

# Alergia na pokarmy u osób dorosłych – problem wciąż mało znany i niedoceniany

Food allergy in adults – a little-known and still undervalued problem

Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (4): 192–198

**Słowa kluczowe:** alergia pokarmowa, nietolerancja pokarmów, przewód pokarmowy.

**Key words:** food allergy, intolerance of food, gastrointestinal tract.

---

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel. +48 52 365 54 16, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

## Streszczenie

Mimo stałego postępu we właściwym rozumieniu zjawisk nadwrażliwości, alergia pokarmowa budzi nadal wiele kontrowersji i wątpliwości. Chociaż lekarze pediatrzy doceniają wagę problemu, to w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej dotyczącej osób dorosłych nierzadko spotyka się dowody marginalizowania przyczyn dolegliwości chorych, u podstaw których leżą zjawiska nadwrażliwości na spożyty pokarm. Zagadnienie to dotyczy zarówno lekarzy poz., jak i lekarzy specjalistów. Artykuł jest próbą przybliżenia problemów związanych z niepożądanym działaniem pokarmów, obserwowanych w codziennej praktyce lekarskiej w oparciu o obecną wiedzę.

## Abstract

In spite of solid progress in proper understanding of hypersensitiveness, food allergy still causes many controversies and doubts. Paediatricians value the scale of the problem but in practice clinical and ambulant of relating adult persons often we do not notice causes of ill complaint, at the base of which lie occurrences of hypersensitiveness to consumed food. This problem refers both to doctors basic wholesome care as and of doctors of specialists. The article is an attempt at approximation of problems connected with intolerance of foods, observed in medical practice everyday based on topical knowledge.

## Wstęp

Spożywanie posiłków jest jedną z podstawowych czynności człowieka. To, co jemy i jak jemy świadczy o naszym zdrowiu, a w przypadku dzieci o ich prawidłowym rozwoju fizycznym i psychicznym. Mówi także o upodobaniach, kulturze, poczuciu estetyki, czasami przekonaniach religijnych. Nie zawsze jednak każdy składnik pożywienia powszechnie tolerowany przez ogół populacji jest dobrze tolerowany przez wszystkich ludzi. Ta specyficzna sytuacja, będąca przypadłością niektórych osób, może być ważnym czynnikiem chorobotwórczym niosącym za sobą bardzo poważne następstwa, czasami stanowiąc zagrożenie życia ludzkiego.

Szczególna predyspozycja ustrojowa do reagowania chorobą na naturalne czynniki środowiska powszechnie tolerowane przez większość populacji była spostrzeżena

na już w odległej przeszłości. Wprawdzie najstarsza informacja o reakcji alergicznej u człowieka dotyczy nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych i pochodzi z egipskiej tablicy grobowej z 2641 r. przed Chrystusem, przedstawiającej śmierć faraona Menesa, umierającego po użądleniu przez osę, to już w tych odległych czasach sporadycznie opisywano przypadki, które mogą wiązać się z nadwrażliwością alergiczną na pokarm. Lekarze jednej z najstarszych znanych nam cywilizacji, a mianowicie babilońskiej, dokładnie opisali zaburzenia chorobowe występujące u niektórych osób po spożyciu jaj. Talmud babiloński zawiera wzmiankę o złej tolerancji białka jaja i możliwości leczenia tej przypadłości za pomocą odpowiednio przygotowanych jego przetworów. Żyjący w latach 460–377 p.n.e. Hipokrates pisał, że *ser nie oddziałuje jednakowo na wszystkich ludzi, niektórzy*

*bowiem mogą go spożywać z wyraźną korzyścią dla zdrowia, inni natomiast znoszą go źle i chorują po jego spożyciu.* Galen ok. 190 r. p.n.e. opisał przypadki nietolerancji koziego mleka, które występowały u jego pacjentów. Złe znoszenie pokarmów przez niektórych obywateli Rzymu zauważyli także poeci. Lukrecjusz (99–55 r. p.n.e.), rzymski filozof i poeta, napisał *Quod alli cibus est, alias fuit acre venenum* w rozprawie *De natura rerum*.

