

# Alergia pokarmowa na mąkę i celiakia

Prof. dr hab. n. med.  
**Zbigniew Bartuzi**

Lek. med.  
**Natalia Ukleja-  
Sokołowska**

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

Kierownik Katedry i Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew  
Bartuzi

## D I A G N O S T Y K A

### Food allergy to wheat and celiac disease

#### S U M M A R Y

Nowadays increasing number of patients report pathological symptoms following flour products ingestion. The problem affects both children and adults. Frequently reported complaints are: abdominal pain, bloating, nausea, diarrhea or constipation. On the basis of clinical symptoms alone it is difficult to establish the diagnosis, since both celiac disease and food allergy may have a similar course. Proper diagnosis is crucial in the therapeutic process. In this article we present basic allergens of wheat flour and pathogenesis of allergic and non-allergic hypersensitivity to gluten. We also presented the differentiation of various disease gathered with flour intolerance.

Obecnie coraz więcej pacjentów zgłasza niepokojące objawy po spożyciu produktów mącznych. Problem ten dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych. Dolegliwości zgłaszane najczęściej to bóle brzucha, wzdęcia, nudności, luźne stolce lub zaparcia. Na podstawie objawów klinicznych trudno ustalić rozpoznanie, gdyż zarówno nietolerancja glutenu pod postacią choroby trzewnej, jak i alergia pokarmowa mogą mieć podobny przebieg. Właściwa diagnoza ma kluczowe znaczenie dla procesu terapeutycznego. W artykule przybliżono podstawowe alergeny mąki pszennej oraz patomechanizm nadwrażliwości o charakterze alergicznym i niealergicznym. Przedstawiono także narzędzia diagnostyczne umożliwiające różnicowanie poszczególnych jednostek chorobowych.

Bartuzi Z.: Alergia pokarmowa na mąkę i celiakia. Alergia, 2014, 2: 4-10



Zgodnie z propozycją grupy roboczej EAACI (Europejskiej Akademii Alergologii Klinicznej) uwzględniającej mechanizmy etiopatogenetyczne, została przedstawiona i zaaprobowana przez wszystkie gremia naukowe klasyfikacja terminu „alergia pokarmowa” (food allergy), który winien być zarezerwowany dla reakcji stymulowanych spożytym pokarmem, gdzie mechanizmy immunologiczne

**są udokumentowane lub wysoce prawdopodobny. Wszystkie pozostałe, powtarzalne reakcje określane są natomiast mianem „nadwrażliwości pokarmowej typu niealergicznego”.**

Głównym kryterium podziału alergii pokarmowej jest udział w patogenezie choroby przeciwciał klasy IgE odpowiedzialnych za pewne odrębności 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) .

Ta niespecyficzna predyspozycja ustrojowa do reagowania w sposób chorobowy na naturalne czynniki środowiskowe, powszechnie tolerowana przez większość populacji w ostatnich dziesięcioleciach nabrała niespotykanego wymiaru. Na całym świecie, w tym również w Polsce, obserwujemy stały wzrost częstości występowania chorób alergicznych, w tym alergii na pokarmy. Dotyczy to zarówno dzieci, młodzieży, jak i dorosłych. W ostatnich dekadach notowany jest stały wzrost występowania nadwrażliwości typu alergicznego, zarówno w zakresie nadwrażliwości na alergeny tzw. powietrzno-pochodne, jak i pokarmowe. Tzw. druga fala epidemii alergii notowana przez wiele ośrodków epidemiologicznych dotyczy przede wszystkim alergii na pokarmy.

W ostatnim 10. leciu (2004 - 2014) zwraca się uwagę na niekorzystne zmiany dotyczące nadwrażliwości alergicznej na pokarmy.

- Podkreśla się między innymi wzrost liczby osób z ciężkim przebiegiem choroby a także wzrost odsetka pacjentów z „przetrwałą alergią pokarmową”.
- Zwraca się uwagę na malejący odsetek pacjentów „wyrastających z choroby alergicznej” a także wydłużający się czas nabywania immunotolerancji.
- Podkreśla się także niezadowalające efekty lecznicze po zastosowaniu metod innych niż dieta eliminacyjna.

Problemy zdrowotne związane z nadwrażliwością alergiczną na pokarm są przejawem gwałtownego załamywania się tolerancji pokarmowej i dotyczą one osobniczego zróżnicowania manifestacji klinicznej narządowej/układowej (skóra, przewód pokarmowy, układ oddechowy lub postaci mieszane), zróżnicowanego nasilenia objawów z tendencją do występowania postaci ciężkiej alergii pokarmowej. Ponadto u chorych z alergią pokarmową często współistnieje uczulenie na alergeny powietrzno-pochodne, co stwarza duże prawdopodobieństwo wystąpienia krzyżowych reakcji alergicznych.

