

Reakcje pokarmowe – nie mediowane IgE

Prof. dr hab. n med.

Edward Zawisza¹

Mgr

Karolina Zawisza²

¹ Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych Górnych Dróg Oddechowych
Szpital Bielański Warszawa
SZPAS Wydział Nauki o Zdrowiu

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii
UM w Warszawie

Kierownik: prof. nadzw. UM dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

² Studentka I Wydziału Lekarskiego WUM

D I A G N O S T Y K A

Non IgE mediated food reactions

S U M M A R Y

Many non IgE allergic reactions have been demonstrated. It is possible the detection of food allergies with the use of food allergy IgG panels. The use of these food allergy panels are specially usefull for the diagnosis and menegament of food mediatel reactions

Istnieje wiele reakcji alergicznych nie mediowanych przez IgE .Ich diagnostyka i terapia stała się możliwa dzięki zastosowaniu paneli wykazujących obecność w surowicy krwi przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom pokarmowym.

Zawisza E.: Reakcje pokarmowe – nie mediowane IgE. Alergia, 2010, 3: 47-48

Przeciwciała wszystkich typów są produkowane przez komórki plazmatyczne w odpowiedzi na stymulacje antygenową. Z pięciu rodzajów przeciwciał /IgG, IgA, IgD, IgM, IgE/ największą rolę w reakcjach alergicznych przypisuje się immunoglobulinie IgE. Praktycznie cała alergologia kliniczna oparta jest na testach skórnych i enzymatycznych wykrywających IgE.

Choroby alergiczne układu oddechowego, przewodu pokarmowego i skóry pojawiają się na skutek adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, w której cytokiny produkowane przez Th2 odgrywają zasadniczą rolę. Przeciwciała produkowane przez limfocyty B, głównie klasy IgE odgrywają centralną rolę w patogenezie wielu chorób alergicznych.

Należy pamiętać, że specyficzne przeciwciała klasy IgG także są obecne w surowicy pacjentów z chorobami alergicznymi. Rola ich jednak pozostaje kontrowersyjna. Odczulanie w chorobach alergicznych prowadzi do wytworzenia tolerancji, której miernikiem jest zwiększony poziom surowiczych IgG 4. Antygenowo –specyficzne IgG wytwarza immunosupresje, która powstaje na drodze wielu przemian. Należy tu wymienić

kompetencyjne zachowania w stosunku do epitopów IgE oraz aktywację hamujących receptorów Fc gamma.

W kontraście do tych faktów ostatnie badanie /MASG/ Multicentre Allergy Study Group/ wykazało, że równolegle do zwiększenia poziomów IgE, w chorobach alergicznych dochodzi także do zwiększenia poziomów swoistych przeciwciał klasy IgG. Wyjaśnienie tego zjawiska jest złożone. Uważa się, że może to być związane z charakterem izotypów IgG produkowanych indywidualnie u danego pacjenta lub też z skłonnością niektórych izotypów do wiązania się z aktywnymi receptorami Fc gamma. Te ostatnie receptory posiadają cząsteczkę /motyw/ związany z aktywacją tyrozyny podczas, gdy hamujące receptory Fc gamma posiadają motyw związany z hamowaniem tyrozyny. Motyw ten jest związany z receptorem dla IgE o

