

Częstość występowania celiakii u chorych z niecharakterystycznymi objawami sugerującymi nadwrażliwość pokarmową

Incidence of celiac disease in patients with noncharacteristic symptoms suggesting food hypersensitivity

BARBARA RYMARCZYK, JOANNA GLÜCK, BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Praca została sfinansowana w ramach badań statystycznych KNW-1-181/N/6/K

Streszczenie

Wprowadzenie. Zboża stanowią podstawę żywienia na całym świecie, jednak w ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia o szkodliwym wpływie glutenu na zdrowie, a dieta bezglutenowa stała się elementem tzw. „zdrowego stylu życia”.

Cel pracy. Ocena częstości występowania celiakii u chorych z objawami ze strony skóry i/lub przewodu pokarmowego sugerujące objawy nadwrażliwości pokarmowej oraz charakterystyka kliniczna tej grupy chorych.

Materiał i metody. W badaniu wzięło udział 33 chorych (28 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku 19-52 lat (średnio $33 \pm 7,9$), z niecharakterystycznymi dolegliwościami sugerującymi nadwrażliwość pokarmową. W wywiadzie uwzględniono współwystępowanie chorób z kręgu atopii, chorób z autoagresji oraz rodzinnego występowania celiakii. U wszystkich wykonano punktowe testy skórne z zestawem alergenów wziewnych i pokarmowych. Oznaczono stężenia asIgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym, przeciwciał antygliadynowych w klasie IgG i IgA oraz przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgG i IgA.

Wyniki. Wszyscy badani wiązali występowanie dolegliwości ze spożyciem pieczywa. U 8 (24%) osób współistniały choroby z kręgu atopii. Punktowe testy skórne wykazały uczulenie na alergeny wziewne u 11 osób (33%), u 3 (9%) chorych na alergeny pokarmowe.

U 6 (18%) osób stwierdzono stężenia asIgE przeciwko wybranym alergenom pokarmowym powyżej 1 kl. ($>0,35$ IU/ml). Rozpoznanie celiakii nie potwierdzono u żadnej z badanych osób. U 2 osób (6%) stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał antygliadynowych (anty DGP IgG).

Wnioski. W diagnostyce różnicowej chorych z objawami nadwrażliwości pokarmowej należy uwzględnić choroby glutenezależne. Poszerzenie diagnostyki redukuje narażenie chorych na stosowanie diety bezglutenowej jedynie do uzasadnionych przypadków. Pominięcie diagnostyki w kierunku chorób glutenezależnych naraża chorego na niebezpieczne odległe skutki stosowanej diety.

Słowa kluczowe: celiakia, nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, alergia na pszenicę/gluten dieta bezglutenowa

Summary

Introduction. Recent years provided data about harmful features of gluten on our health so gluten free diet turned to be a part of healthy lifestyle.

Aim. Incidence of celiac disease in adults with non specific skin and/or gastrointestinal symptoms suggesting food intolerance and clinical characteristic of the investigated group.

Material and methods. 33 adults (28 women and 5 men) at the age 19-52 yrs with nonspecific symptoms suggesting food hypersensitivity were enrolled into the study. There was a detailed history of each patient completed with special regard to atopy, family history of autoimmune disorders and celiac disease. All participants underwent skin prick tests with the most common aeroallergens and food allergens. Serum concentrations of specific IgE against food allergens, antigliadin IgG and IgA and antitransglutaminase IgG and IgA were assessed.

Results. All participants indicated cereals and pastry as offending food. 8 patients (24%) suffered from atopic disorders. 11 (33%) patients showed positive skin prick tests showed with inhalant allergens and 3 (9%) patients with food allergens. Food allergen specific IgE serum concentrations over 1 class ($>0,35$ IU/ml) were found in 6 (18%) patients. According to immunological diagnostics none of our patients fulfilled criteria of celiac disease diagnosis. 2 persons showed elevated antigliadin IgG (antiDGP IgG) serum concentrations.

Conclusions. Searching for proper diagnosis in patients with food hypersensitivity symptoms gluten-dependent disorders should be taken into account. This reduces the risk of inappropriate dietary interventions. Neglecting this procedures may lead to delayed consequences of gluten-free diet.

Keywords: celiac disease, non-coeliac gluten sensitivity, wheat/gluten allergy, gluten-free diet

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (3): 143-150

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Barbara Rymarczyk,

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Alergologii i Immunologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 14, 40-952 Katowice
e-mail: b.rymarczyk@interia.pl