Zgodnie z powszechnie akceptowanym poglądem diagnostyka alergii na pokarmy stanowi jeden z największych problemów przed jakim staje współczesna alergologia. Wynika to z faktu, że brak jest jednej, uniwersalnej metody diagnostycznej, której użycie w każdym przypadku pozwoliłoby ustalić właściwe rozpoznanie. Wśród przyczyn trudności diagnostycznych należy wymienić różnorodność spożywanych pokarmów, zmienność ich siły uczulającej (potrawy przetworzone), różne drogi przenikania pokarmu do organizmu, warunki przechowywania żywności, współistnienie nadwrażliwości na kilka składników pokarmowych, równoczesne występowanie mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych czy zjawisko reakcji krzyżowych. Wszystkie te okoliczności sprawiają, że w diagnostyce alergii pokarmowej, zwłaszcza ich postaciach najcięższych do każdego chorego należy podchodzić indywidualnie, precyzyjnie i krytycznie dobierając metody diagnostyczne.

**Mąka jest często kojarzona z występowaniem objawów nietolerancji. Alergeny mogą wywołać reakcje immunologiczną na drodze pokarmowej, powietrzno-pochodnej i kontaktowej.**

**Mąka to źródło alergenów zarówno pochodzących z ziaren, jak również stanowi nośnik alergenów, np. grzybów pleśniowych. Ciekawym zagadnieniem jest problem alergii zawodowej u pracowników piekarni i młynarzy.**

**Podstawowym celem diagnostycznym u chorych z objawami po spożyciu pokarmów zawierających mąkę pszenną jest odróżnienie alergii od choroby trzewnej.**

## **Alergeny mąki pszennej**

Mąka pszenna jest najważniejszym produktem powstającym z ziaren pszenicy zwyczajnej (*Triticum aestivum* L). Wśród około 300 białek budujących tę roślinę opisano wiele alergenów, znajdujących się w pyłku lub ziarnie. Mąka jest produktem przetworzonym i jej skład alergenowy zależy od metody zbioru ziarna i dalszej jego obróbki.

Tradycyjnie alergen mąki dzieli się na albuminy, globuliny i gluteny, które z kolei dzielimy na gliadyny i gluteniny.

Gluten stanowi około 10% zawartości wagowej mąki. Pełni w ziarnie funkcję magazynującą. Jest to heterogenna grupa białek, które po dodaniu wody i częściowym wymyciu składników rozpuszczalnych i skrobi uzyskują właściwości elastyczne. Białka te odpowiadają za konsystencję wyrabianego ciasta [1].

**Najważniejsze alergen pszenicy to:**

- **Tri a 12, profilina, znajduje się w pyłku i ziarnie**
- **Tri a 14, białko transportujące lipidy (lipid transfer protein LTP) [2]. Alergen ten jest termostabilny. W badaniach Palacin i wsp. wykazano, że 60% pacjentów z astmą zawodową piekarzy ma podwyższony poziom alergenowo specyficznego IgE przeciwko Tri a 14. Co ciekawe Tri a 14 ma budowę białkową w 45% zbliżoną do LTP**

**brzoskwini, jednak nie obserwuje się reakcji krzyżowych u chorych ze względu na różnice w budowie 3-rzędowej białek (tzw. epitopy sekwencyjne)[3].**

- **Tri a 19, omega 5-gliadyna, jest alergenem głównym. Zgodnie z wynikami badań uczuła między 66-92% chorych, którzy doświadczyli reakcji anafilaktycznej po mące i jej produktach [4].**
- **Tri a 26, omega 5-gliadyna, alergen główny. Podaje się, że alergia na to białko predysponuje do anafilaksji indukowanej wysiłkiem fizycznym [5].**
- **Tri a gliadyna, Tri a glutenina - białka magazynujące [2].**

## **Alergeny jęczmienia**

Warto podkreślić, że gluten znajduje się także w innych ziarnach. W przypadku jęczmienia białko to nosi nazwę hordeiny, żyta – sekaliny, owsa – aweniny. Pomiedzy alergenami zbóż istnieje duże ryzyko alergii krzyżowej.

**Osoby chorujące na celiakię powinny wystrzegać się wszystkich produktów zawierających gluten i jego pochodne.**

Jęczmień jest szczególnie interesującym zbożem, gdyż wykorzystywane jest przy produkcji piwa, które, co należy podkreślić, jest produktem zawierającym gluten. Podstawowe alergen jęczmienia to:

- **Hor v 20 – hordeina**

- Hor v 17 – beta-amylaza
- Hor v 16 – alfa-amylaza
- Hor v LTP – białko transportujące lipidy, termostabilne [6].

