

ARTYKUŁ REDAKCYJNY EDITORIAL

Maciej Kaczmarek¹, Katarzyna Plewa¹, Ireneusz Mikusek²

Received: 07.12.2010

Accepted: 14.12.2010

Published: 31.12.2010

Mechanizmy patogenetyczne IgE-zależne i IgE-niezależne w nadwrażliwości pokarmowej u dzieci i młodzieży

Pathogenic mechanisms of IgE-dependent and IgE-independent in food hypersensitivity in children and youth

¹ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarek

² Oddział Dziecięcy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej, ul. Terebelska 57-65, 21-500 Biała Podlaska

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Według aktualnie obowiązującej terminologii Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej nadwrażliwość organizmu to nieprawidłowa, opaczna i powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Ze względu na mechanizm patogenetyczny dzielimy ją na immunologiczną lub nieimmunologiczną. Do pierwszej grupy należą chorzy z alergią pokarmową, u których objawy chorobowe są wynikiem udziału przeciwciał IgE. Alergicznie na szkodliwy pokarm reaguje około 8% małych dzieci, w większości nadwrażliwość pokarmowa jest u nich wywołana reakcją organizmu na białka mleka krowiego. Za najważniejsze alergeny odpowiedzialne za proces uczulenia i/lub rozwoju nadwrażliwości pokarmowej uważane są: białka mleka krowiego, białka jaja, ryby, skorupki, mięczaki, orzechy, soja, pszenica. Klinika alergii pokarmowej jest bardzo bogata. Rozpoznanie nadwrażliwości pokarmowej to trudny i wieloetapowy proces, gdyż nie dysponujemy łatwym, tanim, czułym i swoistym testem ułatwiającym to zadanie. Podstawą rozpoznania alergii jest udowodnienie zależności przyczynowo-skutkowej między spożyciem szkodliwego pokarmu a wystąpieniem objawów. Z metod alergologiczno-immunologicznych dysponujemy możliwością rozpoznawania alergii pokarmowej IgE-zależnej i oznaczenia w surowicy IgE całkowitej oraz alergenowoswoistych IgE. Ten mechanizm patogenetyczny reakcji wykrywa się poprzez wykonanie testów skórnych typu *prick* z alergenami pokarmowymi i/lub powietrznopochodnymi. W odniesieniu do reakcji klinicznych wywołanych mechanizmami IgE-niezależnymi dysponujemy możliwością wykonania płatkowych testów skórnych z alergenami pokarmowymi. W nadwrażliwości pokarmowej nie ma jednego, uniwersalnego testu diagnostycznego. Dla postawienia właściwej diagnozy decydujące znaczenie ma doustna próba prowokacji i eliminacji. Podstawą w leczeniu przyczynowym tej patologii jest dieta eliminacyjna.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość pokarmowa, alergologia, dzieci, młodzież, patogenese alergii

Summary

According to the current terminology of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, incorrect, repeated reaction to ingested or eaten food that is well tolerated by healthy individuals is called the body's sensitivity. We share it, because of the pathogenetic mechanisms, to immune or non-immune. The first group includes patients with food allergy, in which symptoms are the result of the participation of IgE antibodies. The group responded with an adverse food allergy affects about 8% of young children and most can be attributed to their body's reaction to cow milk. The most important allergens respon-

sible for the process of sensitization and/or development of food hypersensitivity are considered: cow milk, egg, fish, crustaceans, shellfish, nuts, soy, wheat. Immunological mechanisms responsible for most clinical manifestations of food hypersensitivity, correspond to the classification determined by the Gell and Coombs and are or may be: IgE-dependent, IgE-independent or mixed. Clinical signs of food allergy are very rich. The diagnosis of food hypersensitivity is a difficult and iterative process, because we do not have an easy, cheap, sensitive and specific test to facilitate this task. The diagnosis of allergy is to prove the causal dependencies between the consumption of harmful food, and the onset of symptoms. From immunological methods we have the ability to recognize food allergy IgE-dependent and determination of serum total IgE and allergen specific IgE. This pathogenetic mechanism is detected by performing skin tests such as "prick" with food or air allergens. With respect to clinical response induced by IgE-independent mechanisms, we have the possibility of making atopy patch tests with food allergens. In food hypersensitivity there is no single universal diagnostic test. To bring the proper diagnosis the most important is the oral provocation and elimination test. The basis for the treatment of this disease is elimination diet.

Key words: food hypersensitivity, allergy, children, youth, pathogenesis of allergy

KLASYFIKACJA

W każdej badanej populacji u części osób obserwujemy nieprawidłową, opaczną, często powtarzającą się reakcję na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe. Według aktualnie obowiązującej terminologii Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) taka reakcja na spożyty pokarm jest przejawem nadwrażliwości organizmu, a objawy kliniczne są wyrazem tej nadwrażliwości, którą dzielimy na immunologiczną i nieimmunologiczną (rys. 1). Nadwrażliwość pokarmowa ustroju wywołana reakcją immunologiczną o charakterze IgE-zależnym jest określana jako „alergia pokarmowa”⁽¹⁻³⁾.

