

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Diagnostyka alergii na orzeszki ziemne – część I

Diagnostics of peanut allergy – part I

Julia Gawryjołek, Aneta Krogulska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

STRESZCZENIE

Prawidłowe ustalenie rozpoznania alergii na orzeszki ziemne jest istotne dla zabezpieczenia pacjenta przed wystąpieniem reakcji anafilaktycznej, a także uniknięcia niepotrzebnej diety eliminacyjnej. Podstawą rozpoznania alergii na orzeszki ziemne jest wywiad ukierunkowany na objawy związane ze spożyciem tych produktów. Kolejnym elementem diagnostyki jest ocena uczulenia poprzez ocenę punktowych testów skórnych i/lub sIgE z ekstraktem orzeszka ziemnego. Przydatna jest znajomość punktów odcięcia, które ułatwiają podjęcie decyzji o kwalifikacji dziecka do doustnej próby prowokacji poprzez ocenę wartości predykcji pozytywnej i negatywnej wyniku. Cennym uzupełnieniem diagnostyki alergii na orzeszki ziemne jest diagnostyka komponentowa. Badania wskazują, że diagnostyka komponentowa ma przewagę nad punktowymi testami skórnymi i sIgE w diagnostyce alergii na orzeszki ziemne. Aktualnie uznaje się, że uczulenie na Ara h 2 jest czynnikiem najlepiej identyfikującym pacjentów z alergią na orzeszki ziemne. Ostateczne ustalenie rozpoznania alergii na orzeszki ziemne wymaga łącznej analizy danych z wywiadu oraz stanu uczulenia i ewentualnej kwalifikacji do doustnej próby prowokacji.

SŁOWA KLUCZOWE

diagnostyka, dzieci, alergia, orzeszki ziemne.

ABSTRACT

The correct determination of the diagnosis of peanut allergy is important to protect the patient from the occurrence of an anaphylactic reaction, as well as avoiding an unnecessary elimination diet. The basis of diagnosis of peanut allergy is a history focused on symptoms associated with the consumption of these products. Another part of the diagnosis is the assessment of sensitization through the evaluation of skin prick test and/or sIgE with peanut extract. It is useful to know the cutoff points to decide whether to qualify a child for an oral food challenge by assessing the positive and negative predictive value of the result. A valuable complement to the diagnosis of peanut allergy is component-resolved diagnostics. Studies indicate that component-resolved diagnostics is superior to skin prick test and sIgE in the diagnosis of peanut allergy. It is currently recognized that sensitization to Ara h 2 is the factor best identifying patients with peanut allergy. Definitive establishment of the diagnosis of peanut allergy requires a combined analysis of patients' history and sensitization status and possible qualification for an oral food challenge.

KEY WORDS

diagnosis, children, allergy, peanuts.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Julia Gawryjolek, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Polska, e-mail: gawryjolek.j@gmail.com

WPROWADZENIE

Ustalenie właściwego rozpoznania u dzieci z podejrzeniem alergii na orzeszki ziemne (AOZ) stanowi ważne zadanie lekarza alergologa, ponieważ umożliwia z jednej strony zabezpieczenie pacjenta przed wystąpieniem ciężkich, zagrażających życiu reakcji alergicznych, a z drugiej – uniknięcie niepotrzebnych diet eliminacyjnych.

Rozpoznanie AOZ zwykle opiera się na danych z wywiadu, charakterystycznym obrazie klinicznym oraz ocenie stężenia antygenowo swoistych IgE w surowicy (sIgE) i/lub wyniku punktowych testów skórnych (PTS). Należy podkreślić, że u wielu pacjentów uczulenie stwierdzone tylko w badaniach dodatkowych nie ma znaczenia klinicznego [1]. Według danych z ostatniej dekady częstość występowania uczulenia na orzeszki ziemne w populacji dziecięcej wynosi około 10%, podczas gdy częstość występowania AOZ jest szacowana na około 1% [2].

Do prawidłowej interpretacji wyników PTS i/lub sIgE kluczowe jest uwzględnienie w wywiadzie chorobowym częstości (np. więcej niż raz w miesiącu) i okoliczności spożywania orzeszków ziemnych.

W procesie diagnostycznym AOZ mogą być przydatne wartości referencyjne dla sIgE i PTS, tzw. punkty odcięcia, na podstawie których określa się ryzyko wystąpienia dodatniej doustnej próby prowokacyjnej (*oral food challenge* – OFC). Najczęściej określa się wartość predykcyjną wyniku pozytywnego (*positive predictive value* – PPV) i wartość predykcyjną wyniku negatywnego (*negative predictive value* – NPV). Wartość PPV \geq 95% określa próg odcięcia, który wskazuje na 95-procentowe ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej w trakcie OFC. Wartość 95% PPV dla sIgE orzeszka ziemnego cechuje się stosunkowo niską czułością i niską wartością predykcji ujemnej [3–6]. Około połowa osób z klinicznie istotną AOZ ma wartość stężenia sIgE lub wielkość odczynu w PTS dla orzeszka ziemnego poniżej 95% PPV [5]. Ponadto wiadomo, że wartości punktów odcięcia różnią się w zależności od populacji (miejsca zamieszkania czy wieku), stąd często nieodzownym elementem diagnostyki jest OFC. Złotym standardem rozpoznawania alergii pokarmowej jest podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo (*double-blind, placebo-controlled, food challenge* – DBPCFC). OFC, szczególnie DBPCFC, są czasochłonne, kosztowne i związane z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych. W związku z tym w codziennej praktyce klinicznej stale poszukuje się nowych metod diagnostycznych.