## Alergeny żyta

Alergeny żyta to Sec c 1 (inhibitor tripsyny/alfa-amylazy), Sec c 2, Sec c 3, Sec c 4, Sec c 5, Sec c 12 (profilina), Sec c 13. Sec c 20 to gamma-sekalina – przeciwciała IgE specyficzne dla Sec c 20 wykryto u chorych z anafilaksją zależną od pszenicy indukowaną wysiłkiem fizycznym. Pozostałe alergeny przebadane są one głównie pod kątem alergii wziewnej i reakcji krzyżowej z innymi alergenami traw [6, 7, 8].

## Patomechanizm nietolerancji

Alergia pokarmowa to powtarzalna, niekorzystna reakcja immunologiczna na spożywany pokarm, którą należy różnicować od innych objawów niepożądanych po spożyciu pokarmów, takich jak na przykład reakcje toksyczne lub farmakologiczne. [9]

Nietolerancja pokarmowa jest szerokim pojęciem, obejmującym reakcje immunologiczne, autoimmunologiczne i nieimmunologiczne. Te pierwsze możemy dalej podzielić na IgE zależne i niezależne. Choroba trzewna (celiakia) jest zaliczana do kategorii nietolerancji o podłożu autoimmunologicznym [10].

## Alergia IgE

Alergia IgE charakteryzuje się wczesnym początkiem objawów, zwykle w ciągu 2 godzin od ekspozycji. Epitop alergenu łączy się ze specyficznym IgE na komórce efektorowej (np. mastocytach, bazofilach), prowadząc do uwalniania mediatorów stanu zapalnego takich jak histamina, tryptaza, prostaglandyna D, leukotrieny. Odpowiedź alergiczna może przebiegać z różnym nasileniem, od łagodnego do zagrażającego życiu wstrząsu anafilaktycznego, oraz szerokim spektrum objawów klinicznych, dotyczących układu oddechowego, krążenia lub pokarmowego. Może także przebiegać z manifestacją skórną lub obrzękiem naczynioruchowym, a także pod postacią jednoczesnej reakcji ze strony różnych narządów [11].

## IgE niezależna alergia pokarmowa

IgE niezależna alergia pokarmowa jest rzadsza. Kluczowa dla nietolerancji w tym przypadku jest generacja komórek T, które, pod wpływem uczulających białek, uwalniają mediatory stanu zapalnego i powodują szereg reakcji o charakterze podostrym lub przewlekłym. Objawy IgE niezależnej alergii pokarmowej dotyczą głównie przewodu pokarmowego i skóry, np. alergiczne zapalenie jelit - FPIES (protein-induced enterocolitis syndrome) i odbytnicy. FPIES typowo przebiega min. 2 godziny po spożyciu uczulającego pokarmu (zboża, soja, mleko) i ma postać silnej biegunki, z następującą w ciężkich przypadkach kwasicyą metaboliczną i hipotonią [11, 12].

Istnieje grupa chorób o etiologii mieszanej IgE zależnej/komórkowej, np atopowe zapalenie skóry, eozynofilowe zapalenie przełyku i jelit [12].

Hill i wsp. przebadali 2048 surowic dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Okazało się, że podwyższony poziom IgE specyficznego dla pokarmów jest typowy dla AZS rozpoczynającego się bardzo wcześnie (<3 miesiąca życia) i jest czynnikiem predykcyjnym ciężkiego przebiegu reakcji [13].

Eozynofilowe zapalenie przełyku i jelit jest schorzeniem o nie do końca przebadanej etiologii, charakteryzującym się występowaniem podwyższonej liczby eozynofili w układzie pokarmowym. W badaniach Sperger i wsp. wykazano, że pokarmami, które wywołują objawy są: mleko, jaja, pszenica, jęczmień, owies, kukurydza, orzeszki ziemne, kurczak. Pacjenci dobrze tolerowali dietę elementarną [14].

## Patomechanizm celiakii

Celiakia (inaczej: glutenezależna choroba trzewna, enteropatia glutenowrażliwa, sprue nietropikalna) jest enteropatią zapalną jelita cienkiego o podłożu autoimmunologicznym, spowodowaną trwałą nietolerancją glutenu zawartego w zbożach, występującą u osób z predyspozycją genetyczną.

Choroba dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn, występuje w każdym wieku, ale najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci. Powodujący ją gluten występuje nie tylko w nasionach pszenicy, ale także żyta (sekalina) i jęczmienia (hordeina) [15].