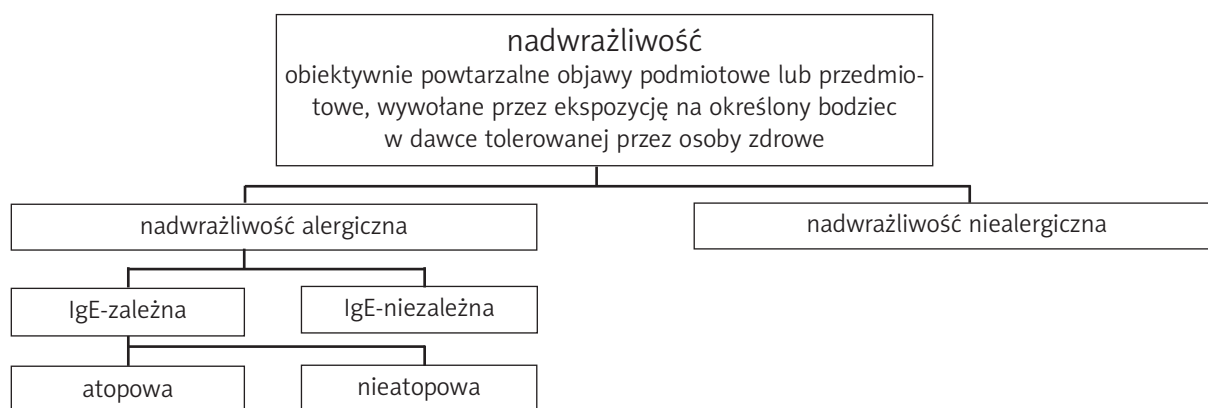
Pod koniec XIX w. zostały poznane objawy i ewolucja chorób z nadwrażliwości, takich jak pyłkowica, astma i napadowe obrzęki skóry. Brak danych doświadczalnych uniemożliwił jednak ówczesnym klinicytom właściwą interpretację mechanizmu obserwowanych zaburzeń. Stało się to możliwe dopiero w XX w., dzięki poznaniu zjawisk odporności i anafilaksji. Stworzono podstawy właściwego zrozumienia zjawisk klinicznych i immunologicznych związanych z nadwrażliwością na pokarmy typu alergicznego.

Udoskonalone metody serologiczne umożliwiły, począwszy od lat 70 XX w., nie tylko oznaczanie całkowitego stężenia IgE w surowicy, lecz także tych swoistych przeciwciał IgE, które reagują z określonymi alergenami. Dzięki tym metodom stało się również możliwe przeprowadzenie badań epidemiologicznych, w których ujawniono częstość występowania skazy atopowej u mieszkańców Ziemi i znaczenie alergenów pokarmowych w etiopatogenezie chorób alergicznych. Intensywny rozwój biologii, biochemii, genetyki i nauk technicznych zawoocował poznaniem mediatorów reakcji alergicznej, a także stworzeniem instrumentalnej możliwości badania zjawisk nadreaktywności narządowej. Wprowadzenie do diagnostyki obrazowej w latach 60. ubiegłego wieku techniki światłowodowej pozwoliło na bezpośrednią obserwację zjawisk w obrębie przewodu pokarmowego. Pytanie, czy przewód pokarmowy jest narządem docelowym reakcji anafilaktycznych, przestało być źródłem kontrowersji. Jeszcze w latach 30. ubiegłego stulecia obserwacje Chevaliera, czy późniejsze, z lat 60., Wenera za pomocą prymitywnych narzędzi endoskopowych dostarczały mało przekonujących dowodów na udział żołądka i jelit w reakcjach natychmiastowych na uczulający pokarm. Po wprowadzeniu technik światłowodowych stała się możliwa bezpośrednia obserwacja zjawisk zachodzących wewnątrz narządów jamistych przewodu pokarmowego, tj. żołądka, dwunastnicy czy jelita grubego po bezpośrednim kontakcie śluzówki tych narządów z uczulającym pokarmem. Dostarczyło to argumentów w postaci zarchiwizowanych obrazów wideo, jak i biopłatów śluzówki przed oraz po prowokacji żołądka, które pozwalały w sposób obiektywny potwierdzić anafilaktyczny charakter reakcji zachodzących pod wpływem kontaktu z uczulającym alergenem [1].

## Immunotolerancja a alergia

Przewód pokarmowy stanowi bardzo rozległy obszar, na którym dochodzi nieustannie do styczności z licznymi czynnikami środowiskowymi, mającymi naturę antygenów. Obronę przed substancjami potencjalnie szkodliwymi dla organizmu zapewniają wysoce złożone i sprawne w działaniu mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. W warunkach prawidłowych układ immunologiczny unieszkodliwia drobnoustroje chorobotwórcze i wytwarza w ustroju stan tolerancji produktów odżywczych. Tolerancję tę powszechnie interpretuje się jako zdolność do wygaszania odpowiedzi immunologicznej na antygeny docierające do przewodu pokarmowego. Proces ten kształtuje się od pierwszych dni życia człowieka, którego przewód pokarmowy jest zasiedlany przez bakterie znajdujące się w pokarmie naturalnym i sztucznym, a także drobnoustroje występujące w środowisku zewnętrznym. Proteiny w małej liczbie mogą przenikać przez błonę śluzową jelita prawidłowego, jak i uszkodzonego (zarówno w poprzek enterocytów, jak i między nimi) do krążenia systemowego, nie wywołując u większości ludzi stymulacji antygenowej [2].

