

Barbara Rymarczyk, Barbara Rogala

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

Alergia pokarmowa

Definicja

Alergia pokarmowa, podobnie jak alergia przyczynowo związana z innymi czynnikami sprawczymi, jest **zespołem objawów ujawniających się każdorazowo w sytuacji ekspozycji na dany pokarm w dawce tolerowanej przez osoby bez alergii**.

Alergia pokarmowa, w odróżnieniu od nietolerancji pokarmowej, jest **zależną lub niezależną** od IgE niepożądaną reakcją na pokarm o podłożu immunologicznym [1]. Niealergiczne reakcje nadwrażliwości pokarmowej o analogicznej symptomatologii mogą być wywołane m.in. czynnikami farmakologicznymi, np. obecnością histaminy w niektórych pokarmach, wytwarzaniem histaminy pod wpływem psucia się pokarmów czy też uwalnianiem endogennej histaminy przez niektóre pokarmy [2]. Pewna część nadwrażliwości pokarmowej jest spowodowana fizjologiczną reakcją związaną z farmakologicznym działaniem niektórych składników pokarmowych, np. metyloksantyn zawartych w niektórych pokarmach lub napojach. Jakkolwiek najistotniejszą rolę w patofizjologii alergii pokarmowej odgrywa nadwrażliwość typu natychmiastowego, to jednak również reakcje cytotoksyczne i typu kompleksów immunologicznych mogą mieć znaczenie w jej mechanizmie. Najczęstszą postacią alergii pokarmowej są jednak reakcje z udziałem IgE

i/lub zależne od IgE. Patofizjologia alergii pokarmowej stanowi wypadkową kompleksowego współdziałania błony śluzowej przewodu pokarmowego, miejscowej i systemowej reaktywności immunologicznej i mikrobiomu.

Epidemiologia

Częstość występowania alergii pokarmowej szacuje się na poziomie 6–8% u dzieci i 2–4% u dorosłych [3, 4]. Niepokojące jest, że obserwuje się tendencję wzrostową tej patologii. W Stanach Zjednoczonych, w okresie od 1997 r. do 2007 r., częstość alergii pokarmowej wzrosła o kilkanaście procent [5]. W Australii w latach 1994–2005 częstość występowania tej patologii wzrosła aż o 350% [6]. Dane pochodzące z Chin wskazują na wzrost chorobowości z 3,5% do 7,7% w ciągu 10 lat [7]. Według udokumentowanych danych z aktualnych badań epidemiologicznych na alergię pokarmową cierpi aż 10% populacji [8]. Należy jednak podkreślić, że niektóre badania są obciążone błędem metodycznym, gdyż rozpoznanie alergii pokarmowej nie zostało potwierdzone metodami oceny spełniającymi kryteria obiektywizmu naukowego i opierało się jedynie na danych anamnestycznych uzyskanych od pacjentów i/lub ich rodziców. Tłumaczy to, przynajmniej częściową

rozbieżność pomiędzy objawami alergii pokarmowej i obecnością swoistych IgE w surowicy. Częstość występowania alergii pokarmowej różni się w populacjach świata i jest w pewnym stopniu uzależniona od nawyków żywieniowych. Reakcje alergiczne wywołane spożyciem ryb i owoców morza częściej dotyczą dorosłych aniżeli dzieci i częściej występują u mężczyzn niż u kobiet. U dzieci dominuje alergia na mleko i jego przetwory [9].

Podział

Reakcje alergiczne w przebiegu alergii pokarmowej można podzielić:

- ze względu na ciężkość objawów na:
 - » łagodne,
 - » umiarkowane,
 - » ciężkie;
- ze względu na rozległość reakcji na:
 - » miejscowe – alergiczny zespół zapalenia jamy ustnej,
 - » narządowoswoiste – ze strony przewodu pokarmowego, oddechowego, skóry,
 - » uogólnione – zwykle o ciężkim przebiegu z objawami ze strony przewodu pokarmowego, skóry, układu oddechowego, układu krążenia,
- ze względu na rodzaj czynnika sprawczego na:
 - » wywołane alergenami pochodzenia roślinnego,
 - » wywołane alergenami pochodzenia zwierzęcego,
- ze względu na czas utrzymywania się objawów na:
 - » przemijające,
 - » trwałe.

Patogeneza

Alergeny pokarmowe to głównie glikoproteiny o masie cząsteczkowej 15–50 kD. Za wywołanie reakcji alergicznej mogą być również odpowiedzialne hapteny [10]. Alergenowość cząsteczek zależy od

liczby epitopów zdolnych do przyłączenia swoistych przeciwciał. Strukturalna budowa epitopu warunkuje utrzymanie lub utratę właściwości alergenowych. Struktura liniowa epitopu jest termostabilna i powoduje, że obróbka termiczna pokarmu (gotowanie, smażenie) nie wpływa na jego immunogenność. Wysoka temperatura niszczy właściwości przestrzenne epitopów konformacyjnych, co powoduje, że alergeny glikoproteinowe o strukturze przestrzennej poddane wysokiej temperaturze trwale tracą immunogenność. Inne procedury przetwarzania produktów spożywczych, takie jak pasteryzacja, zamrażanie, sterylizacja, nie wpływają na alergenowość pokarmów. Wyjątek stanowi reakcja Maillarda, w wyniku której w określonych warunkach pH, temperatury, dostępności tlenu, wilgotności, na skutek reakcji pomiędzy aminokwasami a cukrami redukującymi dochodzi do powstania szeregu związków o charakterystycznym smaku i zapachu. W wyniku tej reakcji powstają cząsteczki bardziej immunogenne aniżeli związki wyjściowe.

