

Alergia na pokarmy w Polsce na tle innych krajów Europy – wyniki projektu EuroPrevall

Food allergy in Poland as compared to other European countries – results of the EuroPrevall project

AGATA GUGAŁA, MARCIN KUROWSKI, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Alergia pokarmowa to znaczący problem medyczny i społeczny. Pomimo licznych publikacji naukowych brakuje pełnych danych epidemiologicznych. Celem dostarczenia dobrej jakości danych z krajów europejskich powstał projekt EuroPrevall – wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kohortowe. Badanie dotyczyło epidemiologii, metod diagnostycznych, fenotypów alergii, zagadnień socjalno-ekonomicznych. Wyniki badań opublikowano w szeregu publikacji oryginalnych, a celem tej pracy jest podsumowanie doniesień naukowych w nich zawartych, a także porównanie charakterystyki alergii pokarmowej w Polsce względem alergii pokarmowej w innych krajach europejskich. Podsumowano doniesienia na temat alergii na wybrane grupy pokarmów: mleko krowie, jajo kurze, orzechy ziemne, orzechy laskowe, kiwi.

Słowa kluczowe: *alergia pokarmowa, epidemiologia, diagnostyka komponentowa, test prowokacji pokarmowej*

Summary

Food allergy is a significant medical and social problem. Despite numerous scientific publications, complete epidemiological data are lacking. In order to provide good quality data from European countries, the EuroPrevall project - a multicentre international cohort study - was established. The study concerned epidemiology, diagnostic methods, allergy phenotypes, and socio-economic issues. The results of the research have been published in a number of original publications, and the aim of this work is to summarize the scientific reports contained therein and to compare the characteristics of food allergy in Poland against other European countries. Reports on allergies to selected following food groups were summarized: cow's milk, hen's egg, peanuts, hazelnuts, kiwi.

Keywords: *food allergy, epidemiology, component resolved diagnostics, food challenge test*

© Alergia Astma Immunologia 2021, 26 (1): 18-26

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Marcin Kurowski
Klinika Immunologii i Alergii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi ul. Pomorska 251,
92-213 Łódź
tel. 42 675 73 09
marcin.kurowski@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów:

AP – alergia pokarmowa

ABMK – alergia na białka mleka krowiego

AJK – alergia na jajo kurze

AOL – alergia na orzechy laskowe

EAACI – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej

DBPCFC – podwójnie ślepa próba prowokacji pokarmowej kontrolowana placebo

IgE – immunoglobuliny E

SPT – skórne testy punktowe

OAS – zespół alergii jamy ustnej

Wstęp

Podjęcie nadwrażliwości bądź alergii na pokarmy (AP) jest coraz częściej uzasadnieniem konsultacji alergologicznych. Objawy nadwrażliwości i alergii na pokarmy mogą dotyczyć różnych narządów i układów oraz mogą mieć zróżnicowane nasilenie: od łagodnych miejscowych po bezpośrednio zagrażające życiu. AP stanowi także istotny problem medyczny, a także społeczny oraz jest przedmiotem wielu badań naukowych. Uważa się, że częstość występowania nadwrażliwości na pokarmy jest wysoka i stale wzrasta zarówno w Polsce jak i całej Europie. Wynikającą z badań, częstość występowania alergii na

pokarmy charakteryzuje duża rozbieżność, wynikająca m.in. z zastosowanych definicji alergii i metod diagnostycznych. W 2014 roku Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI - The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) przedstawiła podsumowanie szacunków częstości występowania alergii na pokarmy w Europie dla wszystkich grup wiekowych. Omówiono zbiorcze dane na temat najczęściej uczulających pokarmów: pszenica, soja, mleko krowie, jajko kurze, ryby, skorupiaki i owoce morza, orzechy. Określono częstość zgłaszania alergii na mleko krowie 6.0%, jaja kurze 2.5%, pszenicę 3.6%, soję 0.4%, orzeszki ziemne 1.3 %,

orzechy 2,2%, rybę 1,3%. Jednakże obserwowana częstość alergii na pokarmy znacznie spada, jeżeli wymagamy potwierdzenia wywiadu próbą prowokacji i wynosi wówczas odpowiednio: na mleko krowie 0,6%, na jaja kurze 0,2%, na pszenicę 0,1%, soję 0,3%, orzeszki ziemne 0,2%, orzechy 0,5%, rybę 0,1%, owoce morza 0,1%. Szacunki te powstały na podstawie podsumowania badań opublikowanych w Europie w latach 2000-2012. Badania te znacząco różniły się między sobą pod względem metodologii [1]. W celu poznania zróżnicowania regionalnego występowania alergii pokarmowej na obszarze Europy, uzyskania miarodajnych informacji na temat jej kosztów i społecznego oddziaływania, grupa badaczy z kilkunastu krajów europejskich opracowała projekt badawczy, który następnie uzyskał finansowanie w ramach 7. programu Ramowego Komisji Europejskiej. Program ten o akronimie EuroPrevall (The Prevalence, Cost, and Basis of Food Allergy across Europe) realizowany był w latach 2005-2009. Polskie ośrodki uczestniczące w projekcie to Klinika Immunologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi we współpracy z Kliniką Pediatrii i Immunologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki.

Projekt EuroPrevall charakteryzował się podejściem zróżnicowanym zarówno pod względem metodologii (prospektywne badania kohorty urodzeniowej, badania przekrojowe i obserwacyjne), jak i wieku badanych (od niemowlęcego do szkolnego i dorosłości).[2] Wartościowym narzędziem badania alergii pokarmowej były prospektywne badania kohortowe, a wyodrębnienie odpowiedniej grupy badanej z późniejszą długoterminową obserwacją umożliwiły uzyskanie nowych informacji. W ramach projektu przeprowadzono również przekrojowe badania ankietowe dzieci w wieku szkolnym i dorosłych oraz badania ambulatoryjne.

Chociaż złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej pozostaje podwójnie ślepa próba prowokacji pokarmowej kontrolowana placebo (DBPCFC) [3] coraz szersze znaczenie mają badania molekularne, potencjalnie przydatne do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia alergii w mechanizmie reakcji krzyżowych, jak również

do szacowania prawdopodobieństwa rozwoju tolerancji. W projekcie EuroPrevall wykorzystano obydwie wymienione powyżej metody, a diagnostyka molekularna stanowiła podstawę do zbadania charakterystyki odmienności alergii pokarmowej między poszczególnymi krajami.

