

Niepożądane alergiczne reakcje na pokarm a zdrowie i prokreacja kobiety

Adverse allergic reactions to food and the health and procreation of females

ELIZA WASILEWSKA¹, SYLWIA MAŁGORZEWICZ²

¹ Klinika Alergologii i Pneumonologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Zakład Żywienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Gwałtowny wzrost liczby osób cierpiących z powodu chorób o charakterze alergicznym w tym alergii pokarmowej, oraz bogata manifestacja kliniczna, spowodował zainteresowanie możliwością oddziaływania alergii na cały organizm. Alergia pokarmowa i reakcje anafilaktyczne na pokarm zdecydowanie częściej dotyczą kobiet. W pracy przedstawiono podstawowe pojęcia z zakresu definicji, patomechanizmu, objawów klinicznych i konsekwencji niepożądanych reakcji pokarmowych na zdrowie kobiety z uwzględnieniem zdrowia prokreacyjnego.

Słowa kluczowe: *alergia pokarmowa, anafilaksja ciężarnych, estrogeny, endometrioza*

Summary

The rapidly growing number of patients with allergic diseases including food allergy and the variety of clinical manifestations has caused a growth of interest in the possibility of potential adverse reactions to food allergy on the whole body. Food allergies and food anaphylaxis are more frequently diagnosed in females. The paper presents the basic concepts within the scope of definition, patomechanism, clinical symptoms and the consequences of hypersensitivity to food on woman's health and procreation.

Keywords: *food allergy, anaphylaxis pregnant woman, estrogens, endometriosis*

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (3): 156-161

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku:

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Klinika Alergologii i Pneumonologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, Gdańsk 80-211
tel. 58 3493548
e-mail: ewasilewska@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów:

Treg – limfocyty T regulatorowe

FOXP3 (*forkhead box P3*) – czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead

STAT6 (*signal transducers and activator of transcription 6*) – białko przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 6

TSDR (*Treg-specific demethylated region*) – specyficzny obszar demetylacji limfocytów Treg

PMA (*peri-menstrual asthma*) – astma okołomiesiączkowa

NFA (*near fatal asthma*) – ciężkie zaostrzenie astmy

eNOS (*epithelial nitric oxygen synthase*) – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu

NO (*nitric oxygen*) – tlenek azotu

TNF α (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworów

RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) – β chemokina syntetyzowana przez limfocyty T, wykazujące działanie prozapalne poprzez aktywację, chemotaksję, adhezję limfocytów T oraz ich migrację poprzez endotelium

MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) – białko chemotaktyczne monocytów typu 1

HRF (*histamine releasing factor*) – czynnik uwalniający histaminę

Wprowadzenie

Zdrowie wg definicji WHO definiowane jest jako pełny dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny człowieka [1]. Wpływ na zachowanie zdrowia ma wiele czynników, szczególnie te, z którymi stykamy się codziennie. Odżywianie jest jedną z podstawowych potrzeb człowieka. W ciągu całego życia dorosły człowiek zjada przeciętnie 60 ton pokarmu i wypija 400 hektolitrowych płynów [2]. Jednakże spożyty pokarm może być także przyczyną niepożądanego reakcji u osoby nadwrażliwej. Liczba osób, u których występu-

je nadwrażliwość na składniki pokarmu zwiększyła się w ostatnich kilkudziesięciu latach i szacuje się, że może dotyczyć nawet 30% społeczeństwa, w tym zdecydowanie częściej kobiet [3,4]. Jedną z form niepożądanych reakcji na pokarm jest alergia pokarmowa. Zainteresowanie tą formą nadwrażliwości wypływa z faktu, że alergia pokarmowa może powodować stan zagrożenia życia (reakcja anafilaktyczna), spadek jakości życia (poprzez długotrwałość i uciążliwość objawów), a także poprzez swój wieloczynnikowy

