

Trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu chorób alergicznych

Difficulties in the diagnosis of allergic diseases

KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN¹, MARTA TYKWIŃSKA¹, JOANNA KOŁODZIEJCZYK-PYRZYK¹,
NATALIA BĄKOWSKA-KOCIK², ROBERT ZACNIEWSKI¹, ZBIGNIEW BARTUZI¹

¹ Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Streszczenie

Diagnostyka chorób alergicznych należy do najtrudniejszych w medycynie. Dużym wyzwaniem jest prawidłowe zebranie wywiadu, szczególnie jeżeli chodzi o alergię pokarmową m.in. ze względu na ilość i różnorodność spożywanych pokarmów, obecność kofaktorów, czy stosowanie dodatków do żywności. Problemem jest również obecność tak zwanych alergenów ukrytych. Diagnostykę komplikuje również brak precyzyjnych narzędzi badawczych, które charakteryzują się 100% czułością i swoistością. Każda ze stosowanych metod ma swoje ograniczenia, a ujemny wynik nie jest podstawą do wykluczenia alergii. W artykule przedstawiono problemy, z którymi może spotkać się lekarz zajmujący się diagnostyką alergii. Autorzy mają nadzieję, że będzie on pomocny, szczególnie u tych chorych, u których obraz kliniczny nie koreluje z wynikiem otrzymywanych badań. Tym bardziej, że choroby alergiczne stanowią coraz większy problem, który dotyczy on nie tylko samego chorego, ale również stanowią problem społeczny i ekonomiczny. Objawy chorób alergicznych są na tyle uciążliwe dla pacjentów, że połączono w jedną jednostkę chorobową określaną jako: *allergic irritability syndrome*.

Słowa kluczowe: diagnostyka alergii, ograniczenia testów skórnych, alergeny ukryte

Summary

Diagnosis of allergic diseases is one of the most difficult in medicine. Detailed gathering of a medical history, especially if it concerns food allergy is a big challenge, among others due to the amount and variety of food intake, the presence of cofactors, or the use of food additives. The problem is also the presence of the so-called hidden allergens. Diagnostic process is also complicated by the lack of precise research tools, which are characterized by 100% sensitivity and specificity. Each of the methods used has its limitations, and the negative result is not the basis for the exclusion of allergies. The article presents problems that may be encountered by a doctor diagnosing allergic diseases. The authors hope that it will be helpful, especially in those patients whose clinical manifestations do not correlate with the results of the tests. The more so that allergic diseases are an increasing problem that affects not only the patient himself, but they also constitute a social and economical problem. The symptoms of allergic diseases are so troublesome for patients that they have been combined into one disease entity known as: *allergic irritability syndrome*.

Keywords: allergy diagnostics, skin prick test limitation, hidden allergens

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (2): 79-85

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Katarzyna Napiórkowska-Baran

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. J. Bizuela

ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

tel./fax: 52 365 55 55

e-mail: k_napiorko@poczta.fm

Wykaz skrótów:

OAS (*Oral Allergy Syndrome*) - zespół alergii jamy ustnej

LTP (*Lipid Transporting Protein*) - białka transportujące lipidy

DBPCFC (*Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge*) - podwójnie ślepa kontrolowana przez placebo doustna próba prowokacji

CRD (*Component-Resolved Diagnostics*) - diagnostyka oparta o komponenty

Wprowadzenie

Diagnostyka chorób alergicznych należy do najtrudniejszych w medycynie i często stanowi problem zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentów. Sprawa jest prosta, gdy objawy sugerujące daną jednostkę chorobową mają odzwierciedlenie w wynikach badań dodatkowych. W alergologii jednak często tak się nie dzieje. Na wynik dostępnych metod diagnostycznych może wpływać wiele czynników. Zdarza się, że u pacjenta wszystkie wyniki badań są ujemne, chociaż alergia jest obecna. Często problemy takich pacjentów są marginalizowane przez lekarzy i uznaje się ich za symulujących chorobę.