Kohorta urodzeniowa EuroPrevall

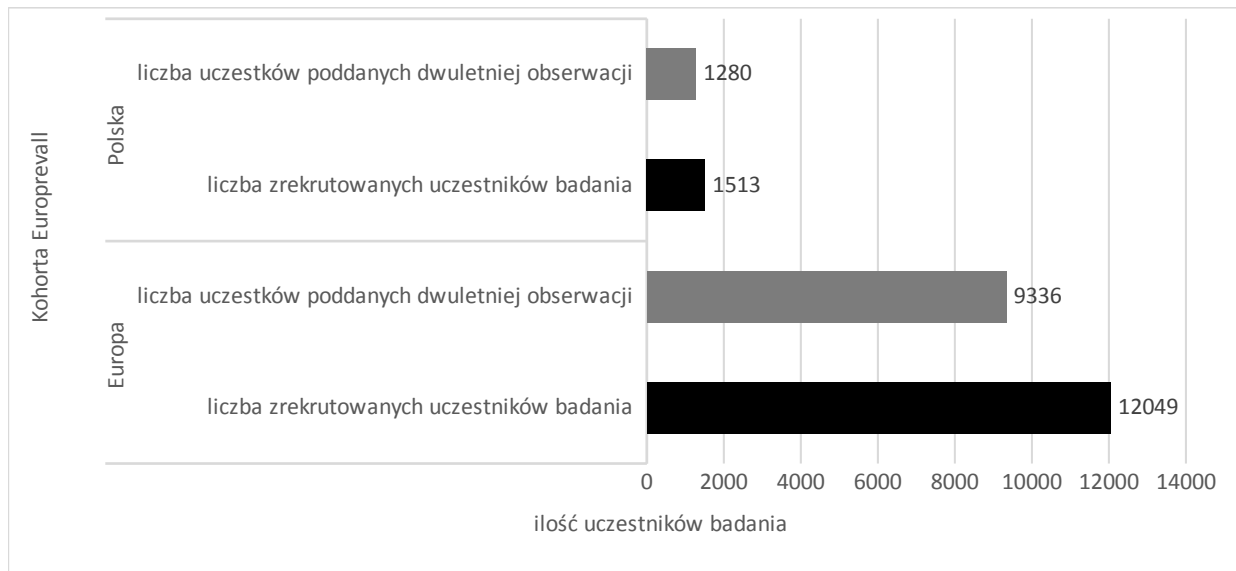
Ośrodki badawcze prowadzące nabór do kohorty zlokalizowane były w 9 europejskich krajach: Polsce, Islandii, Wielkiej Brytanii, Holandii, Niemczech, Litwie, Hiszpanii, we Włoszech, Grecji. Do badania włączono 12049 noworodków urodzonych w latach 2005-2006 wraz z ich rodzinami, w tym w Łodzi zrekrutowano 1513 noworodków. Wywiady prowadzono przy użyciu wystandaryzowanych kwestionariuszy, kwalifikując dzieci spełniające kryteria: wiek ciążowy, co najmniej 34 tygodni i co najmniej 7 punktów w skali APGAR w 5 minucie po urodzeniu. Uwzględniono również: wywiad rodzinny w kierunku alergii i inne czynniki, takie jak przebieg ciąży, choroby matki, spożywana żywność, przyjmowane leki i suplementy diety, narażenie na dym tytoniowy, rodzaj porodu i wiek matki, a także środowisko domowe oraz obecności zwierząt domowych. Inne istotne uwzględnione dane to: wiek rodziców, pochodzenie etniczne, poziom wykształcenia, masa ciała przed ciążą, występowanie alergii u matki, ojca, rodzeństwa, narażenie na dym tytoniowy w ciąży, rodzaj podłogi w pokoju dziecięcym oraz rodzaj materaca niemowlęcego.

Przy użyciu znormalizowanych kwestionariuszy i badań przeprowadzono oceny kontrolne uczestników badania w wieku 12, 24 i 30 miesięcy. Przez 2 lata obserwowano 9336 uczestników badania w całej Europie, co dawało 77,5% osób pierwotnie zrekrutowanych, natomiast w Polsce obserwowano 1280 uczestników, co stanowiło 84,6% pierwotnie przystępujących do badania

Istotne dane kliniczne i kwestionariuszowe, kryteria kwalifikacji, jak również metody diagnostyczne zastosowane w badaniach związanych z projektem EuroPrevall przedstawiono w Tabeli I. [4,5]

Tabela I. Metodyka badawcza stosowana w projekcie EuroPrevall. [4] [5]

<p>Kryteria kwalifikacji włączenia i istotne dane kwestionariuszy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy \geq 34 tygodni • \geq 7 punktów w skali APGAR w 5 minucie po urodzeniu • wywiad rodzinny w kierunku alergii • przebieg ciąży • rodzaj porodu i wiek matki • choroby matki • rodzaj spożywanej żywności • przyjmowane leki i suplementy diety • narażenie na dym tytoniowy • środowisko domowe • obecności zwierząt domowych
<p>Metody diagnostyczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • podwójna ślepa próba kontrolowana placebo • testy skórne (SPT) • swoiste IgE w surowicy • diagnostyka komponentowa
<p>Pokarmy użyte do podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo</p>	<p>jajo kurze, mleko, ryby, krewetki, orzeszki ziemne, orzechy laskowe, seler, brzoskwinie, jabłka</p>



Ryc.1. Kohorta urodzeniowa EuroPrevall. Liczba osób zrekrutowanych do badania oraz liczba osób pozostających pod obserwacją w ciągu 2 lat w Polsce i Europie. [4] [5]

W oparciu o badania kohorty urodzeniowej uzyskano interesujące wyniki, dotyczące występowania alergii na białka mleka krowiego i jajka kurzego, które omówiono poniżej.

Alergia na białka mleka krowiego (ABMK)

Alergeny mleka krowiego to białka: kazeina- Bos d 8, składająca się z kilu frakcji białkowych Bos d 9, Bos d 10, Bos d 1, Bos d 12, α -laktalbumina Bos d 4, β -laktoglobulina, albumina surowicza Bos d 6. Badania w ramach projektu EuroPrevall wykazały, że częstość występowania ABMK w pierwszych dwóch latach życia wynosi 0,54% (skorygowana wartość to 0,74%) w Europie i 0,6% w Polsce. Rozpoznanie ABMK stawiano przede wszystkim w oparciu o wyniki podwójnie ślepej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo. Do próby tej kwalifikowano dzieci, u których testy skórne były dodatnie, u których obserwowano obecność sIgE przeciwko białkom mleka krowiego, dzieci z dodatnim wywiadem w kierunku objawów występujących na przestrzeni 2 godzin od spożycia danego pokarmu lub u których dieta eliminacyjna prowadziła do ustąpienia objawów. DBPCFC przeprowadzono u 248 dzieci, a ponowną prowokację po roku, u 68 dzieci. Najczęstsze objawy ABMK to reakcje skórne (80%), rzadziej reakcje ze strony układu oddechowego (20%) i układu pokarmowego (18%). Objawy ABMK częściej przebiegają w mechanizmie IgE-zależnym. Ogólna częstość występowania IgE-zależnej alergii na mleko krowie w Europie wyniosła 0,44% (skorygowana częstość to 0,59%). Natomiast IgE-niezależna ABMK występuje w Europie z częstością od 0,13% do 0,72%. W przebiegu IgE-zależnej ABMK częściej spotyka się objawy skórne, natomiast w przypadku IgE-niezależnej ABMK – objawy ze strony przewodu pokarmowego. Łącznie we wszystkich ośrodkach w Europie podwójnie ślepą próbę prowokacji pokarmowej kontrolowaną placebo (DBPCFC) przeprowadzono u 248 dzieci, spośród których wynik dodatni obserwowano u 55. IgE-zależną ABMK potwierdzono u 42 osób, IgE-niezależną u 13. W Polsce DBPCFC z alergenami mleka krowiego wykonano u 22 pacjentów, spośród których wynik dodatni obserwowano

