

Diagnostyka nadwrażliwości na pokarmy, czy szukanie igły w stogu siana?

Prof. dr hab. n. med.
Barbara Rogala

Dr n. med.
Barbara Rymarczyk

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Alergologii
i Immunologii Klinicznej
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Dentystycznym
w Zabrze
Śląski UM

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Barbara Rogala

D I A G N O S T Y K A

Looking for food hypersensitivity or for a needle in a hay-stack

S U M M A R Y

Epidemiological data show an increasing tendency in frequency of allergic diseases. Certain food allergens may elicit severe, life threatening reactions. Due to methodological obstacles there is a lack of data concerning food allergy and hypersensitivity. Diagnostics of food hypersensitivity is one of the most difficult and time consuming procedure in practical allergology. Detailed history, skin prick tests, laboratory methods and double blind placebo controlled food challenge still remain the gold standard in diagnostics of food hypersensitivity though the interpretation of their results may be controversial or even misleading. Biphasic and late reactions may also make the diagnosis more difficult. Appropriate use of the combination of these methods contributes to the quality of the diagnosis and treatment of food allergy. This paper presents certain aspects of diagnostics of food intolerance highlighting the main pitfalls and difficulties characteristic for certain food allergens.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na wzrost zapadalności na choroby alergiczne. Niektóre alergeny pokarmowe mogą wywołać stan bezpośrednio zagrażający życiu. Niestety ze względu na brak wytycznych dotyczących rozpoznawania i diagnostyki alergii/nadwrażliwości pokarmowej wciąż brakuje danych epidemiologicznych dotyczących tego zagadnienia. Diagnostyka nadwrażliwości pokarmowej jest jednym z najtrudniejszych i najbardziej pracochłonnych zagadnień praktycznej alergologii. Szczegółowy wywiad, punktowe testy skórne, metody laboratoryjne oraz podwójnie ślepa próba prowokacji kontrolowana placebo pozostają wciąż złotym standardem w rozpoznawaniu nadwrażliwości na pokarmy, choć niejednokrotnie ich wyniki mogą prowadzić do trudności interpretacyjnych lub nawet dawać mylące wyniki. Diagnostykę komplikują dodatkowo reakcje dwufazowe i opóźnione. Prawidłowe użycie kombinacji metod diagnostycznych zwiększa szanse postawienia prawidłowej diagnozy, a tym samym wdrożenie odpowiedniego

leczenia. Praca przedstawia różne aspekty diagnostyki nadwrażliwości pokarmowej podkreślając trudności interpretacyjne charakterystyczne dla określonych alergenów pokarmowych.

Rogala B.: Diagnostyka nadwrażliwości na pokarmy, czy szukanie igły w stogu siana?. Alergia, 2009, 2: 26-29

Badania epidemiologiczne prowadzone w różnych populacjach dowodzą rosnącej zapadalności na choroby alergiczne. (Biała Księga Alergii opublikowana w 1998 roku.) Największe badanie epidemiologiczne dotyczące alergii pokarmowej zostało przeprowadzone we Francji, obejmując swoim zasięgiem grupę 33 110 respondentów, a jego wyniki opublikowane w 2001 roku wykazały, że biorąc pod uwagę jedynie samoocenę chorych na podstawie badania ankietowego rozpoznanie alergii pokarmowej postawiono u 20,8% chorych, natomiast weryfikacja tych danych za pomocą prób prowokacji doustnej metodą podwójnie ślepej próby obniżyła ten wskaźnik do 3,24% (1). Niedawno ogłoszone wyniki badań ECAP wyraźnie ukazują rzeczywistą skalę zjawiska w Polsce. Szczególny wzrost częstości występowania dotyczy przede wszystkim schorzeń atopowych: sezonowego i całorocznego nieżyty nosa oraz astmy oskrzelowej.

Na jednym z dalszych miejsc pod względem częstości występowania znajduje się alergia pokarmowa, niemniej jednak problem ten dotyczy znacznego odsetka dzieci (4-8,5% dzieci poniżej 8 roku życia) (2) i osób dorosłych (1,4-1,8%) (3).