Gluten zawiera polipeptydy zawierające znaczne ilości glutaminy i proliny. Zarówno kwas żołądkowy jak i inne ludzkie enzymy proteolityczne nie mają aktywności endopeptydazy prolinowej. Nie wykazano istotnych różnic w zdolności do trawienia białek bogatych w prolinę u osób chorujących na celiakię i osób zdrowych. W aktywnej postaci choroby trzewnej glutamina transportowana jest przez komórki nabłonkowe do blaszki właściwej, gdzie podlega modyfikacji przez transglutaminazę tkankową, która powoduje deamidację glutaminy do kwasu glutaminowego. [15,16] Tam, u osób predysponowanych genetycznie poprzez ekspresję cząstek HLA-DQ2 lub DQ8, dochodzi do prezentacji antygenów komórką APC i stymulacji limfocytów pomocniczym T CD4+ specyficznych dla glutenu. [17] Aktywacja komórek T w blaszce właściwej i epitelium ma efekt cytotoksyczny i prowadzi do apoptozy enterocytów, atrofii śluzówki jelit i w efekcie zaburzeń wchłaniania. W celiakii obserwuje się również odpowiedź typu humoralnego - limfocyty B wytwarzają przeciwciała przeciwko gliadynie i tkankowej transglutaminazie [15,16,18].

## Manifestacja kliniczna

Pomimo zasadniczych różnic w mechanizmach immunologicznych alergii pokarmowej i celiakii objawy kliniczne tych chorób bywają podobne. Podstawą diagnostyki jest wywiad dotyczący przebiegu choroby oraz jej objawów, samoobserwacja pacjenta lub w przypadku dzieci obserwacje rodziców. Diagnostykę nietolerancji pszenicy utrudnia, fakt, że obecnie stosunkowo rzadko spotyka się klasyczną (aktywną, jawną) postać celiakii, która dotyczy około 30% przypadków. Ze względu na ilość objawów rozpoznaje się postać choroby pełnoobjawową, niepełnoobjawową oraz utajoną. Za najbardziej typowe manifestacje celiakii uznaje się wzdęcia, przewlekłe biegunki tłuszczowe, utratę masy ciała [19].

Alergia pokarmowa jest chorobą o niezwykle szerokim spektrum objawów klinicznych. Czas od ekspozycji alergenu do wystąpienia objawów jest różny, od kilku sekund do kilku godzin, zależnie od mechanizmu immunologicznego. Najczęstsze objawy alergii pokarmowej to świąd i pieczenie w obrębie jamy ustnej (OAS), wymioty, biegunka, świąd skóry i pokrzywka. U dzieci typowa jest odmowa przyjmowania niektórych pokarmów, często uznawana przez rodziców za "kapryśnienie" [20].

W Tabeli I zaprezentowano zestawienie objawów celiakii i alergii pokarmowej.

**TABELA 1 Wybrane objawy celiakii i alergii pokarmowej [18, 19, 20].**

--	--	--

<b>Manifestacja kliniczna</b>	<b>Celiakia</b>	<b>Alergia pokarmowa</b>
<b>Zaburzenia rozwoju dziecka</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Niski wzrost</b>	<b>+</b>	<b>-/+</b>
<b>Opóźnione dojrzewanie płciowe (brak miesiączki)</b>	<b>+</b>	<b>-/+</b>
<b>Defekty szkliwa zębów</b>	<b>+</b>	<b>-/+</b>
<b>Bóle głowy</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Przewlekła / przerywana biegunka</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>Przewlekłe zaparcia</b>	<b>+</b>	<b>++</b>
<b>Nawracające aftowe owrzodzenia jamy ustnej</b>	<b>++</b>	<b>-/+</b>
<b>Przewlekłe, nawracające bóle brzucha (wzdęcia)</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>
<b>Nudności / wymioty</b>	<b>+</b>	<b>++</b>
<b>Przewlekłe zmęczenie</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Obniżenie nastroju</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Trudności z koncentracją</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Niedokrwistość wieloniedoborowa, zwykle z niedoboru żelaza</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Zmniejszenie łaknienia</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>
<b>Chudnięcie</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>

Zmiany skórne	+ (choroba Düringa)	+++ (pokrzywka)
Świąd skóry	-/+	+++
Obrzęk naczynionerwowy	-	+++
Wstrząs anafilaktyczny	-	+++
Świąd i pieczenie w obrębie jamy ustnej (oral allergy syndrome OAS)	-/+	+++
Zaburzenia psychiczne, np. depresja	+	+
Duszność o charakterze obturacyjnym	-	+++ (astma u piekarzy)

Szacuje się, że większość chorych z alergią pokarmową lub celiakią o nietypowym przebiegu pozostaje nie zdiagnozowanych, a ich objawy często uznaje się za przejaw zespołu jelita drażliwego, depresji, migreny [17-20].

Oczywiście niemożliwe jest diagnozowanie wszystkich chorych, skarżących się z powodu któregośkolwiek z wymienionych objawów, w kierunku alergii pokarmowej lub celiakii.