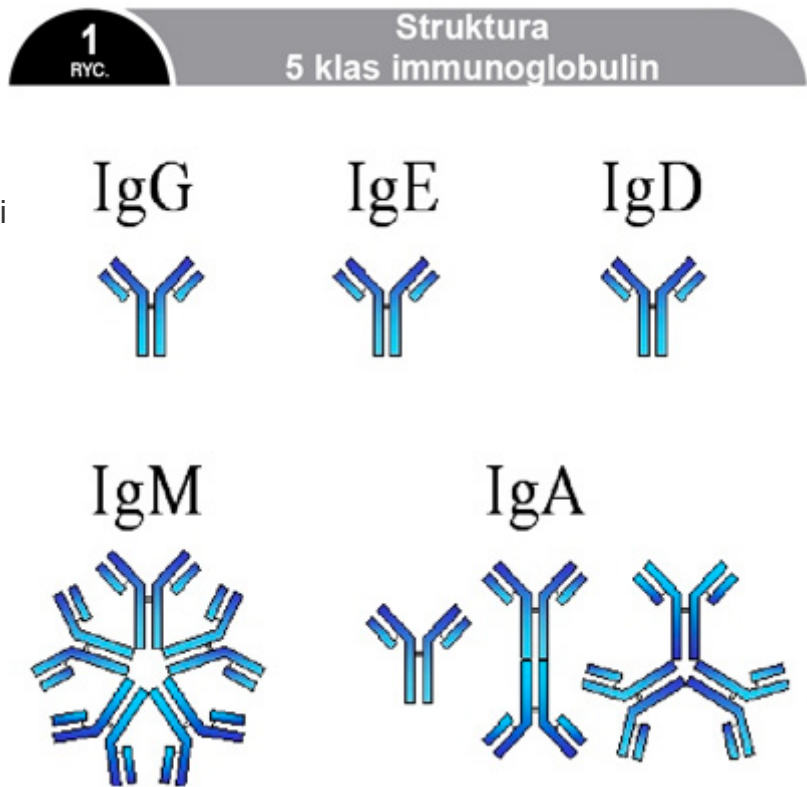
wysokiej aktywności. Ostatnio opisano też receptor Fc gamma R IV. Opisano, że pobudzenie tego receptora prowadzi do zmniejszenia procesów zapalnych w drogach oddechowych. Duża ilość receptorów wielu klas stwarza możliwość kompetencyjnego wiązania IgG z miejscami receptorowymi dla IgE. Aktywny receptor dla reakcji alergicznych Fc gamma RI silnie wiąże przeciwciała IgG 2a stwarzając tym możliwość uwalniania mediatorów z mastocytów z pominięciem mechanizmu IgE zależnego.

Podobnie też, modulującą rolę w reakcjach alergicznych odgrywają receptory na makrofagach i komórkach dendrytycznych. Makrofagi i komórki dendrytyczne odgrywają różne role w zapalnych procesach alergicznych. Podczas gdy, makrofagi działają supresyjnie na reakcje zapalne dróg oddechowych to komórki dendrytyczne /DC/ indukują i zaostrzają ten proces. Obecność na tych komórkach aktywnych receptorów Fc gamma RI i RII umożliwia ich stymulację przez przeciwciała IgG tworząc podstawy do alergicznych reakcji komórkowych.

Alergiczne choroby układu oddechowego są stałym uwarunkowanym genetycznie procesem, w którym zaangażowany jest ciąg komórkowy Th2. Centralna rola aktywacji receptorów Fc gamma przez alergenowo specyficzne IgG wyjaśnia znaczenie tych przeciwciał w inicjacji i podtrzymaniu procesów alergicznych w układzie oddechowym.

Antygenowo specyficzne IgG mają różne funkcje w zależności od charakteru procesu zapalnego. I tak w procesach o silnym podłożu genetycznym anti-IgG odgrywają rolę hamującą a w zjawiskach adaptacyjnych /adaptive immune response/ nasilają te procesy.

Duże znaczenie ma też stężenie anti-IgG w surowicy krwi. I tak przy stężeniach niskich przeciwciała te posiadają rolę hamującą reakcje, natomiast ich wysokie stężenia zapoczątkowują i podtrzymują proces alergiczny. Produkcja tych przeciwciał jest różna u różnych osób. Czynniki genetyczne, środowiskowe oraz współistniejące choroby będą modulowały ten proces.