Zasadniczą rolę w zapobieganiu niewłaściwym reakcjom na antygeny pokarmowe i w indukowaniu zjawiska tolerancji pokarmowej odgrywa tkanka limfocytowa, związana z przewodem pokarmowym (ang. *gut associated lymphoid tissue* – GALT). Stanowi ona integralną część układu odpornościowego błon śluzowych (ang. *mucosa associated lymphoid tissue* – MALT). Kępkę Peyera, wchodzące w skład systemu GALT, pełnią ważną funkcję w powstawaniu lokalnej tolerancji na antygeny pokarmów i mikroflory bakteryjnej. Stałe pobudzenie limfocytów obecnych w kępkach Peyera antygenami różnego pochodzenia sprzyja dominacji limfocytów T supresorowych o fenotypie CD8. W przypadku zakażenia organizmu przez drobnoustroje patogenne lub potencjalnie chorobotwórcze, w kępkach Peyera przeważa subpopulacja limfocytów T o fenotypie CD4, odpowiedzialnych za indukcję reakcji obronnych. Mechanizmy stymulujące indukcję komórek supresorowych nie są jeszcze dokładnie poznane. Antygeny prezentowane przez komórki APC w kępkach Peyera stymulują także czynność cytolityczną limfocytów T, a także ich funkcje regulacyjne, w których pośredniczą wydzielane przez te komórki cytokiny. Rolę komórek APC w kępkach Peyera pełnią makrofagi i komórki dendrytyczne, zlokalizowane w przestrzeniach międzypęcherzykowych oraz w części szczytowej, a także komórki M, występujące w wyspecjalizowanym nabłonku związanym z pęcherzykami limfoidalnymi (ang. *follicle-associated epithelium* – FAE). Szczególną cechą tego nabłonka, zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i oddecho-



**Ryc. 1.** Klasyfikacja nadwrażliwości pokarmowej [5]

**Fig. 1.** Classification of food hypersensitivity

wym, jest całkowity brak receptorów dla polimerycznych immunoglobulin, co wskazuje, że w tym środowisku nie są wydzielane IgA. Lokalny brak IgA wydzielniczych w strukturach OMALT może ułatwiać przemieszczanie się antygenów przez błonę śluzową. Innym mechanizmem decydującym o zjawisku tolerancji pokarmowej, którego koncepcję sformułowano przed kilkoma laty jest hipoteza zakładająca, że ekspozycja na antygen w śluzówce jelita może prowadzić do usuwania klonów limfocytów T i B, a nawet do powstania anergii, w wyniku czego błona śluzowa nie reaguje na dany antygen. Ta *obojętność antygenowa* dotyczy zarówno limfocytów T, jak i B. Koncepcję tę czyni wiarygodną fakt, że czasami tolerancja pokarmowa jest obecna, podczas gdy nie stwierdza się antygenowo specyficznych limfocytów T, co może wskazywać na różne mechanizmy jej powstania [3].

Istotnym postępowaniem we właściwym zrozumieniu zjawisk związanych z indukowaniem nadwrażliwości typu alergicznego było odkrycie tzw. limfocytów pomocniczych, regulatorowych. Wiadomo, że ich niedobór powoduje dewiację odpowiedzi w kierunku Th2. W badaniach opublikowanych w 2004 r. wykazano, że najistotniejsze znaczenie wśród limfocytów regulatorowych dla rozwoju zjawiska immunotolerancji mają Th3, Tr1 produkujące interleukinę 10 i TGF- $\beta$ . Wzrost aktywności tych ostatnich decyduje o pojawieniu się zjawiska tolerancji immunologicznej [4].

Reakcje odpornościowe GALT, w tym polegające na wytworzeniu immunotolerancji, charakteryzują się odmienną reaktywnością narządową. Mechanizmy odpowiedzialne za charakter tej reaktywności nie do końca są jasne i oczywiste, albowiem spożycie pokarmu uczulającego może nie wywołać objawów alergii ze stro-

ny przewodu pokarmowego, wyzwalając objawy alergii ze strony innych narządów. Oznacza to, że immunotolerancji tkanek przewodu pokarmowego nie zawsze towarzyszy immunotolerancja tkanek innych narządów [2].