Niezwykle istotne jest wyodrębnienie grupy wysokiego ryzyka, do której w przypadku celiakii należą osoby posiadające krewnych I stopnia chorujących na celiakię, osoby z zespołem Downa, zespołem Turnera, zespołem Williams–Beuren, selektywnym niedoborem IgA, autoimmunologiczną chorobą tarczycy, dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, osoby chorujące na cukrzycę typ 1, z niewyjaśnioną niedokrwistością z niedoboru żelaza, z niewyjaśnionym podwyższonym poziomem transaminaz, niepłodnością męską, chłoniakiem nieziarniczym jelita cienkiego, opryszczkowym zapaleniem skóry (choroba Dühringa). [19, 21]

W przypadku alergii pokarmowej podkreśla się predyspozycje genetyczne, w szczególności występowanie alergii u krewnych I stopnia, czynniki środowiskowe i karmienie mlekiem modyfikowanym w ciągu pierwszych miesięcy życia. [20]

## Inne postacie nietolerancji glutenu

Nadwrażliwość na gluten nie związana z celiakią (Non-celiac Gluten Sensitivity – NCGS) jest obecnie tematem, który interesuje wielu klinicystów. Charakterystyczne dla tego stanu klinicznego jest występowanie objawów ze strony układu pokarmowego (biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej) i innych układów (łatwa męczliwość, bóle głowy), które ustępują po wyłączeniu z diety ziaren zbóż.

U tej grupy chorych diagnostyka w kierunku alergii na pszenicę lub celiakii okazała się negatywna. Patomechanizm reakcji nie jest wyjaśniony.

Wyłączenie produktów zbożowych z diety ma poważne konsekwencje społeczne i ekonomiczne, gdyż koszt diety bezglutenowej jest relatywnie wysoki. Popularne, nie poparte dowodami naukowymi teorie piętnują produkty glutenowe jako powodujące otyłość. Większość chorych diagnozowanych w kierunku NCGS w istocie spełnia kryteria zespołu jelita drażliwego [22]. Częstość tego ostatniego w oparciu o kryteria rzymskie ocenia się na 5-10% populacji. Nie wiadomo jaki procent z chorych z zespołem jelita drażliwego spełnia kryteria NCGS [23].

Istnieje kilka badań klinicznych dotyczących NCGS. Ciekawą pracę przedstawił Carroccio i wsp. który 920 pacjentów z zespołem jelita drażliwego prowadził na diecie eliminacyjnej, pozbawionej pszenicy, czekolady, pomidorów, mleka krowiego i jajek. Chorzy ci następnie zostali poddani podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próbie ponownego włączenia, pod postacią kapsułek, pszenicy do diety. Z badanej grupy 30% negowało patologiczne objawy na diecie eliminacyjnej i zgłaszało ponowne pojawienie się objawów po włączeniu pszenicy do diety. Trudno jednak na podstawie tego badania diagnozować u chorych NCGS, ze względu na fakt, że eliminacja obejmowała także inne pokarmy, a włączonym ponownie do diety produktem była pszenica, a nie sam gluten [24].

Biesiekierski i wsp. przebadali 37 osób z zespołem jelita drażliwego i NCGS. Aby nie zaburzać obrazu klinicznego dieta pacjentów z założenia miała zawierać zmniejszone ilości oligo-, di- i monosacharydów oraz polioli [FODMAPs], które występują w dużych ilościach w zbożach stanowiąc substrat fermentacji dla bakterii jelitowych, co może powodować wzdęcia. Po 2 tygodniach diety ubogiej w FODMAPs, pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 3 grup - otrzymujących produkty zbożowe bezglutenowe, ubogo glutenowe i bogate w gluten. Okazało się, że objawy zmniejszyły się po wyłączeniu FODMAPs, natomiast powróciły po włączeniu produktów zbożowych niezależnie od zawartości glutenu [25].

Badania histopatologiczne wycinków jelita u osób z NCGS oraz badania immunologiczne są niejednoznaczne, nie wyklucza się jednak obecności niewielkiego stanu zapalnego w obrębie jelita cienkiego. Badania genetyczne w niektórych przypadkach ujawniły obecność genów HLA-DQ2 lub DQ8, co wskazuje, że nie można wykluczyć u tych chorych latentnej postaci celiakii. [23]

## Epidemiologia

Celiakia jest, po nietolerancji laktozy, drugim co do częstości typem nietolerancji pokarmowej. Częstość zachorowania na celiakię ocenia się między 1:100 a 1:300 osób. [26]