WYWIAD

Szczegółowo zebrany wywiad chorobowy jest kluczowy w diagnostyce AOZ i stanowi podstawę do kwalifikacji do OFC. Dwa przebyte epizody reakcji alergicznej o charakterze natychmiastowym po spożyciu orzeszków ziemnych pozwalają z 80-procentowym prawdopodobieństwem przewidzieć AOZ [7]. Jednak, mimo że szczegółowo zebrany wywiad chorobowy jest nieodzownym elementem diagnostyki, to nie jest wystarczający do rozpoznania AOZ [8]. Wyniki wielu badań potwierdzają słabą korelację pomiędzy informacjami uzyskanymi od pacjenta a rozpoznaniem ostatecznym ustalonym po wykonaniu OFC [9, 10].

W wywiadzie należy ustalić: czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy spożyciem orzeszków ziemnych a wystąpieniem reakcji alergicznej, po jakim czasie od spożycia orzeszków ziemnych wystąpiły objawy, w jakiej postaci pacjent spożył orzeszki ziemne, jaka była ilość alergenu, jakie objawy się pojawiły i czy zmieniały się w czasie, kiedy wystąpiła ostatnia podobna reakcja alergiczna, oraz czy pacjent spożywał wcześniej orzeszki ziemne i jak je tolerował.

Ponadto należy uwzględnić: przebyte reakcje po spożyciu orzeszków ziemnych, udział kofaktorów (infekcja, wysiłek fizyczny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, alkohol itp.), uczulenie na alergeny wziewne, tj. alergia na pyłek brzozy, uczulenie na inne alergeny pokarmowe (szczególnie na białko jaja kurzego, brzoskwinie), współistniejące choroby atopowe (np. wyprysk atopowy, astma), wywiad rodzinny obciążony AOZ [8, 11]. Warto zaznaczyć, że objawy alergii mogą się różnić u poszczególnych osób, a dodatkowo ta sama osoba może doświadczać różnych objawów po kontakcie z alergenem.

PUNKTOWE TESTY SKÓRNE

W diagnostyce AOZ punktowe testy skórne (PTS) najczęściej wykonuje się z użyciem standaryzowanego ekstraktu orzeszków ziemnych. Badanie może być również przeprowadzone z orzeszkiem ziemnym w postaci natywnej (surowy, gotowany lub prażony orzeszek). Wykonując PTS z orzeszkiem ziemnym w postaci surowej, stwierdzono większą zgodność dodatnich wyników z OFC (80%) w stosunku do PTS wykonanych z komercyjnym ekstraktem (50%) [12]. Zaletą stosowania ekstraktu komercyjnego jest jego standaryzacja pod kątem zawartości alergenu.

Wykonanie PTS z natywnym orzeszkiem ziemnym jest szczególnie cenną metodą w przypadku klinicznego podejrzenia reakcji krzyżowej na orzeszki ziemne, gdzie zastosowanie komercyjnych odczynników ma ograniczoną wartość diagnostyczną [12].

Interpretacja badania wymaga znajomości danych klinicznych [13–15]:

- średnica bąbla w PTS ≥ 3 mm dla alergenu orzeszka ziemnego jest uznawana za wystarczającą do rozpoznania alergii u pacjenta z dobrze udokumentowaną reakcją alergiczną po spożyciu orzeszka ziemnego w niedalekiej przeszłości,
- średnica bąbla w PTS ≥ 3 mm u pacjenta bez odpowiedniego kontekstu klinicznego ma niską wartość predykcyjną i nie powinna być stosowana jako izolowany parametr do rozpoznania alergii,
- średnica bąbla w PTS < 3 mm pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć AOZ.

Jednocześnie bąbel w PTS > 3 mm charakteryzuje się niską swoistością oraz niską wartością predykcji dodatniej (PPV $< 50\%$) [12, 16–18]. U pacjentów z jednoznacznie historią chorobową sugerującą AOZ, u których odczyn w PTS jest < 3 mm, wymagane są dalsze badania diagnostyczne, ponieważ ujemny wynik badania nie wyklucza możliwości wystąpienia reakcji alergiczej.

Dla dzieci powyżej 2 lat z Australii, Wielkiej Brytanii i USA wielkość PTS odpowiadająca 95% PPV wynosi ≥ 8 mm, we Francji ≥ 16 mm, a dla dzieci poniżej 2 lat PTS ≥ 4 mm [12, 14–16, 19, 20]. Wyniki badań dotyczące „punktów odcięcia” PTS i sIgE wskazujące na prawdo-

podobieństwo wystąpienia AOZ u dzieci przedstawiono w tabeli 1.