WSTĘP

Zboża stanowią podstawę żywienia od ok. 10 000 lat na całym świecie, z czego pszenica zajmuje pierwsze miejsce w globalnej ilości upraw i zbiorów [1]. W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia o szkodliwym wpływie glutenu na zdrowie, a dieta bezglutenowa stała się elementem tzw. „zdrowego stylu życia” [2]. Gluten nadający ciastu optymalne właściwości piekarnicze stanowi mieszaninę białek zapasowych należących do gliadyn i glutenin [3]. Gluteniny o dużej masie cząsteczkowej odpowiadają głównie za wysoką jakość ciasta – jego odpowiednią lepkość, natomiast gliadyny zawierają cząsteczki toksyczne odpowiadające za wywoływanie objawów klinicznych celiakii [4]. Fizyczne właściwości glutenu są uwarunkowane zdolnością do tworzenia wiązań dwusiarczkowych pomiędzy białkami wchodzącymi w jego skład. Szczególnie dużą zawartością glutenu charakteryzuje się pszenica, ale zawiera ją również białka żyta – pod postacią sekalin i hordein – białka jęczmienia. Aweniny zawarte w owsie cechują się znacząco mniejszą zawartością proliny i z tego względu wykazują znacznie niższą toksyczność dla błony śluzowej jelita. Oprócz glutenu w pszenicy i innych zbożach zawartych jest wiele innych białek, które mogą pełnić rolę antygeny i odpowiadać za wywoływanie reakcji alergicznych.

Celiakia (CD) obok nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten (*Non-celiac gluten sensitivity*, NCGS) i alergii na gluten/pszenicę (*wheat allergy*, WA) stanowi jedną z trzech głównych chorób tzw. glutenezależnych określaną również wspólnym mianem nietolerancji glutenu. Pomimo faktu, że ich symptomatologia może być zbliżona, a wspólnym i głównym sposobem postępowania terapeutycznego jest eliminacja glutenu z diety, należy dążyć do prawidłowego różnicowania przyczyn dolegliwości, ponieważ każda z tych chorób ma odmienne powikłania i inne rokowanie.

Celiakia jest przewlekłą chorobą przewodu pokarmowego o kompleksowej etiologii. Za główne przyczyny uważa się predyspozycję genetyczną oraz czynniki środowiskowe. Predysponowane do zachorowania na celiakię są osoby rodzinie obciążone, z haplotypem HLA-DQ2 i HLA-DQ8 [5]. Ze względu na dużą zawartość proliny w glutenie, immunogenne fragmenty glutenu nie podlegają całkowitej degradacji w świetle jelita i w efekcie przy udziale swoistych limfocytów T dochodzi do zainicjowania reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nabłonka jelita i w konsekwencji – jego stopniowego niszczenia. Najpoważniejszym powikłaniem niewystarczająco restrykcyjnie leczonej celiakii mogą być nowotwory przewodu pokarmowego, w szczególności chłoniaki. Z drugiej strony powszechne stosowanie diety bezglutenowej przez samych pacjentów inspirowanych licznymi informacjami zawartymi w popularnych czasopiśmie, ale również niestety z powodu zaleceń lekarskich, budzi wątpliwości co do celowości tak znacznego rozpowszechnienia tej diety, a także jej negatywnych skutków w długofalowej perspektywie stosowania [6]. Ocenia się, że aktualnie w USA 20% mieszkańców jest na diecie bezglutenowej.

Celem badania była ocena częstości występowania celiakii w grupie chorych, którzy zgłaszają liczne dolegliwości ze strony skóry i/lub przewodu pokarmowego sugerujące objawy nadwrażliwości pokarmowej i zdecydowanych na rozpoczęcie diety bezglutenowej oraz charakterystyka kliniczna tej grupy chorych.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięto udział 33 chorych (28 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku 19-52 lat (średnio $33 \pm 7,9$), u których od co najmniej 6 miesięcy pojawiały się nawracające zmiany skórne pod postacią zmian rumieniowych, rozsianych ognisk wyprysku lub/i zmian drobnogrudkowych lub/i pokrzywek o dotychczas nieustalonej etiologii lub/i niecharakterystycznych dolegliwości bólowych brzucha, wzdęć, przelewań, zaburzenia rytmu wypróżnień. U wszystkich chorych przed włączeniem do badania wykluczono organiczną przyczynę dolegliwości. Wszyscy chorzy byli zdecydowani na rozpoczęcie diety bezglutenowej lub powrót do niej, ponieważ w przeszłości zaobserwowali subiektywne zmniejszenie nasilenia obserwowanych dolegliwości po czasowej eliminacji glutenu z diety lub ograniczeniu jej spożycia. W okresie poprzedzającym przystąpienie do badania żadna z badanych osób nie była na diecie bezglutenowej.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, a wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Wywiad

Pierwszy etap badania obejmował szczegółowy wywiad, szczegółową charakterystykę dolegliwości, współwystępowanie innych schorzeń, w tym z kręgu atopii. U żadnej z badanych osób nie współistniały choroby z autoagresji, a w wywiadzie rodzinnym w linii rodzice, rodzeństwo, dzieci nie występowały choroby glutenezależne.