Odrębnym zagadnieniem są reakcje krzyżowe pomiędzy alergenami wziewnymi a pokarmowymi. Alergeny te mają wspólne epitopy. Za obserwowane zjawisko odpowiada **podobieństwo strukturalne**. Za występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy trawami a owocami i warzywami odpowiadają profiliny – substancje białkowe wspólne dla wielu gatunków roślin (tab. 1.).

Błona śluzowa przewodu pokarmowego jest przepuszczalna dla cząsteczek białek i węglowodanów znajdujących się w jego świetle. Są one adsorbowane przez nabłonek światła jelita, a następnie za pośrednictwem lizosomów ulegają egzocytozie do przestrzeni międzykomórkowej. Część alergenów pokarmowych może penetrować do przestrzeni międzykomórkowej w postaci niezmięnionej bezpośrednio przez łącza międzykomórkowe [11]. Przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego może wzrastać pod wpływem alkoholu, dymu tytoniowego, współistniejących stanów za-

Tabela 1. Przykłady najczęściej obserwowanych reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami inhalacyjnymi a pokarmowymi

Alergeny inhalacyjne	Alergeny pokarmowe
brzoza	jabłko, orzech laskowy
brzoza	pomidor, brzoskwinia, morela
bylica	seler, marchew
ambrozja	banan, melon
trawy	pomidor
roztocze kurzu domowego	ślimaki

palnych w przewodzie pokarmowym, leków oraz infekcji pasożytniczych. **Zwiększona przepuszczalność** błony śluzowej przewodu pokarmowego jest również związana z **niedojrzałością** przewodu pokarmowego, co tłumaczy dużą częstość alergii pokarmowych w najmłodszych grupach wiekowych [12]. Ocenia się, że ok. 90% białek z przewodu pokarmowego podlega procesowi transcytozy, a 10% przenika przez ścianę przewodu pokarmowego w postaci niezmienionej. Bariera immunologiczna, jaką tworzy układ GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) obejmujący kępki Peyera, limfocyty międzybłonkowe (*intraepithelial lymphocytes* – IEL) oraz limfocyty blaszki właściwej, współdziała z układem bariery nieimmunologicznej w procesie ochrony błony śluzowej przewodu pokarmowego przed penetracją alergenów pokarmowych do układu krążenia [13].

Układ nieimmunologiczny stanowią: sok żołądkowy, układ enzymów i hormonów przewodu pokarmowego oraz mechaniczne działanie kosmków jelitowych.

W wyniku współdziałania obu układów dochodzi do:

- **wykluczenia immunologicznego**, w którym główną rolę odgrywa warstwa śluzowa przewodu pokarmowego,
- **eliminacji immunologicznej** z udziałem przeciwciał i układu siateczkowo-śródbłonkowego,
- rozwinięcia **tolerancji immunologicznej** z udziałem wydzielniczej immunoglobuliny A (IgA) i limfocytów T [14].

W warunkach patologicznej odpowiedzi dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał przeciwko alergenom pokarmowym. Reakcja ta przebiega zwykle dwuetapowo. Na pierwszym etapie, po kontakcie z alergenem dochodzi do wytworzenia swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym i powstania komórek pamięci immunologicznej. Na drugim etapie, po ponownym kontakcie z alergenem pokarmowym, następuje kaskadowa aktywacja reakcji prowadzących w konsekwencji do degranulacji mastocytów i bazofilów oraz uwolnienia mediatorów o wielokierunkowej aktywności biologicznej warunkujących jej przebieg i stopień nasilenia. Na tym etapie reakcji aktywacja limfocytów zlokalizowanych w warstwie podśluzówkowej wtórnie nasila przenikanie alergenów w głąb ściany jelita w mechanizmie zwiększenia przepuszczalności błony śluzowej jelita.

Na uwagę zasługuje również hipoteza związana z udziałem **indoloamino-2,3-dioksygenazy (IDO)**

odpowiedzialnej za degradację tryptofanu do kinureniny. Zaobserwowano, że dzieci z objawami alergii pokarmowej wykazują obniżoną aktywność IDO [15].

Cechą reakcji zależnych od IgE jest krótki czas od zadziałania czynnika sprawczego do wystąpienia objawów. W przypadku alergii pokarmowej wynosi on zwykle do 2 godzin, chociaż opisywane są przypadki anafilaksji pokarmowej występujące po dłuższym okresie od kontaktu z czynnikiem sprawczym.

Obraz kliniczny

Zespół alergii jamy ustnej (*oral allergy syndrome* – OAS) polega na występowaniu dolegliwości o charakterze pieczenia i/lub mrowienia w jamie ustnej, świądu i obrzęku warg po spożyciu niektórych owoców i warzyw. Reakcja ta dotyczy osób, u których występują cechy alergii wziewnej i stanowi wynik reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami wziewnymi a pokarmowymi.