SWOISTE IgE (sIgE) DLA EKSTRAKTU ORZESZKA ZIEMNEGO

Pomiar sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego jest uznawany za wiarygodne badanie przesiewowe u pacjentów zagrożonych wystąpieniem AOZ, w tym u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS). Brak sIgE dla orzeszka ziemnego ma wysoką wartość predykcyjną ujemną. Wykrycie sIgE $\geq 0,35$ kUA/l jest uważane powszechnie za wynik równoznaczny ze stwierdzeniem uczulenia i cechuje się wysoką czułością (96%), niską swoistością (59%) oraz ma znaczenie kliniczne tylko w przypadku występowania ewidentnych objawów klinicznych. Warto podkreślić, że reakcje kliniczne po spożyciu orzeszka ziemnego zaobserwowano aż u 20% dzieci z sIgE $< 0,35$ kUA/l [21].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie udało się określić uniwersalnych wartości predykcji dodatniej dla sIgE u dzieci, niezależnie od wieku, strefy geograficznej i rodzaju badanej populacji [5, 14, 17–20, 22–24]. Ze względu na ryzyko anafilaksji w trakcie OFC ustalono wartości sIgE stanowiące wraz z danymi z wywiadu kryteria umożliwiające jej przeprowadzenie lub odstąpienie od niej.

U pacjentów z wywiadem wskazującym na możliwość przebycia reakcji alergiczej po spożyciu orzeszka ziemnego sugerowane jest wykonanie OFC, gdy stężenie sIgE

TABELA 1. Punkty odcięcia dla PTS i sIgE wskazujące na prawdopodobieństwo wystąpienia AOZ u dzieci

Badana grupa	PTS [mm]			sIgE [kUA/l]			Źródło
	~95% PPV	~50% NPV	LR	~95% PPV	~50% NPV	LR	
UK średni wiek – 7 lat	≥ 8	≤ 3	16,9	≥ 15		8,87	[6]
USA mediana – 4 lata				≥ 14	$\leq 2^*$ $\leq 5^{**}$	9,1	[17]
Australia mediana – 3 lata	< 2 lat ≥ 4 > 2 lat ≥ 8		∞				[19]
Australia średni wiek – 4,5 roku	≥ 15		∞	≥ 10		∞	[73]
Australia średni wiek – 1 rok	≥ 8		22,2	≥ 34		14	[20]
Francja średni wiek – 4 lata	≥ 16	≤ 3	∞	≥ 57		∞	[12]
Dania średni wiek – 6,7 roku				$\geq 24,1$		24	[71]

95% PPV – 95-procentowa dodatnia wartość predykcyjna, 50% NPV – 50-procentowa ujemna wartość predykcyjna, ∞ – nieskończoność, *przy pewnym wywiadzie, **przy niepewnym wywiadzie, LR – wskaźnik wiarygodności, LR ≥ 10 silnie wskazuje na możliwość potwierdzenia AOZ, LR $< 0,1$ silnie wskazuje na możliwość wykluczenia AOZ.

wynosi < 2 kUA/l. U pacjentów z niejasnym wywiadem OFC należy wykonać przy stężeniu sIgE < 5 kUA/l. Dla porównania sIgE i ustalenia punktów odcięcia konieczne jest uwzględnienie metody oznaczania sIgE [23, 25, 26]. Wyniki wielu badań wskazują jednak, że nie ma korelacji pomiędzy kliniczną reakcją na alergeny orzeszka ziemnego a stężeniem sIgE [6, 14, 15, 27].

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA – SWOISTE IgE (sIgE) DLA ALERGENÓW ORZESZKA ZIEMNEGO (CRD)

Badanie to polega na ocenie sIgE dla „oczyszczonych alergenów”, tzw. komponentów (obecnie nazywanych alergenami). Diagnostyka komponentowa (*component resolved diagnosis* – CRD) jest stosunkowo nową metodą, cechującą się dużo większą czułością niż dotychczas dostępne badania [28]. Chociaż wyniki badań dotyczące przydatności CRD w diagnostyce alergii pokarmowej są zróżnicowane, to większość z nich wskazuje na przewagę CRD nad PTS i sIgE w diagnostyce AOZ [29–35].

Z uwagi na zróżnicowane właściwości alergenów orzeszka ziemnego CRD umożliwia ocenę, czy objawy alergii pokarmowej wynikają z pierwotnego uczulenia na orzeszki ziemne, czy też są efektem reakcji krzyżowej z alergenami pyłków. Ponadto metoda ta pomaga oszacować ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych o poważnym przebiegu [36]. Badania molekularne są również przydat-

ne w określaniu alergii krzyżowych u pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne. CRD stanowi także ważne narzędzie diagnostyczne w przewidywaniu skuteczności immunoterapii doustnej. Aktualnie znanych jest 17 białek alergenów orzeszków ziemnych (Ara h 1–17) (tab. 2) [37]. Największe znaczenie kliniczne przypisuje się alergenom Ara h 1 – Ara h 9 [38].

