

**PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER**

# Rola oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał w klasie IgG w diagnostyce alergii i nietolerancji pokarmowej

## The role of assay for allergen specific immunoglobulin G in the diagnosis of food allergy and intolerance

Zbigniew Bartuzi, Kinga Lis, Magdalena Żbikowska-Gotz

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

### STRESZCZENIE

Niepożądane reakcje na pokarm mogą się objawiać zarówno w ciągu kilku minut, jak i kilka czy kilkadziesiąt godzin po spożyciu potencjalnie alergizującego białka pokarmowego. Mogą one obejmować bardzo szerokie spektrum objawów klinicznych, zarówno łagodnych, często o ograniczonej lokalizacji, jak i bardzo ciężkich reakcji ogólnoustrojowych. Współczesna diagnostyka alergii pokarmowej opiera się przede wszystkim na wywiadzie i dokładnym badaniu fizykalnym, które mogą być uzupełniane badaniami dodatkowymi prowadzonymi *in vivo* lub *in vitro*. Zarówno powszechnie stosowane punktowe testy skórne, jak i badania laboratoryjne obejmujące oznaczanie stężenia immunoglobulin klasy E swoistych dla alergenów pokarmowych są pomocne w diagnostyce natychmiastowych reakcji IgE-zależnych. Obserwowane spektrum objawów klinicznych sugeruje jednak, że nie wszystkie niepożądane reakcje popokarmowe przebiegają w mechanizmie nadwrażliwości typu I. Zarówno testy oceniające stężenie swoistych IgE we krwi, jak i stwierdzające obecność IgE w tkankach są niewystarczające do diagnostyki reakcji nadwrażliwości przebiegających według innych mechanizmów. Aktualnie nie ma walidowanych testów *in vivo* ani *in vitro*, które mogłyby wesprzeć diagnostykę reakcji nadwrażliwości na pokarmy niezależnej od IgE. Brakuje również wiarygodnych dowodów na to, że pomiar stężenia IgG swoistych dla alergenów pokarmowych może być przydatny w rozpoznaniu alergii lub nietolerancji na pokarm, a także potwierdzających postulowane przez niektórych badaczy wnioski, że obecność tych przeciwciał wywołuje jakiegokolwiek niekorzystne objawy. W związku z brakiem znaczenia klinicznego tych testów europejskie i światowe naukowe towarzystwa alergologiczne i immunologiczne odradzają stosowanie testów IgG w diagnostyce alergii i nietolerancji pokarmowej.

### SŁOWA KLUCZOWE

IgG, alergia, nietolerancja pokarmowa.

### ABSTRACT

Adverse post-food reactions can manifest themselves both within a few minutes after contact with harmful food, as well as several or several dozen hours after eating potentially allergenic food protein. They can also cover a very wide spectrum of clinical symptoms, both mild or restricted, as well as very severe systemic re-

actions. Contemporary diagnosis of food allergy is primarily based on an interview and a thorough physical examination, which can be supplemented with additional tests carried out *in vivo* or *in vitro*. Both commonly used skin prick tests and laboratory tests involving the determination of class E immunoglobulin concentrations specific for food allergens are helpful in the diagnosis of immediate IgE-dependent reactions. The observed spectrum of clinical symptoms suggests that not all unwanted post-food reactions occur in the type I hypersensitivity mechanism. Thus, tests for the assessment of specific IgE levels in the blood as well as those based on IgE-mediated reactions are insufficient to diagnose hypersensitivity reactions occurring according to other mechanisms. There are currently no reliable tests, either *in vivo* or *in vitro*, which could support the diagnosis of IgE-independent food hypersensitivity reactions. Also, there is no reliable evidence that measuring IgG specific for food allergens could be useful in diagnosing food allergies or intolerances, or that the presence of these antibodies causes any adverse effects. In the absence of clinical relevance of these tests, both European and global scientific allergological and immunological societies advise against the use of IgG tests in the diagnosis of allergies and food intolerance.