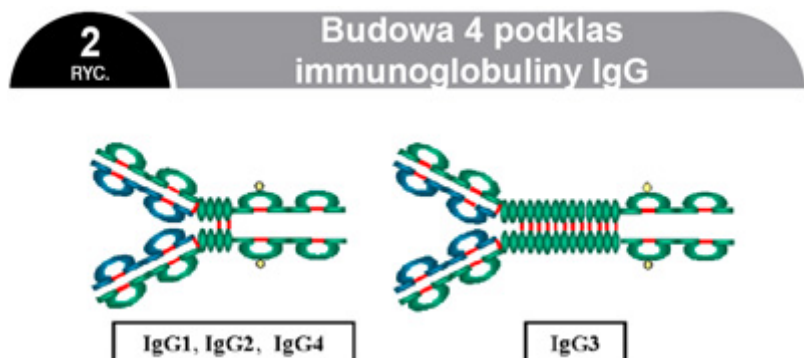


Współistnienie reakcji IgE zależnych z reakcjami IgG u tego samego pacjenta może zupełnie zmienić przebieg choroby. Swoiste odczulanie w chorobach atopowych prowadzi do nasilenia stężenia IgG zależnych przeciwciał. Mówimy o tzw. przeciwciałach blokujących. Rola ich jednak nie jest w pełni wyjaśniona. Podobnie, także w przebiegu immunoterapii dochodzi do wzrostu stężenia IgE. Szczególnie na początku odczulania. Analizując podklasy anty-IgG można zaobserwować, że IgG 4 nie tłumi a wręcz nasila zjawiska alergiczne. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że podanie dużej ilości przeciwciał klasy IgG prowadzi do silnej aktywacji Fc gama RI i RIII i generalizacji procesu alergicznego.

Mediowane immunologicznie reakcje na alergeny pokarmowe

Większość reakcji na pokarmy ma podłoże immunologiczne. Objawy chorobowe mogą mieć przebieg łagodny, średnio-ciężki lub też przebiegać burzliwie pod postacią wstrząsu anafilaktycznego. Chociaż większość tych reakcji jest mediowanych przez IgE, to jednak występują reakcje w których mediatorami są IgG i IgA. Obecnie są dostępne panele ELISA na szereg antygenów pokarmowych określających stężenie IgG. Użyteczność ich bazuje na stwierdzeniu, że niektóre podklasy IgG są zaangażowane w proces degranulacji komórek tłuszcznych i bazoofilów oraz w proces aktywacji dopełniacza. Stwierdzono też występowanie wysokiego miana IgG w niektórych chorobach atopowych /astma, Egzema/. Wysznuło przypuszczenie, że wysoki poziom przeciwciał klasy IgG koreluje z ciężkim przebiegiem chorób alergicznych. Jeżeli tak jest, to wprowadzenie diet eliminacyjnych w oparciu o ten test powinno przynieść znaczącą poprawę stanu klinicznego pacjenta. Pomocne może być też równoległe badanie poziomów IgG i IgE.

Obecnie celem potwierdzenia obecności alergii pokarmowej wykonuje się testy skórne, testy w surowicy krwi, próby prowokacyjne oraz diety eliminacyjne. Należy pamiętać, że testy skórne mimo, że w wielu przypadkach wykazują dodatnie odczyny, nie korelują z objawami klinicznymi. Natomiast próby prowokacyjne z użyciem placebo są czasochłonne i kosztowne.



Wprowadzone ostatnio panele IgG zależne są proste w wykonaniu. Ich jednak ograniczeniem jest wysoka cena. W warunkach Polski ich cena waha się od 500 do 1500 zł. Jest to uzależnione od ilości zaangażowanych alergenów pokarmowych.

Użycie tych testów do diagnostyki alergii pokarmowych stwarza jednak wiele problemów. Jednym z nich jest specyficzność i powtarzalność testu. Nie w każdym przypadku powtarzalność tę można udokumentować. Odczynniki do testów są przygotowane z świeżych produktów spożywczych, natomiast pacjent spożywa te produkty po „obróbce”, przez markety i centra handlowe. Produkty spożywcze pokryte są bakteriami i grzybami. Wpływ tych organizmów na reakcje immunologiczne jest ogromny. Większość ludzi ma podwyższone poziomy immunoglobulin IgG na powszechnie występujące bakterie i pleśnie. Mogą one fałszować wyniki testu.

Tym nie mniej kliniczne znaczenie testu zostało udowodnione w diagnostyce szeregu mediowanych immunologicznie chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejącym zapaleniu jelita, astmie oskrzelowej oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.