patomechanizm odgrywać rolę w dolegliwościach pierwotnie niewiązanych z alergią [5-10]. Alergie pokarmowe, cechuje różnorodność objawów mogących wystąpić w wielu narządach, stąd poszukiwanie pomocy u lekarzy różnych specjalności, a w przypadku nawracających bólów brzucha i podbrzusza, nudności, mdłości, zaburzenia cyklu miesięcznego, poronienia, także u ginekologów. W praktyce klinicznej i ambulatoryjnej spotkać można dwa skrajne zjawiska: z jednej strony marginalizowanie dolegliwości wynikających z alergii pokarmowych, z drugiej strony uleganie sugestiom pacjentów posiadających wyniki „testów alergicznych” niezalecanych i niemieszczących się w standardach Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Asthma and Allergy Clinical Immunology*, EAACI) [11] oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i stosujących nieuzasadnione restrykcyjne diety eliminacyjne.

W pracy podjęto próbę przybliżenia problemów związanych z patomechanizmem, manifestacją kliniczną i diagnostyką niepożądanych reakcji na pokarm o podłożu alergicznym, obserwowanych w codziennej praktyce lekarskiej z uwzględnieniem zdrowia prokreacyjnego kobiety.

Niepożądane reakcje na pokarm – klasyfikacja

W 2001 roku EAACI dokonała ujednoczenia nazewnictwa porządkując definicje wszystkich niekorzystnych reakcji na jakie narażony jest organizm po spożyciu pokarmu [12]. Reakcje toksyczne to takie, które spowodowane są spożyciem pokarmu zawierającego toksyny (np. truczyna *amanita phalloides* w muchomorze sromotnikowym), mają charakter incydentalny, a wszystkie osoby po spożyciu takiego pokarmu mają podobne objawy kliniczne. Z kolei reakcje o charakterze nietoksycznym wynikają z osobniczej nadwrażliwości, mogą mieć podłoże immunologiczne (alergiczna nadwrażliwość, tzw. alergii pokarmowe) lub nieimmunologiczne (niealergiczna nadwrażliwość, tzw. nietolerancje pokarmowe), a manifestacja kliniczna może być odmienna u każdej osoby. W obrębie alergii pokarmowych wydzielono reakcje spowodowane mechanizmem IgE-zależnym oraz IgE-niezależnym. Na alergię pokarmową choruje do 8% dzieci i 6% dorosłych, a zachorowalność zależna jest od wieku i płci. W okresie dzieciństwa (okres niemowlęcy i wczesnoszkolny) częściej chorują chłopcy, w okresie dojrzewania proporcje ulegają wyrównaniu, natomiast u młodych dorosłych i dorosłych przeważają kobiety (2,5:1) [13]. Co ciekawe, prawidłowości te dotyczą wszystkich chorób o podłożu alergicznym: alergicznych chorób górnych dróg oddechowych, astmy atopowej, atopowego zapalenia skóry, pokrzywki i obrzęków naczynioruchowych, a także alergii pokarmowej [14-16]. Podobnie po okresie dojrzewania zaznacza się przewaga płci żeńskiej obejmując ponad 60% wszystkich przypadków anafilaksji, w tym z powodu alergii pokarmowej [17,18].

Patomechanizm zwiększonej zachorowalności kobiet na choroby alergiczne

Genetyka

Choroby alergiczne charakteryzuje wieloczynnikowy model dziedziczenia. Badania genetyczne alergii pokarmowej są mniej zaawansowane niż pozostałych chorób alergicznych co powoduje, że nie poznano jeszcze wszystkich genów odpowiedzialnych za pokarmowe reakcje nadwrażliwości. Obecne badania polegają na poszukiwaniu tzw. genów kandydackich. Dotychczas zidentyfikowano kilka

genów, których polimorfizmy lub mutacje mogą odgrywać ważną rolę w patomechanizmie alergii pokarmowej: geny kodujące filagrynę (tj. białko odpowiedzialne za barierę ochronną skóry i nabłonka zlokalizowane na chromosomie 1q21), geny kodujące czynnik transkrypcyjny *FOXP3* (zaangażowany w różnicowanie i stabilizację limfocytów T regulatorowych odpowiedzialnych, między innymi za indukowanie tolerancji pokarmowej), geny kodujące czynnik *STAT6* (przekazujący sygnały z receptorów błonowych do jądra komórkowego), geny kodujące *SPINK5* (białkowe inhibitory proteaz serynowych w nabłonkach wielowarstwowych) oraz kodujące IL-10 i IL-13 [19].

