

Zygmunt NOWACKI

## Alergia pokarmowa jako przyczyna wyprysku atopowego

### Food allergy as a cause of atopic eczema

Gabinet Alergologiczno-Pediatryczny  
w Krakowie.

Kierownik:  
Dr n. med. *Zygmunt Nowacki*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

wyprysk atopowy  
alergia pokarmowa

#### Additional key words:

atopic eczema  
food allergy

Wyprysk atopowy/atopowe zapalenie skóry (AZS) jest bardzo często pierwszą manifestacją kliniczną choroby alergicznej. W patogenezie tego schorzenia najważniejszą rolę przypisuje się interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznymi. Wyprysk atopowy jest jedną z najczęstszych manifestacji klinicznych w nadwrażliwości pokarmowej. Objawy kliniczne są niespecyficzne i charakteryzuje je znaczne zróżnicowanie. Pomimo, że w każdym przypadku alergii, np. na białka mleka krowiego czynnikiem przyczynowym jest podobna grupa alergenów białkowych, to odpowiedź kliniczna organizmu dziecka, czyli manifestacja kliniczna jest inna u każdego chorego. Lokalizacja procesu alergicznego oraz mechanizm immunologiczny rzutują na ciężkość przebiegu klinicznego, zawsze wykazują indywidualne zróżnicowanie i podlegają zmianom związanym z wiekiem dziecka. Rozpoznanie alergii pokarmowej to proces bardzo złożony i musi być oparty na wnikliwym wnioskowaniu z każdego etapu prowadzonych badań i obserwacji klinicznych. Nie istnieje bowiem jeden wystarczająco wiarygodny test lub dane z wywiadu lekarskiego o wymaganej swoistości i czułości, który umożliwiłby jednoznaczne rozpoznanie alergii pokarmowej. Spożywanie pokarm należy uznać za jedyną przyczynę choroby tylko wtedy, gdy w wyniku jego eliminacji z diety ustępują objawy kliniczne lub znacznie zmniejsza się ich nasilenie, a ponowne wprowadzenie powoduje nawrót takich samych objawów. Postępowanie terapeutyczne jest konsekwencją faktu, że alergia stanowi złożony problem diagnostyczny i kliniczny. Dieta eliminacyjna, jej zakres oraz czas trwania musi być w takich sytuacjach klinicznych bardzo zindywidualizowana. Wdrożenie jej powinno być uzasadnione i potwierdzone wywiadem, obrazem klinicznym, testami, próbami prowokacji pokarmowej. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko nieuzasadnionego wprowadzenia diety eliminacyjnej.

#### Wstęp

Choroby alergiczne stanowią obecnie jeden z najważniejszych problemów współczesnej medycyny. Wyprysk atopowy,

Atopic eczema/atopic dermatitis (AD) is very frequently the first clinical manifestation of allergic disease. The interactions between environmental and genetic factors are considered to play the most important role in the pathogenesis of this condition. Atopic eczema is one of the most frequently observed clinical manifestations in allergic food hypersensitivity. Clinical symptoms and signs are non-specific and vary greatly. Even though in each case of cow's milk protein allergy a similar group of allergenic proteins is responsible for adverse reactions, the clinical response in each patient, i.e. the clinical manifestation, is different. The localization of the allergic process and the underlying immunological mechanism determine the severity of the disease. They differ in individual patients, and they change with patients age. The diagnosis of food allergy is a very complex process and it requires careful consideration of each stage of clinical examination and observations. That is because currently it is not possible to diagnose food allergy basing on the results of a single diagnostic test or medical history findings due to insufficient specificity and sensitivity. The type of consumed food may be regulated as the sole cause of the disease only when its elimination from the patient's diet results in the remission of the clinical signs and symptoms or a marked decrease in their severity, and when its reintroduction causes their recurrence. The choice of a particular therapy is a consequence of the diagnostic and clinical complexity of allergy. In such a clinical context, the scope and duration of an elimination diet need to be adjusted to the individual case. Putting a patient on this type of diet should be justified by medical history findings, the clinical picture, tests, and food challenge tests. This approach reduces the risks of an unwarranted introduction of an elimination diet.

atopowe zapalenie skóry (AZS), wyprysk endogenny, alergiczne zapalenie skóry - to synonimy tej samej choroby. Definicja AZS ma charakter opisowy uwzględniający kliniczne

Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Z. Nowacki  
31-534 Kraków ul. Masarska 7/II  
Tel. 124226943,  
fax 124115488,  
zz.nowacki@gmail.com

i patofizjologiczne aspekty tego schorzenia [24,30]. Badania przeprowadzone w Europie wykazały, że AZS stanowi ważny problem kliniczny a jego częstość wzrasta oraz, że istnieją duże różnice regionalne. Szacuje się, że na to schorzenie choruje ok. 20% dzieci i 1% - 3% dorosłych [24,30]. AZS jest jedną z najczęstszych chorób skóry w populacji dziecięcej. U 45% dzieci chorujących na AZS pierwsze objawy pojawiają się przed 6 mż. a u 60% przed ukończeniem 1 rż. [24,30]. AZS jest bardzo często pierwszą manifestacją kliniczną choroby alergicznej [2]. Często objawy AZS wyprzedzają pojawienie się objawów alergicznego nieżytu nosa (ANN) lub/i astmy [2]. Wiele długoletnich badań obserwacyjnych wskazuje na taką tendencję, którą określa się terminem „marsz atopowy” [2,23,24], którego definicja w ostatnich latach uległa zmianie [2]. Obecnie przeważają poglądy, że różne fenotypy chorób atopowych raczej współwystępują ze sobą w określonym okresie życia, niż wynikają z następstwa chorób alergicznych. Dlatego też tak często w praktyce obserwujemy różnorodność czasową przebiegu marszu alergicznego [2]. AZS rozpoznaje się na podstawie obecności tzw. kryteriów Hanifina i Rajki [13]. W codziennej praktyce stosuje się również uproszczony schemat zaproponowany przez Williams i wsp. [30]. W 2001 ze względu na wyniki badań zaproponowano inne nazewnictwo chorób alergicznych, które różnicuje choroby skóry na podstawie udziału mechanizmu związanego z obecnością IgE [18]. Kontrowersje dotyczące terminologii utrzymują się do dnia dzisiejszego i mają duże znaczenie w odniesieniu do wyboru strategii leczniczej i diagnostycznej [24].

W patogenezie AZS najważniejszą rolę przypisuje się interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi a genetycznymi [24]. Wśród czynników środowiskowych ważną rolę odgrywają alergeny pokarmowe oraz alergeny powietrzno pochodne. Wiele badań wskazuje, że w patomechanizmie AZS, zwłaszcza u małych dzieci, ważną rolę odgrywa alergia pokarmowa [14,20].

Częstsze ujawnianie się objawów alergii pokarmowej w okresie niemowlęcym u predysponowanych genetycznie dzieci wiąże się z fizjologiczną niedojrzałością mechanizmów odpornościowych oraz niedojrzałością barier ochronnych przewodu pokarmowego [25].

Alergia pokarmowa jest definiowana, jako niepożądana reakcją o podłożu immunologicznym w odpowiedzi na spożyty pokarm. Nie jest ona chorobą a raczej reakcją patofizjologiczną obejmującą różne narządy i tkanki, której klinicznym wyrazem może być AZS, pokrzywka obrzęk naczyniowo-ruchowy, astma, alergiczny nieżyt nosa, reakcja anafilaktyczna czy też różnorodne objawy związane z przewodem pokarmowym [25]. Przyjmuje się, że w Europie ok. 7% ogółu dzieci do 3 rż jest dotkniętych tym procesem chorobowym [27]. Najczęstszymi alergenami pokarmowymi u dzieci są białka mleka krowiego, białka jaja kurzego, pszenica, soja, orzechy ziemne i laskowe [25]. Alergia na białka mleka krowiego (ABMK) jest najczęstszym i dobrze poznanym zjawiskiem i może stanowić doskonały