Wśród osób reagujących opacznie na spożyty lub spożywany pokarm są również takie, u których objawy kliniczne powstają w wyniku wyzwolenia mechanizmów immunologicznych IgE-niezależnych oraz nieimmunologicznych, takich jak: metaboliczne, enzymatyczne, farmakologiczne, toksyczne, infekcyjne czy mieszane. Tego typu nadwrażliwość pokarmowa określana jest jako „niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa” – stanowi ona przyczynę wielu przewlekłych lub nawracających objawów klinicznych, a ze względu na brak uniwersalnego testu diagnostycznego trudno ją rozpoznać i właściwie leczyć⁽²⁻³⁾.

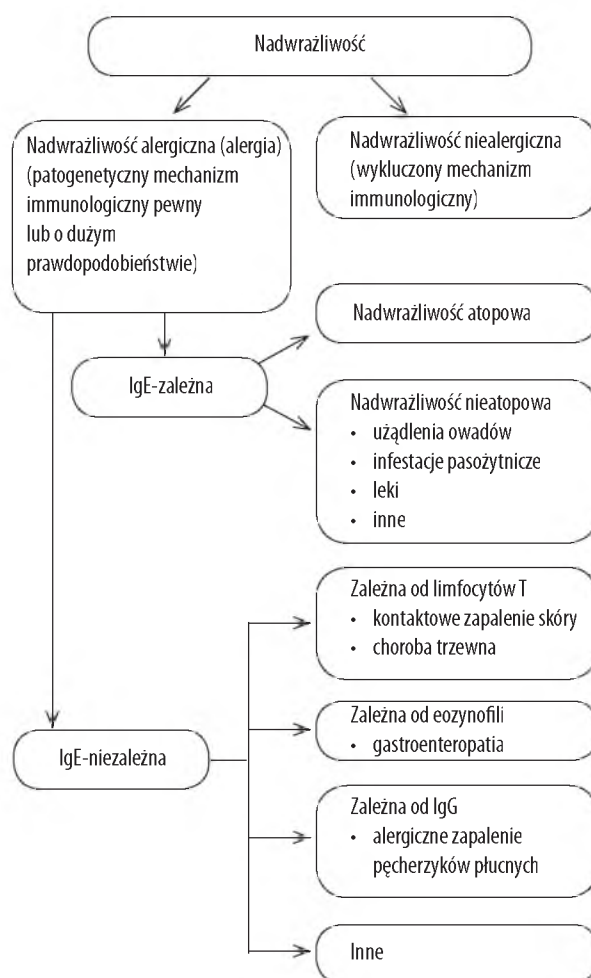
EPIDEMIOLOGIA

Choroby alergiczne, których częstość występowania w krajach uprzemysłowionych całego świata wzrasta, nazywane są „epidemią XXI wieku”⁽⁴⁾.

Pierwsza forma kliniczna tej grupy chorych – nadwrażliwość pokarmowa – dotyczy około 8% małych dzieci i z reguły jest wywołana reakcją na białka mleka krowiego. Częstość ta maleje w wieku szkolno-młodzieżowym do około 4%. W wieku dorosłym występowanie nadwrażliwości pokarmowej wywołanej różnymi pokarmami jest szacowane również na około 3,5-4%⁽⁵⁻⁸⁾.

ROZWÓJ PROCESU ALERGICZNEGO I CHARAKTERYSTYKA REAKCJI ALERGICZNO-IMMUNOLOGICZNEJ

Udział alergenów pokarmowych i wziewnych w rozwoju procesu alergicznego ilustrują badania Moneret-Vautrin i wsp. (rys. 2)⁽⁹⁾. Badania te uzupełniają stanowisko