Oprócz udziału wielu genów (wielogenowość), istotne jest silne oddziaływanie czynników środowiska (5-75%), dlatego w patomechanizmie chorób alergicznych oprócz składowych wrodzonych należy wziąć pod uwagę, także składowe adaptacyjne wywołane ekspozycją na patogeny i antygeny środowiskowe. W efekcie takiej koincydencji powstaje możliwość zmiennego fenotypu choroby alergicznej np. zależnego od wieku czy zanieczyszczenia środowiska [20].

Epigenetyka

Wiele badań dokumentuje ważną rolę zmian epigenetycznych tj. oddziaływania czynników środowiskowych na genom bez powodowania zmian w strukturze genów ale z możliwością zmiany ich aktywności tzw. ekspresji genów, w promowaniu alergii [21]. Do czynników promujących powstanie fenotypu alergicznego zalicza się ekspozycję na dym tytoniowy, zanieczyszczenie środowiska (przemysłowe i motoryzacyjne), nieprawidłową dietę (spożywanie dodatków do żywności, diety ubogie w tłuszczowe kwasy wielonienasycone i antyoksydanty), stres. Mechanizm zmian epigenetycznych jest zróżnicowany. Jeden z nich polega na doczepianiu grup metylowych do nici DNA z następowym powstaniem heterochromatyny i brakiem ekspresji genów tam umiejscowionych. Przykładowo limfocyty T regulatorowe odpowiedzialne za wytworzenie tolerancji w alergii kodowane są przez gen *FOXP3*. Ekspozycja na dym tytoniowy powoduje metylację fragmentu *TSDR* genu kodującego *FOXP3*, powodując brak jego ekspresji. Efektem braku aktywności limfocytów T regulatorowych jest promowanie powstania fenotypu alergicznego. Oznacza to, że sposób życia kobiety (np. dieta, używki, aktywność fizyczna, stres), może wpływać na ujawnianie się alergii pokarmowej [22].

Immunologia i hormony

Wielu badaczy potwierdza istnienie różnic w układzie immunologicznym u obu płci [23]. Receptory dla hormonów płciowych zostały odkryte na limfocytach, monocytach, komórkach tucznych. Komórki te po aktywacji przez hormony płciowe mogą interferować wpływając na jakość i nasilenie odpowiedzi alergicznej. Do hormonów o szczególnie ważnej roli w patomechanizmie alergii należy estrogen. Poprzez supresję funkcji limfocytów T efektorowych, estrogeny zwiększają liczbę limfocytów Th2, w efekcie przekierowując odpowiedź organizmu w stronę produkcji przeciwciał w klasie IgE i wpływają na wczesną i późną fazę odpowiedzi alergicznej [24-26]. W badaniach *in vitro* udowodniono, że inkubacja komórek tucznych z estrogenami promuje ich degranulację i uwalnianie histaminy w mechanizmie IgE zależnym [27,28]. Podobnie inkubacja komórek tucznych, bazofilów i komórek szpiku kostnego z 17-beta estrogenem, powoduje uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej i alergicznej: beta-hexozaminidazy i leukotrie-

nów C4. Ważne jest spostrzeżenie, że stężenie estrogenów w wymienionych badaniach było na poziomie fizjologicznego stężenia u kobiety w różnych okresach cyklu. Badacze wysunęli wniosek, że estrogeny stymulując nasilenie IgE-zależnej degranulacji, powodują obniżenie progę reakcji organizmu na alergen [29,30]. To oznacza, że w obecności estrogenów objawy kliniczne mogą wystąpić nawet przy małych dawkach alergenu.