## KEY WORDS

IgG, allergy, food intolerance.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Zbigniew Bartuzi, Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Ujejskiego 75, 85-164 Bydgoszcz, tel.: +48 52 36 55 552, 508 403 490, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

## WPROWADZENIE

Niepożądane reakcje na pokarmy są jedną z częstszych przyczyn występowania różnych objawów chorobowych, nie tylko ze strony przewodu pokarmowego. Patomechanizm tych reakcji może być różny i tylko po części związany jest z reakcjami immunologicznymi. Według zgodnej opinii ekspertów zajmujących się procesami o charakterze nadwrażliwości typu alergicznego i niealergicznego ich diagnostyka jest jednym z trudniejszych problemów, przed jakim staje współczesna alergologia. Wynika to nie tylko z nie do końca poznanych mechanizmów patogenetycznych, lecz także braku uniwersalnego narzędzia badawczego, którego zastosowanie w każdym przypadku pozwoli na ustalenie właściwego rozpoznania. Bardzo często występują trudności w diagnostyce nadwrażliwości na poszczególne pokarmy. Jeszcze bardziej skomplikowane jest określenie udziału poszczególnych elementów układu immunologicznego w alergiach i nietolerancjach pokarmowych [1].

Alergia pokarmowa jest kaskadą specyficznych reakcji immunologicznych wywołanych przez epitopy białek pokarmowych zdolnych do swoistego wiązania się z przeciwciałami lub uczulonymi komórkami. Reakcje IgE-zależne typu natychmiastowego powstają, gdy odpowiedź immunologiczna organizmu na kontakt z alergenem

rozвивa się z udziałem limfocytów Th2, które wytwarzają IL-4, IL-5 i IL-13, co prowadzi do nadmiernej produkcji swoistych przeciwciał klasy IgE (sIgE). Ten rodzaj odpowiedzi określane jest jako nadwrażliwość typu I wg podziału Gella-Coombsa [2]. Mechanizmy IgE-niezależne są o wiele bardziej złożone i obejmują typy II, III i IV reakcji nadwrażliwości wg klasyfikacji Gella-Coombsa. W tym przypadku w odpowiedź na alergen zaangażowane są mechanizmy aktywowane szlakiem limfocytów Th1, Th17, reakcje przebiegające z udziałem kompleksów immunologicznych oraz cytotoksyczna odpowiedź T-komórkowa.

Reakcje nadwrażliwości typu II, tak zwane cytotoksyczne, polegają na aktywacji makrofagów, monocytów, komórek NK (*natural killer*) i limfocytów T w celu eliminacji komórek obcych lub mających na powierzchni nierozpoznawalne antygeny. Typ III nadwrażliwości w przypadku reakcji popokarmowych uwzględnia udział kompleksów immunologicznych złożonych z antygeny pokarmowego i przeciwciała lub antygeny, przeciwciała i składowych dopełniacza. Reakcje związane z produkcją przeciwciał IgG swoistych dla antygenów pokarmowych stanowią naturalną odpowiedź organizmu na kontakt z białkami pochodzącymi z żywności, które zwykle są wchłaniane do krwiobiegu w małych ilościach. Także zdrowi ludzie wytwarzają przeciwciała IgG dla alergenów

pokarmowych, niejednokrotnie w wysokim stężeniu. Po posiłku możliwe jest pojawienie się w surowicy zarówno specyficznych IgG, jak i ich kompleksów z antygenami pokarmowymi. W warunkach fizjologii kompleksy te są szybko usuwane z krążenia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, co powoduje, że ich patogenne znaczenie jest znikome. W sytuacji występowania nadmiaru antygeny lub przeciwciała możliwe jest odkładanie się kompleksów w naczyniach krwionośnych skóry, nerek i stawów, z czym spotykamy się w przypadku choroby posurowiczej i reakcji typu Arthusa. Sugeruje się, że podobne zjawisko może odgrywać rolę w powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych jelit [3]. Dokładny mechanizm zmian zachodzących w alergii pokarmowej typu III zależnej od przeciwciał IgG nie jest jednak do tej pory dokładnie poznany. Być może dlatego ten typ reakcji wzbudza wiele kontrowersji, co poskutkowało pojawieniem się komercyjnych testów diagnostycznych opartych na oznaczaniu pokarmowo swoistych IgG [4]. Zastosowanie tych testów w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej zdecydowanie utrudnia fakt, że niejednokrotnie wysokie stężenie swoistych przeciwciał w klasie IgG przeciwko alergenom pochodzenia pokarmowego spotyka się zarówno u osób zdrowych, jak z objawami alergii na pokarm [4].