Rys. 1. Nazewnictwo w alergii⁽²⁾

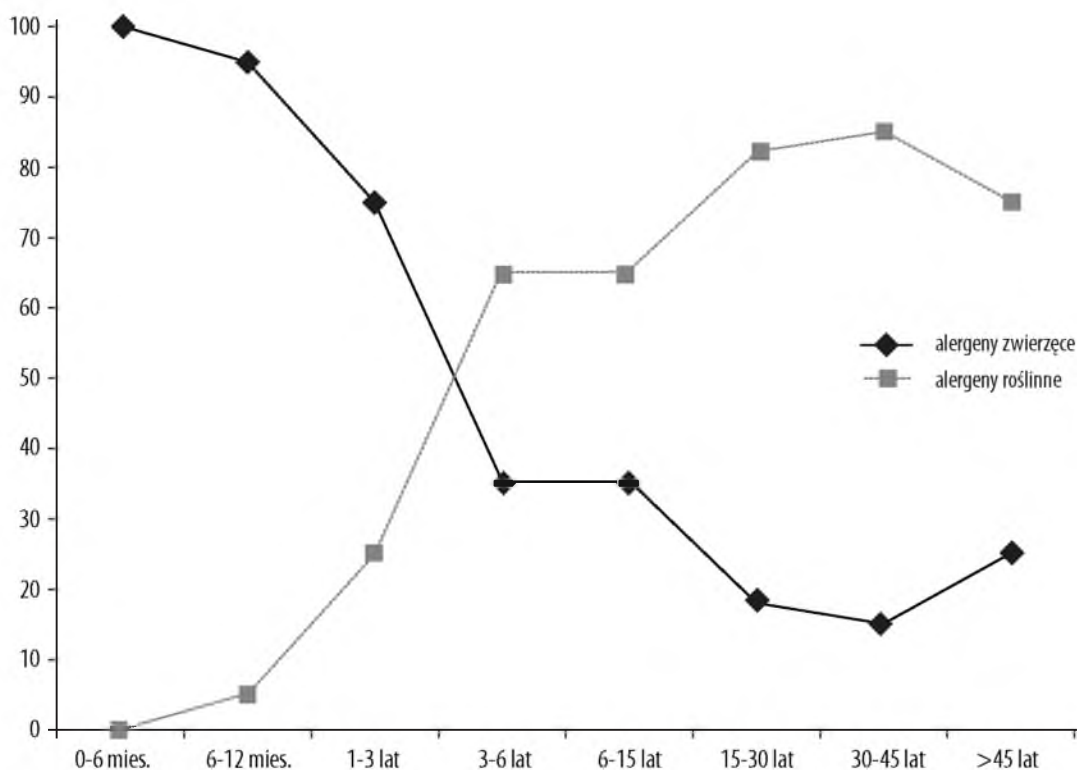
FAO (1995 r.), zawarte w raporcie, w którym wymienia się tzw. „wielką ósemkę produktów pokarmowych” odpowiedzialnych za proces uczulenia i/lub rozwoju alergii pokarmowej⁽¹⁰⁾. Do grupy tej należą: białka mleka krowiego, białka jaja, ryby, skorupiaki, mięczaki, orzechy, soja, pszenica⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Spożywanie tego typu produktów przez osoby reagujące odmiennie jakościowo na pokarm prowadzi do rozwoju nadwrażliwości organizmu. Reakcja ta może wystąpić i ujawnić się klinicznie w każdym wieku. Wnikając w istotę rozwoju procesu alergicznego i zachodzących w tym procesie mechanizmów patogenetycznych wywołanych spożyciem szkodliwego pokarmu, należy zwrócić uwagę na to, że u podłoża procesu nadwrażliwości alergicznej leżą dwa zjawiska: uczulanie i choroba alergiczna⁽¹²⁻¹³⁾. Proces uczulenia powstaje po pierwszym kontakcie z alergenem osoby predysponowanej do nadwrażliwości. To „uwarżliwienie” przyczynia się albo do produkcji IgE u osób z atopią, albo proalergicznego profilu cytokinowego z przewagą limfocytów Th2 u osób z alergią. Proces uczulenia jest zjawiskiem immunologicznym niemym klinicznie (bezobjawowym). Dopiero gdy u pewnej grupy osób uczulonych dochodzi do powtarzającej się ekspozycji na alergen oraz przekroczony zostanie osobniczo zróżnicowany próg tolerancji na szkodliwy antygen, następuje rozwój choroby alergicznej z manifestacją określonych objawów chorobowych⁽¹¹⁻¹⁴⁾. W procesie tym istotną rolę odgrywają: czynnik genetyczny (obciążenie rodzinne) oraz czynniki środowiskowe⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Mechanizmy immunologiczne najczęściej odpowiedzialne za manifestację kliniczną nadwrażliwości pokarmowej odpowiadają klasyfikacji ustalonej przez Gella i Coombsa i mają lub mogą mieć charakter: IgE-zależny, IgE-niezależny lub mieszany⁽¹⁹⁻²¹⁾.

W badaniach Chandry i wsp. u chorych najczęściej stwierdzano reakcje IgE-zależne – około 48% badanych pacjentów (alergia pokarmowa). U pozostałych pacjentów odnotowywano reakcje IgE-niezależne: typu II – u około 6%, typu III – u 10%, typu IV – u 18% badanych chorych, oraz mechanizm patogenetyczny mieszany – u 28% (tabela 1)⁽²²⁾.

Bez wiedzy na temat rozwoju reakcji alergicznych nie zrozumiemy manifestacji klinicznej nadwrażliwości pokarmowej⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Reakcja IgE-zależna (typu I). Jest to reakcja natychmiastowa, która następuje wówczas, gdy specyficzne przeciwciała IgE (sIgE), opłaszczające mastocyty lub bazofile wchodzą w kontakt z krążącym alergenem pokarmowym, prowadząc do degranulacji ziarnistości tych komórek i uwalniania mediatorów reakcji alergicznej. Związanie przeciwciała IgE przez antygen na komórce tucznej powoduje: wzrost wewnątrzkomórkowego Ca^{++} , degranulację ziarnistości i uwolnienie mediatorów: preformowanych (histamina), generowanych (prostaglandyny, leukotrieny) oraz produkowanych *de novo* (cytokiny, np. IL-4, TNF). Reakcje kliniczne tego typu pojawiają się szybko (do około 4 godz.) po ekspozycji na alergen, a klinicznie najczęściej dotyczą objawów ze skóry lub przewodu pokarmowego. Mogą przybierać



Rys. 2. Udział alergenów roślinnych i zwierzęcych w rozwoju alergii pokarmowej z uwzględnieniem wieku badanych⁽⁹⁾

także charakter wstrząsu anafilaktycznego (u około 3% badanych chorych).