U osób obciążonych skazą atopową wytworzona dewiacja odpowiedzi immunologicznej pociąga za sobą utratę zdolności tolerowania antygenów pokarmów, które nabierają właściwości szkodliwych i chorobotwórczych dla organizmu alergenów, a także innych czynników środowiskowych. Skierowane przeciwko alergenom przeciwciała IgE, po związaniu w tkankach z miejscowymi mastocytami, powodują ich uczulenie, a wówczas stają się *narządami wstrząsu*, w których styczność z alergenami może wyzwać objawy chorobowe. Także tkanki przewodu pokarmowego, bogato wyposażone w mastocyty, ulegają łatwo uczuleniu i stanowią często narządy docelowe reakcji anafilaktyczno-atopowych IgE-zależnych zarówno typu wczesnego, jak i późnego.

### Terminologia

Do niedawna w Europie używano bardzo różnych określeń dotyczących niepożądanych reakcji na pokarmy. Było to źródłem wielu nieporozumień i kontrowersji, co skłoniło Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) do opracowania i przedstawienia w 2002 r. ściśle obowiązującej wszystkich klasyfikacji niepożądanych reakcji na pokarmy (ryc. 1.) [5].

Autorzy proponują używanie terminu *nadwrażliwość*, w szerokim tego słowa znaczeniu, na określenie wszystkich klinicznych reakcji organizmu, zainicjowanych ekspozycją na alergeny różnej natury biologicznej. Zgodnie z tą propozycją klasyfikacji termin *alergia pokarmowa* powinien być zarezerwowany dla reakcji stymulowanej spożytym pokarmem, w której mecha-

nizm immunologiczny jest udokumentowany lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe reakcje określa się natomiast mianem *niealergicznej nadwrażliwości pokarmowej*. Głównym kryterium podziału alergii pokarmowej jest udział w patogenezie choroby przeciwciał klasy IgE odpowiedzialnych za pewne objawy kliniczne, w tym za szybkość narastania objawów po ekspozycji na pokarm i potencjalne zagrożenie życia pacjenta lub udział innych zaangażowanych w proces chorobowy komórek immunologicznie kompetentnych (głównie limfocytów T).

IgE-zależne reakcje w przebiegu alergii pokarmowej (I typ reakcji alergiczno-immunologicznej wg Gella-Coombsa) wiążą się z aktywacją komórki tucznej przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal associated lymphoid tissue* – GALT), skóry (ang. *skin associated lymphoid tissue* – SALT) i oskrzeli (ang. *bronchial associated lymphoid tissue* – BALT) [6]. W zależności od rodzaju narządu wstrząsowego, w którym występuje reakcja atopowa prowokowana spożywanym pokarmem, u danej osoby ujawniają się określone objawy chorobowe dotyczące jednego narządu lub układu (postać izolowana) lub jednocześnie 2 lub więcej narządów (postać skojarzona – objawy żołądkowo-jelitowe, skórne, z układu oddechowego, ogólnoustrojowe – wstrząsowe, inne rzadziej występujące).

IgE-niezależna alergia pokarmowa z dominującą patofizjologiczną rolą limfocytów T, komórek kwasochłonnych lub przeciwciał IgG (II, III, IV typ reakcji alergiczno-immunologicznej wg Gella-Coombsa) obejmuje m.in. takie schorzenia, jak gastroenteropatia wywołana nadwrażliwością na białka pokarmowe (GALT), choroba trzewna, zespół Heinera (BALT) [7].

Grupę pośrednią stanowią schorzenia o mieszanej zarówno IgE-zależnej, jak i IgE-niezależnej etiologii. Najczęstsze z nich to kwasochłonne zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego zlokalizowane na różnym poziomie anatomicznym (GALT – *oesophagitis, gastritis, colitis, proctitis allergica*).

Niealergiczna nadwrażliwość pokarmowa, powstająca bez udziału mechanizmów immunologicznych, to heterogenna grupa objawów spowodowanych m.in. nieswoistym uwalnianiem mediatorów reakcji alergicznej pod wpływem spożytego pokarmu, działaniem farmakologicznym (kofeiny, tyraminy), toksycznym lub miejscowym działaniem drażniącym [5, 7].

Należy pamiętać, że spożyty pokarm, zwykle wieloskładnikowy, w tym samym czasie w organizmie osoby predysponowanej do tego typu reakcji może wyzwać więcej niż jeden ze znanych mechanizmów patogenetycznych. Są one wówczas współodpowiedzialne za rozwój miejscowych lub ogólnych objawów klinicznych, których manifestacja występuje w różnym czasie od momentu ekspozycji, czyli spożycia pokarmu.