ZNACZENIE OZNACZANIA POZIOMU Ara h 2 W PRZEWIDYWANIU RYZYKA WYSTĄPIENIA AOZ

Aktualnie uznaje się, że uczulenie na Ara h 2 jest czynnikiem najlepiej identyfikującym pacjentów z AOZ [39–41]. W badaniu Dang i wsp. AOZ rozpoznano u 60% pacjentów uczulonych na Ara h 2 w porównaniu z 26% z wykrywalnym sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego [41]. W badaniu fińskim, przeprowadzonym z udziałem 69 dzieci w wieku od 6 do 18 lat, z objawami AOZ, zamieszkujących w rejonie endemicznym brzozy, wykazano, że uczulenie na Ara h 2 i Ara h 6 jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia reakcji anafilaktycznej po spożyciu orzeszka ziemnego, natomiast Ara h 8 nie wnosi żadnej wartości diagnostycznej [35]. Choć większość badań wskazuje na związek pomiędzy stężeniem Ara h 2 a ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej, wyniki innych badań są sprzeczne [29, 35, 40, 42–48]. W celu określenia 95% PPV dla Ara h 2 przeprowadzono liczne badania

TABELA 2. Alergeny orzeszka ziemnego

Alergen	Nazwa biochemiczna	Masa [kDa]	Odporność na temperaturę
Ara h 1	kupina (7s globulina)	64	tak
Ara h 2	konglutynina (2s albumina)	17	tak
Ara h 3	kupina (11s globulina)	37	tak
Ara h 5	profilina	15	nie
Ara h 6	konglutynina (2s albumina)	15	tak
Ara h 7	konglutynina (2s albumina)	15	tak
Ara h 8	PR-10	17	nie
Ara h 9	białka przenoszące lipidy (LTP)	9,8	tak
Ara h 10	oleozyna	16	tak
Ara h 11	oleozyna	14	tak
Ara h 12	defensyna	8	?
Ara h 13	defensyna	8	?
Ara h 14	oleozyna	17,5	tak
Ara h 15	oleozyna	17	tak
Ara h 16	białka przenoszące lipidy (LTP)	8,5	tak
Ara h 17	białka przenoszące lipidy (LTP)	11	tak

z zastosowaniem OFC. Uzyskano szeroki zakres wartości predykcyjnych sIgE dla Ara h 2 – od wartości < 1 kUA/l do 42 kUA/l, co wskazuje na trudności w jednoznacznym zdefiniowaniu wartości odcięcia poziomu Ara h 2 w celu przewidywania klinicznie istotnych reakcji na orzeszki ziemne. Punkty odcięcia dla sIgE Ara h 2 w wybranych populacjach przedstawiono w tabeli 3.

Ciągle nie jest jasne, czy wartości odcięcia sIgE dla Ara h 2 należy brać pod uwagę przy planowaniu miejsca przeprowadzenia OFC (dom vs szpital), czy znajdują zastosowanie w populacji ogólnej i czy mogą zastąpić wykonanie OFC [49].

Należy zaznaczyć, że opisane są sytuacje wyjątkowe, w których pacjenci z sIgE dla Ara h 2 > 100 kUA/l dobrze tolerują orzeszki ziemne, a ujemny wynik Ara h 2 nie wyklucza możliwości wystąpienia reakcji [40, 49].

Analiza sIgE jest łatwiejsza przy użyciu punktu odcięcia 95% PPV, jednak ma pewne ograniczenia. Przede wszystkim nie uwzględnia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji alergicznej u badanego pacjenta. Osoba, które na co dzień spożywa orzeszki ziemne, ma niskie prawdopodobieństwo rozpoznania AOZ, nawet w przypadku stwierdzenia u niej sIgE w stężeniu powyżej punktu odcięcia 95% PPV. Jednak pacjent z ewidentnymi objawami alergicznymi po spożyciu orzeszków ziemnych ma duże prawdopodobieństwo wystąpienia AOZ, niezależnie od niskiego stężenia sIgE. Ponadto wynik sIgE będzie interpretowany z użyciem 95% PPV tak samo, niezależnie od tego, czy stwierdzone stężenie sIgE będzie bliskie punktowi odcięcia czy znacznie od niego wyższe. Dlatego też wydaje się, że więcej korzyści może nieść ze sobą zastosowanie współczynników prawdopodobieństwa pozytywnego (*positive likelihood ratio* – +LR) i negatywnego (*negative likelihood ratio* – -LR), które umożliwiają powiązanie wywiadu chorobowego z wynikami badań. Do określenia ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej w przebiegu AOZ należy ocenić prawdopodobieństwo przedtestowe, tj. przed wykonaniem testu, które uwzględnia populacyjną częstość występowania AOZ zmodyfikowaną

przez wywiad, dotyczący wcześniejszych ekspozycji na orzeszki ziemne, jeśli pacjent był na nie ekspozycjonowany [50]. Prawdopodobieństwo potestowe, tj. po wykonaniu testu, oceniane jest jako iloczyn prawdopodobieństwa przedtestowego i LR. Na podstawie prawdopodobieństwa potestowego należy podjąć dalsze zalecenia dotyczące spożycia orzeszków ziemnych (regularna konsumpcja lub ścisła eliminacja), zaopatrzyć pacjenta w leki niezbędne w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, w tym adrenalinę, lub ewentualnie zakwalifikować pacjenta do doustnej immunoterapii.