Punktowe testy skórne

U każdego z chorych wykonano punktowe testy skórne z zestawem alergenów pokarmowych (mąka pszenna, mąka żytnia, mąka kukurydziana, mąka owsiana, białko jaja kurzego, żółtko jaja kurzego, mleko krowie, wieprzowina, mięso kurze, orzech włoski, orzech laskowy, orzech ziemny, seler, dorsz, karp, langusta, rumianek, homar, papryka, pomidor) (Allergopharma, Nexter, Niemcy), a także punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, sierść kota, sierść chomika, brzoza, olcha, leszczyna, trawy, żyto, bylica, babka, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenuis*) (Allergopharma, Nexter, Niemcy). Punktowe testy skórne przeprowadzono, nakładając kolejne roztwory alergenów na powierzchnię naskórka, a następnie nakłuwając kroplę roztworu lancetem. Za wynik dodatni uznano bąbel o średniej średnic ≥ 3 mm. Odczytów dokonywano po 15 min.

Ocena stężenia swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym w surowicy

Każdemu choremu pobrano 5 ml krwi na skrzep krew w celu oznaczenia w surowicy stężenia swoistych IgE (as-IgE) skierowanych przeciwko wybranym alergenom pokarmowym (orzech laskowy, orzech ziemny, orzech włoski, migdał, białko jaja, żółtko jaja, kazeina, ziemniak, seler, marchew, pomidor, dorsz, krewetka, brzoskwinia, jabłko, soja, mąka pszenna, sezam, mąka żytnia) (QuantiScan, Immunogenetics).

Metoda oceny stężenia asIgE polega na wiązaniu swoistych IgE obecnych w surowicy pacjenta a alergenami umieszczonymi na pasku błony nitrocelulozowej. Poliklonalne przeciwciała anti-IgE po związaniu z kompleksami alergen-IgE i znakowaniu fosfatazą alkaliczną ze streptawidyną w reakcji z biotyną wykrywają związane z paskiem przeciwciała. Ostatni etap reakcji polega na zastosowaniu chromogennego substratu, który na drodze enzymatycznej powoduje powstanie barwnych prążków na pasku testowym.

Ocena stężenia przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) oraz deaminowanemu peptydowi gliadyny (anty-DGP)

U każdego badanego oznaczono stężenie swoistych przeciwciał autoimmunologicznych skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgG i IgA (tTG IgG, tTG IgA), przeciwgliadynowych w klasie IgG i IgA (DGPIgG, DGPIgA). Ze względu na częste występowanie hypoglobulinemii IgA przeciwciała zostały oznaczone zarówno w klasie IgA jak i IgG. Metodyka badania polega na naniesieniu 250 μ l rozcieńczonej w stosunku 1:100 surowicy, inkubacji przez 45 min w temperaturze pokojowej i osuszeniu. Roztwór ten jest kolejno nanoszony do roztworu przeciwciał i substratu, przepłukiwany i inkubowany na przemian. Podczas okresu inkubacji swoiste IgG lub IgA wiążą się z odpowiednimi antygenami. Po zakończeniu ostatniego płukania nanoszony jest roztwór dwóch barwników: fosforanu 5'-bromo-4'-chloro-3'-indylolu i błękitu nitrotetraoliowy (BCIP/NBT), które wywołują wytrącanie barwnego osadu. Ilość powstałego barwnego osadu jest wprost proporcjonalna do stężenia swoistych przeciwciał klasy IgG lub IgA w badanej surowicy. Intensywność zabarwienia jest wprost proporcjonalna do zawartości przeciwciał w badanej próbce. Kasetę dokładnie się osusza i dokonuje pomiarów w kasecie Polycheck za pomocą programu Biocheck Image Software i skanera. Dla każdej próbki generowany jest osobny raport wraz z zawartą listą badanych antygenów i stężeń IgG i IgA. Wyniki podawane są w jednostkach międzynarodowych [kU/l].

Analiza statystyczna

Wyniki podano jako średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe (wiek chorych) lub jako wartości bezwzględne i odsetkowe.

WYNIKI

Wywiad

Wszyscy badani wiązali występowanie dolegliwości ze spożywanym pokarmem, jednakże nie kojarzyli ich wystąpienia z żadnym konkretnym pokarmem, natomiast wszyscy obserwowali nasilenie dolegliwości po spożyciu pieczywa. U 8 (24%) osób współistniały choroby z kręgu atopii, u 7 (21%) osób okresowy alergiczny nieżyt nosa, u 2 (6%) osób przewlekły alergiczny nieżyt nosa, u 2 (6%) osób atopowe zapalenie skóry, u 5 (15%) osób astma oskrzelowa. U 6 (18%) badanych osób występowała więcej niż jedna choroba alergiczna.

U żadnego z badanych nie występowały w przeszłości objawy anafilaksji po spożyciu jakiegokolwiek pokarmu.