Patomechanizm reakcji IgE-niezależnej typu IV polega na mobilizacji limfocytów T swoistych dla alergenów pokarmowych, które uwalniają mediatory stanu zapalnego, co wywołuje reakcje o charakterze podostrym lub przewlekłym, które mogą uszkodzić błonę śluzową jelita. Objawy występują po kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu godzinach od spożycia szkodliwego pokarmu [5].

Wszystkie typy reakcji mogą się objawiać wieloma podobnymi objawami klinicznymi, co z punktu widzenia diagnostyki stanowi duży problem. W przypadku rozpoznania reakcji zależnych od IgE dysponujemy wiarygodnymi badaniami dodatkowymi, do których należą zarówno testy skórne, jak i oznaczanie surowiczego stężenia IgE swoistych dla alergenów pokarmowych, natomiast w przypadku reakcji nadwrażliwości pokarmowej prze-

biegającej w innych mechanizmach immunologicznych nie ma aktualnie testów diagnostycznych o udowodnionej przydatności klinicznej.

Pomimo że wiele lat temu ustalono brak związku pomiędzy stężeniem alergenowo swoistych immunoglobulin G w surowicy a reakcjami nadwrażliwości na pokarmy [6], nadal spotykane są próby zastosowania tego typu oznaczeń, także w postaci testów komercyjnych, w diagnostyce niepożądanych reakcji popokarmowych przebiegających w mechanizmie nadwrażliwości typu III wg Gella-Coombsa.

Ponadto według dostępnych danych przeciwciała podklasy IgG4 wraz z przeciwciałami klasy IgA wiązane są raczej z nabywaniem tolerancji na alergeny, w tym pochodzące z pokarmów. Pełnią one wówczas funkcję tzw. przeciwciał blokujących, co potwierdzają badania prowadzone u osób poddanych skutecznej swoistej immunoterapii alergenowej [7].

## IMMUNOGLOBULINA KLASY G

Immunoglobuliny klasy G (IgG) stanowią główną frakcję immunoglobulin w surowicy krwi ludzkiej (ponad 75%). Produkowane są w odpowiedzi na kontakt z obcym antygenem. Mają zdolność do opsonizacji komórek, neutralizacji toksyn oraz wiązania dopełniacza i jego aktywacji drogą klasyczną. Jest to immunoglobulina, która może przechodzić przez barierę łożyskowo-łożyskową, dzięki czemu zapewnia dziecku bierną odporność przez pierwsze 3–6 miesięcy życia. U człowieka występują w czterech podklasach (IgG1–IgG4), z czego IgG1 stanowią ok. 66%, IgG2 23%, IgG3 7%, natomiast IgG4 jedynie 4% wszystkich immunoglobulin tej klasy. Przy długotrwałej stymulacji antygenem początkowo przeważa IgG1, a później zaczyna przeważać IgG4. Immunoglobuliny klasy G, oprócz podklasy IgG4, są inicjatorami klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza (tab. 1). Przeciwciała klasy IgG stanowią główną linię nabytej, swoistej obrony organizmu przed patogenami [8].

**TABELA 1.** Właściwości fizykochemiczne i biologiczne przeciwciał należących do poszczególnych podklas IgG

Właściwości	Typ immunoglobulin			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
średnie stężenie w surowicy [mg/ml]	9	3	1	0,5
okres półtrwania [dni]	21	20	7	21
masa cząsteczkowa	146	146	170	147
wartościowość	2	2	2	1
wiązanie dopełniacza	++	+	+++	–
przechodzenie przez łożysko	++	+	++	++

