmowej. Testy skórne, a szczególnie te przeprowadzane z alergenami natywnymi mogą wywołać uogólnioną reakcję alergiczną w postaci anafilaksji.

Konieczne należy zaznaczyć, że ujemne wyniki punktowych testów skórnych z alergenami dostępnymi komercyjnie nie wykluczają możliwości uzyskania dodatnich wyników prób prowokacyjnych, natomiast ujemny wynik testów punktowych z alergenami natywnymi w bardzo dużym stopniu wyklucza możliwość dodatniego wyniku próby prowokacyjnej [7].

Oznaczenie IgE *in vitro* przeprowadza się w pierwszej kolejności wtedy, gdy nie jest możliwe założenie punktowych testów skórnych z powodu np. nadmiernego dermografizmu, rozległych zmian skórnych czy stosowania leków przeciwhistaminowych. Gdy nie zachodzą takie okoliczności, to testy *in vitro* wykonywane są w drugiej kolejności, po testach *in vivo*. Do wskazań do wykonania oznaczeń swoistych IgE zalicza się sytuację, gdy uzyskano ujemne wyniki testów skórnych, a wywiad dotyczący nadwrażliwości jest przekonujący.

Czułość i swoistość oznaczeń swoistych IgE jest mniejsza niż w przypadku alergenów wziewnych. Wykazano większą czułość i swoistość dla alergenów pokarmowych pochodzenia roślinnego niż zwierzęcego.

Jako dodatni uznaje się wynik oznaczenia swoistych dla alergenów pokarmowych IgE powyżej klasy pierwszej (np. w teście CAP 0,7-3,5 kU/l), jednak często wynik ten wskazuje jedynie na uczulenie, a nie ma znaczenia klinicznego. Podobnie jak w przypadku testów *in vivo*, dla testów laboratoryjnych również ustalono wartości odcięcia wyniku dodatniego, przy których prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku próby prowokacyjnej wynosi 95%. Wartości te są odmienne dla dzieci i dorosłych i zostały przedstawione w tabeli I [11].

Wartości te nie są jednak stałe. W wielu badaniach uzyskiwano różne wyniki wartości odcięcia. Różnice te zależą od wielu czynników, takich jak metoda oznaczania, wiek, charakterystyka badanej grupy, a szczególnie objawy kliniczne wywoływanych przez konkretne pokarmy, rodzaj i forma (przetworzona lub nie) pokarmu zastosowanego do prowokacji, a także sposób oceny wyniku prowokacji (ocena tylko fazy wczesnej czy ocena obu faz) [12-14].

Komata oceniał wartości odcięcia as-IgE dla alergenów jaja kurzego i mleka krowiego w różnych grupach wiekowych w najwcześniejszym dzieciństwie i uzyskał następujące wartości, dla których prawdopodobieństwo dodatniego wyniku prowokacji doustnej wynosiło 95% (tab. II) [15].

Stosowanie as-IgE w diagnostyce nadwrażliwości alergicznej na alergeny pokarmowe jest więc złożone i bardziej skomplikowane niż w przypadku innych uczuleń. Podsumowując, w sytuacji idealnej każdy ośrodek powinien mieć

opracowane własne wartości odcięcia istotności klinicznej swoistych IgE, a podstawą rozpoznania powinien być wywiad, natomiast potwierdzeniem rozpoznania próba prowokacyjna najlepiej podwójnie zamaskowana i kontrolowana placebo, pozostająca złotym standardem diagnostyki.

## Alergia na leki

Podobnie jak alergia pokarmowa, alergia na leki należy do najbardziej skomplikowanych zagadnień w alergologii. Wynika to z ogromnej różnorodności alergenów lekowych, ich zróżnicowanej budowy, mechanizmów działania, dróg metabolizmu w organizmie i możliwości wywoływania reakcji z nadwrażliwości. Leki mogą wywoływać nadwrażliwość zarówno niealergiczną, jak i alergiczną, w tym w mechanizmie komórkowym i z udziałem IgE. Do grupy leków, które są przyczyną nadwrażliwości alergicznej z udziałem IgE zalicza się przede wszystkim pochodne pyrazolonów, leki zwiotczające, inne leki stosowane w anestezji, insuliny, protaminę, a także antybiotyki i chemioterapeutyki.

W diagnostyce *in vivo* nadwrażliwości na leki wykorzystuje się zarówno testy typu punktowego, jak i testy śródskórne w stopniowo wzrastających stężeniach leku. Do wykonywania tych testów zwykle używa się preparatów leków do podawania parenteralnego.