Alergia pokarmowa dotyczy w chwili obecnej około 3% dorosłych, wśród dzieci i młodzieży odsetek ten jest wyższy 4-8%[27]. Częstość alergii na pszenicę jest stosunkowo słabo udokumentowana, ze względu na fakt, że badania ankietowe wychwytyją dużą grupę osób z objawami po spożyciu zboża, z których tylko niewielki odsetek to w istocie alergii pokarmowa. W Japonii przebadano 935 losowo wybranych osób, przeprowadzono badania ankietowe, a u wybranych chorych oceniano alergenowo swoiste IgE przeciwko omega-5 gliadynie i testy skórne. Oceniono częstość alergii na pszenicę na 0,21% (2 pacjentów) [28]. Ponad połowa przypadków dzieci uczulonych na pszenicę z wiekiem nabiera tolerancji produktów pszenicznych – 29% dzieci „wyrasta” z alergii w wieku 14 lat, 56% w wieku 8 lat, 65% w wieku 12 lat. Wyjściowy wysoki poziom IgE specyficznego dla alergenów pszenicy jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym [29].

## Diagnostyka i różnicowanie



Szczegółowy wywiad dotyczący objawów klinicznych, diety, obciążenia rodzinnego chorobami oraz współwystępowania chorób przewlekłych pozwala niejednokrotnie wysunąć podejrzenie nietolerancji glutenu lub innych składników pszenicy. Należy zwrócić szczególną uwagę na postać produktu, który powoduje objawy, jego ilość, okoliczności towarzyszące, np. spożycie alkoholu, wysiłek fizyczny [29].

W badaniu przedmiotowym należy zwrócić szczególną uwagę na budowę ciała, zabarwienie powłok, stan jamy ustnej i zębów, ewentualne zmiany skórne.

W badaniach laboratoryjnych u chorych z długotrwałym i nasilonym wywiadem chorobowym spodziewamy się niedokrwistości, podwyższonego poziomu transaminaz, hipalbuminemii. Eozynofilia w krwi obwodowej może przemawiać za etiologią alergiczną schorzenia [9,15,18, 26,27,28].

W diagnostyce alergii na mąkę pszenną obecność alergenowo specyficznego IgE możemy potwierdzić wykonując testy skórne punktowe (skin prick test – SPT) z dostępnymi na rynku komercyjnymi wyciągami alergenowymi. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że swoistość oceniana jest w granicach 50%, wobec czego nie są one wystarczające by potwierdzić lub wykluczyć alergię na pszenicę. Alternatywę stanowią testy natywne ze świeżym pokarmem (testy punktowo-punktowe - prick by prick), które umożliwiają ocenę reakcji z pokarmem w formie w jakiej jest spożywany [12, 29, 30].

W przypadku podejrzenia nietolerancji alergicznej typu opóźnionego pomocne okazują się testy płatkowe (atopy patch test – APT) z alergenami komercyjnymi lub pochodzenia naturalnego. W badaniach Levy w 2012 roku potwierdzono skuteczność APT w diagnostyce alergii m. in. na pszenicę u dzieci leczonych z powodu atopowego zapalenia skóry [31].

Ocena stężenie w surowicy krwi alergenowo specyficznych przeciwciał IgE przeciwko alergenom mąki może pomóc w ustaleniu rozpoznania, zwłaszcza, gdy nie ma możliwości diagnostyki in vivo, np. z powodu nasilenia zmian skórnych lub przyjmowanych leków [12,29,30].

## Diagnostyka molekularna

Nowe możliwości stwarza diagnostyka molekularna. Nowością jest badanie alergenowo specyficznego IgE przeciwko konkretnym komponentom mąki, np. obecnie dostępne są: Tri a 14 (LTP), gliadyna (zawiera  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , w gliadynę), Tri a 19 (omega-5-gliadyna). Podobne możliwości daje oznaczenie alergenowo swoistych IgE metodą półilościową w teście mikrooznaczeń [32,33].

Ma to znaczenie w przypadku różnicowania współwystępowania alergii i alergii krzyżowej. Co więcej wprowadzenie do diagnostyki oczyszczonych molekuł np. omega-5-gliadyny spowodowało zwiększenie czułości i swoistości wykrywania np. zależnej od pszenicy anafilaksji indukowanej wysiłkiem fizycznym (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)) [32,33].

Jeżeli powyższe metody diagnostyczne nie umożliwiły ustalenia rozpoznania, a ich wynik nie koreluje z obrazem klinicznym należy wziąć pod uwagę wykonanie podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo prowokacji alergenami mąki. Jest to metoda najbardziej specyficzna, uznawana za złoty standard w diagnostyce alergii pokarmowej. Niestety jest to także technika czasochłonna, kosztowna i budząca kontrowersje dotyczące właściwego zamaskowania większych ilości alergenu. Łatwiejsza do przeprowadzenia i częściej stosowana jest otwarta próba prowokacji, choć w jej przypadku istnieje duże prawdopodobieństwo nadrozpoznowalności alergii ze względu na subiektywny charakter

objawów. Każda próba prowokacji powinna być przeprowadzana w warunkach umożliwiających szybkie podjęcie leczenia w przypadku reakcji niepożądaných.