Interesująca jest sekwencja wytwarzania poszczególnych immunoglobulin w rozwoju człowieka. W pierwszym roku życia ilość przeciwciał IgE jest niewielka, dominują IgG. Dotychczas uważano, że przeciwciała w podklasie G (IgG4) uczestniczą głównie w reakcjach ochronnych jako czynniki blokujące IgE po zastosowaniu immunoterapii. Analiza przeprowadzona w dwóch kohortach urodzeniowych w Wielkiej Brytanii i Australii wykazała związek pomiędzy IgG1 a wytwarzaniem IgE. U dzieci uczulonych na główny alergen kota Fel d 1 obecność asIgG1 dla tego alergenu ograniczała wytwarzanie swoistych IgE [9]. U dzieci, u których stwierdzano wzrastające poziomy IgG1, ryzyko rozwoju objawów chorobowych ze strony układu oddechowego, głównie świszczącego oddechu, było mniejsze. W celu uzyskania szerszego obrazu naturalnej, wczesnej, nieprovokowanej odpowiedzi IgG autorzy analizy badali surowice pochodzące od 148 dzieci z atopią i bez atopii na obecność swoistych IgE i IgG1 dla 91 alergenów z różnych źródeł. Wyniki wykazały, że 2-letnie dzieci, niezależnie od statusu atopowego, prawie wszystkie (blisko 100%) wytwarzały swoiste IgG głównie dla molekuł alergenów pokarmowych pochodzenia zwierzęcego (mleko, jaja), w mniejszym stopniu dla pokarmów pochodzenia roślinnego i kolejno dla alergenów wziewnych z wyraźniejszą częstością występowania tych przeciwciał u dzieci z atopią. Swoiste przeciwciała IgG4 stwierdzano rzadko (< 5%), co może sugerować, że przeciwciała te należały głównie do podklasy IgG1 [10].

Analiza kolejności wytwarzania IgG i IgE wskazuje, że być może obydwie izotypy przeciwciał są wytwarzane przez tę samą populację komórek B, w której zachodzi zjawisko pośredniego przełączania klas syntetyzowanych immunoglobulin. Taką hipotezę mogą potwierdzać badania genetyczne wskazujące na występowanie spontanicznych lub indukowanych mutacji w obrębie genów kodujących łańcuch ciężki immunoglobulin. Zmiany genetyczne mogą prowadzić do przełączania genów w zmutowanych plazmocytach produkujących IgG1 na geny epsilon i w ten sposób stymulować wytwarzanie immunoglobuliny E [11]. Obserwacje te pozwalają przypuszczać, że alergenowo swoiste IgG, oprócz znanej roli ochronnej, mogą być istotnym graczem w reakcjach alergicznych, a jednocześnie wskaźnikiem określonej skłonności lub też zdolności do modulowania odpowiedzi immunologicznej na reakcje Th2 związane z immunoglobuliną klasy E.

Obecność przeciwciał klasy IgG4 wydaje się wskazywać raczej na tolerancję danego typu pokarmu, a nie alergię na niego. Nie obserwuje się różnic w stężeniu IgG swoistych względem określonych pokarmów pomiędzy osobami zdrowymi a osobami uczulonymi na dany pokarm. W przypadku alergii pokarmowej zaobserwowano także jednoczesne występowanie wysokiego stężenia swoistych dla danego pokarmu immunoglobulin IgE i IgG,

natomiast wzrastający współczynnik IgG/IgE wydaje się markerem prognostycznym nabywania tolerancji na ten pokarm. Tłumaczy się to możliwością blokowania alergenu przez swoiste IgG, co uniemożliwia mu mostkowanie IgE na powierzchni komórek tucznych [12–14].

Przeciwciała IgG swoiste dla pokarmów można znaleźć u większości dzieci w wieku 3 miesięcy, niezależnie od ich statusu atopowego [15]. Tomicić i wsp. [16] w badaniu z udziałem 89 dzieci z alergią pokarmową z wypryskiem określali stężenia swoistych przeciwciał IgG4 i IgE w surowicy jako potencjalne biomarkery bezpiecznego ponownego wprowadzenia wcześniej wyeliminowanej żywności. Zaobserwowali, że wysokie stężenia IgG4 w surowicy przed dietą i wskaźnik IgG4/IgE korelowały z tolerancją specyficzną dla alergenu. Podobnie Caubet i wsp. [17] u 107 dzieci z alergią na białko jaja poddawanych doustnej prowokacji wypiekany jajkiem odnotowali, że dzieci o niskim stosunku IgE do IgG4 dla owomukoidu i/lub albuminy jaja były w stanie tolerować upieczone jajo, a u dzieci, u których stosunek IgE do IgG4 był wysoki, występowały reakcje alergiczne na podobną prowokację, włącznie z reakcjami anafilaktycznymi. Z kolei w badaniu zespołu Savilahti i wsp. [18] zaobserwowano, że spośród 95 przebadanych niemowląt z wypryskiem atopowym niski poziom IgG4 w surowicy dla  $\beta$ -laktoglobuliny występował głównie u tych dzieci, u których rozpoznano alergię na białka mleka krowiego.