Wnikliwa diagnostyka alergologiczna jest szczególnie ważna, ponieważ na podstawie wielu przeprowadzonych badań okazało się, że problemy pacjentów z chorobami alergicznymi są ogromne. Nie dotyczą one jedynie zmniejszenia aktywności w szkole, pracy i w domu, co skutkuje opuszczeniem zajęć, absencją w pracy, ograniczeniem aktywności fizycznej i spotkań z przyjaciółmi. Pojawia się szereg dodatkowych problemów, takich jak zaburzenia snu, które występują u prawie 80% pacjentów i pogorszenie sytuacji materialnej. U wielu chorych występuje zmęczenie, rozdrażnienie, napady gniewu i pogorszenie koncentracji. Objawy te połączono w jedną jednostkę chorobową określaną jako: *allergic irritability syndrome*. Bez znaczenia nie pozostaje również wpływ leków stosowanych w alergicznym nieżycie nosa. Preparaty antyhistaminowe (szczególnie I generacji) wykazujące działanie antycholinergiczne, miejscowe działania znieczulające oraz działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy mogą nasilać wyżej wymienione dolegliwości. Objawy te występują u około 20-60% leczonych chorych i czasami mogą ograniczać codzienną aktywność życiową bardziej niż sama choroba [1, 2]. Jak widać problem pacjentów ze schorzeniami alergologicznymi jest naprawdę istotny i nie dotyczy tylko ich samych, lecz również rodziny i przyjaciół, pracodawców oraz otoczenia.

W praktyce nie zawsze mamy do czynienia tylko z prostymi przypadkami, które nie wzbudzają wątpliwości. Dlatego celowe wydaje się poruszenie problemów, które mogą zakłócać poszczególne etapy diagnostyki.

Wywiad

Dokładnie zebrany wywiad jest podstawą prawidłowego rozpoznania. Badanie podmiotowe jest jednak szczególnie trudne w przypadku diagnostyki chorób alergicznych.

Dużym utrudnieniem jest różny czas wystąpienia pierwszych objawów alergii - objawy kliniczne w przypadku reakcji typu natychmiastowego mogą wystąpić po kilku minutach, a w przypadku reakcji alergicznych IgE-niezależnych lub mieszanych, nawet po upływie kilku godzin lub kilku dni od narażenia na alergen.

W przypadku diagnostyki alergii na pyłki roślin bardzo pomocny jest kalendarz pyleń opracowywany dla każdego kraju. Musimy pamiętać, że również on ma pewne ograniczenia, ponieważ objawy związane z tym rodzajem alergii możemy obserwować również przed oraz po sezonie pylenia. Ciekawym przykładem są pyłki brzozy, ponieważ okazało się, że mogą być one przeniesione na bardzo odległe tereny. Przeprowadzone w Danii badania wykazały obecność nawet do 500 ziaren pyłku brzozy/m³ w okresie wczesnej wiosny, zanim lokalne drzewa zaczęły kwitnąć. Po szczegółowej analizie okazało się, że regionem, z którego

pochodzą pyłki jest Polska i Niemcy [3]. Podobne badania przeprowadzono w Finlandii, a pyłki brzozy pochodziły z Polski i Rosji [4]. Choć w naszym kraju badania nie zostały przeprowadzone możemy przypuszczać, że zjawisko to występuje również w Polsce.

Istnieją różnice w sposobie manifestacji alergii w zależności od regionu, z którego pochodzi pacjent. Przykładem może być występowanie 2 typów uczulenia na brzoskwinię w Europie. W Europie Środkowej objawia się ono zespołem alergii jamy ustnej (*Oral Allergy Syndrome*, OAS) i jest związane z uczuleniem na alergen brzoskwini Pru p 1, który jest homologiczny do alergenu brzozy Bet v 1. W Europie Południowej alergia wywołana jest głównie przez alergen Pru p 3, należący do tzw. białek transportujących lipidy (LTP), które są odpowiedzialne za występowanie reakcji układowych. Występowanie alergii zależnej od Pru p 3 związane jest z rzadszym występowaniem brzozy w tej części kontynentu [5].

W przypadku alergii pokarmowej, na różnice w manifestacji klinicznej ma również wpływ stopień przetworzenia spożywanego pokarmu. W tym przypadku przykładem mogą być alergeny homologiczne do Bet v 1, należące do rodziny białek PR-10, a także alergen jabłka (Mal d 1), selera (Api g 1) oraz marchwi (Dau c 1). Alergeny te nie są odporne na trawienie przez enzymy przewodu pokarmowego oraz denaturację (np. w czasie obróbki termicznej) i dlatego u osób uczulonych na te białka objawy występują najczęściej jedynie po spożyciu ich surowych postaci [6, 7].

Musimy pamiętać, że niektóre z pokarmów zawierają egzogenną histaminę. Spożycie dużej ilości tych produktów może powodować objawy pseudoalergiczne, a należą do nich m.in. długo dojrzewające sery i czerwone wino. Pacjenci mogą spożywać również pokarmy powodujące uwalnianie histaminy z mastocytów, tzw. histaminoliberatory, do których zaliczamy owoce cytrusowe, orzechy, jajka, czekoladę, pomidory skorupiaki i ryby. Warto wspomnieć, że możemy mieć również do czynienia z zaburzoną degradacją histaminy, wywołaną przez pokarmy (np. czarna herbata, alkohol) lub leki (np. acetylocysteina, amitriptylina, metamizol, metoklopramid, izoniazyd, werapamil).