u 8. Spośród nich, u 6 osób była to reakcja IgE-zależna, u 2 osób była to reakcja IgE-niezależna. Spośród 6 ponownie przebadanych po 12 miesiącach polskich pacjentów, tolerancję na alergeny białka mleka krowiego rozwinęły 3 osoby. W Europie powtórnej ocenie po roku poddano 32 dzieci, z czego 22 (69%) rozwinęło tolerancję. Częściej tolerancję rozwijały dzieci, u których nie stwierdzano obecności swoistych przeciwciał klasy IgE dla białek mleka krowiego. Natomiast dzieci z sIgE prezentowały cięższe objawy w porównaniu z dziećmi bez obecności sIgE. [6]

Alergia na jajo kurze (AJK)

Alergia na jajo kurze (AJK) jest drugą, co do częstości występowania – po ABMK – alergią pokarmową. Uczulenie na alergeny jaja kurzego to głównie uczulenia na owomukoid (Gal d 1) i owoalbuminę (Gal d 2), w dalszej kolejności na transferynę (Gal d 3), także albumnę surowiczą (Gal d 5) i lizozym (Gal d 4). Większość badań, dotyczących epidemiologii AJK w Europie, oparta była na danych ankietowych. Szacuje się, że częstość zgłaszanej przez pacjentów alergii na jajo kurze jest na poziomie 2,5%, jest to najwyższa częstość w dziedzinie alergii na pokarmy zaraz po częstości występowania alergii na mleko krowie i pszenicę. Liczba ta znacznie spada, gdy oceniamy alergię potwierdzoną próbą pokarmową, wówczas stanowi 0,2% i jest drugą najwyższą częstością po ABMK.[12] W opisywanej kohorcie EuroPrevall alergię na jajo kurze podejrzewano u 298 dzieci, a 172 z nich poddano DBPCFC, uzyskując potwierdzenie alergii u 86 prowokowanych. Podwójnie ślepą próbę prowokacji pokarmowej kontrolowaną placebo przeprowadzono wśród dzieci z dodatnim wywiadem w kierunku AJK, z towarzyszącym dodatnim wynikiem SPT lub obecnością sIgE, lub u dzieci z wiarygodnym wywiadem ewidentnej, powtarzającej się reakcji alergicznej po spożyciu jaja kurzego i u dzieci z wywiadem ustąpienia reakcji alergicznych po wyeliminowaniu z diety tego pokarmu. Testy zostały wykonane z pasteryzowanym, surowym proszkiem jaja kurzego, nie stosowano prowokacji przy użyciu pokarmu po obróbce termicznej. DBPCFC stosowano zgodnie ze standardami, podając wzrastające dawki alergenu,

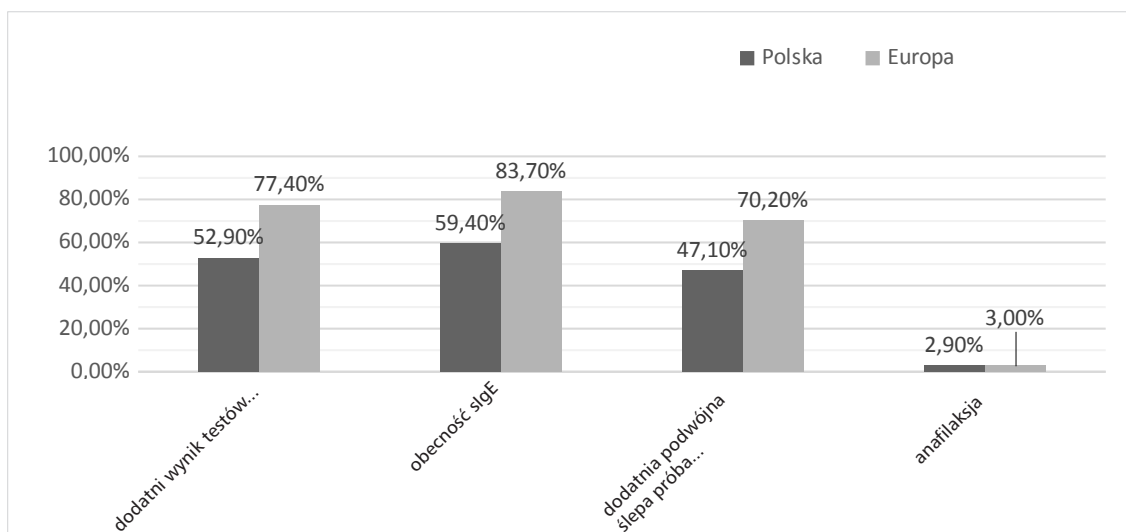
w warunkach odpowiedniego zabezpieczenia medycznego. Epizod anafilaksji w wywiadzie upoważniał do włączenia osoby do grupy osób z potwierdzoną alergią pokarmową. Dodatni wynik prowokacji uzyskano u 64% dzieci z pozytywnym SPT i u 79,1% dzieci z dodatnim sIgE. Przeważały objawy natychmiastowe w około 80% przypadków pozytywnej DBPCFC. Ogólną częstość występowania alergii na jajo kurze u dzieci do 2 roku życia w Europie określono na poziomie 0,84%, skorygowana wartość to 1,23%. W Polsce do podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo zakwalifikowano 14 osób, u 8 osób wynik był dodatni. W Europie tolerancja na jajo kurze po roku od pierwszego rozpoznania rozwinęła się u połowy dzieci. Diagnozę oparto o ujemny wynik powtórnie wykonanej DBPCFC. W Polsce ponownie po roku oceniono 5 osób, tolerancję wykształciły 3 osoby. Ogólna częstość występowania w Polsce alergii na jajo kurze u dzieci do 2. roku życia wynosiła 0,6%. Najczęstszymi objawami alergii na jajo kurze były kolejno: zmiany skórne, objawy ze strony układu pokarmowego, objawy ze strony układu oddechowego. Podkreślono znaczną korelację między AJK i występowaniem objawów w postaci egzemy. [7] Przedstawione powyżej dane wskazują, że DBPCFC jest w odniesieniu do AJK wartościową metodą diagnostyczną, pozwalającą na weryfikację danych z badania podmiotowego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to metoda dostępna jedynie w specjalistycznych ośrodkach, posiadających doświadczenie w ocenie i interpretacji jej wyników oraz w postępowaniu w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Alergia na orzechy laskowe (AOL)