Ocena ryzyka wystąpienia AOZ z użyciem LR jest przeprowadzana z użyciem normogramu Fagana [51]. Do oceny przedtestowej ryzyka wystąpienia AOZ przyjmuje się: 0,1%, gdy pacjent zjada orzeszki ziemne z dobrą tolerancją, 1,5% dla populacji ogólnej, 17% u dzieci w wieku 5.–11. miesiąca życia z AZS i/lub alergią na białko jaja kurzego, 99%, gdy u pacjenta wystąpiły pewne objawy reakcji alergicznej po zjedzeniu orzeszka ziemnego [51, 52].

INTERPRETACJA WYNIKÓW

Prawidłowa interpretacja wyników komponent alergenowych orzeszków ziemnych powinna uwzględniać znajomość różnic geograficznych.

Rozwój uczulenia i obecność objawów klinicznych zależą od drogi ekspozycji na alergen i właściwości fizykochemicznych alergenów orzeszków ziemnych:

- Wczesne, prawdopodobnie przezskórne uczulenie na stabilne alergeny orzeszków ziemnych (tj. Ara h 1, 2, 3, 6, 7) u dzieci z AZS [53] jest podstawą późniejszych reakcji ogólnoustrojowych po spożyciu orzeszków ziemnych.
- Uczulenia na grupę panalergenów PR-10 są zwykle spowodowane reakcjami krzyżowymi na alergeny wziewne. W Europie istnieje znaczne zróżnicowanie północ-południe pod względem występowania uczulenia na pyłek brzozy i krzyżowego uczulenia na Ara h 8. W regionach o wyższym narażeniu na pyłki traw, np.

TABELA 3. Znaczenie różnych punktów odcięcia dla sIgE Ara h 2 w wybranych populacjach

Badana populacja	Punkt odcięcia	Czułość 95% (CI)	Swoistość 95% (CI)	PPV 95% (CI)	NPV 95% (CI)
Holandia [174]*	> 0,3 ISU/l	69,2 (56,6–80,1)	90,5 (77,4–97,3)	91,8 (81,4–96,7)	65,5 (56,6–73,5)
	> 1,0 ISU/l	58,5 (45,6–70,6)	95,2 (83,8–99,4)	95,0 (82,9–98,7)	59,7 (52,4–66,6)
Finlandia [50]*	> 0,35 kUA/l	95,1 (86,3–99,0)	73,2 (57,1–85,8)	84,1 (76,0–89,8)	65,5 (56,6–73,5)
	> 1,8 kUA/l	80,3 (68,2–89,4)	95,1 (83,5–99,4)	96,1 (86,3–99,0)	76,5 (66,1–84,4)
USA Szwecja [45]*	> 0,35 kUA/l	80,2 (71,3–87,3)	91,8 (81,9–97,3)	94,4 (88,0–97,5)	72,7 (64,4–79,8)

95% CI – 95% przedział ufności, PPV – wartość predykcji dodatniej, NPV – wartość predykcji ujemnej.

w obrębie Europy Środkowej, można oczekiwać zwiększonej reaktywności krzyżowej sIgE dla Ara h 5.

- Ara h 9 jest uznawany za alergen krzyżowy do alergenów z grupy nsLTPs (np. alergenu brzoskwini Pru p 3), szczególnie częsty w krajach śródziemnomorskich. Alergen Ara h 9 cechuje się dużą stabilnością na temperaturę i enzymy trawienne, stąd u uczulonych pacjentów mogą wystąpić objawy ogólnoustrojowe [54]. Wyniki CRD wskazują na zróżnicowanie geograficzne, zarówno jeżeli chodzi o częstość występowania uczulenia na poszczególne komponenty orzeszka ziemnego, jak i wartości punktów odcięcia [21, 33, 55]. Szczególnie istotne są różnice geograficzne obserwowane w stosunku do uczulenia dla Ara h 8 i Ara h 9, alergenów popularnych odpowiednio w środkowo-wschodniej i południowej Europie [56]. W badaniu przeprowadzonym w południowej Francji u dzieci z AOZ stwierdzono uczulenie Ara h 6 u 64%, Ara h 2 u 63%, Ara h 1 u 60% i Ara h 9 u 59% dzieci [57]. W USA pacjenci z AOZ są najczęściej uczuleni na Ara h 1, Ara h 2 i Ara h 3, w Hiszpanii na Ara h 9, w Szwecji na Ara h 8, a w Austrii na Ara h 2 i Ara h 6 [58, 59]. W badaniu islandzkim jako najbardziej istotne uznano uczulenie dla Ara h 1, Ara h 3 i Ara h 6, a nie dla Ara h 2 [60]. W Azji, gdzie rzadko rozpoznaje się AOZ, jako najważniejsze komponenty uznawane są Ara h 2 i Ara h 9 [61]. W badaniach prowadzonych w Singapurze z udziałem 39 dzieci z uczuleniem na orzeszki ziemne u 19 pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje alergiczne, a u 4 nie stwierdzono objawów alergii [55]. Prawie 90% dzieci było uczulonych na Ara h 1 i Ara h 2, a 55% na Ara h 3. Podobnie w badaniu z Tajwanu, jako najważniejszy wskaźnik uczulenia na orzeszki ziemne uznano Ara h 2 [62]. W Chinach najczęściej stwierdzano monouczulenie dla Ara h 9 [63]. Być może inny fenotyp uczulenia i łagodniejszy przebieg kliniczny AOZ związany jest z innymi nawykami żywieniowymi [64]. Wykazano, że 76–96% dzieci i młodzieży z USA oraz Europy Środkowej i Północnej ma wykrywalne sIgE dla Ara h 2 i Ara h 6, w porównaniu z jedynie 42% pacjentów o takim profilu uczulenia w Hiszpanii [65, 66]. Wskaźniki uczulenia dla Ara h 1 wynoszą od 63% do 80%, dla Ara h 3 są nieco niższe, podczas gdy dla Ara h 7 wynoszą tylko 43% [65, 66]. W USA częściej stwierdzano uczulenia na komponenty główne orzeszka ziemnego (Ara h 1, Ara h 2 i Ara h 3) [65]. Pierwotne uczulenie na orzeszki ziemne w Europie dotyczyło znacznie mniejszej grupy pacjentów: uczulenie stwierdzono u 0,1% badanych w Utrechcie, 0,4% w Zurychu i 0,5% w Madrycie [67]. Szacowana częstość występowania uczulenia na orzeszki ziemne w Niemczech wynosi 10,6% [68, 69], natomiast u większości pacjentów nie występują objawy AOZ. Może to być związane z uczuleniem krzyżowym dla Bet v 1 (u pacjentów z uczuleniem na pyłek brzozy),