Teżę taką potwierdzają badania wykazujące, że nasilenie reakcji alergicznych, występuje u kobiet w sytuacji wzrostu stężenia estrogenów, niezależnie od stężenia alergenów. Dotychczas stwierdzono zależności pomiędzy menstruacją, ciążą, terapią hormonalną a stopniem nasilenia reakcji alergicznych [31]. Istnieją doniesienia o astmie okołomiesiączkowej (*peri-menstrual asthma*, PMA) oraz o groźnych epizodach zaostrzenia astmy (*near fatal asthma*, NFA) i anafilaksji w okresie około menstruacyjnym [32-35]. Wprowadzenie do organizmu egzogenego estrogenu, podczas leczenia estrogenami stymuluje komórki tuczne do degranulacji i uwalniania mediatorów reakcji alergicznych [36]. Badania pokazały, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie przeciwciała IgE. Na modelu zwierzęcym, udowodniono natomiast, że myszy leczone antagonistami estradiolu rozwinęły o wiele mniej nasiloną odpowiedź zapalną alergiczną mediowaną przez interleukinę 5 i eozynofile [37]. Tak więc estrogeny są fizjologicznym czynnikiem wzrostu odpowiedzi humoralnej i odpowiedzi autoimmunologicznej, podczas gdy androgeny i progesteron (i glukokortykosteroidy) są immunosupresorami [38].

Manifestacja kliniczna alergii pokarmowej

Pokarmy mogą wywoływać różnorodne dolegliwości ze strony wielu narządów, o różnym stopniu nasilenia. Najczęściej objawy alergii pokarmowej manifestują się w układzie pokarmowym, skórze i układzie oddechowym. Objawy z przewodu pokarmowego są mało specyficzne i obejmują: nudności, mdłości, wzdęcia, poboiewania lub bóle brzucha, zmianę konsystencji stolca - biegunki lub zaparcia. Mogą stanowić jedyną manifestację alergii lub towarzyszyć innym objawom. Mogą dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, powodując dolegliwości w jamie ustnej (aftowe zapalenie jamy ustnej, zespół alergii jamy ustnej, tzw. *oral allergy syndrome*, OAS), w przełyku (objawy refluksu żołądkowo-przełykowego, eozynofilowe zapalenie przełyku), w jelitach i okrężnicy. Na skórze może pojawić się wysypka, bąble pokrzywkowe, obrzęk warg Quinkego. Alergeny pokarmowe mogą oddziaływać na układ oddechowy na drodze bezpośredniej inhalacji do drzewa oskrzelowego (np. napady astmy po zainhalowaniu oparów ryby podczas smażenia [39]) lub poprzez przedostanie się alergenów wraz z pokarmem przez błonę śluzową przewodu pokarmowego. W układzie oddechowym stwierdza się wówczas nieżyt nosa, kaszel, duszności, świszczący oddech, skłonność do nawracających infekcji [40]. Nasilenie objawów klinicznych jest zróżnicowane i zależy od rodzaju alergenu (znanych obecnie jest prawie 500 alergenów), stężenia alergenu w pokarmie, wieku i kondycji organizmu kobiety, oraz chorób towarzyszących. Ciekawy jest fakt, że w przebiegu alergii pokarmowej, wiele osób zgłasza objawy z ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Badania Sampson i wsp. potwierdziły występowanie bólów głowy u 90% badanych osób z alergią pokarmową, u kolejnych 30% zaburzenia snu, zespół przewlekłego zmęczenia, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania, zmiany uspo-

sobienia [5]. Podobne wyniki uzyskali inni badacze [6-9]. Inne nietypowe manifestacje kliniczne mogą dotyczyć układu moczowego (częstomocz, moczenie nocne i dzienne, krwinkomocz, leukocyturia), krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, limfopenia, trombocytopenia), narządu ruchu (bóle stawowe i mięśniowe) [10,11]. Wymienione wyżej dolegliwości sprawiają, że alergia pokarmowa istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia. Wykazano dwójki mechanizm: (1) bezpośredni poprzez oddziaływanie na OUN mediatorów reakcji alergicznej po przejściu bariery krew-mózg, (2) pośredni, związany z lękiem przed zjedzeniem niewłaściwego pokarmu, uciążliwością odpowiedniego komponowania codziennych posiłków, bilansowaniem diety eliminacyjnej, wpływem na kontakty towarzyskie, wysokim poziomem stresu, absencją w pracy i/lub szkole [41-44]. Choroba alergiczna wywiera więc wieloaspektowy wpływ na życie pacjenta i członków rodziny, mogąc poprzez zwiększenie poziomu stresu, w sposób pośredni, wpływać także na cykl miesięczny i płodność kobiety.