Wstrząs anafilaktyczny to ogólnoustrojowa reakcja natychmiastowa, potencjalnie zagrażająca życiu, przebiegająca z zaangażowaniem wielu narządów i układów. **Najczęstszymi** czynnikami sprawczymi są: orzeszki ziemne i inne rośliny strączkowe, orzechy, niektóre owoce (kiwi, banan, mango, awokado, jabłka, ananasy, brzoskwinie, melony), warzywa (marchew, seler, pietruszka, ziemniaki, pomidory), owoce morza (krewetki, ostrygi, kraby), nasiona roślin (słonecznik, sezam), zboża, zioła (rumianek) oraz przyprawy pochodzenia roślinnego (gorczyca, kminek, czosnek, pieprz, kolendra). Częstość występowania ciężkich reakcji uogólnionych i rodzaj wywołujących je pokarmów są ściśle związane z nawykami żywieniowymi. Uważa się, że obok anafilaksji wywołanej alergią na jad owadów błonkoskrzydłych i alergią na leki, alergia pokarmowa stanowi jedną z najczęstszych przyczyn uogólnionej anafilaksji. Częstość jej występowania określa się na 1–70/100 000 [16].

Objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą stanowić jedyną manifestację alergii pokarmowej i dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego – od jamy ustnej (aftowe zapalenie jamy ustnej) poprzez przełyk (zaburzenia motoryki, dysfagia – eozynofilowe zapalenie przełyku), żołądek (ból w nadbrzuszu środkowym, nudności, wymioty, eozynofilowe zapalenie żołądka) aż po jelito cienkie i grube [enteropatie, zespół złego wchłaniania, eozynofilowe zapalenie błony śluzowej jelita cienkiego i/lub grubego, alergiczne zapalenie błony śluzowej jelita grubego wywoła-

ne białkami pokarmowymi (*food protein-induced allergic proctocolitis* – AP, *food protein-induced enterocolitis syndrome* – FPIES)] [17, 18]. Objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą stanowić także element manifestacji klinicznej reakcji anafilaktycznej, wyprzedzając wystąpienie objawów wstrząsu lub mu towarzysząc. Dolegliwości mają zwykle charakter bólów kolkowych i często współistnieją z wymiotami i/lub biegunką [19].

Zespół Heinera to występujący u dzieci zespół alergii na białka mleka krowiego, współistniejący z niedokrwistością z niedoboru żelaza, zespołem złego wchłaniania, hemosyderozą płucną i obecnością nacieków w płucach. W reakcji tej uczestniczą kompleksy immunologiczne (reakcja alergiczna typu III wg Gella i Coombsa) [20].

Anafilaksja zsumowana jest wywołana działaniem bodźca pokarmowego i wysiłku fizycznego. Ta postać alergii jest najczęściej wywołana spożyciem orzechów lub pszenicy w okresie poprzedzającym lub następującym krótko po intensywnym wysiłku fizycznym. Interesujące jest, że oba te bodźce działające osobno nie powodują żadnych niekorzystnych konsekwencji [21].

Pokrzywka ma najczęściej charakter ostry i pojawia się w krótkim czasie od spożycia pokarmu. Mogą jej towarzyszyć również objawy obrzęku twarzy, warg i języka. Pokrzywka uogólniona często poprzedza wystąpienie objawów anafilaksji.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry charakteryzuje się zmianami zapalnymi skóry pojawiającymi się po kontakcie określonego pokarmu ze skórą. Schorzenie to ma zwykle charakter zawodowy i występuje u pracowników przemysłu spożywczego zatrudnionych w przetwórstwie owoców, owoców morza i ryb.

Wśród 30–40% dzieci i 20% dorosłych chorych na **atopowe zapalenie skóry** alergja pokarmowa może stanowić istotny czynnik pogarszający stan skóry. Istnieją zalecenia wskazujące na konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku uczulenia na pokarmy u osób, u których maksymalne leczenie wielolekowe nie przynosi oczekiwanej poprawy [22, 23].

Astma i alergiczny nieżyt nosa sporadycznie są powodowane alergią pokarmową. W przypadku współistnienia astmy i/lub nieżyty nosa z alergią pokarmową pod wpływem bodźca pokarmowego często dochodzi do nasilenia objawów tych chorób. Silna duszność spowodowana skurczem oskrzeli w odpowiedzi na kontakt z uczulającym pokarmem występuje na ogół w trakcie ciężkiej reakcji anafilak-

tycznej. Co więcej, najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonu w przebiegu anafilaksji pokarmowej jest asfiksja, a dopiero wtórnie zatrzymanie krążenia [24]. Opisywane są również przypadki astmy zawodowej wywołanej stałą lub częstą ekspozycją na alergeny pokarmowe rozproszone w powietrzu w postaci aerozolu unoszącego się podczas czyszczenia, krojenia, gotowania czy smażenia określonych pokarmów. Dotyczy to najczęściej ryb, owoców morza, enzymów wykorzystywanych w przemyśle piekarniczym i cukierniczym oraz różnych rodzajów mąki.

Alergii pokarmowej przypisywane są także inne dolegliwości związane z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego, jak **ADHD**, **migrena**, **zaburzenia snu**, jednak dotychczasowe dane **nie pozwalają** na jednoznaczną ocenę zjawiska, gdyż wymaga ono dalszych badań. Część przypadków migreny jest prowokowana spożywaniem pokarmów obfitujących w aminy biogenne, które mają właściwości wazoaktywne.