Alergeny orzecha laskowego to białka zapasowe Cor a 9 (11s globuliny), Cor a 11 (7s globuliny), Cor a 14 (2s albuminy), a także Cor a 1 z rodziny PR-10, Cor a 2 -profilina, Cor a 8 z rodziny nsLTP, Cor a 12 i 13 należące do oleozyn. Wśród uczestników projektu EuroPrevall AOL była najczęściej zgłaszaną w wywiadzie alergią pokarmową (32%) i większości dotyczyła osób dorosłych, w mniejszym stopniu dzieci. Do badania EuroPrevall włączono 731 osób zgłaszających objawy po spożyciu orzechów laskowych. Najczę-

ściej występowały objawy w obrębie jamy ustnej (84,4%), rzadziej objawy ze strony układu oddechowego, układu pokarmowego i skóry. DBPCFC wykonano u 124 osób. Alergię na orzechy laskowe potwierdzono u 70% osób poddanych DBPCFC w Europie i u 47,1% osób badanych w Polsce. Dodatni wynik testów skórnych u osób zgłaszających objawy alergii obserwowano u 77,4 % osób (Europa) i 52,9% (Polska), kolejno obecność sIgE u 83,7% (Europa) i 59,4 % (Polska). Osoby, u których w wywiadzie wystąpiła reakcja anafilaktyczna (odpowiednio 3% ankietowanych w Europie i 2,9% ankietowanych w Polsce) wykluczono z przystąpienia do podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. (Rycina 2.)

W grupie osób z potwierdzoną AOL dodatni wynik SPT odnotowano u 87%, obecność alergenowo swoistych IgE u 89,9%, natomiast u 93,8% stwierdzono obecność swoistych IgE przy zastosowaniu metod diagnostyki komponentowej (CRD). Najczęściej uczulającym białkiem orzecha laskowego było Cor a 1. Poziom IgE swoistych dla Cor a 1 był kilkukrotnie wyższy niż poziomy sIgE dla pozostałych białek orzecha laskowego. W Polsce zaobserwowano najniższą częstość uczulenia na Cor a 12 w porównaniu do pozostałych krajów europejskich. Najczęściej w naszym kraju, oprócz Cor a 1, uczulały białka Cor a 2, Cor a 12, Cor a 8 i 9, Cor a 11 i 14. W Europie uczulenie na Cor a 14 koreluje z uczuleniem na Cor a 9 i częściej występuje w dzieciństwie, natomiast w wieku dorosłym najczęściej występuje uczulenie na Cor a 1. W większości regionów Europy dominuje krzyżowa alergia na orzechy laskowe i alergen pyłku brzozy. Przyczyną tego zjawiska jest wysoki stopień homologii Cor a 1 i głównego alergenu brzozy Bet v 1. W niektórych krajach obserwuje się także reakcje krzyżowe między alergenami brzoskwini a białkiem Cor a 8 orzecha laskowego. Stężenie IgE swoistych dla Cor a 8 silnie koreluje również ze stężeniem sIgE dla orzecha włoskiego oraz jabłka. Najczęściej alergii na orzechy laskowe towarzyszyło uczulenie na pyłek brzozy (80%), a także pyłki traw. Obecność uczulenia na profilinę i CCD odpowiada uczuleniu na ponad 90% badanych pyłków. Z uczuleniem na pyłki najbardziej koreluje uczulenie na Cor a 12, najmniej - Cor a 9, 11 i 14.



Ryc. 2. Odsetek pozytywnych wyników badań diagnostycznych sugerujących lub potwierdzających alergię na pokarm u osób zgłaszających reakcje po spożyciu orzechów laskowych w Polsce i w Europie: dodatni wynik punktowych testów skórnych (SPT), obecności swoistych immunoglobulin E (sIgE), dodatnia podwójnie ślepa próba kontrolowanej placebo lub anafilaksja w wywiadzie. [8]

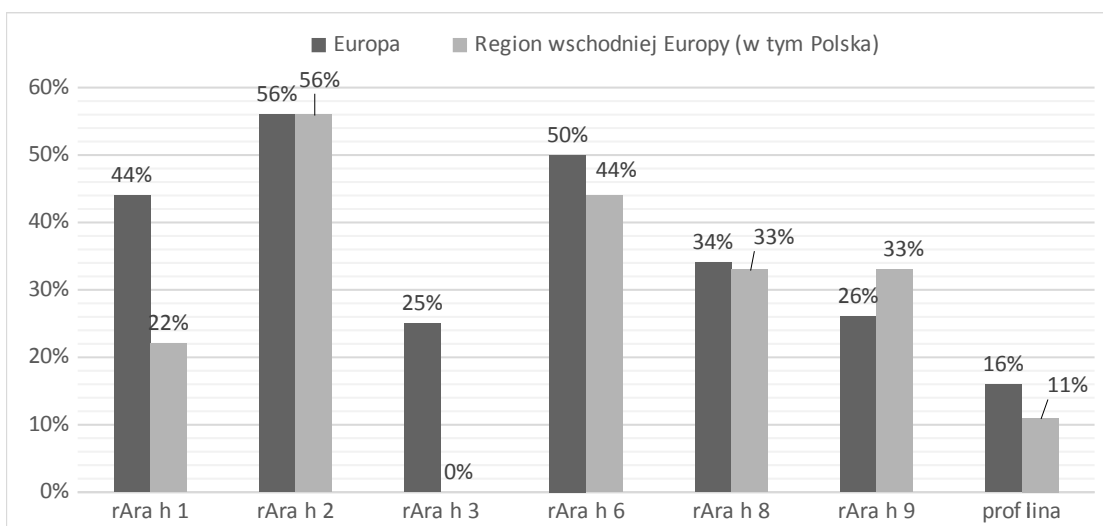
U ponad 90% uczulonych na orzechy laskowe stwierdza się obecność sIgE swoistych dla innych pokarmów. Obecność sIgE dla lateksu obserwowano w uczuleniach na wszystkie komponenty orzecha laskowego z wyjątkiem uczulenia na Cor a 1.[8]