Punktowe testy skórne

Na podstawie punktowych testów skórnych z zestawem alergenów inhalacyjnych potwierdzono istnienie cech atopii u 11 osób (33%) w tym u 8 osób (24%) stwierdzono cechy uczulenia na alergeny wziewne sezonowe. U 6 (18%) osób stwierdzono uczulenie na trawy i zboża. U 3 (9%) osób wykazano cechy uczulenia na alergeny całoroczne. U 3 (9%) chorych uzyskano dodatkowo wyniki punktowych testów skórnych z alergenami pokarmowymi (n=2; 6% jabłko, n=2 (6%) – orzech laskowy, n=1 (3%) – seler (tab. I).

Stężenie swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym

U 6 (18%) osób stwierdzono stężenia swoistych IgE przeciwko wybranym alergenom pokarmowym powyżej 1 kl. (<0,35 IU/ml). U jednego badanego (n=1, 3%) stwierdzono cechy uczulenia na soję, u dwóch osób (n=2, 6%) na białko jaja kurzego, u dwóch osób (n=2, 6%) na kazeinę, u 3 (9%) osób na mąkę pszenną. U 2 osób (6%) wykazano cechy uczulenia na więcej niż jeden pokarm (tab. I).

Stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej (tTGlgA, tTGlgG) oraz deaminowanemu peptydowi gliadyny (DGPIgA, DGPIgG)

U żadnej z badanych osób (n=0; 0%) nie stwierdzono obecności przeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciwko transglutaminazie tkankowej tTGlgG. U wszystkich badanych stężenia przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA (tTGlgA) mieściły się również poniżej linii granicznej 0,3 kU/l.

U 2 osób (6%) stwierdzono podwyższone stężenia przeciwciał przeciw deaminowanemu peptydowi gliadyny w klasie IgG (DGPIgG), w tym u 1 (3%) uzyskano wynik silnie pozytywny (4 zakres, definiowany jako >10 kU/l). U 4 osób (12%) stężenia anti-DGPIgG mieściły się na linii odcięcia (zakres 1, definiowanym jako stężenie 0,3- <0,8 kU/l). U żadnego z badanych nie stwierdzono podwyższonego stężenia anti DGP w klasie IgA (tab. II).

DYSKUSJA

Częstość występowania chorób glutenozależnych wzrasta i ocenia się ją aktualnie na ok 10% [7, 8], a pokarmy zawierające ziarna zbóż obfitujące w gluten (pszenica, żyto, jęczmień) stanowią wciąż bazę diety europejskiej.

W przypadku chorób glutenozależnych wywiad odgrywa ważną rolę, szczególnie w przypadku podejrzenia reakcji anafilaktycznych wywołanych białkami pszenicy, ale bogata symptomatologia i powszechność ekspozycji w znacznym stopniu zmniejszają wartość wywiadu. W przypadku nieceliakalnej nadwrażliwości na gluten (*Non-Celiac Gluten Sensitivity*, NCGS), diagnostyka polega przede wszystkim na wykluczeniu innych chorób glutenozależnych, ale przede wszystkim chorób o podłożu organicznym. Z powodu niewyjaśnionej etiologii schorzenia i braku markerów laboratoryjnych dotychczas nie opracowano kryteriów diagnostycznych rozpoznania NCGS. Pomimo faktu, że u ponad 50% chorych z objawami NCGS wykrywane są przeciwciała antygliadynowe, nie pozwala to na uznanie tego wskaźnika za marker diagnostyczny [9, 10]. W badanej przez nas grupie u 6% badanych stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał antygliadyno-

Tabela I.

Nr badanego	Cechy uczulenia na alergeny wziewne na podstawie SPT	Cechy uczulenia na alergeny pokarmowe na podstawie SPT	Cechy uczulenia na alergeny pokarmowe na podstawie oznaczenia aslgE w surowicy
1	trawy, żyto		soja
2	drzewa	jabłko	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9	trawy, żyto		mąka pszenna
10			mleko, białko jaja kurzego
11			
12			
13			
14			
15	roztocza kurzu domowego	seler	seler, mleko, białko jaja kurzego
16			
17	trawy, żyto		
18			
19			
20			
21			mąka pszenna
22			
23	bylica		
24			
25			
26	trawy, żyto, drzewa	orzech laskowy	mąka pszenna
27	trawy, żyto		
28	trawy, żyto		
29	roztocza kurzu domowego		
30			
31	roztocza kurzu domowego		
32			
33			

SPT – punktowe testy skórne

Kolor jasnoszary – chorzy z cechami uczulenia na trawy i zboża

Kolor ciemnoszary – chorzy z cechami uczulenia na mąkę pszenną

Tabela II.