Zasady wykonywania testów są podobne dla wszystkich grup leków, przy których podejrzewamy występowanie nadwrażliwości alergicznej zależnej od IgE. Schemat wykonywania testów został opracowany przez Grupę Roboczą do Nadwrażliwości na Leki (*European Network for Drug Allergy*; ENDA) skupionej przy Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej [16]. Natomiast interpretacja testów różni się w zależności od badanej grupy leków, wywiadu i uzyskanych wyników. Kluczowym zagadnieniem w tej dziedzinie diagnostycznej jest ustalenie wartości maksymalnego stężenia wykorzystywanego przy testach śródskórnych, przy którym nie stwierdza się miejscowego działania drażniącego leku. Istnieją nieliczne grupy leków, dla których ustalono takie wartości. W praktyce można

posługiwać się wartościami stężeń dla leków stosowanych w anestezjologii opracowanymi przez Francuskie Towarzystwo Anestezjologiczne i podanymi w piśmiennictwie dla antybiotyków [17-18].

Niektóre leki mogą bezpośrednio degranulować komórki tłuszczne skóry. Uzyskany bąbel i rumień nie zawsze wskazuje więc na nadwrażliwość typu natychmiastowego, ale może być wynikiem fałszywie dodatnim. Takie zjawisko opisano dla m.in. fluorochinolonów i dla niektórych opiatów.

Możliwość wywoływania reakcji zależnych od IgE przez leki przeciwbakteryjne potwierdzono testami skórnymi dla następujących grup: penicylin, cefalosporyn, fluorochinolonów, makrolidów, aminoglikozydów, rifamycyn, glikopeptydów, imidazolów, nitrofurantoiny, co-trimoksazolu i izoniazidu.

Dla niektórych z nich potwierdzono również obecność IgE w surowicy. Należą do nich fluorochinolony, makrodyty, sulfonamidy, rifamycyny, glikopeptydy, izoniazyd [19].

Diagnostyka nadwrażliwości alergicznej typu IgE na leki jest trudna i różni się w zależności od badanej grupy leków. Przykładowo częstość występowania nadwrażliwości alergicznej typu natychmiastowego na fluorochinolony wynosi w zależności od badań 1:100 000 osób do 1:1000 osób [20-21]. Wykonując testy punktowe i śródskórne z fluorochinolonami można oczekiwać trzech różnych sytuacji. Wynik testów *in vivo* będzie zgodny z wywiadem [22], wynik może być fałszywie dodatni, również w grupie kontrolnej [23], można uzyskać ujemne wyniki testów skórných i dodatni wynik próby prowokacyjnej [24]. Co więcej, różni badacze ustalili odmienne wartości graniczne stężeń niedrażniących różniące się istotnie: od 0,00001 do 0,02 [19,25,26]. Tak duża zmienność podawanych wartości utrudnia diagnostykę i powoduje wątpliwości co do czułości testów wykonywanych jedynie w najniższych stężeniach i ich swoistości przy stężeniach największych. Jeżeli wywiad dotyczący nadwrażliwości na leki jest bardzo przekonujący, to wynik testów skórných i prób prowokacyjnych jest najczęściej dodatni. Dodatnie wyniki testów skórných są więc czynnikiem predykcynym wyniku próby prowokacyjnej [27].

Tabela I. Wartości as-IgE dla wybranych alergenów w zależności od wieku z 95% prawdopodobieństwem uzyskania dodatniego wyniku próby prowokacyjnej [11]

Alergen	Stężenie as-IgE	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)
Jajo kurze (dzieci < 2 r.ż.)	2	61	95	98
Jajo kurze (dzieci > 2 r.ż.)	7			
Mleko krowie (dzieci < 2 r.ż.)	5	57	94	95
Mleko krowie (dzieci > 2 r.ż.)	15			
Orzeszki ziemne	14	57	100	100
Dorsz	20	25	100	100
Orzechy	15			95

Tabela II. Wartości as-IgE dla wybranych alergenów w zależności od wieku z 95% prawdopodobieństwem uzyskania dodatniego wyniku próby prowokacyjnej [15]

Wiek	Jajo kurze	Mleko krowie
< 1 r.ż.	13 KU/L	5,8 KU/L
1 do < 2 r.ż.	23 KU/L	38,6 KU/L
2 r.ż. +	30 KU/L	57,3 KU/L



Przedstawione dane dotyczące wykonywania testów skórnych nadwrażliwości na fluorochinolony przykładowo wskazują, jak trudnym zagadnieniem jest diagnostyka *in vivo* nadwrażliwości na leki.