Diagnostyka

Diagnostyka alergii pokarmowej jest procesem trudnym i żmudnym ze względu na mnogość czynników wywołujących jej objawy, a także bogatą symptomatologię. Standardy postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia alergii pokarmowej obejmują: wywiad, badanie przedmiotowe, testy skórne, badania laboratoryjne i/lub diety eliminacyjne. Nadal złotym standardem potwierdzającym lub wykluczającym alergię pokarmową pozostaje podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo, która ze względów bezpieczeństwa powinna być przeprowadzana tylko w ośrodku specjalistycznym pod ścisłym nadzorem lekarza [25].

Wywiad

Podczas zbierania wywiadu należy zwrócić szczególną uwagę nie tylko na rodzaj (lub grupę) produktów spożywczych odpowiedzialnych za wystąpienie niepożądanych objawów, lecz także na ich ewentualny związek z innymi czynnikami, np. wysiłkiem fizycznym, spożyciem alkoholu lub stosowaniem określonych grup leków. Istotną informację stanowi czas, jaki upłynął od spożycia pokarmu do wystąpienia objawów. Bardzo przydatnym elementem diagnostyki alergii pokarmowej może być konfrontacja występowania objawów klinicznych z anamnezą prowadzonego na bieżąco (!) przez chorego **dzienniczka spożywanych pokarmów** i dokładna analiza składu spożytego pokarmu.

Badanie przedmiotowe

Objawy atopowego zapalenia skóry, pokrzywka, wyprysk kontaktowy, obturacja dróg oddechowych czyni rozpoznanie alergii pokarmowej bardziej prawdopodobnym, lecz go nie przesądza. Stwierdzenie odchyłań w badaniu fizykalnym mogących sugerować inne tło zgłaszanych dolegliwości nakazuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej.

Testy skórne

Nadal trwają badania dotyczące przydatności punktowych testów skórnych z pokarmami w postaci naturalnej (*prick-by-prick*) polegających na nakłuwaniu nożykiem badanego pokarmu, a następnie tym samym nożykiem skóry, a także stosowania testów płatkowych, których przydatność oceniono wstępnie u dzieci cierpiących na atopowe zapalenie skóry [26]. Metodyka ta nie została jednak dotychczas wystandaryzowana i nie jest rekomendowana w rutynowej diagnostyce. Wyniki badań dowodzą większej przydatności wykorzystania naturalnych pokarmów do testów skórnych. Uznaje się, że wyniki tych testów mają **ograniczoną wartość** i są uzależnione od rodzaju badanego pokarmu. Cechuje je największa zgodność z obecnością as-IgE w surowicy w przypadku alergenów orzeszków ziemnych, mięsa ryb, białka mleka, soi oraz zbóż [27]. Należy pamiętać, że punktowe testy skórne, zwłaszcza z alergenami pokarmowymi o wysokiej immunogenności (ryby, orzechy, sezam, owoce morza), są procedurą obciążoną **ryzykiem anafilaksji**, w związku z czym należy zachować daleko idącą ostrożność podczas ich wykonywania.

Dodatni wynik testów punktowych w połączeniu ze zgodnym wywiadem, potwierdzony dodatnią próbą prowokacji pozwala na rozpoznanie alergii na określony pokarm, jego składnik lub dodatek spożywczy.

Izolowany dodatni wynik punktowych testów skórnych pozwala na rozpoznanie uczulenia, nie upoważnia jednak do rozpoznania alergii pokarmowej, co więcej – nadinterpretacja wyników testów skórnych może stać się źródłem błędnych zaleceń dietetycznych mogących wywołać zespoły wieloniedoborowe. Ujemny wynik punktowych testów skórnych **nie wyklucza** nadwrażliwości pokarmowej. Może być on spowodowany zmianą struktury antygenowej użytego do testów ekstraktu lub niezależnym od IgE mechanizmem reakcji, jak np. w przypadku reakcji nadwrażliwości na mleko, gdzie jedynie 54% wszystkich reakcji nadwrażliwości ma charakter alergiczny [28].

Stwierdzenie uczulenia na alergen, analogicznie jak w innych chorobach alergicznych, nie świadczy o alergii, a błędna interpretacja wyników badań *in vitro* i *in vivo* może prowadzić do wręcz szkodliwych dla zdrowia chorego zaleceń.

Badania laboratoryjne

Rutynowe oznaczanie stężenia swoistych IgE w surowicy i interpretacja jako izolowanego wyniku bez powiązania z pozostałymi elementami diagnostycznymi może prowadzić do błędów diagnostycznych. Czułość i swoistość oznaczania stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko określonym alergenom pokarmowym oceniana jest na **70–80%**. Antygeny pokarmowe podzielono na trzy grupy pod względem przydatności oznaczania stężenia swoistych IgE w surowicy w rozpoznawaniu alergii pokarmowej. Najwyższą przydatność kliniczną ustalono w odniesieniu do białek mleka krowiego, ryb, jaja kurzego, orzeszków ziemnych i soi [29, 30]. W rutynowej diagnostyce alergii pokarmowej **nie znalazły** miejsca takie metody, jak: stymulacja leukocytów *in vitro*, oznaczanie stężenia uwolnionej histaminy, oznaczanie tryptazy, białka kationowego, eozynofilów, metabolitów histaminy, a także eikozanoidów w moczu, chociaż stanowią cenną metodę naukową wykorzystywaną w badaniach naukowych nad zagadnieniem alergii pokarmowej. Obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby przypadków anafilaksji związanej ze spożyciem różnych pokarmów przyczynił się do poszukiwań innych metod diagnostycznych, które pozwoliłyby na szybsze i pewniejsze postawienie ostatecznej diagnozy. Jedną z takich prób była ocena ekspresji CD69 na limfocytach T dzieci z alergią na białka mleka krowiego [31]. Jest to dowód, że poszukiwanie odpowiednio czułych i swoistych metod diagnostycznych stanowi aktualny przedmiot badań [32].