Nr badanego	Stężenie przeciwciał anty-tTG IgG [kU/l]	Stężenie przeciwciał anty-tTG IgA [kU/l]	Stężenie przeciwciał anty-DPG IgG [kU/l]	Stężenie przeciwciał anty-DPG IgA [kU/l]
1	0,18	0,2	0,16	0,23
2	<0,15	0,22	<0,15	0,3
3	<0,15	<0,15	0,18	0,22
4	0,16	0,2	<0,15	0,2
5	0,16	0,21	<0,15	0,21
6	0,19	0,18	0,21	0,2
7	0,16	0,2	0,15	0,25
8	0,21	0,18	0,18	0,19
9	0,15	0,18	4,6	0,21
10	0,16	0,19	0,22	0,21
11	0,2	0,19	0,22	0,2
12	0,15	0,19	<0,15	0,22
13	0,18	0,18	0,19	0,2
14	<0,15	0,19	<0,15	0,23
15	0,18	0,2	28	0,24
16	0,15	0,2	0,33	0,23
17	0,27	0,21	0,17	0,24
18	<0,15	0,17	<0,15	0,23
19	<0,15	0,17	0,42	0,36
20	<0,15	0,2	<0,15	0,22
21	<0,15	0,24	0,29	0,27
22	0,27	0,2	0,65	0,23
23	<0,15	0,18	<0,15	0,21
24	<0,15	0,16	<0,15	0,18
25	<0,15	0,17	<0,15	0,17
26	<0,15	0,16	0,38	0,17
27	0,15	0,16	0,15	0,2
28	<0,15	0,15	0,17	0,16
29	<0,15	0,15	<0,15	0,16
30	<0,15	0,16	<0,15	0,23
31	<0,15	0,16	0,15	0,19
32	0,15	0,2	0,31	0,24
33	<0,15	0,16	<0,15	0,2

Kolor jasnoszary – zakres graniczny/odcięcia

Kolor ciemnoszary – wynik dodatni

wych, co obliuguje do rozważenia u tych osób wskazań do przeprowadzenia próby prowokacyjnej z mąką pszenną, chociaż wyniki dotychczas przeprowadzonych metaanaliz wskazują, że w przypadku NCGS próby mają niską powtarzalność ocenianą na ok. 30% (wg różnych badań 7-77%) [11]. Obserwacje te tłumaczą również dysproporcję pomiędzy danymi z wywiadu opartego w dużej mierze na subiektywnych odczuciach chorego, a obiektywnymi wynikami badań uzasadniającymi eliminację glutenu z diety. Nawet, gdyby jedynie na tej podstawie obecności przeciwciał antygliadynowych rozpoznać u tych osób NCGS, to częstość występowania tego zespołu objawów w badanej przez nas grupie mieści się w górnej granicy zakresu podawanego przez innych badaczy 0,6-6% [12]. Zaobserwowano również, że znacznie częściej chorują kobiety 3:1 – 5,4:1 [13]. Tendencja ta jest zbieżna z naszymi obserwacjami, ponieważ w badanej przez nas grupie stosunek K: M wynosił 5,6:1, jednak niska liczebność badanej grupy nie pozwala na jednoznacznie ocenę danych epidemiologicznych.

Nieceliakalna nadwrażliwość na gluten (*Non-Celiac Gluten Sensitivity*, NCGS) manifestuje się objawami ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, wzdęcia, zaburzenia rytmu wypróżnień), a także spoza niego (osłabienie, drażliwość, męczliwość, ból stawowe, ból mięśniowy, zmiany skórne o charakterze wyprysku lub/i zmian rumieniowych, niedokrwiłość przypominającymi dolegliwości powodowane przez zespół jelita drażliwego (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) definiowany Kryteriami Rzymskimi III [14]. Z tego powodu chorzy z objawami sugerującymi NCGS są zwykle również diagnozowani w kierunku zaburzeń czynnościowych. Pewne nadzieje w możliwościach diagnostycznych budzi możliwość wykorzystania obok oceny stężenia przeciwciał antygliadynowych w klasie IgG [15], również stężenia zonuliny – białka odpowiadającego za regulację przepuszczalności pomiędzy komórkami nabłonka jelitowego [16]. Możliwe jest również współistnienie niecharakterystycznych dolegliwości neurologicznych, które są prowokowane spożywaniem pokarmów. Diagnostykę komplikuje fakt, że objawy kliniczne pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku dni od czasu ekspozycji. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie ustaliły jakie białka odpowiadają za opisany obraz kliniczny, przypuszcza się jednak, że nie jest to wyłącznie gluten [17]. Ustalono również, że czynnik genetyczny nie odgrywa istotnej roli w etiopatogenezie tej choroby. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują udział prowokowanych białkami pszenicy zaburzeń wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz nadmiernej przepuszczalności błony komórkowej jelita cienkiego.