Reakcje alergiczne-immunologiczne, niezależne od IgE. W tego typu odpowiedzi ustroju patogenetyczną rolę w powstawaniu zaburzeń chorobowych odgrywają różne komórki immunologicznie kompetentne oraz powstające mediatory zapalenia alergicznego. Reakcje kliniczne pojawiają się w kilka godzin do kilku dni od ekspozycji na alergen (szkodliwy pokarm) i zazwyczaj dotyczą przewodu pokarmowego, skóry i innych narządów (objawy rzadziej występujące). Część tego typu reakcji klinicznych ma mieszane podłoże patogenetyczne (IgE-zależne + IgE-niezależne).

Do tej kategorii odpowiedzi immunologicznej ustroju na szkodliwy pokarm należą:

a) Reakcje nadwrażliwości – typ II (reakcje cytotosyczne). Uszkodzenie narządów (tkanek) następuje w wyniku cytotosyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) z udziałem dopełniacza. Specyficzne przeciwciała wiążą się z antygenami powierzchni komórek, indukują uwalnianie komplementu, stymulując rozwój zapalenia alergicznego, co w następstwie prowadzi do uszkodzenia tkanek i/lub organów będących narządem efektorowym dokonującej się reakcji alergicznej.

b) Reakcje nadwrażliwości – typ III (kompleksy immunologiczne). Kompleks immunologiczny to cząsteczka składająca się z antygeny (pokarmowego), połączonych z nim przeciwciał IgG, M, A i ewentualnie niektórych składników dopełniacza. Kompleksy takie mogą podlegać opsonizacji, fagocytozie i rozkładowi przez proteazy. Aktywacja dopełniacza rozpoczyna proces zapalny, skutkujący napływem komórek (głównie leukocytów) do docelowych narządów, powodując ich uszkodzenie. Kompleksy immunologiczne osadzają się w tkankach i w naczyniach włosowatych głównie błon śluzowych, skóry oraz innych narządów, inicjując tam miejscowy proces zapalno-alergiczy.

c) Reakcje nadwrażliwości – typ IV. U podłoża patogenetycznego tego typu reakcji leżą mechanizmy odpowiedzi typu komórkowego. Uczulone w wyniku pierwszego kontaktu z alergenem limfocyty T przy ponownym kontakcie z tym samym alergenem uwalniają prozapalne cytokiny, bezpośrednio uszkadzające

tkanki. Objawy kliniczne pojawiają się zazwyczaj w drugiej dobie od takiego kontaktu i dotyczą głównie przewodu pokarmowego, skóry, błon śluzowych, a ich uszkodzenie wiąże się często z naciekiem eozynofilowym w tych narządach.

Powyższe mechanizmy patogenetyczne nadwrażliwości pokarmowej są odpowiedzialne za powstawanie wielu objawów chorobowych, klinika nadwrażliwości pokarmowej jest więc bardzo bogata, zróżnicowana osobniczo i zależna od mechanizmu patogenetycznego. Choć w nadwrażliwości pokarmowej objawy mogą dotyczyć jednego układu lub narządu, najczęściej są to objawy wieloukładowe (tabela 2)⁽²²⁻²⁵⁾.

Biorąc pod uwagę ramy czasowe reakcji alergicznych, warto podkreślić, że natychmiastowe reakcje alergiczne (zachodzące w ciągu kilku minut do kilku godzin) są zwykle IgE-zależne, a opóźnione reakcje alergiczne (zachodzące w ciągu kilku bądź kilkunastu godzin) są IgE-niezależnymi reakcjami immunologicznymi^(20,24-25).

KLINICZNE PRZEJAWY NADWRAŻLIWOŚCI ORGANIZMU: REAKCJE NATYCHMIASTOWE

Popokarmowy wstrząs anafilaktyczny jest ciężką, zagrażającą życiu reakcją alergiczną, w której objawy dotyczą 2 lub więcej ważnych dla życia narządów/układów. Najczęściej jest to wynik niedoleczonej lub niedodiagnozowanej choroby alergicznej. Szacuje się, że wstrząs anafilaktyczny występuje u 1-20 osób/100 000/rok i częściej dotyczy dorosłych niż dzieci. W przypadku populacji wieku rozwojowego ryzyko anafilaksji różnie jest szacowane przez różnych autorów. W badaniach duńskich Sorensen i wsp. ocenili tę częstotliwość na 3,2 przypadku/100 000 mieszkańców/rok, odnotowując około 5% zgonów⁽²⁶⁾. W badaniach angielskich Yocum i wsp. ustalili, że częstość ta jest wyższa i wynosi 7,6 przypadku/100 000 mieszkańców/rok⁽²⁷⁾. W badaniach włoskich Novembre i wsp. zanotowali u 76 dzieci 96 epizodów anafilaksji⁽²⁸⁾.