Diety eliminacyjne

Zwiadowcze diety eliminacyjne ze względu na swoją uciążliwość nie powinny być stosowane dłużej niż przez **6 tygodni**. Czas ten został uznany za wystarczający do określenia roli wybranych alergenów pokarmowych w wywoływaniu objawów alergii. Nie zaleca się równoczesnego wykluczania z diety więcej niż **dwóch alergenów** pokarmowych. Skuteczność diagnostyczna diet eliminacyjnych może być zakłócona występowaniem alergii krzyżowej pomiędzy niektórymi pokarmami, a także wpływem innych czynników nakładających się na siebie.

jących się na bodziec pokarmowy, np. wysiłku, niektórych leków, alkoholu, innego pokarmu [33].

Diagnostyka komponentowa

Diagnostyka komponentowa (*component-resolved diagnosis* – CRD) stanowi bardzo cenne rozszerzenie możliwości diagnostycznych, zwłaszcza w przypadkach nawracających anafilaksji oraz braku możliwości wykrycia alergenu sprawczego innymi metodami, a także z uwagi na wysokie ryzyko związane z próbami prowokacji. Dotychczas ustalono przydatność CRD w odniesieniu do alergenów jaja kurzego, orzeszków ziemnych, orzechów i skorupiaków. Ze względu na stosunkowo wysoki koszt badania oraz konieczność uwzględnienia podczas interpretacji wielu czynników wpływających na wynik metoda ta nie zyskała ustalonego miejsca w standardowej diagnostyce alergii pokarmowej [34].

Test aktywacji bazofilów

Duże ryzyko związane z przeprowadzaniem prób prowokacji w warunkach *in vivo* wymusiło poszukiwanie alternatywnych metod diagnostycznych, które pozwoliłyby na odtworzenie warunków prowokacji *in vivo* [35]. Z tego powodu rozpoczęto próby zastosowania **ekspresji CD63 i CD203c** w diagnostyce alergii pokarmowej. Dotychczas wykazano różnice w ekspresji tych markerów w grupach chorych z cechami alergii pokarmowej na orzechy laskowe oraz w grupie osób uczulonych [36].

Próby prowokacji

Próby prowokacji są nadal uznawane za **złoty standard** w rozpoznawaniu alergii pokarmowej. Polegają na podawaniu choremu wzrastających dawek pokarmów w postaci naturalnej, liofilizatów pokarmowych lub dodatków spożywczych w postaci kapsułek. Czasami intensywny naturalny smak lub zapach pokarmu utrudniają obiektywizację wyniku prowokacji, w związku z czym pokarmy te wymagają starannego zaślepienia próby. Uzyskanie wiarygodnych wyników prowokacji wymaga zastosowania podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Przebyty incydent anafilaksji pokarmowej stanowi przeciwwskazanie do przeprowadzania prób prowokacji doustnej. W celu potwierdzenia diagnozy konieczne jest opracowanie indywidualnego schematu dawkowania badanego pokarmu [37].

Przy podejrzeniu zespołu OAS zastosowanie znalazł tzw. **test wargowy**, będący odmianą próby prowokacyjnej, jednakże obciążoną znacznie mniejszym

ryzykiem wystąpienia reakcji uogólnionej. Metoda ta polega na umieszczeniu niewielkiej ilości badanego pokarmu na wardze chorego i ocenie nasilenia reakcji miejscowej.

Ocena przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego

Pewne nadzieje diagnostyczne budzi metoda oceny przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego (*intestinal permeability test* – IPT). Jest ona jednak nieswoista dla objawów alergii pokarmowej, co zmusza do przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej stanów o zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej jelita cienkiego, np. lambliozy, mukowiscydozy, nieswoistych zapaleń jelit czy zakażeń pasożytniczych.

Profilaktyka

Nie ma przekonujących dowodów na ochronny wpływ **diety kobiety w ciąży** na rozwój alergii u dziecka. **Brakuje** także **wskazań** do zalecania ciężarnym unikania spożywania pokarmów obciążonych częstym ryzykiem wywoływania reakcji alergicznych (owoce morza, soja, sezam, gorczyca, orzechy, orzeszki ziemne, jaja, mleko, seler). Kobietom ciężarnym z ciężką chorobą alergiczną i/lub obciążonym wywiadem rodzinnym zaleca się ograniczenie spożywania silnie uczulających alergenów pokarmowych w ostatnim trymestrze ciąży. Istnieją dane, jakkolwiek dotychczas nie w pełni potwierdzone, że dzieci matek, których ciąża rozpoczęła się w okresie ekspozycji na alergeny drzew liściastych, są podatne na rozwój uczulenia na alergeny pokarmowe. Obserwacje te jednak nie spełniają kryterium rekomendacji [38, 39].

Sugeruje się, że spożywanie selera i owoców cytrusowych przez kobiety w ciąży może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia alergii pokarmowej u potomka. Zbyt mała liczba badań dotyczących tego zagadnienia nie pozwala na sformułowanie ostatecznych wniosków, zwłaszcza że są to badania krótkoterminowe i przeprowadzone w małych grupach [40].