W przypadku nadwrażliwość alergicznej z udziałem IgE na leki możliwości diagnostyki *in vitro* w zakresie oznaczeń swoistych IgE są niewielkie. Wykazano, że swoiste IgE utrzymują się w surowicy krócej niż w skórze. Ponadto, jedynie dla niektórych, nielicznych leków opracowano zestawy do oznaczeń dostępne komercyjnie. Są to penicyliny, leki zwiotczające, tiopental, insuliny [28].

W przypadku oznaczeń swoistych IgE konieczne jest ustalenie wartości odcięcia wyników istotnych klinicznie, które różnią się w zależności od wielu czynników, w tym również od podłoża zastosowanego w zestawie diagnostycznym. Większe znaczenie ostatnio przypisuje się badaniom laboratoryjnym oceniającym obecność cząsteczek różnicowania (CD) na bazofilach, oznaczanym metodami cytometrii przepływowej (Flow-Cast, Basotest). Być może te metody zwiększą przydatność metod diagnostycznych w alergii na leki. Należy podkreślić, że nie jest to oznaczenie obecności czy stężenia swoistych IgE, ale dotyczy aktywacji granulocytów zasadochłonnych.

Podsumowując, podstawą diagnostyki nadwrażliwości alergicznej zależnej od IgE na leki jest szczegółowy wywiad, testy *in vivo*, w wybranych przypadkach diagnostyka *in vitro*, a złotym standardem pozostaje próba prowokacyjna wykonywana przez doświadczony zespół po szczegółowym ustaleniu wskazań i przeciwwskazań do jej wykonania i oszacowaniu stosunku ryzyka do korzyści.

## Alergia atopowa

Do alergicznych chorób atopowych zalicza się alergiczny nieżyt nosa, alergiczną astmę oskrzelową i alergiczne zapalenie spojówek. W diagnostyce tych chorób podstawowe znaczenie oprócz wywiadu ma badanie swoistych IgE. Metodą z wyboru są badania *in vivo* wykonywane za pomocą punktowych testów skórnych. Metodyka ich wykonywania została opisana w stanowisku i przewodniku EAACI [29,30].

Testy *in vivo* charakteryzują się większą czułością niż testy *in vitro*. Są tanie, łatwe i szybkie do wykonania.

W niektórych sytuacjach, wymienionych poniżej, wykonanie punktowych testów skórnych nie zawsze jest możliwe:

- Stosowanie leków wpływających na reaktywność skóry.
- Anergia skórna.
- Nasilony dermatografizm.
- Choroby skóry obejmujące duże powierzchnie.
- Obawy chorego, a zwłaszcza dzieci przed wykonaniem badań inwazyjnych.

Punktowe testy skórne mają również pewne ograniczenia. Należą do nich:

- brak korelacji między wielkością bąbla a stopniem nasilenia reakcji alergicznej,

- brak możliwości dokładnego określenia ilości alergenu wprowadzonego do organizmu,
- konieczność odstawienia leków z niektórych grup przed ich wykonaniem,
- brak bezpośredniej korelacji między obecnością IgE na powierzchni komórek tucznych badaną w testach a obecnością IgE na komórkach tzw. narządów wstrząsu,
- wpływ wielu czynników na ich wyniki: jakość wyciągów alergenowych, wiek chorego, płeć, sezon pylenia [31].

Alternatywą dla punktowych testów skórnych są oznaczenia swoistych IgE wykonywane *in vitro*. Badania te są droższe niż testy *in vivo*, mają mniejszą czułość, chory nie widzi jak zachodzi reakcja skórna, co ma zwykle również wymiar edukacyjny, a wyniki uzyskuje się po dłuższym czasie. W niektórych sytuacjach jednak, gdy wykonanie testów skórnych jest niemożliwe lub gdy ich wynik jest niezgodny z danymi z wywiadu, testy laboratoryjne są konieczne. Stosowane leki oraz stan skóry nie wpływają na wynik oznaczeń. Bardzo istotne jest prawidłowe przeszkolenie laborantów, właściwa kalibracja sprzętu. Za wynik dodatni uznaje się zwykle wartości powyżej 0,35 kU/l, jednak zakres norm i podział na klasy są ustalane indywidualnie przez producenta.

Wykazanie swoistych IgE nie dowodzi jednoznacznie cech uczulenia, gdyż w każdym przypadku wyniki te należy dostosować do danych anamnestycznych. Wyniki nie korelują z nasileniem objawów klinicznych.