U pewnej grupy chorych alergia może manifestować się nietypowymi objawami. Nieznajomość ich nie może stanowić usprawiedliwienia dla zaniechania przeprowadzenia diagnostyki i ustalenia prawidłowego rozpoznania. Przykładem mogą być opisy przypadków ostrego zapalenia trzustki po spożyciu kiwi, mleka, ryby, musztardy. Dochodzi do niego najprawdopodobniej w wyniku zwiężenia brodawki Vatera na skutek obrzęku i odczynu zapalnego spowodowanych miejscową reakcją alergiczną na uczulający pokarm. W opisywanych przypadkach odstawienie uczulającego pokarmu powodowało całkowite ustąpienie objawów i brak nawrotów choroby [8]. Innym przykładem jest występowanie objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego. Opisywany w literaturze zespół Kounisa charakteryzuje się występowaniem objawów niedokrwienia mięśnia sercowego w następstwie reakcji alergicznych. Może on przybrać postać dławicy piersiowej lub zawału mięśnia sercowego, a spowodowany jest aktywacją komórek tucznych i uwolnieniem mediatorów zapalnych [9-11].

Uzyskanie dokładnego wywiadu od pacjenta utrudnia także obecność tzw. alergenów ukrytych. Sztandarowym przykładem są orzeszki ziemne, które możemy znaleźć nie tylko w pożywieniu (chałwie, sosach, składnikach kuchni

wietnamskiej i chińskiej), ale również w kosmetykach, lekach, klimatyzatorach i w środkach komunikacji np. samolotach. Pamiętajmy, że ich nazwa jest myląca, ponieważ istnieje różnica taksonomiczna między orzechami i orzeszkami ziemnymi - te ostatnie należą do roślin strączkowych. Do innych powszechnie występujących alergenów ukrytych należą: orzechy, soja, zboża, mleko, jaja i przyprawy. W przypadku trudności w ustaleniu czynnika sprawczego wywołującego alergię, zawsze należy wziąć pod uwagę alergeny ukryte, a pacjenta i jego rodzinę uczulić, aby dokładnie czytali skład pokarmu na etykietach producenta [12].

Przeprowadzając badanie podmiotowe u chorego nie zapominajmy także szczegółowo zapytać o okoliczności towarzyszące wystąpieniu dolegliwości. Część objawów jest bowiem wyzwalanych jedynie wtedy, gdy towarzyszą im dodatkowe czynniki, takie jak np. wysiłek fizyczny, podwyższona temperatura (ciała lub otoczenia), alkohol, leki czy obecność innych alergenów.

Testy skórne

Testy skórne stanowią praktycznie podstawę współczesnej diagnostyki alergologicznej. Są tanie i proste w wykonaniu, a ryzyko wystąpienia anafilaksji jest niskie. Można je traktować jako skórną próbę prowokacyjną [13]. Trzeba oczywiście pamiętać, że są one badaniem ułatwiającym rozpoznanie alergii, której podłożem są mechanizmy IgE-zależne. Na skutek ekspozycji na alergen przeciwciała IgE są przenoszone przez krew do tkanki efektorowej, w tym do skóry, gdzie łączą się z komórkami efektorowymi. Podanie alergenu i jego związanie z przeciwciałami powoduje degranulację komórek tłuszczowych i uruchomienie mediatorów, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności naczyń, obrzęku proporcjonalnego do aktywacji komórek tłuszczowych (rumień + bąbel) oraz podrażnienia czuciowych zakończeń nerwowych (świąd) [14]. Do wykonania punktowych testów skórnych używa się gotowych wyciągów alergenowych – mówimy wtedy o testach skórnych typu „prick”. Są to wyciągi standaryzowane w każdej profesjonalnej wytwórni - standaryzacja odbywa się przez odniesienie do tzw. wewnętrznego wzorca, który jest szeregiem białkowych prążków widocznych podczas elektroimmunoforezy. Dzisiejsze wzorce powstały przed wykryciem polialergenów, panalergenów i ich izoform i stanowią nieokreśloną do końca biochemicznie mieszaninę antygenów, np. białek pyłku wielu traw i zbóż. Niezależnie od tego, jak dokładnie ustalono wzorzec, np. z uwzględnieniem odrębności traw na różnych terenach, może on nie zawierać ważnych determinant krzyżowych dla wielu gatunków traw i zbóż. Wciąż pozostaje nieporównywalny (ściślej nie w pełni porównywalny) skład białkowy między producentami z różnych krajów, co może wynikać m.in. z obecności białek o odmiennej konfiguracji przestrzennej [15].