## Epidemiologia

Uważa się, że na przestrzeni ostatnich lat udział etiopatogenetyczny nadwrażliwości pokarmowej w wyzwalaniu lub kształtowaniu wielu dolegliwości klinicznych wykazuje tendencję wzrostową. Dotyczy to zarówno populacji wieku rozwojowego, jak i osób dorosłych, i jest odbiciem ogólnego wzrostu chorób atopowych na świecie. Niewiele wie się o częstości występowania alergii i nietolerancji pokarmów w populacji osób dorosłych w Polsce, brak bowiem kompleksowych badań epidemiologicznych. Na podstawie publikowanych badań epidemiologicznych, prowadzonych w różnych krajach, można stwierdzić, że alergia na pokarmy wpisuje się w obserwowany w ostatnich latach lawinowy wzrost chorób, u podstaw których leżą zjawiska nadwrażliwości typu alergicznego. Dotyczy to zwłaszcza populacji krajów o wysokim stopniu rozwoju ekonomicznego, gdzie już ponad 1/3 ludności wykazuje cechy skazy atopowej. Ten narastający problem medyczny był podstawą uznania alergii przez Światową Organizację Zdrowia za *epidemię XXI w.* Według dostępnych danych epidemiologicznych alergia na pokarmy dotyczy ponad 4% populacji osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych, a także w krajach Europy Zachodniej [8].

## Symptomatologia

Cechą charakterystyczną alergenów pokarmowych jest ich zdolność do wyzwalania ostrych, względnie przewlekłych, zaburzeń chorobowych w licznych narządach i tkankach. Rozróżnia się kilka wariantów alergii pokarmowej występujących u osób dorosłych. Należy do nich m.in. wariant alergii pokarmowej, której pierwsze objawy występują w okresie dzieciństwa lub symptomy pojawiają się dopiero w wieku dojrzałym, a także postać, która występuje u osób reagujących krzyżowo z uczulającymi pyłkami. Innym wariantem klinicznym jest postać, w której uczulający pokarm wyzwała objawy alergii tylko wtedy, gdy spożywa się go z alkoholem, aspiryną lub innymi lekami. Niezwykle ciekawym wariantem są objawy alergii pojawiające się po spożyciu pokarmu uczulającego i zadziaaniu innych bodźców, takich jak wysiłek fizyczny, ciepło, zimno. Tzw. efekt sumowania bodźców, charakterystyczny dla ostatniego wariantu alergii pokarmowej, jest szczególnie trudny z diagnostycznego punktu widzenia.

Reakcje alergiczne IgE-zależne, występujące u młodzieży i osób dorosłych po spożyciu uczulającego pokarmu, mogą dotyczyć każdego narządu i układu. Alergia pokarmowa jest postacią nadwrażliwości, która może być szczególnym zagrożeniem wystąpienia niebezpiecznych dla życia powikłań, takich jak wstrząs anafilaktyczny. Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych 35% ogółu wstrząsów anafilaktycznych indukuje

się przez alergeny pokarmowe, co sprawia, że są one główną przyczyną tych ciężkich, zagrażających życiu reakcji [9]. Jedną z głównych, a jednocześnie najpoważniejszych reakcji natychmiastowych o podłożu alergicznym w odpowiedzi na spożyty pokarm, jest alergia na orzechy. W Stanach Zjednoczonych u ok. 2% populacji występuje nadwrażliwość typu alergicznego na orzechy, głównie orzeszki ziemne. W 2000 r. w tym kraju na oddziałach ratownictwa odnotowano ponad 30 tys. hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznych indukowanych przez pokarm, z czego 200 zakończyło się zgonem. Przyczyną tych reakcji w ponad 80% była alergia na orzechy [10]. W grupie 266 dzieci i dorosłych z alergią pokarmową obserwowanych przez Kempa i wsp. przez 50 mies. wystąpiło 89 incydentów reakcji anafilaktycznej po spożyciu pokarmów. Orzeszki ziemne były przyczyną 20 wstrząsów, a w 26 przypadkach anafilaksję spowodowało spożycie skorupiaków.