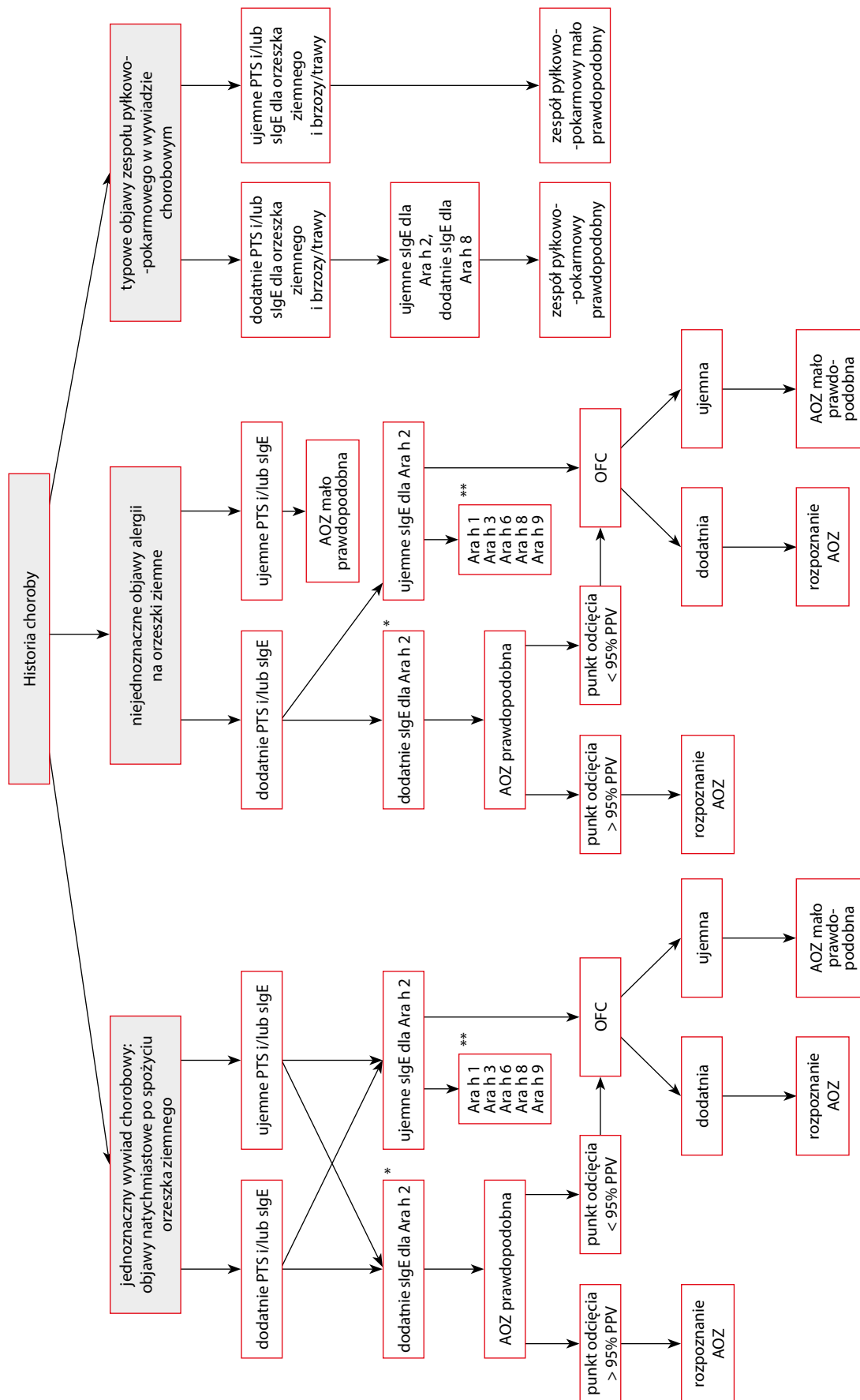
reakcją krzyżową dla CCD lub uczuleniem na profiliny i nie odzwierciedla częstości pierwotnej AOZ.