Dotychczas **nie ustalono wskazań** do diagnostyki alergii pokarmowej przed wprowadzeniem określonego pokarmu do diety dziecka, nawet u dzieci z grupy wysokiego ryzyka (współistniejąca choroba alergiczna o ciężkim przebiegu, obciążający wywiad rodzinny), z wyjątkiem szczególnych sytuacji, np. bliźniacze rodzeństwo z udowodnioną alergią na orzeszki ziemne. W takiej sytuacji, wobec niskiej czułości i swoistości metod *in vitro* i *in vivo*, diagno-

styka powinna uwzględnić również test prowokacji doustnej [41].

Ze względu na potencjalne właściwości alergizujące soi **nie zaleca się** karmienia dzieci z udowodnioną alergią na białka mleka krowiego mieszankami sojowymi. U dzieci z grupy wysokiego ryzyka i dzieci z objawami alergii na białka mleka krowiego zaleca się stosowanie mleka o wysokim lub częściowym stopniu hydrolizy. Sugeruje się, że wprowadzanie pokarmów stałych do diety dziecka, w tym potencjalnie alergizujących, nie powinno odbyć się później niż w 4.–6. miesiącu życia [42].

Dotychczas **nie opracowano** żadnych skutecznych metod **farmakologicznej profilaktyki** alergii pokarmowej, niemniej jednak pojawiają się doniesienia o korzystnym wpływie stosowania u matek w okresie ciąży i karmienia piersią prebiotyków zawierających mieszaninę galaktooligosacharydów (GOS) i inuliny na rozwój tolerancji pokarmowej u potomstwa. Obserwacje te potwierdzono w badaniach na modelu zwierzęcym, które polegały na modulacji mikrobioty przewodu pokarmowego zarówno matki, jak i dziecka w celu wzmocnienia bariery śluzówkowej [43].

Leczenie

Leczenie przewlekłe

Podstawowym leczeniem przyczynowym jest **eliminacja uczulającego pokarmu**, co w praktyce nie zawsze jest łatwe ze względu na możliwość interakcji pokarmu z innymi czynnikami fizycznymi, farmakologicznymi lub innym pokarmem, a także obecność tzw. alergenów ukrytych w wielu pokarmach. Nawet rygorystyczne przestrzeganie eliminacji określonych pokarmów z diety może nie zapobiec wystąpieniu poważnej reakcji systemowej w wyniku przypadkowej ekspozycji na czynnik wywołujący. Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że u **50%** chorych, którzy przebyli uogólnioną reakcją anafilaktyczną, w ciągu 5 lat dochodzi do **powtórznego niezamierzonego** kontaktu z alergenem. W ciągu 10 lat odsetek ten wzrasta do 75%. Zjawisko to wynika z wszechobecności „ukrytych” alergenów.

U osób z alergią pokarmową duże znaczenie ma **leczenie chorób współistniejących**. W przypadku współistnienia z alergią pokarmową astmy oskrzelowej szczególnie istotna jest optymalna kontrola objawów astmy. Współistnienie atopowego zapalenia skóry i/lub eozynofilowego zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego lub innych stanów w obrębie przewodu pokarmowego wymaga również starannego leczenia swoistego dla danej

jednostki chorobowej. Uważa się, że zarówno astma oskrzelowa, eozynofilowe zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, jak i atopowe zapalenie skóry usposabiają do cięższego przebiegu alergicznej reakcji na pokarmy.

U osób cierpiących na inne schorzenia wymagające kompleksowego leczenia istnieją względne przeciwwskazania do stosowania β -adrenolityków i/lub inhibitorów konwertazy angiotensyny ze względu na możliwość osłabienia działania adrenaliny w razie potrzeby jej zastosowania.

Odrębnym problemem, szczególnie akcentowanym przez stowarzyszenia konsumenckie i organizacje pacjentów, jest odpowiednie **znakowanie produktów spożywczych** zawierających potencjalne alergeny pokarmowe, nawet w śladowych ilościach. Problem ten nie znalazł do tej pory ostatecznego rozwiązania prawnego.

Immunoterapia alergenowa z użyciem alergenów pokarmowych dotychczas **nie jest objęta zaleceniami** rekomendacyjnymi, ale wyniki wstępnych badań, zwłaszcza z wykorzystaniem alergenów rekombinowanych, wydają się bardzo obiecujące [44]. Pozytywne wyniki prób zastosowania immunoterapii alergenowej w połączeniu z terapią anty-IgE [45] u dzieci uczulonych na białka mleka krowiego utorowały drogę do analizy możliwości wykorzystania leczenia anty-IgE w przypadkach alergii na mleko krowie odpornej na konwencjonalną immunoterapię doustną [46]. Chociaż wstępne wyniki badań wydają się bardzo obiecujące, to ze względu na małą grupę badanych oraz brak długotrwałej oceny skuteczności i bezpieczeństwa takiego leczenia konieczne są dalsze prace.

Brakuje przekonujących danych na temat skuteczności **immunoterapii alergenowej z użyciem alergenów krzyżowych**.