Anafilaksja

Szczególną manifestacją alergii, powodującą stan zagrożenia życia jest anafilaksja. Z danych epidemiologicznych wynika, że występuje niezmiernie rzadko, a szczyt zgonów notuje się w grupie młodych dorosłych. Do 15. roku życia przeważa płęć męska, następnie zaznacza się przewaga kobiet 60:40 [13,45]. Zmiana proporcji między płciami wskazuje na rolę hormonów płciowych. Na modelu zwierzęcym wykazano, że kluczową rolę odgrywa estradiol. W anafilaksji estradiol nie tylko uwrażliwia mastocyty - kluczowe komórki reakcji alergicznej, ale poprzez oddziaływanie na śródbłonkową syntazę tlenku azotu (*epithelial nitric oxygen synthase*, eNOS) stymuluje produkcję tlenku azotu (*nitric oxygen*, NO) i zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych [46,47].

Najczęstszymi alergenami pokarmowymi wywołującymi anafilaksję u osób uczulonych są: ryby, owoce morza, orzechy, pomidory, seler, jaja, mleko, przyprawy, dodatki do żywności tzw. *food additives* (konserwanty, barwniki). Produkty często spożywane w diecie danej społeczności stanowią większy czynnik ryzyka dla wystąpienia reakcji anafilaktycznej od produktów spożywanych sporadycznie (np. wysoka częstość anafilaksji na orzeszki arachidowe w USA, białka mleka krowiego i jaja kurzego w Europie). Skłonność do anafilaktycznych reakcji wzrasta w sytuacjach, w których dochodzi do wzrostu produkcji endogennych kortykosteroidów i katecholamin w organizmie, np. podczas wzmożonego wysiłku fizycznego czy silnego stresu. Innym czynnikiem ryzyka jest równoczesne spożycie alkoholu, ciężka astma [48]. W reakcji anafilaktycznej objawy rozwijają się wyjątkowo szybko i gwałtownie po spożyciu pokarmu i dotyczą wielu narządów [49]. Szczególnie niebezpieczna jest anafilaksja u kobiet w okresie ciąży. Mimo, że występuje rzadko (2,7 przypadków na 100000 ciężarnych kobiet) [50] może spowodować tragiczne następstwa zarówno dla matki jak i płodu [51]. Objawy mogące wskazywać na rozpoczynającą się reakcję anafilaktyczną to: świąd całego ciała, pokrzywka, obrzęk języka, gardła, krtani, spadek ciśnienia krwi, duszność, bóle brzucha, a u kobiet ciężarnych dodatkowo - świąd pochwy, skurcze macicy, bóle dolnego odcinka pleców. Degranulacja mastocytów obecnych w ścianie macicy (myometrium i endometrium) oraz łożysku, nasila dodatkowo skurcze macicy, zmniejsza perfuzję krwi przez łożysko, powodując niebezpieczeństwo ciężkiego uszkodzenia pło-

du, łącznie z jego obumarciem [52]. Konsekwencją anafilaksji matki może więc być poronienie, przedwczesny poród, niedotlenienie płodu skutkujące głębokim uszkodzeniem neurologicznym. Opisano przypadki ciężkiego uszkodzenia płodu wskutek anafilaksji u kobiety ciężarnej po podaniu leków (penicyliny, infuzji dożylnego żelaza) [53-55]. Dramatyczny opis noworodka z ciężkim uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, po wstrząsie anafilaktycznym u matki, spowodowanym podażą amoksycyliny, zakończony zgonem dziecka w 11. dobie po porodzie, przedstawił Berenguer i wsp. [56]. Opisano także przedwczesny poród po anafilaksji u matki spowodowanej spożyciem owoców morza [57]. W leczeniu anafilaksji u ciężarnych stosuje się adrenalinę, tlen, ułożenie ciężarnej na jej lewym boku celem ułatwienia powrotu krwi żyłnej do serca, utrzymywanie ciśnienia skurczowego na poziomie minimum 90 mmHg celem zapewnienia adekwatnej perfuzji łożyska, wypełnienie łożyska naczyniowego płynem oraz monitorowanie czynności życiowych matki i płodu. W krytycznych przypadkach należy rozważyć natychmiastowe rozwiązanie ciąży cesarskim. Wczesne rozpoznanie i właściwe postępowanie pozwalają ograniczyć odsetek powikłań i liczbę zgonów zarówno matek i płodów [50].