Do najważniejszych objawów i zespołów chorobowych, poza uogólnioną reakcją wstrząsową, należy także wiele schorzeń dotyczących przewodu pokarmowego, skóry, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego. W populacji młodzieży, osób młodych i dorosłych częstym przejawem alergii pokarmowej jest zespół *alergii jamy ustnej*. Pojawia się on najczęściej u osób z alergią na pyłki drzew, które wykazują równocześnie alergię na owoce, warzywa – w tym jabłka, seler, orzechy laskowe. Przejawem alergii na pokarmy dotyczącej przewodu pokarmowego mogą być nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, refluks przełykowy z przyczyn alergicznych, eozynofilowe zapalenie przełyku, ostre i przewlekłe zapalenie żołądka z przyczyn alergicznych, alergiczne zapalenie jelita cienkiego, alergiczne zapalenie jelita grubego i odbytnicy. Istotna z klinicznego punktu widzenia jest obecność nadwrażliwości na pokarmy typu alergicznego u znacznego odsetka chorych z pierwotnie rozpoznanymi zespołami czynnościowymi przewodu pokarmowego. Udział alergii pokarmowej we wrzodziejącym zapaleniu jelit i chorobie Crohna nie został dostatecznie udokumentowany [11]. Każda z wymienionych jednostek chorobowych ze względu na swoją specyfikę wymagałaby osobnego omówienia, co przekracza ramy niniejszego opracowania.

### **Fakty i kontrowersje dotyczące alergii na pokarmy u osób dorosłych**

Narastająca z każdym rokiem częstość występowania chorób z kręgu atopii dotyczy w dużej mierze nadwrażliwości alergicznej na pokarmy. Wydaje się, co podkreślają wszyscy zajmujący się tym problemem, że niewątpliwie kontrowersji i trudności sprawiają choroby, których patogeniza uwarunkowana jest alergią na pokarmy. Dotyczy to zwłaszcza osób dorosłych. Chociaż leka-

rze pediatrzy doceniają wagę problemu, to w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej dotyczącej osób dorosłych nierzadko mamy dowody marginalizowania przyczyn dolegliwości, u podstaw których leżą zjawiska nadwrażliwości na spożyty pokarm. Problem ten dotyczy zarówno lekarzy poz, jak i lekarzy specjalistów. Wy tłumaczenie tego faktu jest złożone i trudne, albowiem przyczyn tego problemu bywa wiele. Jedną z nich wydaje się być pokutujące w pewnych środowiskach przekonanie, że *z alergii pokarmowej się wyrasta*. Stwierdzenie to jest tylko po części prawdziwe, gdyż znaczny odsetek dzieci wykazujący w okresie rozwojowym cechy nadwrażliwości alergicznej na pokarm, ma ją przez całe dorosłe życie. Należy także wyraźnie podkreślić, że alergia na pokarmy w znacznej części ujawnia się u osób dorosłych, nierzadko w wieku średnim lub podeszłym.

Czynnikiem, mającym wpływ na marginalizowanie problemu alergii pokarmowej u osób dorosłych, jest ich odmienna symptomatologia niż u dzieci. Istnieje pogląd, poparty dobrze kontrolowanymi badaniami opartymi na testach prowokacji, że objawy nadwrażliwości alergicznej na pokarmy u osób dorosłych pojawiają się w sposób natychmiastowy, tj. w ciągu kilku czy kilkunastu minut od ich spożycia zaledwie w 1/3 przypadków. U większości uczulonych symptomy nadwrażliwości występują z opóźnieniem, tj. po 8, a czasami po kilkudziesięciu godzinach. Uchwycenie związku przyczynowo-skutkowego między spożytym pokarmem a występującymi objawami zarówno przez lekarza, jak i samych chorych jest niezwykle trudne i często przeoczone. Należy podkreślić, że symptomy uczulenia na pokarmy u osób dorosłych, w przeciwieństwie do dzieci, różnią się w sposób istotny w przebiegu (warianty kliniczne), ponadto często dotyczą one wielu narządów i układów. Kliniczna manifestacja reakcji nadwrażliwości pokarmowej jest niezwykle bogata, obejmuje zarówno klasyczne, dobrze opisane postaci, jak i objawy nietypowe lub niedostatecznie poznane i udokumentowane, do których zaliczyć można m.in. zaburzenia czynności pewnych regionów mózgu wywołane spożyciem alergenów i objawiające się zaburzeniami zachowania, zaburzenia zaliczane często do czynnościowych różnych odcinków przewodu pokarmowego, manifestujące się refluksiem, wzdęciami, zaburzeniami wypróżnienia itd. Trudno wśród tak wielu symptomów znaleźć objawy patognomiczne dla nadwrażliwości pokarmowej. Wyjątek stanowią natychmiastowe reakcje Ig-E-zależne przebiegające z objawami ogólnymi bezpośrednio po spożyciu pokarmu.