Niekwestionowaną trudnością badań epidemiologicznych jest subiektywna ocena dolegliwości przez chorego oraz nieudokumentowany związek ze spożywanymi pokarmami. Dolegliwości zgłaszane przez chorych często są nieswoiste, a pokarmy obarczane odpowiedzialnością za ich wywołanie bardzo liczne. W takich sytuacjach użycie wszelkich metod diagnostycznych łącznie ze „złotym standardem” w diagnostyce alergii pokarmowej, jakim są próby prowokacji metodą podwójnie ślepej próby, staje się niemożliwe.

Metody diagnostyczne

Wywiad

- Pierwszym elementem diagnostyki jest odpowiednio zebrany wywiad ukierunkowany nie tylko na rodzaj pokarmu odpowiedzialnego za wywołanie objawów, ale również na symptomatologię. Wartość prawidłowo zebranego wywiadu jest ogromna, lecz czasami musi on być zbierany kilkakrotnie, a nawet poparty szczegółowo prowadzonym dzienniczkiem spożywanych pokarmów oraz wywoływanych przez nie objawów klinicznych.
- Bardzo istotny jest czas, jaki upływa od spożycia pokarmu do wystąpienia objawów klinicznych.
- Z wyjątkiem nielicznych sytuacji, na podstawie samych objawów klinicznych nie da się jednoznacznie określić mechanizmu leżącego u podłoża reakcji jako alergiczny lub niealergiczny.
- Z badań ankietowych wiadomo, że część chorych ocenia swoje dolegliwości jako błahe i nie poszukuje pomocy lekarskiej.

Testy punktowe

Przydatną metodą weryfikacji zebranego wywiadu jest wykonanie testów punktowych z użyciem roztworów alergenowych. Dostępne są komercyjnie przygotowane roztwory wielu alergenów pokarmowych, niemniej jednak często w praktyce wykorzystuje się również metodę prick by prick (syn. prick to prick, prick plus prick) polegającą

na bezpośrednim nakłuciu lancetem najpierw określonego pokarmu, a następnie skóry chorego. Interpretacja tak wykonanych testów nie odbiega od zasad przyjętych dla klasycznych testów punktowych. Przewaga testów prick by prick polega na tym, że alergen pokarmowy nie podlega żadnej poprzedzającej obróbce ani nie są poddawane działaniu czynników chemicznych, w związku z czym alergen jest w takiej samej postaci, jaka jest spożywana.

Na podstawie wyników badań retrospektywnych przeprowadzonych przez Sporik i wsp. (4) opracowano wartości odcięcia dla pozytywnych testów z poszczególnymi alergenami pokarmowymi, powyżej których ze 100% prawdopodobieństwem można przewidzieć uzyskanie dodatniego wyniku próby doustnej prowokacji; określono, że bąbel o średnicy 7 mm z alergenami jaja kurzego i 8 mm z alergenami mleka krowiego i orzeszków ziemnych wiąże się z pewnym rozpoznaniem alergii pokarmowej na te pokarmy, potwierdzonej podwójnie ślełą próbą kontrolowaną placebo (DBPCFC- Double Blind Placebo Controlled Food Challenge).

Wyniki skórnych testów punktowych z alergenami pokarmowymi, w wyniku których powstał bąbel o średnicy 3 -4 mm zwykle nie są istotne klinicznie.

Testy płatkowe

W ostatnich latach przeprowadzono wiele prób wykorzystania innych wiarygodnych i bezpiecznych metod diagnostycznych. Opracowano więc metodę testów płatkowych z alergenami pokarmowymi. Znajdują one, w połączeniu z innymi metodami, praktyczne zastosowanie w diagnostyce nadwrażliwości na pokarmy u dzieci z objawami atopowego zapalenia skóry oraz z objawami ze strony przewodu pokarmowego (5, 6, 7, 8). Obserwacje Rasanena i wsp. (8) pozwoliły na wykazanie istnienia mechanizmów nadwrażliwości pokarmowej, w której mechanizmy zależne od IgE i wytwarzanie histaminy mają marginalne znaczenie, w związku z czym punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi są negatywne a w obrazie klinicznym dominują objawy alergii późnej. Obserwacje te były kontynuowane i ostatecznie potwierdzone przez Isolauriego i wsp. (9), którzy wykazali istnienie takich mechanizmów w odniesieniu do alergenów mleka krowiego i określili czułość płatkowych testów skórnych w diagnostyce nadwrażliwości pokarmowej na 61% , a swoistość na 81%.