Najczęstsze czynniki przyczynowe anafilaksji to: nadwrażliwość pokarmowa, uczulenie na lateks, nadwrażliwość na leki. Pokarmowe reakcje anafilaktyczne u dzieci obserwowano po spożyciu: **orzechów, owoców morza,**

Typ reakcji	Mechanizm odpowiedzi immunologicznej uczulonych na pokarmy wg Gella i Coombsa	Odsetek pacjentów w badaniach Chandry i wsp.
Typ I	Nadwrażliwość typu bezpośredniego zależna od IgE	48%
Typ II	Reakcje cytotosyczne	6%
Typ III	Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych	10%
Typ IV	Nadwrażliwość typu późnego, komórkowego	18%
Typ mieszany	Więcej niż jeden typ reakcji	28%

Tabela 1. Rodzaj i częstość odpowiedzi immunologicznej u pacjentów z alergią na białka mleka krowiego z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych wg Gella i Coombsa⁽²²⁾

Narząd/układ	Reakcje IgE-zależne	Reakcje IgE-niezależne	Reakcje mieszane
Objawy z układu pokarmowego	Nudności, wymioty Biegunka Bóle brzucha OAS	<i>Enterocolitis</i> <i>Proctocolitis</i> Enteropatia	Eozynofilowe zapalenie przełyku
Objawy skórne	Ostra pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy	Zapalenie opryszczowate skóry	Atopowe zapalenie skóry
Objawy z układu oddechowego	Nieżyt nosa, spojówek Obrzęk krtani <i>Wheezing</i>	Zespół Heinera	
Objawy ogólnoustrojowe	Anafilaksja	-	-

Tabela 2. Klinika alergii pokarmowej z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych^(20,25)

mleka, białka jaja, selera, innych warzyw. Czynnikiem ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu pokarmach są: astma, nierozpoznana kardiomiopatia, przebyte epizody sercowo-naczyniowe lub oddechowe, wcześniej stwierdzone reakcje wstrząsowe na śladowe ilości alergenu, alergia na arachidy (tabela 3)⁽²⁹⁾.

Alergia błon śluzowych jamy ustnej – oral allergy syndrome (OAS), to lokalna reakcja IgE-zależna wywołana kontaktem alergenu pokarmowego z błoną śluzową jamy ustnej i gardła. Należy do reakcji wywołanych determinantami białkowymi o podobnej budowie, reagującymi krzyżowo, a obecnymi w pyłkach roślin oraz owocach, warzywach, orzechach. Stanowi częstą manifestację alergii pokarmowej u ludzi dorosłych (6-8%). Osoby z OAS chorują zwykle na alergiczny nieżyt nosa i pyłkowicę i są najczęściej uczulone na alergen brzozy. Osoby uczulone na pyłek brzozy często mają objawy po spożyciu surowego jabłka, marchwi, brzoskwini, czereśni, orzechów. Uczuleni na bylicę mogą zareagować po zjedzeniu selera, jabłka czy marchwi, a uczuleni na ambrozię – po spożyciu banana, arbuza, melona czy kiwi. Ludzie obarczeni alergią na trawy często reagują po spożyciu pomidorów, orzechów, soi, pszenicy. Spożycie przez takie osoby szkodliwego pokarmu manifestuje się początkowo świądem, mrowieniem języka, obrzękiem warg, języka, podniebienia, gardła. Rzadko występują również objawy systemowe (skurcz oskrzeli, wstrząs)^(20,25).

Zespół lateksowo-owocowy (latex-food allergy syndrome/fruit syndrome) jest specyficzną formą alergii pokarmowej, w której udział nadwrażliwości pokarmo-

wej sięga 21-58%. Podnosi się problem tej alergii u pracowników medycznych, gdzie około 1/3 uczulonych na lateks ma objawy po spożyciu bananów, awokado, orzechów, kasztanów czy kiwi. Objawami najczęściej obserwowanymi u tych osób są: zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej (świąd, obrzęk, zaczerwienienie), objawy żołądkowo-jelitowe, napady duszności. Objawy te mogą ewaluować w kierunku reakcji wstrząsowej (*latex-fruit syndrome*)^(20,25).

REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI MIESZANE (IgE-ZALEŻNE, IgE-NIEZALEŻNE)

Eozynofilowe zapalenie przełyku rozpoznaje się u pacjentów we wczesnym dzieciństwie, a także u młodzieży. Często patologia ta skojarzona jest z przewlekłą utrzymującym się refluksiem żołądkowo-przełykowym. Objawy stwierdzone u chorych to: okresowo występujące wymioty, bóle brzucha, odmowa przyjmowania posiłków, dysfagia.