Alergia na orzeszki ziemne

Alergeny orzecha ziemnego to białka zapasowe Ara h 1 (7s globuliny), Ara h 2 (2s albuminy), Ara h 3 (11s globuliny), Ara h 6 (2s albuminy), a także białka Ara h 8 z rodziny PR-10, Ara h 9 z rodziny nsLTP, profilina, oleozyny. W ramach projektu EuroPrevall oceniano 68 osób z alergią na orzechy ziemne (40 z anafilaksją, 28 z alergią potwierdzoną DBPCFC) oraz 44 osoby z atopią bez alergii na orzechy ziemne i 12 osób bez atopii. Podczas DBPCFC początkowa dawka zawierała 3 mg, a końcowa 3 g białka orzechów ziemnych. Kumulacyjna dawka białka alergenowego w przypadku podania wszystkich przewidzianych protokołem dawek wynosiła 4,443 g. Obserwowano objawy takie jak zespół alergii jamy ustnej (OAS), miejscowy lub uogólniony świąd skóry, zaczerwienienie, pokrzywka, dysfagia, nudności, wymioty, biegunka, kaszel, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, spadek ciśnienia tętniczego krwi. Najczęściej występującym objawem był zespół OAS. Pierwsze objawy alergii na orzechy ziemne przed 14. rokiem życia występowały u 64% pacjentów z dodatnim wynikiem DBPCFC i u 75% pacjentów z anafilaksją w wywiadzie. Najczęściej uczulającym alergenem orzeszków ziemnych było białko Ara h 2. Uczulenie na Ara h 2 stwierdzono u 56% badanych, a na Ara h 6 u 50% badanych. Alergię na orzechy ziemne obserwowaną już we wczesnym dzieciństwie charakteryzuje uczulenie na Ara h 1 i Ara h 2, Ara h 3. Reakcje ogólnoustrojowe najczęściej występują w przebiegu alergii na Ara h 2, poziom sIgE w kierunku Ara h 2 koreluje z ciężkością objawów klinicznych. Wykazano, że w przebiegu uczulenia na Ara h 6 występuje zawsze uczulenie na Ara h 2, stężenia sIgE w kierunku tych dwóch komponentów jest silnie skorelowane. W grupie krajów Europy Wschodniej, do której włączono Polskę, najczęściej uczulającymi komponentami były kolejno Ara h 2, Ara h 6, Ara h 8 i 9, Ara h 1, profilina. Częstość uczulenia na poszczególne komponenty orzechów ziemnych w Europie i Europie Wschodniej przedstawiono na Rycinie 3 [9].

Alergia na kiwi

Alergia na kiwi wciąż jest poznana i opisana w niewielkim stopniu, jednak może być przyczyną dramatycznych, potencjalnie zagrażających życiu reakcji uogólnionych.[10]. Alergeny kiwi to aktydyna, proteaza cysteinowa (Act d 1), białko podobne do taumatyny (Act d 2), glikoalergen 45 kDa (Akt d 3), cystatyna (Act d 4), kiwellina (Act d 5), pektyna inhibitor metyloesterazy (Act d 6), ester metyloowy pektyny (Act d 7), homolog Bet v 1, PR-10 (Act d 8), profilina (Act d 9), nieswoiste białka przenoszące lipidy (Act d 10). Poszczególne metody diagnostyczne alergii na owoce kiwi charakteryzują się zróżnicowaną czułością; dla testów skórnych z użyciem ekstraktu z kiwi wynosi ona zaledwie 20%, dla oznaczenia swoistych IgE przy użyciu ekstraktu z kiwi - 46%, a największą czułość rzędu 65% stwierdzano w odniesieniu do diagnostyki komponentowej. Alergia na kiwi jest często związana z reakcją krzyżową z pyłkiem brzozy, pyłkami traw, ale może być także alergią monowalentną. W ramach projektu EuroPrevall zbadano 311 osób (w tym 26 osób z Polski i 56 z całego regionu Europy Wschodniej), u których wywiad wskazywał na możliwość alergii na kiwi. Oceniano wyniki testów skórnych zarówno z ekstraktem kiwi jak i z alergenami potencjalnie krzyżowo reagujących pyłków. W badaniu tym nie przeprowadzono podwójnie ślepej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo, opierając jego interpretację o wyniki sIgE i testów skórnych. Act d 1 opisywany jest jako najczęstszy alergen kiwi odpowiedzialny za monowalentną alergię na kiwi. W przypadku alergii monowalentnej rzadziej opisywane jest uczulenie na Act d 8. Pacjenci z krzyżową alergią na kiwi i pyłki brzozy są częściej uczuleni na Act d 8 w porównaniu do pacjentów bez alergii krzyżowej. Pacjentów z krzyżową alergią na kiwi i alergią na pyłek traw charakteryzuje częstsze uczulenie na Act d 9 niż pacjentów bez alergii krzyżowej. Uczulenie na Act d 1 koreluje również z ciężkością objawów klinicznych w przebiegu alergii na kiwi. W krajach Europy Wschodniej najczęściej występowało uczulenie na Act d 8, co może potwierdzać związek alergii na kiwi z alergią na pyłki brzozy w tym regionie Europy także w Polsce. Uczulenie na Act d 8 w innych regionach Europy było również dominujące, tylko w jednym regionie Europy przeważało uczulenie na Act d 9 i Act d 10. [11]



Ryc.3. Częstość uczulenia na poszczególne komponenty orzechów ziemnych w Europie i Europie Wschodniej (grupa, do której zaliczono Polskę) w grupie osób poddanych ambulatoryjnemu badaniu klinicznemu w ramach projektu EuroPrevall. [9]

Nadwrażliwość na pokarm wśród dzieci w Polsce Centralnej

W ramach programu EuroPrevall na terenie miasta Łodzi przeprowadzono badanie ankietowe w populacji dzieci szkolnych celem oszacowania częstości występowania objawów alergii pokarmowej w tej grupie wiekowej. Badanie przeprowadzono u 2 111 dzieci – uczniów szkół podstawowych – z wykorzystaniem ankiet opracowanych w ramach projektu EuroPrevall. Na podstawie wywiadu uzyskanego od rodziców częstość występowania objawów wywołanych ekspozycją na pokarm oceniono aż na 42%. Pokarmy najczęściej wywołujące objawy to mleko krowie, czekolada, nabiał, truskawki, jajo kurze, pomidor, kakao, orzechy nieokreślone, owoce nieokreślone, pomarańcze. Objawy skórne opisywane jako wysypki skórne, świąd skóry lub pokrzywka podawało 35,1% dzieci. Objawy gastroenterologiczne (biegunka, wymioty) zgłaszało 14,2 %, natomiast objawy ze strony układu oddechowego (katar, niedrożność nosa) - 13,5% ankietowanych. Rzadziej opisywano objawy spojówkowe 6,8%, bóle głowy 6,0%, duszność 3,5%, świąd, mrowienie lub obrzęk jamy ustnej 2,7%. Wystąpienie objawów u dziecka więcej niż 4 razy opisywane było przez 26,5% rodziców.