Endometrioza a alergia pokarmowa

Endometrioza jest chorobą, w której funkcjonalna tkanka macicy (endometrium) obecna jest poza jamą macicy w miednicy mniejszej, bądź w innych lokalizacjach. Większość kobiet z endometriozą cierpi na bóle w miednicy mniejszej, zaburzenia cyklu miesięcznego, silne bóle podczas owulacji i podczas stosunku płciowego. Endometrioza dotyczy 5-18% kobiet w wieku rozrodczym, spośród których 30-50% cierpi na bezpłodność [58]. Etiologia tej choroby nie została do końca poznana. Pod uwagę brany jest udział czynników środowiskowych, genetycznych, hormonalnych i immunologicznych. W 1981 roku po raz pierwszy opisano zwiększoną zachorowalność na choroby alergiczne, autoimmunologiczne i nowotwory, u kobiet, u których zdiagnozowano endometriozę [59]. Późniejsze badania potwierdziły słuszność tej tezy [60-63]. Wspólny punkt uchwytu w patomechanizmie alergii i endometriozy mogą stanowić prozapalne cytokiny towarzyszące zapaleniu alergicznemu, które także znaleziono w ogniskach endometriozy. Meissner i wsp. wykazali wzrost stężenia leukocytów, makrofagów i limfocytów w płynie otrzewnowym u kobiet z endometriozą [58]. Następstwem wymienionych badań jest koncepcja, że równowaga pomiędzy odpowiedzią immunologiczną TH1 a TH2, u kobiet z endometriozą, przesuwa się w kierunku TH2, jednocześnie promując rozwój reakcji alergicznych [64]. Potencjalny mechanizm powstania endometriozy rozpoczyna aktywacja makrofagów w otrzewnej, które z kolei wytwarzają liczne czynniki wzro-

stu i prozapalne cytokiny (np. $TNF\alpha$ i $IL-1\beta$), uwalniane do płynu otrzewnowego. $TNF\alpha$ i $IL-1\beta$ stymulują syntezę cząstek $RANTES$ i $MCP-1$ w komórkach endometrium. W efekcie ich działania następuje rekrutacja makrofagów w implanicie z endometrium i wytwarzanie HRF, który indukując produkcję $IL-4$ i $IL-13$ odgrywa ważną rolę w zapaleniu alergicznym promując fenotyp alergiczny [65,66]. Dotychczasowe badania mogą więc częściowo tłumaczyć zwiększone ryzyko rozwoju chorób alergicznych, w tym alergii pokarmowej u kobiet, u których zdiagnozowano endometriozę [60-62]. Nieznana jest odpowiedź na pytanie: czy alergia pokarmowa jest czynnikiem ryzyka rozwoju endometriozy. Ostateczna ocena wzajemnych zależności alergii pokarmowej i endometriozy jest trudna ze względu na skomplikowany i wieloczynnikowy patomechanizm obu chorób i może stanowić przedmiot kolejnych badań.