W przypadku podejrzenia, że firmowy wyciąg z alergenem pokarmowym daje wynik fałszywie ujemny można wykonać ponowny test skórny z użyciem natywnych pokarmów (tzw. test „prick-by-prick”). Zaletą testu jest zastosowanie „świeżych alergenów”, które w procesie przygotowywania, produkcji, standaryzacji, konfekcjonowania i przechowywania mogłyby ulec degradacji, a ich właściwości immunologiczne osłabieniu. Wielu autorów podkreśla przewagę testów skórnych z użyciem alergenów natywnych w porównaniu z zastosowaniem gotowych ekstraktów aler-

genowych szczególnie w diagnostyce alergii pokarmowej, ponieważ ekstrakty roślinne łatwo ulegają rozpadowi, co powoduje zmniejszenie potencjału alergennego i zmniejszenie czułości diagnostycznej [16].

Tak jak wszystkie inne metody diagnostyczne, również wynik testów skórnych może być obarczony błędem. Dodatni wynik testów skórnych w populacji ogólnej otrzymujemy u 33-64%. Z tej liczby na astmę i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa faktycznie choruje 15-25% osób. Wynika z tego, że jest grupa ludzi z dodatnim wynikiem testów skórnych, u których nie ma objawów klinicznych. Należy uwzględnić, że dodatnie testy na alergeny pyłkowe wyprzedzają czasem o kilka lat wystąpienie objawów choroby. W przypadku alergii na alergeny zwierząt (przy zgodności wyników testów i danych z wywiadu) prawidłowe rozpoznanie ustala się u 55-97% osób, a w przypadku alergii pyłkowej odsetek ten wynosi 79-89% [13]. Czułość testów skórnych dla tych alergenów jest oceniana na 78-97%, swoistość 41-91%. Niestety w przypadku alergenów pokarmowych parametry nie są tak satysfakcjonujące. Wartość predykcji dodatkowej punktowych testów skórnych w diagnostyce IgE-zależnych reakcji nadwrażliwości pokarmowej ocenia się na poniżej 50%. Większa czułość niż swoistość jest dowodem na to, że testy skórne należy traktować jako badanie przesiewowe, a ich wynik powinien być weryfikowany bardziej swoistymi metodami, jeżeli tylko mamy taką możliwość [13]. Należy jednak pamiętać, iż istnieje grupa 10-15% pacjentów z objawami alergii, u których wyniki testów skórnych są ujemne. U tych chorych istnieje potrzeba przeprowadzenia dodatkowych i niestety bardziej kosztownych badań [14].

Na wynik testów skórnych może wpływać wiele czynników. Pamiętajmy, że odczynniki różnych firm i serii mogą różnić się składem ekstraktu. Także w trakcie przygotowywania, produkcji, standaryzacji, konfekcjonowania i przechowywania wyciągów alergenowych ich właściwości immunologiczne mogą ulec osłabieniu. Nie bez znaczenia pozostaje również miejsce testowania - reaktywność skóry przedramienia jest większa po stronie wewnętrznej w pobliżu łokcia, zmniejsza się w kierunku nadgarstka. Skóra pleców jest bardziej wrażliwa niż skóra przedramienia. Wynik testu może zależeć również od siły i głębokości nakłucia skóry lancetem, od których zależy ilość wprowadzonego alergenu. Znaczenie ma również rytm dobowy (reaktywność skóry jest większa w godzinach popołudniowych niż rano) oraz sezonowość (odpowiedź jest silniej zaznaczona w czasie i po sezonie pylenia). Dodatkową rolę odgrywa wiek pacjenta, ponieważ reaktywność skóry wzrasta do 3. dekady życia, a potem stopniowo maleje. W związku z tym odpowiedź jest słabiej wyrażona u małych dzieci i u osób starszych. Płeć również odgrywa rolę w interpretacji testów. Przykładem jest fakt, że kobiety w 1. dniu menstruacji i 20. dniu cyklu reagują nieco słabiej na iniekcje histaminy. Na wynik badania mogą również wpływać stany patologiczne - odpowiedź jest silniej wyrażona w ostrej pokrzywce, żywym dermatografizmie, słabiej zaś w atopowym zapaleniu skóry, przy hemodializach oraz bezpośrednio po wstrząsie anafilaktycznym. Przy długotrwałej steroidoterapii miejscowej można w ogóle nie obserwować żadnej reakcji. Tylko skóra niezmienniona nadaje się do przeprowadzenia testów skórnych. Przebyte zakażenia również mogą zmienić wynik badania, ponieważ infekcje (w tym bakteryjne i wirusowe) mają wpływ na stan odporności organizmu. Dlatego testy należy odroczyć o 2-3 tygodnie po wyleczeniu infekcji. Pod-