Zgodnie z wytycznymi IDCRG (International Contact Dermatitis Research Group) testy płatkowe powinny być umieszczane w miejscach wolnych od zmian skórnych, z zastosowaniem specjalnych, standaryzowanych komórek o średnicy 12 mm i przymocowane taśmą lepłą (plastrem hypoalergicznym). U chorych, u których nie jest wykluczony mechanizm natychmiastowy pierwszy odczyt powinien nastąpić po 15 min, a następnie po ponownym nałożeniu testu, kolejny odczyt po 48 i 72 godzinach. Kryteria dodatniego wyniku testu obejmują obecność rumienia i obrzęku, grudek i pęcherzyków występujących na ponad 50% powierzchni skóry pod płatkami zawierającym badany alergen pokarmy (10).

Dotychczasowe obserwacje (11) dowodzą dużej powtarzalności metody i korelacji z wynikami prób prowokacji doustnej. Niestety brak doniesień dokumentujących przydatność metody u osób dorosłych. Strukturalne różnice skóry u dzieci i osób dorosłych nie pozwalają na bezpośrednie transponowanie obserwacji poczynionych u dzieci na osoby dorosłe.

Oznaczenia stężenia swoistych przeciwciał

Szereg ośrodków diagnostycznych zajmujących się problemem nadwrażliwości pokarmowej powszechnie stosuje oznaczenia stężenia swoistych przeciwciał przeciwko alergenom pokarmowym. Metoda ta jest bardzo wartościowym narzędziem w rękach tych, którzy pamiętają o tym, że jest to jedynie metoda uzupełniająca oraz o tym, że dla szeregu alergenów pokarmowych zidentyfikowano punkty odcięcia dla wartości stężeń przy których istnieje najkorzystniejszy stosunek czułości do swoistości i najwyższy wskaźnik PPV (Positive Predictive Value – wartość predykcyjna wyniku dodatniego) (12, 13, 14). Graniczne stężenia o istotnej wartości klinicznej różnią się też dla poszczególnych grup wiekowych.

Szczególną wartość ma oznaczenie stężenia swoistych IgE przeciwko alergenom dorsza i orzeszków ziemnych, w przypadku których niezależnie od wieku chorego, wykrycie stężeń odpowiednio powyżej 20 kU/l i 14 kU/l pozwala ze 100% pewnością przewidzieć dodatni wynik próby prowokacyjnej.

Jest to tym bardziej istotne, że alergeny ryb i orzeszków ziemnych są alergenami szczególnie często odpowiedzialnymi za wystąpienie objawów anafilaksji.

Prowokacja doustna

W przypadku poszukiwania alergenu pokarmowego, który wywołał wstrząs anafilaktyczny oznaczenie w pierwszej kolejności stężenia swoistych IgE jest najbezpieczniejszą procedurą warunkującą podejmowanie kolejnych działań diagnostycznych.

Co więcej, istnieją doniesienia o istnieniu „granicy bezpieczeństwa” przeprowadzania prób prowokacji doustnej. W przypadku orzeszków ziemnych za taką granicę uznano stężenie swoistych IgE o wartości 5 kU/l.

Próby prowokacji doustnej metodą podwójnie ślepej próby (DBPCFC) stały się dawno uznanym standardem diagnostyki nadwrażliwości na pokarmy, jednakże ich prowadzenie i interpretacja są możliwe jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Wykonanie DBPCFC musi być poprzedzone dokładnym zebraniem wywiadu i analizą dzienniczka pokarmowego, ponieważ poddanie chorego prowokacji zbyt dużą ilością pokarmów niepotrzebnie wydłuża hospitalizację, zmniejsza stopień współpracy z chorym i osłabia czujność osób nadzorujących przebieg prowokacji.

Ze zrozumiałych względów prowadzenie DBPCFC u chorych z dobrze udokumentowanym wstrząsem anafilaktycznym w przeszłości wywołanym określonym alergenem, wyłącznie w celu potwierdzenia uczulenia, jest niedopuszczalne.