Alergia na białka zawarte w pszenicy może być wywołana reakcją zależną od IgE, podczas której przeciwciała swoiste klasy IgE są skierowane przeciwko gliadynie, gluteninom o dużej masie cząsteczkowej, niespecyficznym LTP (nsLTP), inhibitorowi alfa-amylazy lub z udziałem przeciwciał klasy IgG lub/i IgA przeciwko gliadynie [18]. Dotychczas zidentyfikowano 21 białek pszenicy, które mogą pełnić rolę antygeny i inicjować reakcję alergiczną u osób predysponowanych. Żadna z badanych przez nas osób nie przeżyła w przeszłości reakcji anafilaktycznej wywołanej pokarmem, niemniej jednak wyniki badań Ying-Yang Xu i wsp. [19] wskazują, że objawy pokrzywki nawracającej często współistnieją z alergią na białka pszenicy. U 70,4 % badanych przez nich chorych objawy nawracającej pokrzywki wyprzedzały wystąpienie anafilaksji wywołanej

spożyciem pszenicy (*Wheat induced anaphylaxis*, WIA) lub postaci zsumowanej anafilaksji wywołanej spożyciem pszenicy i wysiłkiem fizycznym (*Wheat dependent exercise induced anaphylaxis*, WDEIA). Z tego powodu uwzględnienie diagnostyki w kierunku alergii na białka pszenicy wydaje się być szczególnie uzasadnione. U 9% badanych przez nas osób stwierdziliśmy podwyższone stężenie swoistych IgE przeciwko mące pszennej. W naszej opinii chorzy ci powinni być objęci szczególną kontrolą stopnia nasilenia objawów klinicznych reakcji zależnej od IgE i poinformowani o możliwości zsumowania działania alergenu pokarmowego wraz z kofaktorem (wysilek fizyczny, alkohol, kwas acetylosalicylowy), które co prawda nie wpływają na absorpcję gliadyny z przewodu pokarmowego [20], ale są niezbędne do wywołania reakcji anafilaktycznej.

U 24% badanych przez nas chorych stwierdzono cechy uczulenia na pyłki traw, co może być zjawiskiem odpowiedzialnym za występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy pyłkami traw i alergią pokarmową na pszenicę. Diagnostyka alergii na białka pszenicy oparta na punktowych testach skórnych cechuje się niską czułością i niską swoistością, co stanowi konsekwencję faktu, że komercyjnie dostępne roztwory są mieszaniną białek rozpuszczalnych w wodzie. Gluteniny zawarte są we frakcji nierozpuszczalnej. Taka charakterystyka białek pszenicy tłumaczy dlaczego w badanej przez nas grupie na podstawie punktowych testów skórnych u żadnej z osób nie wykazano cech uczulenia na mąkę pszenną, pomimo, że na podstawie oceny stężenia asIgE w surowicy obecność przeciwciał przeciwko alergenom mąki pszennej stwierdzono u 9% badanych. Ocena stężenia swoistych IgE w surowicy skierowanych przeciwko białkom pszenicy charakteryzuje się większą czułością (75-80%), ale niższą swoistością (ok. 60%) z powodu możliwości reakcji krzyżowych z alergenami traw. Reakcje zależne od IgE mogą być wywołane reakcją na inne białka pszenicy AATI (*alpha-amylase/trypsin inhibitor*), niespecyficzne białka przenoszące lipidy (nsLTP), gliadyny lub/i gluteniny o dużej masie cząsteczkowej (HMW). Z opisanych powyżej przyczyn rozpoznanie alergii na białka pszenicy obarczone jest dużym ryzykiem błędów, a możliwości diagnostyczne nadal są bardzo niedoskonałe.

Alergia na białka pszenicy częściej występuje u dzieci niż u dorosłych. Rozpoznanie jednej choroby glutneozależnej nie wyklucza współistnienia innej choroby z tej grupy lub wystąpienia w jej konsekwencji. Opisano przypadek anafilaksji po przypadkowym spożyciu pszenicy u dziecka z rozpoznaną celiakią [21]. Autorzy sugerują, że długotrwała eliminacja glutenu z diety mogła być przyczyną uczulenia na białka pszenicy, co zostało potwierdzone wynikami diagnostyki komponentowej (*Component-Resolved Diagnosis*, CRD), która wykazała podwyższone stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko Tri a19 i Tri a14. Obserwacja ta jest niezwykle istotna w aspekcie niebezpieczeństwa zainicjowania reakcji alergicznych i utraty tolerancji alergenów pokarmowych jako konsekwencji długotrwałej eliminacji.

Nadal złotym standardem pozostają próby prowokacji doustnej, ale jest to metoda uciążliwa i niebezpieczna. Nadzieje na przyszłość budzi możliwość coraz bardziej powszechnego stosowania diagnostyki komponentowej (CRD) oraz próby zastosowania BAT (*Basophil Activation Test*) w diagnostyce nie tylko tej postaci alergii pokarmowej, niemniej jednak metoda ta nie została jeszcze należyście wystandaryzowana.