Podsumowanie

Wyniki badań epidemiologicznych potwierdzają gwałtowny wzrost chorób związanych z atopią, w tym alergii pokarmowej. Złożony wieloczynnikowy patomechanizm alergii pokarmowych powoduje, że oprócz czynników genetycznych, należy pamiętać o znaczącej roli czynników środowiskowych. Ekspozycja na szkodliwe czynniki środowiska powinna być wyeliminowana szczególnie w okresie ciąży i karmienia piersią, gdyż już bierna ekspozycja na dym tytoniowy może wywołać zmiany epigenetyczne u dziecka promując fenotyp alergiczny. Przewaga kobiet wśród chorujących na alergię pokarmową skłania także do wzięcia pod uwagę wpływu hormonów płciowych. Szczególnie estrogeny poprzez wpływ na receptory zlokalizowane na wielu komórkach mogą wpływać i modulować rodzaj odpowiedzi immunologicznej, nawet przy progowym stężeniu alergenu. To oznacza nasilenie alergii w zależności od stężenia hormonów płciowych u płci żeńskiej, np. w okresie okołomenstruacyjnym, czy w czasie korzystania z hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Zarówno lekarze, jak i same pacjentki powinny posiadać wiedzę o możliwych implikacjach alergii na samopoczucie, odczuwanie alergii i rzeczywiste obniżenie progów tolerancji alergenowej u kobiet fenotypowo nadwrażliwych. Szczególnie niebezpieczną odmianą alergii jest reakcja anafilaktyczna w okresie ciąży, gdyż niesie ze sobą ryzyko poważnych następstw zarówno u matki, jak i dziecka związanych z niedotlenieniem, poważnym uszkodzeniem neurologicznym, czy zgonem potomstwa. Przy podejrzeniu istnienia alergii pokarmowej pierwszym krokiem powinna być prawidłowo postawiona diagnoza przez lekarza alergologa, edukacja wyjaśniająca możliwości unikania ekspozycji na alergeny, a także nauka odpowiedniego reagowania w przypadku błędów dietetycznych i wystąpieniu reakcji anafilaktycznej.

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
2. Novak N, Leung D. Diet and allergy: You are what you eat? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1235-7.
3. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S i wsp. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56: 1172-9.
4. DunnGalvin A, Hourihane JO, Frewer L i wsp. Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review. *Allergy* 2006; 61: 1336-43.
5. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): 540-7.
6. Sampson HA. Differential diagnosis in adverse reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 212-19.
7. Kelsay K. Psychological aspects of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 41-6.
8. Pearson DJ. Psychologic and somatic interrelationships in allergy and pseudoallergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 351-60.

9. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
10. Matuszewska E, Kaczmarski M. Postacie kliniczne nadwrażliwości pokarmowej u dzieci. (w) *Alergia na pokarmy*. Bartuzi Z (red.). Mediton 2006: 69-78.
11. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK i wsp. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793-6.
12. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
13. Kagan RS. Food allergy: An overview. *Environ Health Perspec* 2003; 111: 223.
14. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA(2)LEN review. *Allergy* 2008; 63: 47-57.
15. Möhrenschrager M, Schäfer T, Huss-Marp J i wsp. The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *Br J Dermatol* 2006; 154: 505-13.
16. Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119-38.
17. Lovik M, Namork E, Faeste C i wsp. The Norwegian National Reporting System and Register of severe allergic reactions to food. (w) *Clinical immunology and allergy in medicine*. Marone G (red.). JGC Publishers, Napoli 2003: 461-6.
18. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 7: 39-43.
19. Paugan K, Bartuzi Z. Genetic aspects of food allergy. *Post Alergol Dermatol* 2011; 28: 103-6.
20. Paugan K, Bartuzi Z. Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii na pokarmy. *Post Hig Med Dośw* 2012; 66: 385-91.
21. Prescott S, Sllen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 155-60.
22. Polansky JK, Schreiber L, Thelemann J i wsp. Methylation matters: binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells. *J Mol Med* 2010; 88: 1029-40.
23. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy* 2008; 63: 615-18.
24. Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004; 113: 224-30.
25. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 102-17.
26. Zhao XJ, McKerr G, Dong Z i wsp. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax* 2001; 56: 205-11.
27. Cocchiara R, Albegiani G, Di Trapani G i wsp. Oestradiol enhances in vitro the histamine release induced by embryonic histamine-releasing factor (EHRF) from uterine mast cells. *Hum Reprod* 1992; 7: 1036-41.
28. Cocchiara R, Albegiani G, Di Trapani G i wsp. Modulation of rat peritoneal mast cell and human basophil histamine release by estrogens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 3: 192-7.
29. Zaitu M, Narita S, Lambert KC i wsp. Estradiol activates mast cells via a nongenomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Mol Immunol* 2007; 44: 1977-85.
30. Eisenberg SW, Cacciatore G, Klarenbeek S i wsp. Influence of 17 beta-oestradiol, nortestosterone and dexamethasone on the adaptive immune response in veal calves. *Res Vet Sci* 2008; 84: 199-205.
31. Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D i wsp. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1183-8.
32. Kiriyaama K, Sugiura H, Uehara M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2003; 206: 110-12.
33. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 271-82.
34. Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R i wsp. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1837-40.
35. Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J i wsp. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 242-4.
36. Vliagoftis H, Dimitriadou V, Boucher W i wsp. Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 398-409.
37. Riffo-Vasquez Y, Ligeiro de Oliveira AP, Page CP i wsp. Role of sex hormones in allergic inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 459-70.
38. Balzano G, Fuschillo S, Melillo G i wsp. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001; 56: 13-20.
39. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C i wsp. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.
40. Kagan R.S. Food allergy: An overview. *Environ Health Perspec* 2003; 111: 223-4.
41. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K i wsp. The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 415-21.
42. Herbert LJ, Dahlquist LM. Perceived history of anaphylaxis and parental overprotection, autonomy, anxiety, and depression in food allergic young adults. *J Clin Psychol Med Settings* 2008; 15: 261-9.
43. Baiardini I, Braidò F, Brandi S i wsp. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 419-28.
44. Lyons AC, Forde EM. Food allergy in young adults: perceptions and psychological effects. *J Health Psychol* 2004; 9: 497-504.
45. Gonzales-Perez A, Aponte Z, Viddaure CF i wsp. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1098-104.
46. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen W. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities. *Biol Chem* 1995; 376: 327-43.
47. Hox V, Desai A, Bandara G i wsp. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 729-36.
48. Bartuzi Z. *Kliniczne zespoły alergii pokarmowej*. (w) *Alergia, choroby alergiczne, astma*. T. I. Fal AM (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 395-413.
49. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 597-606.
50. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 55-9.
51. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL i wsp. Second Symposium of a definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7.
52. Garfield RE, Irani AM, Schwartz LB i wsp. Structural and functional comparison of mast cells in the pregnant versus nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 261-7.
53. Erasmus C, Blackwood W, Wilson J. Infantile multicystic encephalomalacia after maternal bee sting anaphylaxis during pregnancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 785-7.

54. Luciano R, Zuppa AA, Maragliano M i wsp. Fetal encephalopathy after maternal anaphylaxis. *Biol Neonate* 1997; 71: 190-1.
55. Heim K, Alge A, Marth C. Anaphylactic reaction to ampicillin and severe complication in the fetus. *Lancet* 1991; 337: 859-60.
56. Berenguer A, Couto A, Brites V i wsp. Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2012007055.
57. Romero R, Kusanovic JP, Munoz H i wsp. Allergy-induced preterm labor after the ingestion of shellfish. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 351-9.
58. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1-19.
59. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 141: 377-83.
60. Lamb K, Nichols TR. Endometriosis: a comparison of associated disease histories. *Am J Prev Med* 1986; 2: 324-9.
61. Matalliotakis I, Cakmak H, Matalliotakis M i wsp. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 291-3.
62. Nichols TR, Lamb K, Arkins JA. The association of atopic diseases with endometriosis. *Ann Allergy* 1987; 59: 360-3.
63. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML i wsp. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
64. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA i wsp. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007; 22: 1373-9.
65. Oikawa K, Kosugi Y, Ohbayashi T i wsp. Increased expression of IgE-dependent histamine-releasing factor in endometriotic implants. *J Pathol* 2003; 199: 318-23.
66. Schroeder JT, Lichtenstein LM, MacDonald S.M. Recombinant histamine-releasing factor enhances IgE-dependent IL-4 and IL-13 secretion by human basophils. *J Immunol* 1997; 159: 447-52.