Zgodność wyników oznaczania swoistych IgE metodami *in vivo* i *in vitro* w przypadku alergii atopowej wynosi około 85-95%.

## Podsumowanie

Pośród wymienionych grup chorób alergicznych największe znaczenie diagnostyczne ma oznaczanie IgE w alergii atopowej, a znaczenie metod *in vivo* i *in vitro* jest porównywalne.

W alergii na jady owadów błonkoskrzydłych oznaczanie IgE metodami laboratoryjnymi jest metodą uzupełniającą w stosunku do badań *in vivo*, którym przyznaje się pierwszorzędne znaczenie. W alergii pokarmowej wartość oznaczeń IgE zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* jest ograniczona, a złotym standardem diagnostycznym pozostaje próba prowokacyjna. Również w alergii na leki oznaczenie badań IgE za pomocą testów skórnych jest ograniczone do wybranych grup leków, a badania *in vitro* często są niedostępne lub nieznana jest ich wartość prognostyczna.

Wybór metod oznaczania IgE zależy więc w głównej mierze od jednostki nozologicznej oraz dostępnej wiedzy na temat swoistości, czułości i wartości predykcyjnej metody.

## Piśmiennictwo

1. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
2. Gogolewski G, Jarzab J, Wolańczyk-Mędrala A, Mędrala W. Oznaczanie stężeń IgE oraz IgG4. (w) *Podstawy alergologii*. Mędrala W (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006: 193-200.
3. Skamstrup HP, Poulsen LK. Component resolved testing for allergic sensitization. *Curr Allergy Asthma Report* 2010; 10: 340-8.
4. Bilò MB, Rueff F, Mosbech H i wsp. EAACI position paper. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. EAACI 2005: DOI: 10.1594/eaaci.net/2005/PP/1-210907.
5. Obojski A. Testy skórne. (w) *Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych*. Nitter-Marszalska M (red.). Mediton, Łódź 2003: 68-74.
6. Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 353-7.
7. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Comparison between skin prick tests with commercial extracts and fresh foods specific IgE and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031-5.
8. Rosen J, Selcow J, Mendelson L i wsp. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: Is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068-70.
9. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1541-6.
10. Rancé F, Dutau G. General diagnosis. (w) *Food allergies*. Expansion Formation et Éditions 2008: 55-71.
11. Sampson H, Ho D. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444.
12. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1464-9.
13. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A i wsp. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268-73. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.
14. Komata T, Söderström L, Borres MP i wsp. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1272.
15. Brockow K, Romano A, Blanca M i wsp. General consideration for skin procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
16. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prevention Du Risque Allergique Peranesthésique. [www.sfar.org/allergiefr.html](http://www.sfar.org/allergiefr.html)
17. Bernstein IL, Li J, Bernstein DI i wsp. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(Supl. 3): S1-S149.
18. Campi P, Manfredi M, Severino M. IgE-mediated allergy to pyrazolones, quinolones and other non-β-lactam antibiotics. (w) *Drug hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007, 216-32.
19. Davis H, McGoodwin E, Greene Reed T. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 1041-3.
20. Burke P, Burne SR. Allergy associated with ciprofloxacin. *BMJ* 2000; 320: 679.
21. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Współistnienie dwóch różnych rodzajów nadwrażliwości alergicznej na leki – opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 418-21.
22. Vieluf D, Russwurm R, Przybilla B, Ring J. Anaphylactoid reactions to quinolones. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87: 228.
23. Alemán AM, Quirce S, Cuesta J i wsp. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 67-68.
24. Empedrad RB, Earl HS, Gruchalla RS. Determination of Nonirritating Skin Test Concentrations of Commonly-Used Antimicrobial Drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S272.
25. Erdem G, Staat MA, Connelly BL, Assa'ad A. Anaphylactic reaction to ciprofloxacin in a toddler: successful desensitization. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 563-4.
26. Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, del Pozo Gil MD i wsp. In vivo Diagnostic Tests in Adverse Reactions to Quinolones. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 393-8.
27. Grzelewska-Rzymowska I, Górski P. Nadwrażliwość na leki. (w) *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Tom II. Fal A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 445-62.
28. Dreborg S, Frew A. Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48: 49-54.
29. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C i wsp. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2011; 67(1): 18-24.
30. Rogala B, Glück J. Testy skórne. (w) *Alergia, choroby alergiczne, astma*. Tom I. Fal A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 185-94.