Nie bez znaczenia jest również do niedawna niejasna i budząca kontrowersje terminologia prowadząca do różnic w mianownictwie tych schorzeń, a także nie do końca poznane mechanizmy patogenetyczne.

Czynnikiem warunkującym marginalizację problemu nadwrażliwości alergicznej na pokarmy jest brak wystarczająco czułych i swoistych metod diagnostycznych. W większości przypadków są wykonywane i przekazywane chorym wyniki badań, których wartość diagnostyczna jest bardzo niska, a wnioski z nich wyciągane prowadzą do istotnych błędów terapeutycznych. Mimo znacznego postępu wiedzy w zakresie technik badawczych w rozpoznawaniu nadwrażliwości pokarmowej nie dysponuje się obecnie jedną, wystarczająco czułą i swoistą metodą diagnostyczną. Do przyczyn trudności diagnostycznych należy zaliczyć:

- różnorodność natury biologicznej spożywanych przez człowieka pokarmów, zmienność ich siły uczulającej wynikająca z obróbki termicznej, czasu i sposobu przechowywania oraz różnych dróg przenikania do organizmu;
- możliwość współistnienia w jednym czasie nadwrażliwości na kilka składników pokarmowych;
- złożoność mechanizmów patogenetycznych odpowiedzialnych za objawy chorobowe i możliwość współistnienia różnych mechanizmów (reakcji immunologicznych ze zjawiskami nieimmunologicznymi);
- małą specyficzność objawów klinicznych i ich zmienność wraz z wiekiem (zmiana lokalizacji narządowej, zjawisko nabywania tolerancji);
- obecność reakcji krzyżowych;
- obecność tzw. alergenów zamaskowanych.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami rozpoznawanie nadwrażliwości pokarmowej polega na kompleksowym postępowaniu, obejmującym różne badania (*in vivo*, *in vitro*) – wywiad, testy skórne, badania immunologiczne oraz próby prowokacyjne. Punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi (ang. *prick test*) są metodą powszechnie dostępną, często wykonywaną, jednak ich wartość diagnostyczna ogranicza się do badania reakcji IgE-zależnych. Okazują się one nieprzydatne w rozpoznawaniu reakcji alergicznych zachodzących przy udziale limfocytów Th1. Czułość i swoistość testów skórnych na poszczególne alergeny pokarmowe wykazuje znaczne różnice. Badanie wykonane u pacjenta w czasie infekcji lub rekonwalescencji po chorobie infekcyjnej (anergia), podczas farmakoterapii (leki blokujące receptory H1 w skórze, leki uszczelniające naczynia), po długotrwałym nastłonecznieniu, u pacjenta pozostającego wiele miesięcy bez kontaktu z alergenem (na ściśle przestrzeganej diecie eliminacyjnej), z użyciem alergenów przeterminowanych lub źle przechowywanych ekstraktów alergenów sprawi, że ujemny wynik testów może być w rzeczywistości wynikiem fałszywie ujemnym, powstałym w wyniku błędu metodologicznego. Dodatnie wyniki punktowych te-

stów skórnych z określonymi pokarmami stwierdza się u 20–50% osób zdrowych, dobrze tolerujących te pokarmy. Zarówno dodatni, jak i ujemny wynik testów skórnych nie upoważnia do zakończenia postępowania diagnostycznego, wymaga weryfikacji testem prowokacji pokarmowej. Wyniki punktowych testów skórnych słabo korelują zarówno z obrazem klinicznym, jak i z wynikiem podwójnie ślepej próby kontrolowanej *placebo* (DBPCFC). Wartość predykcji dodatniej punktowych testów skórnych w diagnostyce IgE-zależnych reakcji nadwrażliwości pokarmowej ocenia się na poniżej 50%. Świadomość tego faktu jest niezwykle istotna w codziennej praktyce lekarskiej, także gastroenterologicznej, gdyż pacjenci często przedkładają lekarzom liczne, dodatnie bądź ujemne wyniki badań testowych z alergenami pokarmowymi, które nie mają żadnego znaczenia klinicznego.