kreśla się również znaczenie diety. W dniu badania należy wykluczyć z diety pokarmy zawierające duże ilości histaminy lub powodujące jej uwolnienie (pomidory, czekolada, kapusta, ogórki kwaszone, tuńczyk, szpinak, kiełbasa). Na wynik testu wpływają również leki przyjmowane przez pacjenta (zarówno systemowo, jak i miejscowo) takie, jak m.in.: leki antyhistaminowe, leki przeciwdepresyjne oraz przeciwzapalne. Nie można również zapomnieć o bardzo istotnej roli doświadczenia osoby wykonującej testy, porównywalnego nacisku podczas prób, wprowadzenia alergenu na odpowiednią głębokość, stosowania odpowiedniego sprzętu i przestrzegania czasu odczytu [13].

Odczyty fałszywie ujemne mogą być wynikiem [13]:

- niedostatecznej penetracji narzędzia do naskórka (podania alergenu zbyt powierzchownie);
- aplikacji zbyt cienkiej kropli roztworu lub jego starcia przed nakłuciem, co uniemożliwia wprowadzenie alergenu do skóry;
- zbyt długiego i niewłaściwie przechowywanego wyciągu alergenowego;
- obniżonej reaktywności skóry (osoby starsze, niemowlęta), zmian patologicznych skóry;
- przyjmowania przez pacjenta przed badaniem leków hamujących degranulację mastocytów;
- wykonania testów bezpośrednio po wstrząsie anafilaktycznym;
- zastosowania zbyt niskiej dawki alergenu, która mogłaby wywołać reakcję (różnice osobnicze);
- udziału mechanizmów IgE-niezależnych.

Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane [13, 17, 18]:

- wywołaniem krwawienia w miejscu uktucia;
- zbyt dużym stężeniem gliceryny w wyciągu użytym do testowania;
- przyjmowaniem przez pacjenta leków powodujących wzrost wydzielania histaminy;
- przyjmowaniem pokarmów będących potencjalnymi alergenami lub pokarmów zawierających duże ilości histaminy lub jej prekursorów (tuńczyk, sery, kapusta, szpinak, kiełbasa);
- występowaniem wzmożonego dermatografizmu lub ostrej pokrzywki;
- zastosowaniem zbyt dużej dawki alergenu (wysokiego stężenia);
- reakcjami krzyżowymi między epitopami homologicznymi;
- powstającymi w czasie procesu degradacji alergenów substancji o działaniu podobnym do mediatorów lub nieswoistymi czynnikami degranulującymi komórki tuczne.

Oznaczenie całkowitego stężenia IgE (cIgE) oraz stężeń IgE alergenowo swoistych (sIgE)

Odkrycie immunoglobuliny E przez Ishizaka i wsp. oraz przez Johanssona i Bennich'a w 1966 r. było przełomem w diagnostyce alergologicznej. Dzięki niej stało się możliwe potwierdzenie reakcji alergicznej typu I tzw. IgE-zależnej [14]. Całkowite stężenie IgE (cIgE) w surowicy wyraża się w jednostkach międzynarodowych (UI) w l ml. Jedna jed-

nostka międzynarodowa odpowiada 2,4 ng przeciwciała. W surowicy osób zdrowych stwierdza się niskie stężenia IgE – od 0,4 do 80 UI/ml. Okres półtrwania tej immunoglobuliny w surowicy jest bardzo krótki i wynosi mniej niż 2 dni. IgE związana z komórkami tuczными ma okres półtrwania około 10 dni [18]. Stężenie IgE w surowicy krwi jest ściśle związane z wiekiem pacjenta. We krwi pępowinowej zdrowych noworodków IgE występuje w ilościach śladowych i wzrasta wraz z wiekiem osiągając najwyższe wartości w przedziale wiekowym 14-18 lat [14]. Oznaczenie stężenia cIgE (jak również swoistych IgE - sIgE) jest celowe, gdy podejrzewamy mechanizm IgE-zależny. Badania te są także pomocne w sytuacji, gdy z różnych przyczyn nie można wykonać testów skórnych. Oznaczenie IgE całkowitej ma znaczenie diagnostyczne wówczas, gdy stężenie to przekracza 100 IU/ml [19]. Należy pamiętać o konieczności wykluczenia innych stanów patologicznych, którym również może towarzyszyć zwiększenie surowiczego stężenia IgE (m.in. robaczyce, zespół hiperimmunoglobulinemii E, wrodzone i nabyte zespoły niedoborów immunologicznych, nowotwory, rozległe oparzenia, zapalenie wątroby, zespół zależności od nikotyny) oraz możliwości otrzymania wyników fałszywie ujemnych, których przyczyną może być np. fakt wchodzenia IgE w kompleksy immunologiczne z przeciwciałami anti-IgE, czy lokalizacja przeciwciał IgE w tzw. narządzie wstrząsowym (skóra, śluzówka układu oddechowego, pokarmowego itp.) i opłaszczenie komórek tucznych. Innym powodem wyniku fałszywie negatywnego mogą być alergenowo swoiste przeciwciała IgG4, będące w nadmiarze w stosunku do IgE blokując tym samym zdolność ich wiązania z fazą stałą. Sytuacje te są przyczyną niskiego stężenia IgE w surowicy krwi, mimo obecności aktywnego procesu alergicznego [14, 20]. U pacjentów z podejrzeniem alergii, u których występuje ujemny wynik stężenia cIgE warto wykonać oznaczenie swoistych IgE dla danego alergenu.