Nadwrażliwość pokarmowa odgrywa istotną rolę etiopatogenetyczną w tej chorobie. Leczenie polega na kompleksowym postępowaniu: eliminacji szkodliwego pokarmu i zastosowaniu leków przeciwalergicznym i przeciwzapalnym (steroidoterapia)^(20,25).

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa dermataza zapalna z towarzyszącym świądem i charakterystycznym obrazem zmian skórnych. Szacuje się, że około 90% zachorowań dotyczy dzieci poniżej 3. roku życia; do remisji dochodzi zazwyczaj w wieku przedszkolnym i szkolnym. Alergeny pokarmowe

Przyczyna anafilaksji	Pokarmy	Leki	Błonkoskrzydłe	Inne	Nieustalone
Liczba pacjentów	49 (38,5%)	44 (43,6%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)	29 (22,8%)
Objawy w ciągu 30 min	36	8	2	1	6
Objawy w ciągu 60 min	11	21	-	1	8
Objawy w ciągu 1-6 godz.	2	15	-	1	10
Częstość występowania 0,4%	Głównie owoce, warzywa	NSAID β-laktamowe antybiotyki	-	-	-

Tabela 3. Przyczyny anafilaksji i czas wystąpienia objawów u 127 pacjentów dorosłych⁽²⁹⁾

(trofoalergeny) odgrywają istotną rolę w patogenezie AZS u dzieci do około 5. roku życia. Według różnych autorów alergię pokarmową stwierdza się u 25-50% pacjentów chorych na AZS poniżej 3. roku życia. Do najczęściej uczulających alergenów u dzieci zalicza się: białka mleka krowiego, jaj, orzeszków ziemnych, ryb, soi i pszenicy. Alergeny powietrzno pochodne (aeroalergeny) odgrywają kluczową rolę w przebiegu AZS u dorosłych – cechy nadwrażliwości obserwuje się u 50-90% badanych chorych. U 20% chorujących na AZS stwierdza się utrzymywanie zmian do okresu dojrzałości. Patomechanizm choroby oparty jest zarówno na zwiększonym wytwarzaniu przeciwciał IgE, jak i zwiększonym wyzwalaniu histaminy. Potwierdza się także aktywację limfocytów T (zwiększona liczba limfocytów Th2), zmniejszoną liczbę i funkcję limfocytów CD8. Zmniejszona liczba limfocytów Th1, wytwarzających INF- γ , IL-2, świadczy o zaburzeniu odporności komórkowej (późnej) w skórze, a stwierdzone autoprzeciwciała IgE przeciwko białkom wewnątrzkomórkowym o autoalergii^(4,20,24).

REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI NIEZALEŻNE OD IgE

Są to reakcje organizmu mediowane przez limfocyty T. Objawy kliniczne rozwijają się powoli, dając pełną ekspresję kliniczną po kilku lub kilkunastu godzinach (dniach) od spożycia szkodliwego pokarmu. Dla pediatry i lekarza podstawowej opieki zdrowotnej istotna jest znajomość następujących stanów chorobowych:

• *Food protein-induced proctocolitis*

Proctocolitis to najczęstszy rodzaj reakcji klinicznej IgE-niezależnej indukowanej szkodliwym pokarmem. Problem kliniczny dotyczy około 60% niemowląt z nadwrażliwością pokarmową, karmionych piersią (matka karmiąca pozostaje na normalnej diecie), oraz dzieci karmionych mieszką mleczną lub sojową. Objawy występują u niemowląt w pierwszych miesiącach życia i najczęściej są to: małe ilości krwi w stolcu (żyłki krwi + śluz w stolcu), tendencja do anemii i charakterystyczne dla tego zespołu zaczerwienienie skóry okolicy odbytu (wyprzenie okołoodbytnicze).

• *Food protein-induced enterocolitis syndrome*

Zespół ten może mieć manifestację kliniczną w każdym wieku. U dzieci objawy występują w pierwszych miesiącach życia i charakteryzują się: rozdrażnieniem niemowlęcia, częstymi wymiotami po karmieniu, przedłużającą się biegunką bez cech odwodnienia. Częstym objawem są stolce z domieszką krwi, niedokrwistość, która jest oporna na leczenie żelazem. W grupie objawów przypisywanych temu zespołowi są też: wzdęcia brzucha, słabe przyrosty masy ciała, łatwe, obfite pocenie podczas posiłku lub po jego spożyciu.

• *Food protein-induced enteropathy*

Problem kliniczny dotyczy niemowląt w pierwszych miesiącach życia. Częstymi objawami stwierdzanymi w tej grupie chorych są: przewlekająca się biegunka, słabe przyrosty masy ciała i wymioty, obserwowane u około 2/3 pacjentów z tym zespołem. W grupie objawów przypisywanych tej chorobie są cechy kliniczne i laboratoryjne zespołu złego wchłaniania, takie jak: anemia, obrzęki, hipoproteinemia i inne^(20-21,25,30-31).