W uzasadnionych przypadkach znacznie bezpieczniejszą alternatywą dla chorego jest poprzedzenie testu prowokacji badaniami in vitro.

Pewną odmianą doustnych prób prowokacyjnych jest test wargowy (LCT – Labial Challenge Test) polegający na aplikacji badanego pokarmu na błonę śluzową jamy ustnej. Wadą tego testu jest brak możliwości zaślepienia pokarmu. Olbrzymi wpływ subiektywnej interpretacji wyniku, przez chorego skutkuje niską czułością LCT wynoszącą 77,2% (15). Z tego względu test wargowy najczęściej jest wykorzystywany jako wstęp do doustnej prowokacji z zastosowaniem placebo.

Oczekiwania chorego

Chorzy, u których dominują burzliwe objawy systemowe lub nasilone objawy narządowe zwykle intensywnie poszukują pomocy lekarskiej. Identyfikacja czynnika sprawczego jest niezwykle istotna, ponieważ jego unikanie jest jedyną pewną metodą zapobiegania

wystąpieniu bezpośredniego zagrożenia życia. Chorzy tacy oprócz identyfikacji pokarmu oczekują od lekarza przedstawienia konkretnego planu działania w razie wystąpienia reakcji niepożądaney, a także informacji o możliwościach wystąpienia reakcji krzyżowych. Idealna sytuacja to taka, gdy wywiad jasno wskazuje na czynnik sprawczy, a wykonane punktowe testy skórne lub/i stężenia swoistych IgE przeciwko wskazanym alergenom są dodatnie. Częściej jednak wywiad nie jest jednoznaczny, a wyniki dodatkowych badań nie przesądzą o rozpoznaniu. W takiej sytuacji zadaniem lekarza jest pouczenie chorego o sposobie prowadzenia dzienniczka samoobserwacji, zastosowaniu diet eliminacyjnych oraz poinformowaniu chorego o konieczności współpracy i ścisłego przestrzegania zaleceń dietetycznych.

Rola lekarza

Ustalenie prawidłowego rozpoznania i identyfikacji pokarmu uczulającego wymaga od lekarza zastosowania właściwych metod diagnostycznych oraz znajomości czułości i swoistości określonych metod. W trakcie zbierania wywiadu z chorym należy zwrócić szczególną uwagę na symptomatologię zgłaszanych objawów. Najczęściej obejmują one całą gamę dolegliwości związanych z przewodem pokarmowym, układem oddechowym i/lub skórą.

Nawet pozornie oczywiste objawy anafilaksji mogą w rzeczywistości wynikać z innych przyczyn: padaczki, napadu MAS, napadowych zaburzeń rytmu serca, rakowiaka, napadu hysterii.

Z tego powodu jednostki te powinny być uwzględnione w szerokiej diagnostyce różnicowej. Jednym z ważniejszych aspektów wywiadu jest czas, jaki upłynął od spożycia pokarmu do wystąpienia dolegliwości niepożądanych, a także powtarzalność objawów. Cennej informacji mogą dostarczyć dane na temat szczególnych okoliczności wystąpienia objawów np. poprzedzający wysiłek, spożycie alkoholu, równoczesne przyjęcie określonych leków itp.

Podejmując decyzję o rozpoczęciu kolejnego etapu diagnostycznego należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo chorego. Wykonanie punktowych testów skórnych może nieść ze sobą ryzyko wystąpienia anafilaksji u niektórych szczególnie wrażliwych chorych, dlatego nawet za cenę wydłużenia czasu trwania diagnostyki, należy poprzedzić wykonanie SPT oznaczeniem swoistych IgE. Specyfika określonych alergenów pokarmowych, a także metodyka wykonania komercyjnych roztworów alergenów pokarmowych przeznaczonych do wykonywania punktowych testów skórnych może być odpowiedzialna za negatywny wynik SPT pomimo ewidentnych cech uczulenia na określony pokarm. Te wątpliwości rozstrzyga przeprowadzenie testu doustnej prowokacji.