Interpretacja wyników sIgE może niekiedy również nastręczać trudności i być przyczyną niewłaściwego rozpoznania [20]. 15-20% populacji krajów rozwiniętych posiada swoiste przeciwciała klasy IgE, choć nie ma żadnych klinicznych objawów alergii. Osoby te stanowią jednak grupę zwiększonego ryzyka zachorowania na alergię [21].

Podobnie jak w przypadku testów skórnych, podwyższone wartości stężenia IgE i obecność swoistych przeciwciał nie zawsze korelują z objawami klinicznymi. Pozytywne wyniki tych oznaczeń mogą na kilka lat wyprzedzać wystąpienie dolegliwości, zwłaszcza u chorych z astmą oskrzelową i alergicznym nieżytem nosa wykazujących nadwrażliwość na pokarmy o charakterze reakcji krzyżowych [20].

Interpretując wyniki ujemnego stężenia IgE (zarówno cIgE jak i sIgE) musimy wziąć pod uwagę również krótki okres półtrwania w surowicy. Czas oczekiwania na wizytę u specjalisty, który wykona badanie nie pozostaje bez znaczenia. Istotny również jest czas jaki upłynął od ekspozycji na alergen. W praktyce dotyczy to przede wszystkim alergenów pokarmowych. Dlatego w przypadku alergii pokarmowej stwierdzenie zwiększonych surowicznych stężeń swoistych przeciwciał klasy IgE (powyżej 1 klasy) jest dowodem laboratoryjnym uczulenia ustroju na te alergeny. Ich udział w patogenezie aktualnie stwierdzanych objawów chorobowych powinien być potwierdzony próbą prowokacji. Niektóre pokarmy uzyskują bowiem zdolność do wywołania objawów klinicznych alergii dopiero w trakcie procesu trawienia. Wartość diagnostyczna oznaczenia swoistych IgE zależy także od rodzaju i pochodzenia alergenu (alergeny

Tabela 1. Podsumowanie badań epidemiologicznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej - EAACI [23]

Parametr	Alergia pokarmowa w opinii pacjenta		Alergia na minimum jeden alergen pokarmowy (wskaźnik występowania)		Objawy kliniczne + alergia na minimum jeden alergen pokarmowy (wskaźnik występowania)		Przekonujący wywiad lub pozytywna próba prowokacji (wskaźnik występowania) ¹		Pozytywny wynik otwartej próby prowokacji lub DBPCFC (wskaźnik występowania) ¹
	Częstość występowania w ciągu całego życia	Wskaźnik występowania	Pozytywny wynik sIgE	Pozytywny wynik prick testów	Manifestacja kliniczna + pozytywny wynik sIgE	Manifestacja kliniczna + pozytywny wynik prick testów	Przekonujący wywiad lub próba prowokacji (wskaźnik występowania) ¹		
Łącznie	17,3 (17,0-17,6)	5,9 (5,7-6,1)	10,7 (9,4-10,8)	3,0 (2,7-3,3)	2,7 (1,7-3,7)	1,5 (1,3-1,7)	2,6 (2,1-3,1)	0,9 (0,8-1,1)	
Wiek									
Dzieci (0-17 lat)	17,4 (16,9-18,0)	6,9 (6,6-7,2)	12,2 (11,4-13,1)	3,0 (2,7-3,3)	3,6 (2,8-4,4)	1,5 (1,3-1,7)	2,6 (2,1-3,1)	1,0 (0,8-1,2)	
Dorośli (>18 lat)	17,2 (16,0-17,6)	5,1 (4,8-5,3)	4,1 (3,2-5,1)	- ²	2,2 (0,8-3,7)	- ²	- ²	0,9 (0,8-1,0)	
Region ³									
Europa Zachodnia	23,8 (22,9-24,7)	3,3 (3,1-3,5)	11,7 (9,8-13,6)	1,8 (1,5-2,1)	2,6 (1,3-3,8)	1,4 (1,1-1,7)	- ²	3,1 (2,6-3,7)	
Europa Wschodnia	41,6 (39,5-43,7)	3,3 (1,2-5,4)	- ²	- ²	- ²	- ²	- ²	- ²	
Europa Południowa ⁴	8,6 (8,2-9,0)	3,5 (2,5-4,5)	- ²	4,2 (2,2-6,3)	- ²	1,8 (1,3-2,3)	- ²	0,2 (0,1-0,3)	
Europa Północna	30,3 (28,7-31,9)	14,5 (13,9-15,2)	9,8 (9,0-10,5)	5,4 (4,6-6,1)	3,0 (2,1-3,9)	1,6 (0,9-2,3)	2,6 (2,1-3,1)	1,1 (0,9-1,3)	
Europa ⁵	19,2 (18,6-19,8)	5,0 (4,6-5,5)	- ²	- ²	- ²	- ²	- ²	- ²	