## KONTROWERSJE DOTYCZĄCE ROLI IGG W ALERGIACH NA POKARMY

Już na początku lat 80. ubiegłego wieku wskazywano, że u niektórych pacjentów z atopią dochodzi do wzrostu w surowicy miana swoistych przeciwciał o izotypie  $\gamma$ . Większość badaczy uważa, że obecność swoistych IgG należy traktować wyłącznie jako wynik ekspozycji lub element tolerancji na alergen pokarmowy. Inni twierdzą, że nie należy wiązać faktu obecności asIgG tylko z fizjologiczną odpowiedzią organizmu na spożywany pokarm [19]. Jeszcze inni autorzy postulują, że przeciwciała IgG mogą być użyteczne w ocenie ryzyka wystąpienia atopii [20]. Niewyjaśniony do dzisiaj pozostaje ewentualny mechanizm tych reakcji, co jest spowodowane niewielką liczbą badań zajmujących się tym zagadnieniem. W kolejnych latach pojawiały się wzajemnie wykluczające się badania potwierdzające lub kwestionujące udział swoistych IgG u chorych z objawami alergii. Na przykład badania prowadzone w 2002 r. przez Kukkonena i wsp. wykazały, że u dzieci z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego (po okresie niemowlęctwa) alergią na mleko wiąże się nie tylko ze wzrostem stężenia asIgG dla całego ekstraktu mleka, lecz także dla jego frakcji [21]. W kolejnych badaniach stwierdzono u dzieci z atopią wyższe

surowicze stężenia przeciwciał o izotypach  $\alpha$ ,  $\gamma 1$  oraz  $\epsilon$  na alergeny jaja kurzego niż w przypadku dzieci zdrowych [22]. Przeprowadzone analizy wskazały znaczący wzrost stężeń swoistych przeciwciał o izotypie  $\gamma$  dla kilkunastu alergenów pokarmowych u dzieci z przewlekłą biegunką. Prawie u wszystkich badanych pacjentów, u których obserwowano wzrost stężeń surowiczych swoistych IgG dla określonych alergenów, zastosowanie diety eliminacyjnej spowodowało remisję objawów [23]. Badania te mogą sugerować znaczenie swoistych przeciwciał IgG w patomechanizmie alergii pokarmowych. Niektórzy autorzy przypuszczają, że w alergii pokarmowej IgE-zależnej dochodzi także do nadprodukcji poszczególnych podklas immunoglobuliny G.

Istnieją także sugestie, że wiązanie swoistych IgG z alergenami może wzmacniać mediowaną przez IgE aktywację komórek, takich jak mastocyty, bazofile i alergenowo swoiste IgE+ komórki B, poprzez wiązanie przeciwciał IgG do innych epitopów alergenu niż rozpoznawane przez IgE. Prawdopodobnie w określonych warunkach swoiste IgG mogą uczestniczyć w zjawisku tzw. supersieciowania (*super-crosslinking*) kompleksów immunologicznych IgE na limfocytach B, komórkach tucznych i bazofilach. *Super-crosslinking* może być traktowany jako potencjalny mechanizm oligomeryzacji (czyli konwersji w kierunku kompleksów molekularnych o niedużej i określonej liczbie elementów), co w dużej mierze może zależeć od stężeń, powinowactwa i swoistości alergenowych IgG. Niewykluczone, że w ten sposób IgG przyczyniają się do zwiększenia wtórnej produkcji specyficznych IgE przy braku pomocniczych limfocytów T. Mogą także powodować wzrost aktywacji indukowanych alergenem bazofilów i komórek tucznych i mieć wpływ na aktywację komórek T [24].