Zaskakująco wysoka częstość podawanych przez rodziców objawów alergii pokarmowej odbiega znacznie od podobnych wyników weryfikowanych przy pomocy bardziej rygorystycznej metodologii. Nakazują one podchodzić z ostrożnością do wywiadu i wskazują na konieczność poszerzenia w praktyce diagnostyki alergologicznej m.in. o dietę eliminacyjną oraz badania laboratoryjne i próby prowokacyjne. [12]

Alergia pokarmowa jako problem społeczno-ekonomiczny

Główną metodą profilaktyki objawów alergii na pokarmy jest unikanie ich spożywania. Warto podkreślić, że niewłaściwe bądź nieuzasadnione stosowanie diety eliminacyjnej może prowadzić do niedożywienia spowodowanego niedoborem istotnych składników odżywczych. Pomimo wyeliminowania danego pokarmu osoby uczulone wciąż pozostają narażone na spożycie pokarmu zawierającego śladowe ilości danego alergenu. W zależności od natężenia, objawy uogólnionej reakcji po pokarmach wiążą się z różnego stopnia zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjenta. Konieczność interwencji medycznej i wdrożenia procedur ratunkowych skutkuje także istotnym obciążeniem finansowym systemów opieki zdrowotnej. W obiektywnych badaniach przeprowadzonych w ramach projektu EuroPrevall potwierdzono, że alergia pokarmowa generuje stosunkowo wysokie koszty dla systemu opieki zdrowotnej, szczególnie w przypadku nasilonych, zagrażających życiu reakcji uogólnionych. [13]

Dalsze europejskie badania alergii na pokarmy na podstawie kohorty EuroPrevall

Obserwacja kohorty EuroPrevall w późniejszych latach, dokładniej pomiędzy 2014-2017, umożliwiła ocenę alergii na pokarmy wśród dzieci szkolnych w ośmiu europejskich krajach. Wykazano, że alergia na orzechy laskowe i orzech ziemny jest najczęstszą alergią na pokarm wśród dzieci w wieku 6-10 lat. Diagnozę oparto o wywiad, przeprowadzone SPT i zaślepioną prowokację pokarmową z jednym lub więcej pokarmem. 16,2% z 6069 uczestników badania,

zgłaszało objawy nietolerancji pokarmu, do przystąpienia do DBPCFC zakwalifikowano 238, natomiast prowokacji poddano zaledwie 46 dzieci, 17 dzieci zakończyło prowokację z wynikiem dodatnim. Znaczna część rodziców dzieci zakwalifikowanych do prowokacji nie wyraziła zgody na badanie. Ustalono częstość występowania alergii na pokarm w przedziale 1,4%-3,8%. Autorzy badania sugerują, że nie doszło do zwiększenia częstości występowania alergii na pokarm w populacji dzieci szkolnych w porównaniu do wcześniejszych badań. [14]

Stale podkreśla się, że ze względu na znaczne różnice geograficzne trudno jest określić epidemiologię alergii na pokarm. W większości krajów w grupie pediatrycznej najczęściej uczula mleko krowie i jajo kurze, natomiast uczulenie na pokarm pochodzenia roślinnego i owoce morza jest zależne od rejonu geograficznego. [15]

Kolejne publikacje oparte o kohortę EuroPrevall przedstawiają związek między narażeniem na czynniki środowiskowe, a występowanie alergii na pokarm u dzieci i dorosłych. Niższy odsetek alergii na pokarm obserwowano u dzieci posiadających psa w dzieciństwie i u tych urodzonych z wyższym wiekiem ciążowym. Alergię na pokarm częściej obserwowano wśród dorosłych mężczyzn. W przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono związku między innymi czynnikami środowiskowymi a częstością występowania alergii na pokarm u dorosłych i dzieci. Również nie potwierdzono wpływu niemowlęcych nawyków żywieniowych na późniejsze występowanie AP. [16]

Na podstawie kohorty EuroPrevall przedstawiono także korelację występowania egzemy w okresie niemowlęcym z późniejszym występowaniem alergii na białka jaja kurzego. Stopień nasilenia zmian skórnych odpowiadał częstości wystąpienia AnBJK. Zasugerowano także związek stosowania antybiotyków w wczesnym dzieciństwie z późniejszą AnBJK. Zaobserwowano również częstsze występowanie AnBJK u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. [17]

Kolejne publikacje na podstawie danych zebranych w projekcie przedstawiają częstość występowania świszczącego oddechu wśród dzieci, a także analizę czynników ryzyka. W Polsce częstość tę oceniono na 1,7%, w pozostałych krajach Europy częstość była znacznie wyższa, podsumowując we wszystkich ośrodkach 7,8%. Uznano, że nie można jednoznacznie potwierdzić, że wczesna alergia na pokarmy lub dłuższy czas karmienia piersią są niezależnymi czynnikami ryzyka lub protekcji występowania świstów u dzieci do 2 roku życia. Potwierdzono jedynie zależność między występowaniem infekcji dróg oddechowych lub narażenia na dym papierosowy ze zwiększoną częstością świstów u dzieci. [18]

EuroPrevall a dotychczasowe badania alergii pokarmowej w Polsce

Wyniki badania EuroPrevall uzyskane w ujednocionej metodologii powinno się oceniać na tle dotychczasowych badań prowadzonych w Polsce. Mogą one też stanowić punkt wyjściowy do dalszych badań nad alergią pokarmową w naszym kraju, tym bardziej, że omawiane badania dotyczyły jednego tylko regionu Polski – Łodzi i okolic. Alergia pokarmowa jest w Polsce intensywnie badana od kilku dekad przez wiodące ośrodki badawcze, jak Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej w Białymstoku pod kierownictwem prof. Macieja Kaczmarskiego, a także Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej

w Bydgoszczy pod kierownictwem prof. Zbigniewa Bartuzi. W roku 2017 prof. Bartuzi i wsp. uwzględniając badania charakteryzujące się wysoką jakością przedstawił stanowisko Polskiej Sekcji Alergologii Żywności dotyczące epidemiologii, diagnostyki i postępowania z pacjentami z nadwrażliwością na pokarmy. Opisano, że najczęstszą przyczyną alergii pokarmowej w okresie niemowlęcym są białka mleka krowiego i białka jaja kurzego, natomiast w populacji osób dorosłych rolę tę pełnią orzeszki ziemne i inne orzechy, mięso ryb, skorupiaki, owoce i warzywa. Autorzy podkreślili, że tylko w 9 krajach europejskich zostały przeprowadzone wiarygodne badania z potwierdzeniem diagnozy alergii pokarmowej poprzez zastosowanie podwójnie ślepej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo. [3] Kaczmarski i wsp. ocenili częstość występowania przetrwałej alergii na mleko krowie w dzieci z wcześniej rozpoznaną IgE zależną ABMK. [19]