Leczenie doraźne objawów alergii pokarmowej

Lekiem pierwszego rzutu w anafilaksji pozostaje **adrenalina**. Obecnie dostępne są roztwory 0,1% w ampułkostrzykawce lub autowstrzykiwaczu w dawce 0,3 mg przeznaczone dla dorosłych i 0,15 mg dla dzieci, przygotowane do samodzielnej aplikacji domięśniowej. Kolejne dawki adrenaliny mogą być powtarzane w razie potrzeby co 5–15 minut. W wielu pracach podkreśla się związek między zbyt późnym podaniem adrenaliny a zgonem w wyniku anafilaksji. Szczególnie istotne jest przekazanie choremu dokładnych zaleceń w formie pisemnej dotyczących postępowania w razie

anafilaksji oraz przeszkolenie w zakresie obsługi autowstrzykiwacza.

W celu odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego stosuje się **płynoterapię**.

Krótko działające β_2 -mimetyki (*short acting beta agonist* – SABA) – fenoterol, salbutamol, albuterol – podaje się w postaci wziewnej z inhalatora MDI (optymalnie z zastosowaniem spejsera) lub w nebulizacji.

Glikokortykosteroidy nie zapobiegają anafilaksji, ale łagodzą jej objawy i przeciwdziałają wystąpieniu późnej fazy. Zalecane dawkowanie w przeliczeniu na prednizolon: 1 mg/kg m.c., maksymalnie 60–80 mg, lub metyloprednizolon: 1 mg/kg m.c., maksymalnie 60–80 mg *i.v.*

Leki przeciwhistaminowe nie zapobiegają wystąpieniu anafilaksji, ale łagodzą jej objawy.

W leczeniu anafilaksji wykorzystuje się również **tlenoterapię**.

Leki o działaniu presyjnym podaje się w przypadku utrzymywania się hipotensji pomimo prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego.

Rokowanie

Większość przypadków alergii pokarmowej na mleko, jaja kurze, soję i pszenicę **ustępuje z wiekiem**. W przeciwieństwie do tej grupy pokarmów, alergii pokarmowa wywołana alergenami o budowie konformacyjnej (orzechy, orzeszki ziemne, ryby, owoce morza, niektóre owoce i warzywa) **nie wykazuje** tendencji do ustępowania, chociaż opisano wyjątki od tej reguły. Zwykle im później w ciągu życia wystąpią objawy alergii pokarmowej, tym mniejsza jest szansa na ich wygaśnięcie. Początkowe wysokie stężenie as-IgE w surowicy stanowi niepomyślny czynnik prognostyczny co do ustąpienia alergii pokarmowej. Obniżenie stężenia as-IgE wiąże się z nabyciem tolerancji na określony składnik pokarmowy [47].

Ze względu na możliwość uzyskania tolerancji na określone pokarmy w uzasadnionych sytuacjach klinicznych (alergeny o liniowej strukturze, brak reakcji o ciężkim przebiegu w przeszłości) wskazane jest systematyczne prowadzenie w odpowiednich odstępach czasu prób prowokacyjnych. Czas reekspozycji oraz szczegółowe dawkowanie ustala się indywidualnie w zależności od rodzaju uczulającego pokarmu, przebiegu dotychczasowych reakcji i wieku chorego [48].

Szczególnie trudną sytuacją kliniczną jest współistnienie astmy oskrzelowej z alergią pokarmową. Astma zwiększa ryzyko znacznie cięższego

przebiegu reakcji alergicznej na pokarm, a alergii pokarmowa stanowi czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu astmy.

Stosunkowo niewiele badań dotyczyło wpływu alergii pokarmowej na naturalny przebieg eozynofilowego zapalenia przełyku. Są jednak obserwacje wskazujące na skuteczność diet eliminacyjnych z wykluczeniem mleka, jaj kurzych, soi, pszenicy i orzechów w leczeniu tej patologii [49]. Wpływ probiotyków na proces zapalny w przebiegu eozynofilowego zapalenia przełyku stanowi wciąż przedmiot badań. Istnieją jedynie dane wskazujące na korzystny wpływ *Lactobacillus lactis* NCC 2287 na przebieg eozynofilowego zapalenia przełyku na modelu zwierzęcym [50].

Anafilaksja wywołana bodźcem pokarmowym w połączeniu z wysiłkiem fizycznym stanowi istotny problem kliniczny i diagnostyczny. Skomplikowany często proces diagnostyczny prowadzący do wykrycia pokarmowego czynnika sprawczego nie zawsze kończy się sukcesem, a jego skuteczna identyfikacja i późniejsza próba eliminacji nie zawsze są możliwe ze względu na częste występowanie tzw. alergenów ukrytych odpowiedzialnych za objawy choroby.

Do tej pory nie zdefiniowano czynników umożliwiających prognozowanie stopnia nasilenia reakcji alergicznej wywołanej pokarmem. Przebieg dotychczas przebytych reakcji alergicznych, wielkość reakcji miejscowej w miejscu wykonania punktowego testu skórniego, stężenie swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym również nie pozwalają przewidzieć stopnia nasilenia reakcji po kolejnym kontakcie z alergenem.

Powikłania

Najpoważniejszym powikłaniem alergii pokarmowej jest **zgon** w wyniku anafilaksji pokarmowej. Grupę najwyższego ryzyka stanowią młodzi dorośli, chorzy na astmę oskrzelową oraz osoby uczulone na orzeszki ziemne, orzechy, sezam, ryby i owoce morza, niemniej jednak zdarzają się również przypadki śmiertelnej anafilaksji wywołane innymi alergenami pokarmowymi. Ryzyko śmiertelnych powikłań zwiększa równoczesne spożycie uczulającego pokarmu i alkoholu [51].