RÓŻNE ALGORYTMY DIAGNOZOWANIA AOZ

Jednym z etapów diagnostycznych AOZ jest ocena sIgE dla orzeszka ziemnego i jego alergenów. W wielu przypadkach CRD nie eliminuje potrzeby wykonania OFC, ale zwiększa szansę na ustalenie prawidłowego rozpoznania AOZ. Badania wskazują, że CRD może nie wnieść dodatkowych informacji u pacjentów z sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego > 25 kUA/l lub $< 0,35$ kUA/l, bez towarzyszącego uczulenia na pyłek brzozy, w grupie młodszych dzieci oraz w przypadku ewidentnej reakcji alergicznej po spożyciu orzeszka ziemnego [21]. Większe korzyści z oceny CRD odnoszą pacjenci starsi, z sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego 0,35–15 kUA/l, uczuleni na pyłek brzozy, bez ciężkiej reakcji alergicznej po spożyciu orzeszków ziemnych w wywiadzie.

W badaniu HealthNuts Study porównano różne strategie diagnozowania AOZ u dzieci (mediana wieku: 14 miesięcy) [70]. Przy przyjęciu jako jedynego kryterium diagnostycznego sIgE dla orzeszka ziemnego (sIgE > 15 kUA/l lub $< 0,35$ kUA/l), w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania przeprowadzenie OFC byłoby konieczne u 95 pacjentów. Z kolei uwzględniając jako jedyne kryterium PTS dla orzeszka ziemnego (odczyn > 8 mm lub < 3 mm), liczba OFC niezbędnych dla ustalenia rozpoznania wyniosłaby 50. Przy zastosowaniu oceny Ara h 2 (stężenie sIgE $> 1,0$ kUA/l lub $< 0,1$ kUA/l) przeprowadzenie OFC wymagane byłoby tylko w 44 przypadkach. Gdyby w algorytmie diagnostycznym oceniono się jednocześnie sIgE dla orzeszka ziemnego i Ara h 2, zmniejszyłoby to liczbę koniecznych OFC o 32, a PTS i Ara h 2 łącznie o 21.

Ponadto van Erp i wsp. wykazali u większości dzieci duże korzyści z przeprowadzenia diagnostyki etapowo, z uwzględnieniem oceny Ara h 2 i testu aktywacji bazo-filów (*basophil activation test* – BAT), jednak ostatecznie podsumowali, że najważniejszym badaniem w diagnostyce AOZ jest nadal OFC [32]. U 81 dzieci z podejrzeniem AOZ zastosowanie punktów odcięcia sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego $< 0,1$ kUA/l i $> 5,0$ kUA/l pozwoliło trafnie przewidzieć wynik DBPCFC u 62% dzieci, a po uwzględnieniu BAT z Ara h 2 i Ara h 6 u 80% dzieci. Badania wskazują, że łączna ocena sIgE dla ekstraktu orzeszka ziemnego i jego alergenów zwiększa trafność rozpoznania AOZ, jednak nie osiąga 100% czułości [28, 71]. Ocena alergenów orzeszka ziemnego zwiększa szansę ustalenia właściwego rozpoznania AOZ, choć w wielu przypadkach nie pozwala na odstępianie od OFC. Należy pamiętać, że alergeny orzeszka ziemnego muszą być interpretowane w kontekście klinicznym, z uwzględnieniem m.in. wieku, miejsca zamieszkania czy współistniejących



RYCINA 1. Algorytm diagnostyki alergii na orzeszki ziemne

*najlepszy pojedynczy predyktor wyniku OFC, **decyzja o przeprowadzeniu OFC zależy od wywiadu chorobowego. AOZ – alergia na orzeszki ziemne, sigE – swoiste IgE, OFC – dostatna próba prowokacji, PPV – wartość predykcyjna dodatnia, PTS – punktowe testy skórne.

uczuleń. Protokół diagnostyczny z uwzględnieniem wyników sIgE zaproponowany przez Krogulską i Wooda zamieszczono na rycinie 1 [72].

PODSUMOWANIE

Ustalenie rozpoznania AOZ wymaga łącznej analizy danych z wywiadu oraz oceny stanu uczulenia, przede wszystkim poprzez ocenę sIgE i PTS z ekstraktem orzeszka ziemnego. Cennym uzupełnieniem diagnostyki AOZ są badania molekularne, szczególnie ocena Ara h 2 [73, 74].