Próby prowokacji są przeciwwskazane, gdy istnieje podejrzenie, że dany pokarm, w tym przypadku mąka pszenna, wywołał ciężką reakcję anafilaktyczną w ciągu ostatnich 2 lat.

Jeżeli uznaje się, że anafilaksja była indukowana wysiłkiem fizycznym, należy po próbie prowokacji pokarmem umożliwić pacjentowi wykonanie wysiłku fizycznego (np. na rowerze stacjonarnym) [29,34].

## Diagnostyka choroby trzewnej

Diagnostyka choroby trzewnej przebiega inaczej. Obecnie szeroko rozpowszechniona jest diagnostyka serologiczna, ze względu na fakt, że przeciwciała charakterystyczne dla celiakii występują u aż 40-90% chorych. Powszechnie oznaczane są przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej (TG-2) w klasie IgA (czułość 98%, swoistość 99%), przeciwciała przeciwko endomysium (EMA) w klasie IgG i IgA (czułość 89%, swoistość 99%), przeciwciała przeciwgliadynowe (AGA) w klasie IgA i IgG (czułość 50%, swoistość 98%) [19]. Za najskuteczniejsze narzędzie diagnostyczne uznaje się oznaczanie IgA-EmA and IgA-anti-TG2, pozostała przeciwciała pełnią rolę pomocniczą w diagnostyce [35].

Badanie przeciwciał przeciw natywnej (nie deamidowanej) gliadynie ma znikomą wartość diagnostyczną i nie powinno być stosowane [18]. Podkreśla się jednak rolę oznaczania przeciwciał IgG i IgA przeciwko deamidowanej gliadynie (DGP-AGA). Badania Volta z 2010 roku wykazały, że oznaczanie jednocześnie IgA TGA i IgG DGP-AGA ma bardzo wysoką wartość diagnostyczną w chorobie trzewnej [36]. Określenie poziomu IgG DGP-AGA ma także istotne znaczenie w monitorowaniu pacjentów leczonych z powodu celiakii. Poziom tych przeciwciał szybko spada po wprowadzeniu diety bezglutenowej, natomiast u chorych nie przestrzegających diety może stanowić jeden z markerów uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego [37]. Ogólnie można stwierdzić, że IgG i IgA DGP-AGA mają wysoką czułość, kosztem nieco niższej swoistości [38].

Należy pamiętać, że diagnostyka serologiczna ma pewne ograniczenia. U wszystkich chorych należy zebrać wywiad dotyczący przyjmowanych leków, szczególnie działających immunosupresyjnie, np. sterydów [21]. Konieczne jest także wykluczenie pierwotnych niedoborów IgA poprzez określenie całkowitego stężenia tej immunoglobuliny w surowicy krwi. Około 2% chorych na celiakię ma selektywny niedobór IgA [18]. Istotny jest także wiek badanego i ekspozycja na gluten.

Jeżeli pacjent spożywa wyłącznie pokarmy bezglutenowe od kilku tygodni (a zwłaszcza, jeżeli mówimy o miesiącach lub latach) ujemny wynik stężenia przeciwciał nie wyklucza choroby trzewnej.

U chorych z prawidłowym poziomem IgA interpretując wyniki posługujemy się stężeniami IgA-EmA i IgA-anti-TG2. U chorych z niedoborami IgA posługujemy się wynikiem przeciwciał w klasie IgG [21]. Przed diagnostyką warto zalecić chorym przez kilka tygodni stosowanie diety zawierającej typową ilość glutenu. Badania serologiczne mają wartość predykcyjną negatywną bliską 100% (ujemny wynik przeciwciał wyklucza chorobę) pod warunkiem prawidłowego spożycia glutenu przed badaniem [18].

Miano przeciwciał w stolcu lub ślinie nie ma udowodnionej wartości diagnostycznej i odradza się ich oznaczanie [18].

Dobrym narzędziem stosowanym celem wykluczenia choroby trzewnej jest typowanie HLA-DQ2 i HLA-DQ8. Negatywny wynik w obu przypadkach z dużym prawdopodobieństwem wyklucza chorobę [21].

Złotym standardem w diagnostyce celiakii pozostaje badanie histopatologiczne wycinków pobranych z jelita cienkiego w trakcie badania endoskopowego.