Badania przeprowadzone w ramach projektu ALADDIN (Szwecja) dotyczące udziału IgG w alergiach, opublikowane w 2019 r., mogą mieć istotne implikacje kliniczne. Wskazały, że wysokie poziomy IgG w trzecim trymestrze ciąży we krwi pępowinowej matki chronią potomstwo przed rozwojem IgE-zależnej alergii w wieku 5 lat [25]. Profile alergenowo swoistych IgG we krwi pępowinowej i mleku matek były wysoce zgodne. Autorzy badania zauważyli, że matczyne IgG utrzymują się u dzieci do 6. miesiąca życia. Produkcja własnych alergenowo swoistych IgG pojawiała się ok. 6. miesiąca życia i odzwierciedlała ekspozycję na alergen. Dzieci, u których w wieku 5 lat stwierdzano obecność surowiczych asIgE, charakteryzowały się znacznie wyższymi poziomami alergenowo swoistych IgG niż dzieci nieuczulone. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie molekularne i wykonano test mikromacierzy ISAC Thermo Fischer dla oznaczenia swoistych IgE i IgG dla 164 alergenów. Zaobserwowano, że dzieci matek z poziomami asIgG > 30 ISU-G

w osoczu nie wykazywały obecności IgE na alergen w wieku 5 lat. W badaniu wykazało, że być może wysokie stężenia swoistych IgG u matek w czasie ciąży chronią potomstwo przed uczuleniem. Niewykluczone, że to spostrzeżenie otwiera nowe możliwości zapobiegania chorobom alergicznym. Należy podkreślić, że jest to pierwsze szczegółowe badanie molekularnych alergenowych profili IgG przeprowadzone u matek i dzieci we wczesnym okresie życia [25]. Do tej pory przeprowadzono tylko nieliczne badania dotyczące analizy swoistych dla alergenów IgG u pacjentów z alergią przy wykorzystaniu molekularnych testów mikromacierzy. Inny istotny wniosek wynikający z badania jest taki, że dzieci z uczuleniem IgE na dany alergen miały również znacznie wyższe poziomy asIgG dla tego samego alergenu w porównaniu z dziećmi nieuczulonymi. Podobne obserwacje przyniosły badania przeprowadzone w dwóch innych populacjach dzieci. W jednym z badań oznaczano poziomy asIgE i asIgG dla alergenów specyficznych dla roztoczy kurzu domowego i zaobserwowano, że dzieci z IgE-zależnym uczuleniem na alergeny kurzu domowego miały wyższe poziomy IgG dla tego samego alergenu niż dzieci nieuczulone [26]. Siroux i wsp. zaobserwowali podobną zależność pomiędzy tymi dwoma izotypami przeciwciał w badaniach przeprowadzonych u 340 osób dorosłych. Zdaniem autorów pracy jednym z wyjaśnień może być to, że prezentacja swoistego alergenu u pacjentów z alergią jest regulowana przez HLA na poziomie genetycznym [27]. Zjawisko różnych typów HLA w odpowiedziach IgE i IgG na niektóre alergeny zostało opisane przez innych autorów [28]. Może ono wyjaśniać, dlaczego poziomy asIgG są podwyższone również u pacjentów z uczuleniem IgE-zależnym. Ostatnie badania sugerują, że regulacja genetyczna związana z prezentacją antygeny może kierunkować produkcję przeciwciał swoistych dla alergenów. Osoby z uczuleniem IgE-zależnym charakteryzują się również wytwarzaniem większych ilości IgG dla tego samego alergenu, co może być wynikiem określonych predyspozycji genetycznych już na poziomie prezentacji oraz niekiedy zwiększonej odpowiedzi Th2 lub obu tych czynników.

Przytoczone powyżej nieliczne badania nie zmieniają w żadnym stopniu aktualnego stanowiska dotyczącego diagnostyki alergii pokarmowej. Badanie IgG nie jest ani zalecane, ani sprawdzone w praktyce diagnostycznej. Wyniki tych badań nie powinny stanowić podstawy do modyfikacji diety lub eliminacji pokarmów. Przeciwciała IgG przeciwko antygenom pokarmowym są często wykrywane u osób zdrowych, niezależnie od objawów związanych z żywieniem. Jak wynika z badania EGEA [27], zmienność stężeń IgE i IgG swoistych dla alergenu zależy od ekspozycji, drogi narażenia i ogólnej immunogenności alergenu. Kontakt alergenowy drogą doustną może preferencyjnie indukować odpowiedź IgG. Przeciwciała

te wskazują jedynie, że dana osoba spożyła określone pokarmy. Przykładowo u dzieci do 2. roku życia wykrywa się całą gamę przeciwciał swoistych dla alergenów pochodzenia zwierzęcego, roślinnego i powietrznego w zależności od drogi narażenia na alergen i statusu uczulenia IgE u dziecka i w niewielkim stopniu są to przeciwciała IgG4 [10].