Wskaźnik występowania jest odsetkiem populacji, która ma określony stan w danym momencie.

¹ Jeżeli były przeprowadzone otwarta próba prowokacji i DBPCFC, zawsze pod uwagę była brana DBPCFC. Jeżeli nie wykonywano DBPCFC, pod uwagę była brana otwarta próba prowokacji. Dane przedstawione w wartościach procentowych (95% CI).

² Brak badań dla tej grupy odnośnie głównego punktu końcowego.

³ Regiony Europy sklasyfikowane przez ONZ.

⁴ Dodano badania z Turcji.

⁵ Dla badań obejmujących kilka krajów europejskich i wykazujących dane szacunkowe, gdzie nie było możliwe określenie rozpowszechnienia dla poszczególnych krajów.

roślinne i zwierzęce) i jest oceniana jako wątpliwa u 50% chorych z nadwrażliwością na białka pochodzenia zwierzęcego [20]. Dodatkowo stężenie IgE poniżej wartości predykcyjnej nie wyklucza obecności alergii, której podłożem są mechanizmy IgE-niezależne.

Próby prowokacji

We współczesnej diagnostyce alergologicznej za złoty standard rozpoznania alergii pokarmowej uznaje się podwójnie ślepą kontrolowaną przez placebo doustną próbę prowokacji (*Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge*, DBPCFC). Niestety również to badanie posiada ograniczenia, gdyż jest pracochłonne, nie w pełni odtwarza warunki naturalne, a przede wszystkim jest wykonywane tylko w ośrodkach o najwyższej referencyjności. Warto zaznaczyć, że jedynie 30-40% przypadków alergii pokarmowej rozpoznanej na podstawie wywiadu potwierdza się tą próbą prowokacji. Szacuje się, że liczba fałszywie ujemnych DBPCFC wynosi od 2% do 5%, a fałszywie dodatnich od 5,4% do 12,9% [22]. Interesujące wyniki uzyskano w podsumowaniu badań epidemiologicznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, w których uwzględniono występowanie alergii pokarmowej w zależności od subiektywnego odczucia pacjenta, wyników testów prick, swoistych IgE oraz prób prowokacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli I [23].

Diagnostyka oparta na komponentach alergenowych

Poważne trudności diagnostyczne spotykamy u pacjentów uczulonych na wiele alergenów, u których istotne jest rozróżnienie zjawiska kosensytyzacji (współistnienia alergii) i alergii krzyżowej. W takich przypadkach pomocna jest diagnostyka oparta o molekuly (*component-resolved diagnostics*, CRD). Diagnostyka ta ma na celu stworzenie profilu uczuleniowego pacjenta i pomaga w ustaleniu indy-

widualnych zaleceń dietetycznych i terapeutycznych [24]. Polega na ocenie stężenia sIgE skierowanych przeciwko alergenom rekombinowanym lub oczyszczonym naturalnym komponentom alergenu. Badania reakcji alergicznych IgE-zależnych zarówno *in vitro* (stężenie swoistych IgE) jak *in vivo* (testy skórne) oparte są o ekstrakty alergenowe. W diagnostyce molekularnej używane są oczyszczone naturalne lub rekombinowane alergeny tzw. komponenty alergenowe. Wiele alergenów ma wspólne epitopy, a to samo przeciwciało IgE może indukować odpowiedź immunologiczną na cząsteczki alergizujące o podobnych strukturach pochodzące z różnych źródeł. Natomiast niektóre cząsteczki są unikatowymi markerami dla określonych alergenów, pozwalającymi na identyfikację pierwotnego alergenu [25]. Metoda ta pozwala na rozpoznanie reakcji krzyżowych u pacjentów uczulonych na wiele alergenów oraz w wybranych przypadkach ocenę ryzyka wystąpienia ciężkiej, systemowej reakcji anafilaktycznej. Informacje uzyskane dzięki zastosowaniu diagnostyki opartej o molekuly wskazują, na które konkretnie białka pacjent jest uczulony. Jest to ważne przed planowanym odczulaniem oraz przed wprowadzaniem zaleceń dietetycznych. Ograniczeniami z jakimi spotykamy się, gdy chcemy wykonać to badanie jest jego wysoki koszt oraz dostępność jedynie w kilku ośrodkach specjalistycznych w kraju [26].