Ciąg dalszy procedur diagnostycznych stosowanych w AOZ zamieszczono w kolejnym artykule „Diagnostyka alergii na orzeszki ziemne – część II”.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 191-7.
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 798-806.
- Woods RK, Abramson M, Bailey M, et al. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 298-304.
- Siles RI, Hsieh FH. Allergy blood testing: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 585-91.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
- Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1291-6.
- Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, et al. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1581-5.
- Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 719-39.
- Pereira B. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 884-92.
- Venter C, Pereira B, Grundy J. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1118-24.
- 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.
- Rance F, Juchet A, Bremont F, et al. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031-5.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
- Rance F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1027-33.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy* 2012; 67: 242-7.
- Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 186-91.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 291-307.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
- Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Skin prick test responses and allergen specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 874-80.
- Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 1-13.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
- Sampson HA. Use of food – challenge tests in children. *Lancet* 2001; 358: 1832-3.
- Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 144-9.
- Chokshi NY, Sicherer SH. Interpreting IgE sensitization tests in food allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 389-403.
- Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1219-24.
- Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1294-9.
- Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 454-61.
- Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 720-30.
- van Veen LN, Heron M, Batstra M, et al. The diagnostic value of component-resolved diagnostics in peanut allergy in children attending a Regional Paediatric Allergology Clinic. *BMC Pediatr* 2016; 2: 74.
- Rajput S, Sharma V, Hughes SM, et al. Allergy testing in predicting outcome of open food challenge to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 457-8.
- Van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, et al. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 358-60.

33. Martinet J, Couderc L, Renosi F, et al. Diagnostic value of antigen-specific immunoglobulin E immunoassays against Ara h 2 and Ara h 8 peanut components in child food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 216-22.
34. Leo SH, Dean JM, Jung B, et al. Utility of Ara h 2 sIgE levels to predict peanut allergy in Canadian children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 968-9.
35. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, et al. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2015; 70: 1239-45.
36. Hoffmann-Sommergruber K, Pfeifer S, Bublin M. Applications of molecular diagnostic testing in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 557.
37. Allergen Nomenclature. www.allergen.org. [Online]
38. García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 162-70.
39. INC. International Nut&DriedFruit. s.l.: Global Statistical Review, 2014-2015.
40. Beyer K, Grabenhenrich L, Härtl M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015; 70: 90-8.
41. Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1056-63.
42. Ciprandi G, Pistorio A, Silvestri M, et al. Peanut anaphylaxis: the usefulness of molecular-based allergy diagnostics. *Immunol Lett* 2014; 161: 138-9.
43. van Erp FC, Knulst AC, Kentie PA, et al. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 596-602.
44. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013; 68: 190-4.
45. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, et al. The utility of peanut components in the diagnosis of IgE-mediated peanut allergy among distinct populations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 75-82.
46. Klemans RJB, Otte D, Knol M, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 157-63.
47. Keet CA, Johnson K, Savage JH, et al. Evaluation of Ara h2 IgE thresholds in the diagnosis of peanut allergy in a clinical population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 101-3.
48. Ebisawa M, Movérare R, Sato S, et al. The predictive relationship between peanut- and Ara h 2-specific serum IgE concentrations and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: P131-2.E1.
49. Lopes de Oliveira LC, Aderhold M, Brill M, et al. The value of specific IgE to peanut and its component Ara h 2 in the diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 394-8.
50. Parikh R, Parikh S, Arun E, et al. Likelihood ratios: clinical application in day-to-day practice. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 217-21.
51. Nalin UG, Shroba J, Pandya A, et al. Diagnosis of peanut allergy using continuous likelihood ratios. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125: 680-5.
52. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-13.
53. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 255-64.
54. Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1643-53.
55. Chiang WC, Pons L, Kidon MI, et al. Serological and clinical characteristics of children with peanut sensitization in an Asian community. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e429-38.
56. Restani P, Ballabio C, Corsini E, et al. Identification of the basic subunit of Ara h 3 as the major allergen in a group of children allergic to peanuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 262-6.
57. Agabriel C, Ghazouani O, Birnbaum J, et al. Ara h 2 and Ara h 6 sensitization predicts peanut allergy in Mediterranean pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 662-7.
58. Ackerbauer D, Bublin M, Radauer C. Component-resolved IgE profiles in Austrian patients with a convincing history of peanut allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 13-24.
59. Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 222-8.
60. Magnusdottir H, Vidarsdóttir AG, Ludviksson BR, et al. Ara h 1 and Ara h 6 sensitization causes clinical peanut allergy in Ara h 2-negative individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178: 66-75.
61. Suratannon N, Ngamphaiboon J, Wongpiyabovorn J. Component-resolved diagnostics for the evaluation of peanut allergy in a low-prevalence area. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 665-70.
62. Lin YT, Wu CT, Cheng JH, et al. Patterns of sensitization to peanut allergen components in Taiwanese preschool children. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 90-5.
63. Ma S, Nie L, Li H, et al. Component-resolved diagnosis of peanut allergy and its possible origins of sensitization in China. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 241-8.
64. Kim J, Lee JY, Han Y, et al. Significance of Ara h 2 in clinical reactivity and effect of cooking methods on allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 34-8.
65. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 603-7.
66. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 216-26.
67. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015; 70: 391-407.
68. Schmitz R, Ellert U, Kalcklössch M, et al. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens - findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 263-70.
69. Niggemann B, Schmitz R, Schlaud M. The high prevalence of peanut sensitization in childhood is due to cross-reactivity to pollen. *Allergy* 2011; 66: 980-1.
70. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 145-55.
71. van Nieuwaal NH, Lasfar W, Meijer Y, et al. Utility of peanut-specific IgE levels in predicting the outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1391-2.
72. Krogulska A, Wood RA. Peanut allergy diagnosis: moving from basic to more elegant testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 346-57.

73. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 603-11.
74. Klemans RJ, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. *Allergy* 2014; 69: 1112-4.