Tolerogenną rolę IgG potwierdzają m.in. obserwacje z badania Tsai i wsp. [29], według których skuteczna dostna immunoterapia na orzeszki ziemne znacząco redukuje aktywację bazofilów w odpowiedzi na stymulację Ara h 1, Ara h 2 i Ara h 3. Jednocześnie u tych osób obserwuje się wzrost współczynnika sIgG4/sIgE dla wymienionych cząsteczek. Uczestnicy, u których nie uzyskano tolerancji dla orzeszków ziemnych po OIT, wykazywali wyższą aktywację bazofilów indukowaną przez orzeszki ziemne *ex vivo* oraz wyższe IgE specyficzne dla alergenów orzeszków ziemnych, ale niższy stosunek sIgG4/sIgE.

## STANOWISKO EKSPERTÓW DOTYCZĄCE OZNACZANIA SWOISTYCH IGG W DIAGNOSTYCE NADWRAŻLIWOŚCI NA POKARM

Z uwagi na coraz częstsze próby stosowania komercyjnych testów do oznaczania swoistych IgG dla alergenów pokarmowych, ich powszechną dostępność, jak również poszukiwanie możliwości zastosowania badań dodatkowych w diagnostyce niezależnych od IgE niepożądanych reakcji na pokarm oraz dużą część populacji, jakiej dotyczy ten problem, pozostaje on w kręgu zainteresowań międzynarodowych towarzystw naukowych z dziedziny alergologii i immunologii.

Według wytycznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oznaczanie stężenia IgG4 dla alergenów pokarmowych nie jest zalecane jako narzędzie diagnostyczne. Obecność tych przeciwciał odzwierciedla jedynie wielokrotne narażenie na pokarm traktowany przez układ odpornościowy jako obce białko i nie należy go uważać za marker nadwrażliwości, ale raczej za wskaźnik tolerancji immunologicznej związanej z fizjologiczną aktywnością limfocytów T regulacyjnych. Specyficzne przeciwciała IgG4 nie wskazują na alergię lub nietolerancję pokarmową, ale ich pojawienie się jest fizjologiczną, przedłużającą się reakcją na kontakt z żywnością [30].

W praktycznych wytycznych dotyczących alergii pokarmowej z listopada 2014 r. opracowanych przez grupę ekspertów z American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) oraz Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI) stwierdzono, że w diagnostyce alergii i nietolerancji pokarmowych nie na-

leży stosować testów opartych na oznaczaniu swoistych dla alergenów pokarmowych przeciwciał IgG, zarówno w odniesieniu do całkowitej IgG, jak i jej podklasy IgG4 [31].

Dokument International Consensus ON (ICON) w sprawie alergii pokarmowej, przygotowany we współpracy z EAACI, a także AAAAI i World Allergy Organization (WAO) wyraźnie podkreśla, że oznaczanie stężenia swoistych IgG przeciw alergenom pokarmowym nie jest zalecanym testem w diagnostyce alergii pokarmowej [32].

## PODSUMOWANIE

Aktualna wiedza na temat IgG nadal nie pozwala na traktowanie tego przeciwciała jako wiarygodnego wskaźnika w rutynowej diagnostyce alergologicznej. Szczególnie w przypadku podejrzenia alergii na pokarmy wzrost stężeń IgG nie może przesądzać o rekomendowaniu diety eliminacyjnej. Ze względu na pojawiające się kontrowersje konieczne są dalsze, pogłębione badania naukowe nad rolą i mechanizmami IgG w reakcjach alergicznych, natomiast w praktyce klinicznej znaczenie stężeń IgG w świetle przytoczonych badań jest ograniczone. Warto podkreślić, że niezależnie od podklasy ocena przeciwciał IgG nie ma żadnej wartości diagnostycznej, szczególnie w przypadku alergii pokarmowej.