Przy kwalifikacji do prób prowokacyjnych należy pamiętać o tym, że nawet prawidłowo i w odpowiednim czasie podana adrenalina w 12–14% przypadków nie zapobiega śmiertelnym powikłaniom, co nakazuje szczególną rozagę i ostrożność przy ustalaniu wskazań do tych prób.

Wzrastająca częstość reakcji alergicznych wywołanych pokarmami, ich nieprzewidywalny przebieg, ograniczone możliwości diagnostyczne i terapeutyczne, a także niepewne rokowanie sprawiają, że zagadnienia związane z alergią pokarmową stają się jednym z ważniejszych wyzwań stojących przed praktyczną alergologią.

Fenomen alergii pokarmowej jest stale aktualnym tematem badawczym. Celem badań jest głębsze poznanie natury uczulających pokarmów, mechanizmów nadwrażliwości i tolerancji. Należy wierzyć, że pozwoli to na udoskonalenie metod diagnostycznych i opracowanie skutecznej profilaktyki alergii pokarmowej.

Piśmiennictwo

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J i wsp.; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement for the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
- Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA i wsp. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1848-1856.
- Sackeyfo A, Senthinathan A, Kandaswamy P i wsp.; Guideline Development Group. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 342: d747.
- Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-646.
- Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-1555.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434-442.
- Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chong qing 2009 versus 1999. *Pediatr Int* 2010; 52: 820-824.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 41-58.
- Wahn U, Matricardi PM, Bieber T i wsp. Food allergy in EAACI journals (2016). *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 825-830.
- Liu ZQ, Yang PC. Hapten may play an important role in food allergen-related intestinal immune inflammation. *N Am J Med Sci* 2011; 3: 103-106.
- Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1072: 253-261.
- Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 20-28.
- Vighi G, Marcucci F, Sensi L i wsp. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 Suppl 1: 3-6.
- Kukkonen K, Kuitunen M, Hahhtela T i wsp. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 67-73.
- Byuyktiryaki B, Sahirer UM, Girgin G i wsp. Low indoleamine 2,3-dioxygenase activity in persistent food allergy in children. *Allergy* 2016; 71: 258-266.
- Libermann P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 316-320.
- Tronccone R, Discepolo V. Colon in food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 2: 89-91.
- Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 360-367.
- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME i wsp. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food-protein induced enterocolitis syndrome: Executive summary – Workgroup Report of the Adverse reactions to Food Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1111-1126.
- Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P i wsp. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 545-552.
- Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 312-317.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA i wsp. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723-728.
- Rymarczyk B, Glück J, Rogala B. Rola alergenów pokarmowych w zaostrzeniach atopowego zapalenia skóry u osób dorosłych. *Alergia, Astma, Immunol* 2012; 3: 136-141.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1016-1018.
- Bindslev-Jensen C, Balmer-Weber B, Bengtsson U i wsp. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. *Allergy* 2004; 59: 690-697.
- Werfel T, Balmer-Weber B, Eigenmann PA i wsp. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723-728.
- 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: 268-273.
- De Greef E, Hauser B, Devaker T i wsp. Diagnosis and management of cow's milk allergy in infants. *World J Pediatr* 2012; 8: 19-24.
- 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.
- Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena M i wsp. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-190.
- Tiemessen MM, Kunzmann S, Schmidt-Weber CB i wsp. Transforming growth factor-beta inhibits human antigen-specific CD4+ T cell proliferation without modulating the cytokine response. *Int Immunol* 2003; 15: 1495-1504.
- Sato S, Tachimoto H, Shukuya A i wsp. Basophil activation marker CD203c is useful in the diagnosis of hen's

- egg and cow's milk allergies in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 54-61.
33. Flammanion S, Santos C, Guimber D i wsp. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 161-165.
 34. EAACI Guidelines: Food Allergy and Anaphylaxis. Translating knowledge into clinical practice. Muraro A, Roberts G (red.). EAACI, Zurich 2014, 55-56.
 35. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 10.
 36. Lotzsch B, Dolle S, Vieths S, Worm M. Exploratory analysis of CD63 and CD203c expression in basophils from hazelnut sensitized and allergic individuals. *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 24.
 37. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods* 2012; 383: 30-38.
 38. DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L i wsp. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 289-294.
 39. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55: 2-10.
 40. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B i wsp. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 years of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 15: 530-537.
 41. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6 Suppl): S1-S8.
 42. Host A, Koletzko B, Dreborg S i wsp. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-84.
 43. Bouchaud G, Castan L, Chesne J i wsp. Maternal exposure to GOS/inulin mixture prevents food allergies and promotes tolerance in offspring in mice. *Allergy* 2016; 71: 68-76.
 44. Foster B, Foroughi S, Yin Y i wsp. Effect of anti-IgE therapy on food allergen specific T cell responses in eosinophil associated gastrointestinal disorders. *Clin Mol Allergy* 2011; 9: 7.
 45. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L i wsp. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1622-1624.
 46. Martorell-Calatayud C, Michavila-Gomez A, Martorelli-Aragones A i wsp. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 544-546.
 47. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM i wsp. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 304-309.
 48. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S i wsp. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 387-391.
 49. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A i wsp. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 461-467.
 50. Holvoet S, Doucet-Ladeveze R, Perrot M i wsp. Beneficial effect of *Lactococcus lactis* NCC2287 in a murine model of eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2016; 71: 1753-1761.
 51. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 451-452.

*Przedruk z książki „Alergologia – kompendium”,
Termedia, Poznań 2018*