Podsumowanie

Z uwagi na fakt, że diagnostyka alergii należy do jednych z najtrudniejszych w medycynie, ważne jest poznanie ograniczeń powszechnie wykonywanych badań, które pozwalają na jej rozpoznanie. Pamiętajmy, że ujemny wynik dostępnych testów nie wyklucza możliwości istnienia alergii. Dlatego ważne jest, aby pamiętać, że nadal podstawą rozpoznania pozostaje dokładnie zebrany wywiad, a dostępne metody diagnostyczne są jedynie badaniami dodatkowymi, których wyniki wzajemnie się uzupełniają.

Piśmiennictwo

- Juniper EF, Riis B, Juniper BA. Development and validation of an electronic version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Allergy* 2007; 62: 1091-3.
- Rutkowski R, Koszyła-Hojna B, Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa – problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 348-52.
- Skjøth CA, Sommer J, Stach A, et al. The long-range transport of birch (*Betula*) pollen from Poland and Germany causes significant pre-season concentrations in Denmark. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1204-12.
- Ranta H, Kubin E, Siljamo P, et al. Long distance pollen transport cause problems for determining the timing of birch pollen season in Fennoscandia by using phonological observations. *Grana* 2006; 45: 297-304.
- Gamboa PM, Cáceres O, Antepara I, et al. Two different profiles of peach allergy in the north of Spain. *Allergy* 2007; 62: 408-14.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59: 243-67.
- Marzban G, Mansfeld A, Hemmer W, et al. Fruit cross-reactive allergens: A theme of uprising interest for consumers' health. *Biofactors* 2005; 23: 235-41.
- Gastaminza G, Bernalda G, Camino ME. Acute pancreatitis caused by allergy to kiwi fruit. *Allergy* 1998; 53: 1104-5.
- Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, et al. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 11-24.
- Dowling PJ. Food Allergy: Practical Considerations for Primary Care. *Missouri Medicine* 2011; 108: 344-9.
- Sinkiewicz W, Sobański P, Bartuzi Z. Alergiczny zawał serca. *Folia Cardiol Excerpta* 2008; 3: 449-55.
- Zurzolo GA, Mathai ML, Koplin JJ, et al. Hidden Allergens in Foods and Implications for Labelling and Clinical Care of Food Allergic Patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 292-6.
- Wiśniewska-Barcz B, Orłowska E. Testy skórne w diagnostyce alergologicznej. *Alergologia Współczesna* 2001; 4: 15-23.
- Białek S, Białek-Gosk K. Udział laboratorium w rozpoznawaniu alergii. Artykuł dostępny na stronie <http://www.alergia.org.pl/pacjent/diagnostyka/laboratorium.html>.
- Buczyłko K, Budkowska H. Alergia pokarmowa a uczulenie na pyłek roślin. Diagnostyka i postępowanie. *Terapia* 2005; 4: 22-5.
- Anhoej C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001; 56: 548-52.
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.

18. Małolepszy J. Testy skórne, oznaczanie przeciwciał IgE i próby prowokacji wargowej w rozpoznaniu alergii pokarmowej towarzyszącej pyłkowicy. Rozprawa doktorska, PAM w Szczecinie, 2001.
19. Bartuzi Z. Wybrane problemy alergii pokarmowej u dorosłych. *Świat Med i Farm* 2003/2004; 12: 46-52.
20. Wasilewska J, Cudowska B, Kaczmarski M. Objawy kliniczne alergii. Trudności diagnostyczne u dzieci z nadwrażliwością pokarmową. *Alergia* 2001/2002; 4: 32-7.
21. Kowalski ML. Alergia atopowa - epidemia XX wieku? *Służba Zdrowia* 2000; 65-68: 2958-61.
22. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 379-85.
23. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M, et al. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34: 391-404.
24. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 28.
25. Borres MP, Maruyama N, Sato S, et al. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy. *Allergol Int* 2016; 65: 378-87.
26. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 32.