Celiakia cechuje się złożoną i niecharakterystyczną symptomatologią, która zwłaszcza u chorych dorosłych może powodować trudności diagnostyczne, co często opóźnia postawienie właściwego rozpoznania. Szacuje się, że występuje ona z częstością 1:100 osób na świecie [22], ze świadomością pewnego niedoszacowania. Na właściwe rozpoznanie mogą naprowadzić objawy niedoborów wywołanych zaburzeniami wchłaniania przede wszystkim żelaza, wapnia i wit B12 oraz niedokrwiłość. Celiakia może również towarzyszyć innym chorobom z autoagresji (cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby) [23]. W przeszłości większość przypadków celiakii rozpoznawana była w wieku dziecięcym. Aktualnie obserwuje się coraz więcej przypadków celiakii wśród dorosłych. Bezspornie jedną z przyczyn wzrostu wykrywalności jest rozwój czułych i swoistych technik diagnostycznych, opartych o techniki immunologiczne. Stwierdzenie podwyższonego stężenia przeciwciał skierowanych przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA lub IgG u osób z obniżonym całkowitym stężeniem IgA w surowicy cechuje się 95% czułością i swoistością w diagnostyce celiakii [24]. Uzupełnieniem diagnostyki immunologicznej jest stwierdzenie obecności haplotypu HLA-DQ2/DQ8, którego nieobecność wyklucza rozpoznanie celiakii. W badanej przez nas grupie żadna osoba nie spełniała kryteriów rozpoznania celiakii.

Propagowany tzw. zdrowy styl życia narzuca stosowanie różnorodnych diet, często nieuzasadnionych, a co gorsza nieoptymalnych dla zdrowia. Stosowanie diety bezglutenowej stanowi aktualnie raczej modę, aniżeli właściwe postępowanie dietetyczne, gdyż w znacznej większości przypadków jest ona podejmowana lub wręcz zalecana bez podjęcia odpowiedniej diagnostyki.

Zaobserwowano, że niespecyficzne objawy niektórych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego, przede wszystkim zespół jelita drażliwego (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) mogą być łagodzone wprowadzeniem diety ubogiej w FODMAP (*Fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols*) i bezglutenowej. Niemniej jednak Longstheyn i wsp. [25] podkreślają, że wyniki metaanaliz nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania diety bezglutenowej w IBS, co więcej, raczej postuluje się eliminację FODMAP aniżeli glutenu w przypadkach dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Wnioski te zostały poparte wynikami badań grupy sportowców uskarżających się na wzdęcia i przelewania po wysiłku fizycznym, którzy z tego powodu zastosowali u siebie dietę bezglutenową.

Nietolerancja FODMAP i NCGS mogą ze sobą współistnieć, zwłaszcza, że ziarna pszenicy również obfitują w FODMAP. NCGS może również współistnieć z alergią na białka pszenicy, co tłumaczy fakt wyższych stężeń przeciwciał anty DGP-IgG lub/i DGP-IgA w tej grupie chorych.

Części prolamin wchodzących w skład glutenu przypisuje się również udział w patofizjologii ataksji mózdkowej wywołanej glutenem oraz opryszczkowatemu zapaleniu skóry [26]. Żadna z badanych przez nas osób nie wykazywała co prawda dolegliwości odpowiadających tym jednostkom chorobowym, niemniej jednak stanowią one również wskazanie do zastosowania diety bezglutenowej.

Objawy związane z NCGS mogą mieć charakter przemijający, ale podkreśla się fakt konieczności powtarzania co jakiś czas prób prowokacji glutenem. Chorym, u których

wykluczone zostały: celiakia, NCDS i alergia na gluten zaleca się poszerzenie diagnostyki w kierunku innych przyczyn obserwowanych dolegliwości np. nietolerancji fermentujących oligo-, di- i monosacharydów lub/i związków polioliowych a także zespołu przerostu flory jelitowej jelita cienkiego (*Small Intestine Bacterial Overgrowth*, SIBO).

Racjonalna analiza wskazań do zastosowania diety bezglutenowej zapobiega narażeniu chorych na jej odległe skutki. Wyniki dotychczas opublikowanych badań dowodzą, że powoduje ona zwiększone ryzyko występowania zespołu metabolicznego już po roku jej stosowania [27] oraz prowadzi do niedoborów witamin i soli mineralnych. Tendencja ta widoczna jest również w populacji dzieci [28]. Na szczególną uwagę zasługują również negatywne zmiany w mikrobiocie jelitowej wywołane stosowaniem diety bezglutenowej prowadzące do przerostu flory oportunistycznej i redukcji liczby kolonii bakterii komensalnych [29]. Niezwykle istotne jest również ryzyko utraty tolerancji pokarmów i wywołania reakcji anafilaktycznej po przypadkowej ekspozycji po długim okresie eliminacji. Powyższe fakty dowodzą bezwzględnej konieczności wnikliwej analizy możliwych przyczyn obserwowanej nietolerancji glutenu, zastosowania dostępnych metod diagnostycznych i rozważenia wskazań do zastosowania odpowiedniej diety stałej lub czasowej. Zalecenia bezwzględnego i trwałego stosowania diety bezglutenowej obejmują jedynie celiakię i alergię na białka pszenicy. W odniesieniu do innych chorób glutenezależnych zalecenia unikania spożywania glutenu nie są restrykcyjne i zwykle czasowe [30].