DIAGNOSTYKA ALERGII POKARMOWEJ

Rozpoznanie nadwrażliwości pokarmowej jest trudnym i wieloetapowym procesem, gdyż nie dysponujemy łatwym, tanim, czułym i swoistym testem ułatwiającym to zadanie.

Podstawą rozpoznania problemu jest udowodnienie zależności przyczynowo-skutkowej między spożyciem szkodliwego pokarmu a wystąpieniem objawów.

Zbierając wywiad, staramy się ocenić charakter objawów oraz zidentyfikować szkodliwy pokarm, w czym może być przydatny dzienniczek dietetyczny.

Badając fizykalnie, poszukujemy konstytucjonalnych cech alergii, do których według Marksa zalicza się między innymi: podkrążone oczy, uczucie zatkania nosa, „salut alergiczny” czy język geograficzny.

Z metod alergologiczno-immunologicznych dysponujemy możliwością rozpoznawania właściwej alergii pokarmowej, czyli reakcji IgE-zależnej indukowanej pokarmem. Oznaczenie w surowicy IgE całkowitej oraz alergenowoswoistych IgE wraz z dodatnim wynikiem testów skórnych typu *prick* z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi potwierdzają ten mechanizm patogenetyczny i to rozpoznanie.

W odniesieniu do reakcji IgE-niezależnej dysponujemy możliwością wykonania płatkowych testów skórnych z alergenami pokarmowymi.

Ponieważ nie ma jednego, uniwersalnego testu diagnostycznego, dla rozpoznania nadwrażliwości pokarmowej decydujące znaczenie ma doustna próba prowokacji i eliminacji. Próby te są realizowane jako: metoda otwarta, jednostronnie zaślepiana i podwójnie zaślepiana kontrolowana placebo.

W próbie eliminacji należy wyeliminować z diety pokarm podejrzany o wywoływanie objawów klinicznych na okres od 1 do 4 tygodni, a po tym czasie powrócić do spożywania wykluczonego pokarmu. Ustąpienie lub złagodzenie objawów klinicznych w okresie eliminacji oraz nawrót dolegliwości po ponownym wprowadzeniu do diety stanowią podstawę rozpoznania alergii pokarmowej. W diagnostyce alergii na białka mleka krowiego u niemowląt próbę eliminacji i prowokacji po raz pierwszy zastosowali Goldman i wsp. w 1963 roku w Stanach Zjednoczonych. Obecnie u niemowląt do tego celu wykorzystuje się tzw. zmodyfikowane kryteria Goldmana. Wystarczająca jest dwukrotna próba

eliminacji podejrzanego o alergizację produktu z diety w odstępach minimum 72 godzin, co umożliwia obserwację zarówno objawów klinicznych wczesnych, opóźnionych, jak i późnych.

U pacjentów w wieku rozwojowym złotym standardem diagnostycznym nadwrażliwości pokarmowej jest podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo DBPCFC (*double-blind placebo-controlled food challenge*), w której czułość wynosi 95-98%, a swoistość – 99%⁽²⁵⁾. W czasie wykonywania tej próby prowokacji podaje się stopniowo zwiększane ilości pokarmu potencjalnie uczulającego i placebo. W przypadku dzieci z alergią na białka mleka krowiego zaleca się stosowanie do prowokacji produktów bezlaktozowych w celu uniknięcia pomyłki w przypadku, gdy wraz z alergią współistnieje nietolerancja laktozy u badanego dziecka^(20-21,24,28,30-33).

NABYWANIE TOLERANCJI NA PIERWOTNIE SZKODLIWY POKARM

Na podstawie dotychczasowej wiedzy medycznej można stwierdzić, że około 85% dzieci reagujących pierwotnie alergicznie na spożyty pokarm wraz z upływem czasu zaczyna ten pokarm tolerować. Częściej dotyczy to chorych, którzy na szkodliwy produkt reagowali mechanizmem IgE-niezależnym, niż pacjentów z alergią pokarmową IgE-zależną^(24,34).

POSTĘPOWANIE LECZNICZE W ALERGII POKARMOWEJ

Podstawą w leczeniu nadwrażliwości pokarmowej jest dieta eliminacyjna. Jej zadaniem jest wyciszenie reakcji alergiczno-immunologicznej, zmniejszenie przepuszczalności błony śluzowej jelit dla antygenów, a tym samym zmniejszenie ryzyka rozwoju uczulenia na inne alergeny oraz uzyskanie tolerancji pokarmowej. Dieta eliminacyjna powinna być odpowiednio zbilansowana energetycznie (jakościowo i ilościowo), wzbogacona o makro- i mikroelementy.

U niemowląt z alergią na białka mleka krowiego karmionych sztucznie stosuje się hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białek kazeiny lub białek serwatkowych. Leczenie dietetyczne należy prowadzić przez okres indywidualnie zróżnicowany (miesiące, lata). W tym czasie powinno się okresowo przeprowadzać kontrolną próbę prowokacji, aby sprawdzić proces nabywania tolerancji na eliminowany pokarm. Trzeba pamiętać, że **stosowane leczenie dietetyczne nie może być gorsze od samej choroby**, dlatego proces leczenia dietetycznego powinno się okresowo weryfikować i/lub modyfikować w oparciu o wyniki okresowo wykonywanej próby prowokacji^(20,25,31,35).