Kluczowym problemem w badaniach nad epidemiologią AP jest różnicowanie objawów niepożądanych po spożyciu pokarmu np. na tle enzymatycznym, czyli nietolerancji pokarmowej z reakcją alergiczną po spożyciu pokarmu. Szacowano, że alergia na białka mleka krowiego dotyczy 2-3% niemowląt, 0,6%-2,5% dzieci przedszkolnych i 0,5% dorosłych. Czynniki ochronne to karmienie piersią do minimum 6 miesięcy życia, ewentualnie, gdy zastąpienie mleka matki jest konieczne, wówczas stosowanie mleka modyfikowanego o różnym stopniu hydrolizy białek, natomiast dieta eliminacyjna stosowana przez kobiety w ciąży nie jest zalecana w prewencji AP. Pod względem alergenów skład mleka ludzkiego, krowiego, owczego, koziego jest wysoce podobny. Występuje około 20 białek będących alergenami mleka krowiego. Opisywano, że możliwe jest nabycie tolerancji na białka mleka krowiego częściej, gdy reakcje przebiegały w mechanizmie IgE niezależnym lub gdy chory toleruje białka po obróbce termicznej. [20] Możliwe jest wystąpienie anafilaksji indukowanej wysiłkiem u dzieci, które nabyły tolerancję lub przeszły procedurę desensytyzacji. [21]

Od wielu lat znane są wytyczne diagnostyki alergii na pokarmy. Najważniejszy jest wywiad, badanie przedmiotowe oraz potwierdzenie alergii na pokarm próbą prowokacji pokarmowej. Punktowe testy skórne, oznaczenie sIgE to dodatkowe badania sugerujące uczulenie i typ reakcji alergicznej, jednak nie mogą być podstawą do rozpoznania alergii. W wielu polskich ośrodkach prowadzone są prowokacje pokarmowe pod nadzorem specjalistów jednak nie jest to standardowa, powszechnie stosowana praktyka. [22]

Znajomość charakterystyki molekularnej alergenów pokarmowych umożliwia rozpoznawanie zespołów reakcji krzyżowych. IgE reagują krzyżowo dzięki strukturalnemu podobieństwu białek pokarmowych. Wyróżnia się grupę panalergenów czyli grupę białek o podobnej sekwencji aminokwasowej i podobnej strukturze. [23] Białka mleka krowiego mogą być powodem reakcji krzyżowych np. między α -laktoalbuminą a β -laktoglobuliną. W literaturze opisywano także reakcje krzyżowe między mlekiem a wołowiną, mlekiem a soją. Opisano szereg zespołów reakcji krzyżowych spowodowanych strukturalnym podobieństwem białek. Objawy pojawiają się po pierwszym kontakcie z alergenem. Wyróżniono zespoły pyłkowo-pokarmowy, wówczas najczęstszym objawem jest OAS, a przyczyną jego wystąpienia są najczęściej reakcje krzyżowe między

homologami Bet v 1, profilin i LTP, kolejno zespół lateksowo-owoce, gdzie najczęściej objawy występują po spożyciu kiwi, awokado, banana, brzoskwini i innych. Pozostałe zespoły to zespół wieprzowina – sierść kota oraz zespół polegający na reakcji krzyżowej u osób z objawami po spożyciu mięsa drobiowego lub żółtka jaj, a pierwotnie uczulonych na pierze. Wykazano również możliwą zależność między alergią na skorupiaki a wcześniejszym uczuleniem na roztocza kurzu domowego ze względu na 70% podobieństwo alergenu Pen a 1 i Der p 10. [24] Reakcje krzyżowe między antygenami krewetek, homarów, krabów, langusty, kałamarnicy i pajęczaków, czyli roztocza kurzu domowego, zachodzą przez występowanie w ich budowie alergenu tropomiozyny. [25]

Alergia na pokarmy to najczęstsza przyczyna anafilaksji. Zagrożającą życiu reakcję ogólnoustrojową najczęściej wywołują mleko krowie i jaja kurze wśród populacji dziecięcej, natomiast w populacji osób dorosłych są to orzechy ziemne, laskowe, sezam, ryby i owoce morza. Podkreśla się rolę kofaktorów anafilaksji, którymi to mogą być wysokie stężenie IgE, wysiłek fizyczny, infekcje, NLPZ, alkohol [26][27][28][29]. Rymarczyk B i wsp. [30] opublikowali wyniki badania na temat anafilaksji pod wpływem pokarmu u osób dorosłych. Z 55 osób z anafilaksją w wywiadzie, u 45% osób przyczyną reakcji był pokarm. Najczęściej anafilaksję wywoływało spożycie orzechów laskowych (24%), cechy atopii występowały u 72% badanych. W 2010r. opublikowano wyniki badania dotyczącego alergii na owoce morza na Górnym Śląsku. Do badania włączono 238 osób z dodatnim wywiadem nadwrażliwości na pokarm, 18 osób zgłaszało objawy po spożyciu owoców morza. Metodologia badania stanowiła wywiad, wykonanie SPT, oznaczenie sIgE. Autorzy podkreślają, że przyczyną anafilaksji mogą być owoce morza, jednak problem ten jest rzadki w Polsce ze względu na niewielkie spożycie tego pokarmu. [31] Rymarczyk B i wsp. z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej w Katowicach opisała także przypadek 23-letniej pacjentki z trzema reakcjami alergicznymi po kontakcie z mięsem ryb różnych gatunków. Jeden epizod wystąpił pod wpływem aerozolu białek unoszącego się w powietrzu podczas gotowania ryby. Ze względu na strukturalne podobieństwo budowy alergenów mięsa ryb, alergia na ryby występuje zazwyczaj jako alergia na większość gatunków. Wysokie zagrożenie wystąpienia anafilaksji skłoniło do niewykonania SPT u tej pacjentki, natomiast zastosowano jedyną metodę bezpieczną jaką było oznaczenie sIgE swoistych dla mięsa ryb. [32] Drewnik A i wsp. opisali pięć przypadków pacjentów z alergią na ryby, u wszystkich przeprowadzono próby prowokacji potwierdzając alergię. W Klinice Immunologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ramach badania klinicznego podano szczepionkę alergenową, wyniki projektu pozostają w opracowaniu. [33]

Powszechnie znaną i jak do niedawna jedyną metodą leczniczą w przebiegu alergii na pokarmy była dieta eliminacyjna. Obecnie duże nadzieje stwarza immunoterapia doustna, podjęzykowa, naskórkowa lub immunoterapia z zastosowaniem wypieków. Jednak brak jest wystarczającej liczby polskich jak i europejskich badań potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczności tej metody. Zatem immunoterapia alergii na pokarmy jak dotąd nie jest rutynowo stosowana. [34]