WNIOSKI

1. W diagnostyce różnicowej chorych z objawami nadwrażliwości pokarmowej należy uwzględnić choroby glutenezależne.
2. Diagnostyka obejmująca wywiad, punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i wziewnymi, oznaczenie aslgE przeciwko alergenom wziewnym i pokarmowym, a także diagnostyka immunologiczna celiakii umożliwiają ograniczenie narażenia chorych na stosowanie diety bezglutenowej jedynie do uzasadnionych przypadków, co pozwala na uniknięcie niekorzystnych konsekwencji stosowania tej diety.
3. Formułowanie zaleceń dietetycznych na podstawie wywiadu, na życzenie chorego, bez przeprowadzenia diagnostyki w kierunku chorób glutenezależnych jest niebezpiecznym uproszczeniem i narażeniem chorego na niebezpieczne skutki odległe stosowanej diety.

Piśmiennictwo

1. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non- celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110-19.
2. Jonsson IM, Moller GL, Paerregaard A. Gluten free- diet is for some a necessity, for others lifestyle. *Ugeskr Laeger* 2017; 29: 179.
3. Shewry P. Wheat. *J Exp Bot* 2009; 60: 1537-53.
4. Sollid LM, Quiano SW, Anderson RP, et al. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics* 2012; 64: 455-60.
5. Balakirecva AV, Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016; 8: 644.
6. Bascufnan KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *Eur J Nutr* 2017; 56: 449-59.
7. Ortiz C, Velanzuela R, Yalda-Lucero A. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88: 417-23.
8. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, et al. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med* 2017; 49: 569: 581.
9. Leccioli V, Olivieri M, Romeo M, et. A new proposal for the pathogenic mechanism of non-celiac/non-allergic gluten/wheat sensitivity: piecing together the puzzle of recent scientific evidence. *Nutrients* 2017; 9: 1203.
10. Reese I, Schefer C, Kleine-Tebbe J, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS) – a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence. *Allergo J Int* 2018; 27: 147-51.
11. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, et al. Re-challenge studies in non-celiac gluten sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2017; 8: 621.
12. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrient* 2013; 5: 3839-53.
13. Potter M, Walker MM, Talley NJ. Non-coeliac gluten or wheat sensitivity: emerging disease or misdiagnosis. *Med J Aust* 2017; 207: 211-15.
14. Roncoroni L, Bascuftan KA, Vecchi M, et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS): an exploratory study. *Nutrients* 2019; 11: 136.
15. Sanchez-Bargas LA, Thomas-Dupont P, Torres-Aquilera M, et al. Prevalence of celiac disease and related antibodies in patients diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Rome III Criteria. *Neurogastroenterol Moti* 2016; 28: 994-1000.
16. Igbinedion SO, Arisari J, Vasicaran A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: all wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7201-10.
17. Talley NJ, Walker MM. Celiac disease and nonceliac gluten and wheat sensitivity: the risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 615-16.
18. Reig-Otero Y, Mahes J, Manyes L. Amylase-Trypsin Inhibitors in wheat and other cereals as potential activators of the effects on nonceliac gluten sensitivity. *J Med Food* 2018; 21: 207-14.
19. Ying-Yang Xu, Nan-Nan Jiang, Li-Pen Weng, et al. Wheat allergy in patients with recurrent urticaria. *World Allergy Organ J* 2019; 12: 1000013.
20. Scherf KA, Lindenau AC, Velentini L, et al. Cofactors of wheat- dependent exercise-induced anaphylaxis do not increase highly individual gliadin absorption in healthy volunteers. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 19.
21. Mennini M, Fiocchi A, Trovato CM, et al. Anaphylaxis after wheat ingestion in a patient with celiac disease: two kinds of reactions and the same culprit food. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 893-5.
22. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicila F, et al. Celiac disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol Pathophysiol* 2017; 8: 27-38.
23. Jericho S, Sanofta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestation of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nat* 2017; 65: 75-9.
24. Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differentia diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 741-6.
25. Longstheyn M, Chandar A, Falc-Ytter Y. Large effects of low FOD-MAPs diet in patients with irritable bowel syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol* 2014; 146: 5535-6.
26. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestation of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol* 2018; 37: 291-300.
27. Ciccone A, Gabrieli D, Cardinale R, et al. Metabolic alterations in celiac disease occurring after following a gluten-free diet. *Digestion* 2018; 14: 1-7.
28. Ghiselli A, Bizzarri B, Galani F, et al. Growths changes after gluten free diet in pediatric celiac patients: a literature-review. *Acta Biomed* 2018; 69: 5-10.
29. Garcia-Mazcorro JF, Noratto G, Remes-Troche JM. The effect of gluten-free diet on health and the gut microbiota cannot be extrapolated from one population to others. *Nutrients* 2018; 10: 1421.
30. Melini V, Melini F. Gluten-free diet: gaps and needs for healthier diet. *Nutrients* 2019; 11: 170.