Oznaczenie IgG i IgG4 swoistych dla alergenów pokarmowych niezmiennie lokuje się wśród testów niekonwencjonalnych, obok testów cytotoksycznych, analizy składu włosów, mikroflory jelitowej i testów kinezoologii stosowanej, irydologii oraz badań opartych na biorezonansie. Są to badania, których przydatność diagnostyczna nie została jednoznacznie potwierdzona wiarygodnymi badaniami [33]. Żadne z tych badań nie jest zalecane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe do stosowania w diagnostyce alergii i nadwrażliwości na pokarmy.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M, et al. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology. *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34: 391-404.
2. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
3. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2003; 90: 81-3.
4. Gocki J, Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy. *Adv Dermatol Allergol* 2016; 33: 253-6.
5. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015; 148: 1120-31.

6. Bovec JA, Ass'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: summary of the NIAID. Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105-18.
7. Mullin GE, Swift KM, Lipski L, et al. Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 192-8.
8. Kaminogawa S, Nanno M. Modulation of immune functions by foods. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004; 1: 241-50.
9. Custovic A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Allergen-specific IgG antibody levels modify the relationship between allergen-specific IgE and wheezing in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1480-5.
10. Schwarz A, Panetta V, Cappella A, et al. IgG and IgG4 to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: results from the Multicentre Allergy Study birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 138: 1426-33.
11. Looney TJ, Lee JY, Roskin KM, et al. Human B-cell isotype switching origins of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 579-86.
12. Tay SS, Clark AT, Deighton J, et al. Patterns of immunoglobulin G responses to egg and peanut allergens are distinct: ovalbumin-specific immunoglobulin responses are ubiquitous, but peanut-specific immunoglobulin responses are up-regulated in peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1512-8.
13. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 107-9.
14. Luyt D, Ball H, Kirk K, et al. Diagnosis and management of food allergy in children. *Paediatr Child Health* 2016; 7: 287-91.
15. Hofmaier S, Comberiati P, Matricardi PM. Immunoglobulin G in IgE-mediated allergy and allergen-specific immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014; 46: 6-11.
16. Tomićić S, Norrman G, Fälth-Magnusson K, et al. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 35-41.
17. Caubet JC, Bencharitwong R, Moshier E, et al. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 739-47.
18. Savilahti EM, Viljanen M, Kuitunen M, Savilahti E. Cow's milk and ovalbumin-specific IgG and IgA in children with eczema: low beta-lactoglobulin-specific IgG4 levels are associated with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 590-6.
19. Frank M, Ignyś I, Gałęcka M, Szachta P. Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w wybranych jednostkach chorobowych. *Pediatr Pol* 2013; 88: 252-7.
20. Vance GHS, Grimshaw KEC, Briggs R, et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1855-61.
21. Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, Savilahti E. A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 129-36.
22. Kukkonen AK, Savilahti EM, Haahtela T, et al. Ovalbumin-specific immunoglobulins A and G levels at age 2 years are associated with the occurrence of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1414-21.
23. Ou-Yang WX, You JY, Duan BP, Chen CB. Application of food allergens specific IgG antibody detection in chronic diarrhea in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008; 10: 21-4.
24. Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Linhart B, et al. Allergen-specific antibodies regulate secondary allergen-specific immune responses. *Front Immunol* 2019; 9: 3131.
25. Lupinek C, Hochwallner H, Johansson C, et al. Maternal allergen-specific IgG might protect the child against allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 536-48.
26. Resch Y, Michel S, Kabesch M, et al. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1083-91.
27. Siroux V, Lupinek C, Resch Y, et al. Specific IgE and IgG measured by the MeDALL allergen-chip depend on allergen and route of exposure: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 643-54.
28. Neunkirchner A, Kratzer B, Köhler C, et al. Genetic restriction of antigen-presentation dictates allergic sensitization and disease in humanized mice. *EBioMedicine* 2018; 31: 66-78.
29. Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS, et al. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 885-96.e6.
30. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008-25.
31. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update – 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1016-25.
32. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-20.
33. Lis K, Bartuzi Z. Alternatywne metody w diagnostyce alergii pokarmowej. *Alergia Astma Immunol* 2018; 23: 73-8.