Podczas badania można wykazać liczne, typowe dla celiakii zmiany makroskopowe, takie jak mozaikowaty wygląd błony śluzowej dwunastnicy, tzw. karbowanie fałdów, zaniki fałdów Kerkringa, uogólnione zaczerwienienie, zaznaczony rysunek naczyń. Warunkiem uzyskania odpowiednich wyników jest stosowanie diety zawierającej gluten (podobnie jak w przypadku badania serologicznego) [18, 39]. Zaleca się pobranie z dwunastnicy 4-6 wycinków, w tym z opuszki dwunastnicy ze względu na fakt, że atrofia kosmków jelitowych może przebiegać nierównomiernie. Typowe zmiany w badaniu histopatologicznym to nacieczenie blaszki właściwej, hiperplazja krypt i atrofia kosmków jelitowych [39]. Do klasyfikacji zmian wykazanych w jelicie cienkim służy skala Marsha, zmodyfikowana przez Oberhubera i wsp. (Tabela II) [19].

**Tabela 2** Klasyfikacja celiakii według Marsha-Oberhubera [19]

Typ 0	Przednaciekowy	<b>budowa mikroskopowa błony śluzowej jest prawidłowa, a liczba limfocytów śródnabłonkowych jest mniejsza niż 40/100 komórek nabłonkowych</b>
Typ 1	zmiany naciekowe	<b>zachowana prawidłowa struktura kosmków i wielkość krypt, jedyne odchylenie to naciek śródnabłonkowy złożony z limfocytów (ponad 40 limfocytów śródnabłonkowych na 100 komórek nabłonkowych)</b>
Typ 2	Hiperpastyczny	<b>do zmian naciekowych dołącza się hipertrofia krypt</b>
Typ 3a	Destrukcyjny	<b>łagodne skrócenie kosmków i wydłużenie krypt</b>
Typ 3b	Destrukcyjny	<b>znaczący zanik kosmków i wzrost wysokości krypt</b>
Typ 3c	Destrukcyjny	<b>płaska błona śluzowa (bez kosmków) i wzrost wysokości krypt</b>
Typ 4	Hipoplastyczno-zanikowy	<b>charakteryzuje się płaską błoną śluzową z normalną wysokością krypt oraz prawidłową liczbą limfocytów śródnabłonkowych</b>

Warto podkreślić, że nie należy włączać diety bezglutenowej przed pobraniem materiału do badań, gdyż może to uniemożliwić diagnozę.

W przeciwieństwie do alergii pokarmowej u chorych z wysuniętym podejrzeniem celiakii nie stosuje się prób prowokacji glutenem. Po wprowadzeniu diety bezglutenowej u około 85% chorych zmiany dotyczące przewodu pokarmowego cofają się [18].

Jako ciekawostkę warto wspomnieć, że próbowano zastosować testy płatkowe z glutenem w diagnostyce celiakii, jednak wyniki wskazywały, że jest to metoda co najwyżej pomocnicza i nie powinna być rutynowo stosowana [40].

W przypadku uzyskania ujemnych wyników wymienionych powyżej metod diagnostycznych można wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia u chorego opisanego wcześniej NCGS lub nieswoistej reakcji na cukry zawarte w zbożach – FODMAPs.

## Podsumowanie

Obecnie wzrasta liczba chorych podających niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego i innych układów. Ze względu na wzrastającą częstość zachorowania na alergię pokarmową oraz znaczną grupę chorych z niezdiagnozowaną celiakią warto wziąć pod uwagę te jednostki chorobowe. W tym celu konieczne jest pogłębienie wywiadu chorobowego, szczegółowe badanie fizykalne i dalsza diagnostyka specjalistyczna.

Należy pamiętać, że obecnie celiakia rozpoznawana jest równie często u dzieci jak i osób dorosłych, a alergię pokarmową może ujawnić się w każdym wieku. Różnicowanie tych chorób nie zawsze jest proste, jednak znajomość mechanizmów immunologicznych, które powodują te patologie umożliwia wybranie efektywnej metody diagnostycznej.

Właściwe rozpoznanie jest niezbędne, gdyż leczenie alergii i choroby trzewnej różni się, pomimo, że w obu przypadkach podstawowym narzędziem jest dieta eliminacyjna. W przypadku celiakii konieczne jest wyłączenie pokarmów zawierających gluten, w przypadku alergii istnieje możliwość, że antygen powodujący reakcję będzie specyficzny dla pszenicy i chory bez objawów będzie mógł spożywać np. mąkę żytnią. Co więcej w przypadku alergii skuteczne może być do pewnego stopnia leczenie objawowe, a pacjent może z czasem nabrać tolerancji pewnych ilości mąki pszennej. Natomiast dieta osoby chorującej na celiakię powinna być restrykcyjna, gdyż nawet niewielkie ilości tego białka powodują destrukcję śluzówki jelit.

Obie choroby, właściwie leczone, umożliwiają dzieciom właściwy rozwój fizyczny i psychospołeczny, a dorosłym normalne życie. □

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych  
Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2,  
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
tel. tel. 48523655416  
e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

Pracę nadesłano 2014.05.15  
Zaakceptowano do druku 2014.05.22

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)