Podsumowanie

W przebiegu ogólnoeuropejskiego projektu badawczego EuroPrevall, wykorzystując zróżnicowaną, ale wystandardyzowaną metodologię badawczą zgromadzono szereg informacji istotnych dla postępowania w alergii na pokarmy. Wykorzystanie złotego standardu diagnostycznego (podwójnie ślepej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo), przy wszystkich zastrzeżeniach i niedoskonałościach tej metody, pozwala na weryfikację informacji uzyskanych podczas zbierania wywiadu i bardziej wiarygodną ocenę rzeczywistej częstości alergii pokarmowej. Stwierdzono też, że zastosowanie diagnostyki komponentowej może pomóc przewidzieć natężenie odpowiedzi klinicznej na alergen, a tym samym zidentyfikować osoby uczulone, u których większe jest prawdopodobieństwo reakcji potencjalnie groźnej dla życia. W Polsce i Europie alergia na białka mleka krowiego IgE zależna charakteryzuje się znacznie większą częstością występowania względem IgE niezależnej, charakteryzując się również łagodniejszym obrazem klinicznym. ABMK w wysokim stopniu predysponuje do rozwoju tolerancji, częściej w mechanizmie IgE niezależnym niż IgE zależnym. Stosunkowo wysokiemu odsetkowi wykształcenia tolerancji odpowiada również alergia na jajo kurze. Zarówno w przebiegu ABMK, jak i AJK głównymi objawami klinicznymi są manifestacje

skórne. Objawy alergii na orzechy laskowe i ziemne to przede wszystkim OAS. Alergia na orzechy laskowe jest zdeterminowana przez reakcje krzyżowe z pyłkiem brzozy w Polsce i Europie, najczęściej uczulającym białkiem jest Cor a 1, homolog Bet v 1. W alergii na orzechy laskowe osób dorosłych dominuje uczulenie na Cor a 1, natomiast u dzieci Cor a 9 i Cor a 14. Alergia na orzechy laskowe często współwystępuje z alergią na pyłki lub inne pokarmy pochodzenia roślinnego. Określone wzorce uczulenia molekularnego korelują z danymi klinicznymi alergii na orzechy ziemne. Najczęściej uczulającym alergenem orzecha ziemnego w Polsce i Europie jest Ara h 2. Uczulenie na Ara h2 predysponuje do rozwoju reakcji ogólnoustrojowej w przebiegu alergii na orzechy ziemne, nasilenie objawów zależy od poziomu przeciwciał w kierunku tego komponentu.

W kolejnych badaniach nad alergią pokarmową w Polsce ankiety powinny być uzupełniane, zgodnie ze wskazaniami, o prowokację pokarmową z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby prowokacji pokarmowej kontrolowanej placebo. DBPCFC zasługuje także na bardziej znaczące niż obecnie miejsce w praktyce alergologicznej, jednak złożoność, czasochłonność, koszty oraz ryzyko, jakie niesie ze sobą ta procedura znacznie ograniczają jej zastosowanie.

Piśmiennictwo

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS et al. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62-74.
2. Fernández-Rivas M, Barreales L, Mackie AR et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: Background and methodology. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 70: 576-584.
3. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M i wsp. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology. *Postępow. Dermatologii i Alergol.* 2017; XXXIV (5): 391-404.
4. Keil T, D. McBride D, K. Grimshaw K et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: Background, aims and methods. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 65: 482-490.
5. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L. et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: Baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012; 23(3): 230-9.
6. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 70(8):963-72.
7. Xepapadaki P, A Fiocchi A, Grabenhenrich L et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life - The EuroPrevall birth cohort study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 71(3):350-7.
8. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2):382-91.
9. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M et al. IgE recognition on patterns in peanut allergy are age dependent: Perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 70(4):391-407.
10. Gawrońska-Ukleja E, Różalska A, Ukleja-Sokołowska N i wsp. Anaphylaxis after accidental ingestion of kiwi fruit. *Postępow. Alergol* 2013, 30(3): 192-194
11. Le TM, Bublin M, Breiteneder H. et al. Kiwifruit allergy across Europe: Clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (1): 164-171.
12. Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, Łuczyńska M i wsp. Nadwrażliwość na pokarmy w populacji dzieci szkolnych w Łodzi - Wyniki badań ankietowych w projekcie 'EuroPrevall'. *Alerg. Astma Immunol.* 2009; 14 (1): 35-44.
13. Fox M, Mugford M, Voordouw J et al. Health sector costs of self-reported food allergy in Europe: A patient-based cost of illness study. *Eur. J. Public Health.* 2013; 23(5): 757-62.
14. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries – The EuroPrevall – iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020; 75:2294-2308.
15. Lyons A, Clausen M, Knulst AC et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *Sarah. Allergy Clin Immunol. Prac.* 2020; 8: 2736- 2746.
16. Lyons SA, Knulst AC, Burney PGJ et al. Predictors of Food Sensitization in Children and Adults Across Europe. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 1-10.
17. Grimshaw KEC, Roberts G., Selby A. et al. Risk Factors for Hen's Egg Allergy in Europe: EuroPrevall Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(4):1341-1348.
18. Selby A, Munro A, Grimshaw KE et al. Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe: the EuroPrevall birth cohort. *Thorax* 2018; 73:1049-1061.
19. Kaczmarski M, Wasilewska J, Cudowska B i wsp. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv. Med. Sci.* 2013; 58(1): 22-30.
20. Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Epidemiologia i naturalny przebieg alergii na białka mleka krowiego. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 05-11.
21. Krauze A. Alergia na białko mleka krowiego – postaciach klinicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 12-16.
22. Bręborowicz A, Sobkowiak P. Postępowanie diagnostyczne w alergii na białka mleka krowiego u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (1): 17-23.

23. Wawrzeńczyk A, Napiórkowska-Baran K, Wawrzeńczyk A. i wsp. Panalergeny - źródło alergii pokarmowej. *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (4): 164-169.
24. Wawrzeńczyk A, Bartuzi Z. Zespoły kliniczne alergii krzyżowej. *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (2): 64-66.
25. Ukleja-Sokołowska N, Sokołowski Ł, Bartuzi Z i wsp. Alergia na roztocza kurzu domowego i krewetki – co wiemy obecnie? *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (3): 221-227.
26. Bodzenta-Łukaszyk A, Łukaszyk M. Anafilaksja w alergii pokarmowej Food-induced anaphylaxis. *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (2): 85-87.
27. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG et al. Exercise Lowers Threshold and Increases Severity, but Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis Can Be Elicited at Rest. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018, 6(2):514-520.
28. Brockow K, Kneissl D, Valentini L et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015, 135(4):977-984.
29. Ukleja-Sokołowska N, Zacniewski R, Gawrońska-Ukleja E i wsp. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in a patient allergic to peach. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018, 32: 1–7.
30. Rymarczyk B, Gluck J, Rogala B. Reakcje anafilaktyczne wywołane pokarmem u osób dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22 (4): 80-86.
31. Rymarczyk B, Gluck J, Rogala B. Czy owoce morza stanowią istotny alergen pokarmowy na Górnym Śląsku? *Alergia Astma Immunologia* 2010, 15 (3): 139-143.
32. Rymarczyk B, Gluck J, Rogala B. Alergia na mięso ryb – opis przypadku. *Alergia Astma Immunologia* 2014, 19 (1): 46-48.
33. DREWNIK A, LEWANDOWSKA-POLAK A, KOWALSKI ML. Alergia na mięso ryby – opis pięciu przypadków. *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (4): 206-209.
34. Krogulska A. Indukcja tolerancji w alergii na pokarmy. *Alergia Astma Immunologia* 2020, 25 (1): 8-18.