Możliwości terapeutyczne

Postęp metod diagnostycznych niestety nie idzie w parze z możliwościami terapeutycznymi. Leczenie nadal jest objawowe, a jedyną szansą uniknięcia wystąpienia objawów jest konsekwentne unikanie spożywania uczulającego pokarmu oraz wszelkich potraw mogących zawierać nawet śladowe ilości zidentyfikowanego alergenu.

- **Leki przeciwhistaminowe** stanowią skuteczne zabezpieczenie przed wystąpieniem łagodnych, choć uciążliwych objawów ze strony jamy ustnej i skóry, a także uzupełnienie kompleksowego leczenia anafilaksji wywołanej spożyciem określonego pokarmu.
- **Glikokortykosteroidy** ze względu na swoje wieloprofilowe działanie mają zastosowanie we wszystkich postaciach nadwrażliwości pokarmowej zarówno typu natychmiastowego jak i opóźnionego.
- **β2-agoniści** – W szczególnych sytuacjach przebiegających z objawami skurczu oskrzeli, wywołanych nie tylko spożyciem określonego pokarmu, ale również

ekspozycją na aerozol cząstek pokarmowych np. opary gotujących się ryb, owoców morza, prażonych orzeszków ziemnych itp. lekiem z wyboru są β_2 -agoniści o szybkim działaniu.

- **Adrenalina** – Truizmem jest przekonywać o roli adrenaliny w leczeniu anafilaksji, niemniej jednak jej rola wydaje się wciąż być niedoceniana zarówno przez chorych jak i lekarzy.

Analiza zgonów w wyniku anafilaksji pokarmowej przeprowadzona we Francji wykazała, że znaczny odsetek zgonów był spowodowany albo zbyt późnym użyciem adrenaliny, albo jego brakiem. Za tę sytuację odpowiedzialni są zarówno lekarze, którzy wciąż zbyt rzadko przepisują autowstrzykiwacze z adrenaliną jak i sami chorzy, którzy zbyt bagatelizują znaczenie tego leku. Na ile jest to wynikiem własnej niefrasobliwości, a na ile brakiem rzetelnej informacji o realnym zagrożeniu życia przekazanej przez personel medyczny pozostaje kwestią sumienia jednych i drugich.

Piśmiennictwo:

1. Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Flabbee J., Beaudouin E., Morisset M., Thevenin F.: Population study of food allergy intolerance. *Lancet*, 1994; 108: 133-140.
2. Rance F., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin D.A.: Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1999; 10: 33-38.
3. Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A., Barton J., Rona R.: A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-1130.
4. Sporik R., Hill D.J., Hosking C.S.: Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin. Exp. Allergy*, 2000; 30: 1540-1546.
5. Niggemann B., Reibel S., Wahn U.: The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*, 2000, 55: 281-285.
6. Vanto T., Juntunen-Backman K., Kalimon K., Klemola T., Koivikko A., Koskinen P., Syvanen P., Valovirta E., Varjonen E.: The patch test, skin-prick test and serum milk specific IgE as diagnostic tool in cow's milk allergy in infants. *Allergy*, 1999; 54: 837-842.
7. Rasasen L., Lehto M., Reunala T.: Diagnostic value of skin and laboratory tests in cow's milk allergy/intolerance. *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 385-390.
8. Majamaa H., Moisiö P., Holm K., Turjanmaa K.: Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*, 1999; 54: 851-856.
9. Isolauri E., Turjanmaa K.: Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996; 97: 9-15.
10. Rance F.: What is the optimal occlusion time for atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2004; 15: 93-96.
11. Perackis K., Celik-Bilgili S., Staden U., Mehl A., Niggemann B.: Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 112: 625-627.
12. Boyano-Martinez T., Garcia-Ara C., Diaz-Pena J.M., Munoz F.M., Garcia-Sanchez G., Esteban M.M.: Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2001; 31: 1464-1469.
13. Garcia-Ara C., Boyano-Martinez T., Diaz-Pena J.M., Martin -Munoz F., Reche-Frutos M., Martin-Esteban M.: Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 107: 185-190.
14. Clark A.T., Ewan P.W.: Interpretation of tests for nut allergy in the one thousand patients in relation to allergy or tolerance. *Clin. Exp. Allergy*, 2003; 33: 1041-1045.
15. Rance F., Dutau G.: Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.*, 1997; 8: 41-44.

Zamknij

Drukuj