Badania immunologiczne surowicy krwi są metodą diagnostycznie cenną, jednak nierozstrzygającą o rozpoznaniu. Stężenie IgE krążącej we krwi nie informuje o miejscowym, tkankowym stężeniu tej immunoglobuliny w narządzie wstrząsowym, w którym toczy się aktywny proces zapalenia alergicznego ze zwiększoną liczbą komórek, np. tucznych opłaszczonych IgE. Przykład kliniczny stanowią gastroenteropatie w przebiegu nadwrażliwości pokarmowej, w których rzadko wykrywa się podwyższenie krążącej IgE, natomiast stwierdza się miejscowy udział reakcji IgE-zależnych. Lin i wsp. wykazali u osób dorosłych z dodatnim wynikiem DBPCFC (i ujemnym wynikiem testów skórnych punktowych oraz prawidłowym IgEc) miejscową reakcję alergiczną w błonie śluzowej dwunastnicy wyrażoną wzrostem stężenia IL-4, komórek kwasochłonnych i zmniejszeniem stężenia IFN- $\gamma$  w czasie zaostrzenia objawów klinicznych [12]. Zatem ujemny wynik całkowitych i swoistych IgE nie wyklucza alergicznej nadwrażliwości na pokarmy.

Największą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu alergicznej nadwrażliwości na pokarmy mają testy prowokacji. Celem takiego testu jest obiektywne potwierdzenie lub wykluczenie związku między spożyciem pokarmu a wystąpieniem objawów chorobowych w warunkach obserwacji klinicznej. Wynik prowokacji uznaje się za dodatni, jeśli po okresie eliminacji ponowne wprowadzenie do diety badanego pokarmu powoduje wystąpienie objawów klinicznych. Dodatni wynik prowokacji pokarmowej jest podstawą do eliminacji określonego pokarmu z diety na indywidualnie dobrany okres (zjawisko tolerancji pokarmowej). We współczesnej diagnostyce alergologicznej za *złoty standard* uznaje się podwójnie ślepej kontrolowaną przez *placebo* dostępną próbę prowokacji. Inną formą testu prowokacyjnego, budzącego coraz większe zainteresowanie ośro-

ków zajmujących się problematyką nadwrażliwości pokarmowej, jest test prowokacji endoskopowej alergenem (TPEA).

Diagnostyka alergicznej nadwrażliwości na pokarm to najpoważniejszy problem współczesnej alergologii. W większości przypadków właściwe rozpoznanie jest możliwe przy uwzględnieniu w diagnostyce testów prowokacyjnych, wykonywanych w specjalistycznych ośrodkach klinicznych zajmujących się tą trudną tematyką.

## Podsumowanie

Obserwowany w ostatnich kilkunastu latach wzrost zapadalności na choroby z kręgu atopii, dotyczące różnych narządów i układów sprawia, że istnieje potrzeba i konieczność poszerzenia wiedzy dotyczącej zjawisk immunologicznych związanych z nadwrażliwością typu alergicznego przez lekarzy różnych specjalności, w tym gastroenterologów, ponieważ proces zapalenia alergicznego, będący odpowiedzią na powtarzającą się stymulację uczulającym alergenem pokarmowym, dotyczy w znacznym stopniu tkanek przewodu pokarmowego.

Zjawiska związane z nadwrażliwością alergiczną na pokarm nie są nowym problemem. Towarzyszyły one ludzkości od zarania dziejów. Istotny jednak wzrost zapadalności na choroby związane z alergią na pokarm, postępy w zakresie nowych dziedzin wiedzy, takich jak immunologia, biologia molekularna, genetyka, sprawiły, że w ostatnich kilkunastu latach notuje się niespotykany wcześniej postęp w zakresie zrozumienia zjawisk związanych z alergiczną nadwrażliwością na pokarm, ich diagnostyki, farmakoterapii i prewencji.

## Piśmiennictwo

1. Bartuzi Z. Historia alergii na pokarmy. W: Alergia na pokarmy. Bartuzi Z (red.). Mediton Łódź 2006; 7-13.
2. Bartuzi Z. Rola GALT w rozwoju zjawiska immunotolerancji i nietolerancji pokarmowej. *Alergia Astma Immunol* 2002; 7: 62-7.
3. Spahn TW, Fontana A, Faria A i wsp. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1278-87.
4. Adkins B, Jones M, Bu Y, Levy RB. Neonatal tolerance revisited again: specific CTL priming in mouse neonates exposed to small numbers of semi- or fully allogeneic spleen cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1901-9.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
6. Aderbal S, Bellanti JA, Rais JM i wsp. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Supl 3): 71-6.
7. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
8. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2 Suppl): S540-7.

9. Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1294-9.
10. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 107: 191-3.
11. Brostoff J, Challacombe S. Food allergy and intolerance. Saunders, London 2002.
12. Lin XP, Magnusson J, Ahlstedt S i wsp. Local allergic reaction in food-hypersensitive adults despite a lack of systemic food-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 879-87.