Tak więc, mimo kontrowersji na temat tego testu warto z niego skorzystać w codziennej praktyce lekarskiej. □

Pracę nadesłano. 2010.10.22

Zaakceptowano do druku. 2010.10.26

Piśmiennictwo: 1. Bochner, B.S., and W.W. Busse. 2005. Allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115 : 953 – 959. 2. van Rijt, L.S., and B.N. Lambrecht. 2001. Role of dendritic cells and Th2 lymphocytes in asthma: lessons from eosinophilic airway inflammation in the mouse. *Microsc. Res. Tech.* 53 : 256 – 272. 3. Bruhns, P., S. Fremont, and M. Daeron. 2005. Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 17 : 662 – 669. 4. Grove, D.I., J.G. Reid, and I.J. Forbes. 1975. Humoral and cellular immunity in atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 92 : 611 – 618. 5. Pepys, J., W.E. Parish, B. Stenius-Aarniala, and L. Wide. 1979. Clinical correlations between long-term (IgE) and short-term (IgG S-TS) anaphylactic antibodies in atopic and ' non-atopic ' subjects with respiratory allergic disease. *Clin. Allergy.* 9 : 645 – 658. 6. Out, T.A., E.A. van de Graaf, N.J. van den Berg, and H.M. Jansen. 1991. IgG subclasses in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Scand. J. Immunol.* 33 : 719 – 727. 7. Waserman, S., R. Olivenstein, P. Renzi, L.J. Xu, and J.G. Martin. 1992. The relationship between late asthmatic responses and antigen-specific immunoglobulin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90 : 661 – 669. 8. Oxelius, V.A., A.M. Carlsson, and M. Aurivillius. 1998. Alternative G1m, G2m and G3m allotypes of IGHG genes correlate with atopic and nonatopic pathways of immune regulation in children with bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 115 : 215 – 219. 9. Till, S.J., J.N. Francis, K. Nouri-Aria, and S.R. Durham. 2004. Mechanisms of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113:1025 – 1034. 10. Wachholz, P.A., and S.R. Durham. 2004. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 4 : 313 – 318. 11. Lau, S., S. Illi, T.A. Platts-Mills, D. Riposo, R. Nickel, C. Gruber, B. Niggemann, and U. Wahn. 2005. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy.* 60 : 766 – 773. 12. Nimmerjahn, F., P. Bruhns, K. Horiuchi, and J.V. Ravetch. 2005. FcγRIIV: a novel FcR with distinct IgG subclass specificity. *Immunity.* 23 : 41 – 51. 13. Zhu, D., C.L. Kepley, K. Zhang, T. Terada, T. Yamada, and A. Saxon. 2005. A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat. Med.* 11 : 446 – 449. 14. Samsom, J.N., L.A. van Berkel, J.M. van Helvoort, W.W. Unger, W. Jansen, T. Thepen, R.E. Mebius, S.S. Verbeek, and G. Kraal. 2005. FcγRIIB regulates nasal and oral tolerance: a role for dendritic cells. *J. Immunol.* 174 : 5279 – 5287. 15. Hazenbos, W.L., I.A. Heijnen, D. Meyer, F.M. Hofhuis, C.R. Renardel de Lavalette, R.E. Schmidt, P.J. Capel, J.G. van de Winkel, J.E. Gessner, T.K. van den Berg, and J.S. Verbeek. 1998. Murine IgG1 complexes trigger immune effector functions predominantly via FcγRIII (CD16). *J. Immunol.* 161 : 3026 – 3032. 16. Barnes, N., A.L. Gavin, P.S. Tan, P. Mottram, F. Koentgen, and P.M. Hogarth. 2002. FcγRI-deficient mice show multiple alterations to inflammatory and immune responses. *Immunity.* 16 : 379 – 389. 17. Hazenbos, W.L., J.E. Gessner, F.M. Hofhuis, H. Kuipers, D. Meyer, I.A. Heijnen, R.E. Schmidt, M. Sandor, P.J. Capel, M. Daeron, et al. 1996. Impaired IgG-dependent anaphylaxis and Arthus reaction in FcγRIII (CD16) deficient mice. *Immunity.* 5 : 181 – 188

Zamknij

Drukuj