U starszych dzieci (po okresie niemowlęcym) stosowanie wyłącznie leczenia dietetycznego nie wystarcza do uzyskania klinicznej poprawy. Konieczne jest

zastosowanie uzupełniającego farmakologicznego leczenia antyalergicznego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ortolani C., Vighi G.: Definition of adverse reaction to food. *Allergy* 1995; 5 (supl. 20): 8-13.
2. 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. Erratum. *Allergy* 2001; 56: 1229.
3. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl T. i wsp.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 11: 832-836.
4. European Allergy White Paper. Allergic Diseases as a Public Health Problem. The UCB Institute of Allergy. 1997.
5. Høst A.: Cow's milk allergy. *J. R. Soc. Med.* 1997; 90 (supl. 30): 34-39.
6. Høst A., Husby S., Osterballe O.: A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta. Paediatr. Scand.* 1988; 77: 663-670.
7. Eggesbø M., Botten G., Halvorsen R., Magnus P.: The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001; 56: 393-402.
8. Kaczmarek M., Cudowska B., Bandzul K. i wsp.: Częstość występowania nadwrażliwości pokarmowej u niemowląt w regionie północno-wschodniej Polski. *Nowa Pediatria* 1999; 4: 26-28.
9. Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Dutau G. i wsp.: Les table de fréquence des allergènes alimentaires dans la population pédiatrique. Les données du CICBAA. *Alim'Inter. Le Journal d'Allergie Alimentaire* 1999; 4: 3-7.
10. Wróblewska B.: Wielka ósemka alergenów pokarmowych. *Terapia* 2002; 4: 15. Za: Report of the FAO Technical Consultation on Food Allergies, Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations (1995).
11. Björkstén B., Crevel R., Hischenhuber C. i wsp.: Criteria for identifying allergenic foods of public health importance. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51: 42-52.
12. Bischoff S.C., Crowe S.E.: Gastrointestinal food allergy. New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089-1113.
13. Van Wijk F., Knippels L.: Initiating mechanisms of food allergy. Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed. Pharmacother.* 2007; 61: 8-20.
14. Laan M.P., Baert M.R., Bijl A.M. i wsp.: Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestation of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 944-953.
15. Kowalski M.L.: Immunopatogeneza alergii atopowej. W: Kowalski M. (red.): *Immunologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2000: 137-165.
16. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W.: *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005.
17. Sybilski A.: Rozwój chorób atopowych w okresie prenatalnym i we wczesnym dzieciństwie. *Nowa Pediatria* 2006; 2: 46-50.

18. Holt P.G., Macaubas C., Sly P.D.: Strategic targets for primary prevention of allergic disease in childhood. *Allergy* 1998; 53: 72-76.
19. Descotes J., Choquet-Kastylevsky.: Gell and Coomb's classification: is it still valid? *Toxicology* 2001; 158: 43-49.
20. Nowak-Węgrzyn A., Sampson H.A.: Adverse reactions to foods. *Med. Clin. N. Am.* 2006; 90: 97-127.
21. Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S. i wsp.: Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1534-1541.
22. Chandra R.K., Gill B., Kumari S.: Food allergy and atopic disease: pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk, and prevention. *Ann. Allergy* 1993; 71: 495-502.
23. Hosking C.S., Heine R.G., Hill D.J.: The Melbourne milk allergy study – two decades of clinical research. *ACI International* 2000; 12: 198-205.
24. Høst A., Halken S., Jacobsen H.P. i wsp.: Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 suppl. 15: 23-28.
25. Sicherer S.: Food allergy. *Lancet* 2002; 360: 701-710.
26. Sørensen H.T., Nielsen B., Østergaard Nielsen J.: Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44: 288-290.
27. Yocum M.W., Butterfield J.H., Klein J.S. i wsp.: Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 452-456.
28. Novembre E., Cianferoni A., Bernardini R. i wsp.: Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
29. Pastorello E.A., Rivolta F., Bianchi M. i wsp.: Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2001; 756: 11-17.
30. Chafen J.J., Newberry S.J., Riedl M.A. i wsp.: Diagnose and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1848-1856.
31. Kaczmarek M.: Nadwrażliwość pokarmowa u dzieci i młodzieży. *Standardy Medyczne – Pediatria* 2009; 3: 379-398.
32. Lieberman J.A., Sicherer S.H.: The diagnosis of food allergy. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2010; 24: 439-443.
33. Goldman A.S., Anderson D.W. Jr, Sellers W.A. i wsp.: Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 1963; 32: 425-443.
34. Vanto T., Helppilä S., Juntunen-Backman K. i wsp.: Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J. Pediatr.* 2004; 144: 218-222.
35. Mofidi S.: Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003; 111: 1645-1653.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001

Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.

 - Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.