przykład rozważań na temat związku AZS i alergii pokarmowej [25,28]. ABMK występuje najczęściej u niemowląt i małych dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym lub karmionych piersią i dokarmianych mlekiem modyfikowanym i dotyczy ok. 4%-8% dzieci [10]. ABMK występuje u ok. 0, 5% niemowląt karmionych wyłącznie piersią. Do alergizacji może dojść podczas ciąży lub/i w okresie karmienia piersią [28]. Mleko krowie zawiera białka, które mogą wywołać reakcje alergiczne. Znaczenie kliniczne przypisuje się dwóm grupom białek mleka krowiego: pierwsza – białka kazeiny (Bos d8) i druga – białka serwatki ( $\alpha$  laktoalbumina mleka krowiego - Bos d4),  $\beta$  laktoglobulina mleka krowiego – Bos d5, albuminy surowicy wołowej Bos d6, immunoglobulina surowicy wołowej – Bos d7). Kazeina mleka krowiego zawiera 4 frakcje:  $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$  [10]. Mechanizm alergicznej reakcji pokarmowej określają wszystkie 4 typy odpowiedzi immunologicznej (klasyfikacja wg Gella–Coombsa), które są odpowiedzialne za kształtowanie obrazu klinicznego. W grupie osób uczulonych na pokarmy najczęstszą jest odpowiedź typu natychmiastowego typ I (IgE zależna) - odpowiedzialna za 48–52% obserwowanych objawów. Reakcje cytotoksyczne typ II spotrzega się u około 6%, reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych typ III u 10%, a reakcje typu komórkowego typ IV u 18% chorych. Natomiast aż u ok. 28% uczulonych na pokarmy w proces chorobowy zaangażowany jest równocześnie więcej niż jeden typ reakcji [7]. ABMK jest zespołem objawów klinicznych występujących po spożyciu pokarmów zawierających białka mleka krowiego, w którym główną rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne IgE zależne, IgE niezależne lub mieszane (IgE-zależne i IgE-niezależne) [10]. Objawy kliniczne są niespecyficzne i charakteryzuje je znaczne zróżnicowanie. Spożycie mleka i jego przetworów u różnych pacjentów może wywołać rozłożone w czasie różne objawy - manifestacje kliniczne. Różnice te wynikają m. in. z rodzaju mechanizmu patogenetycznego zaangażowanego w reakcję alergiczną (natychmiastowe – IgE zależna, opóźnione – IgE niezależna lub mieszana IgE zależna i IgE niezależna) oraz od umiejscowienia reakcji alergicznej [10,25,28].

Nasilenie choroby alergicznej zależy m.in. od lokalizacji procesów chorobowych (jedno lub wielonarządowych) a przebieg kliniczny może być indywidualnie zróżnicowany u poszczególnych dzieci [10,25]. Najczęściej ABMK manifestuje się pod postacią skórną (AZS), na kolejnych miejscach występuje postać związana z przewodem pokarmowym i układem oddechowym [10,20,25,28]. Opisano różne rodzaje reakcji klinicznych po spożyciu mleka u chorych na AZS [20,25,28]. Reakcje wczesne - natychmiastowe pojawiają się w ciągu 2 godzin po ekspozycji na ten alergen pod postacią pokrzywki/obrzęku naczyniowo-ruchowego. Reakcje opóźnione występują zwykle po kilku godzinach lub/i kilku dniach pod postacią zmian wypryskowych [25]. W pracy z 1986 Hill i wsp. stwierdzili, że u 27% (n=100) dzieci objawy skórne pojawiły się w ciągu 45 minut pod postacią pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

po spożyciu alergenów mleka. Wymioty i biegunkę obserwowano u 50% dzieci. Po upływie ponad 20 godzin u 20% badanych stwierdzono AZS [16]. Odsetek dzieci z daną manifestacją kliniczną ABMK miał zatem wyraźny związek tak z reakcjami wczesnymi jak i późnymi lub/i mieszany. Należy zatem przyjąć, że w zestawieniach zbiorczych powinno się dodatkowo podawać w jaki sposób dokonano doboru pacjentów pod względem mechanizmu immunologicznego [25,28]. W pracy Breuer i wsp. stwierdzono, że po doustnej prowokacji u ok. 50% dzieci z AZS stwierdzono cechy reakcji wczesnej i opóźnionej [5].

Pomimo, że w każdym przypadku ABMK czynnikiem przyczynowym jest podobna grupa alergenów białkowych to odpowiedź kliniczna organizmu dziecka, czyli manifestacja kliniczna, jest inna u każdego chorego. Lokalizacja procesu alergicznego oraz mechanizm immunologiczny rzutują na ciężkość przebiegu klinicznego i zawsze wykazują indywidualne zróżnicowanie i podlegają zmianom związanym z wiekiem dziecka [10,25,28]. Reakcje anafilaktyczne oraz inne postaci lub/i objawy występują znacznie rzadziej [20,25]. W raporcie Amerykańskiego Centrum Kontroli Chorób i Prewencji z 2008 roku stwierdzono 18% wzrost częstości alergii pokarmowej w latach 1997-2007 ze szczególnym podkreśleniem obserwowanego wzrostu reakcji anafilaktycznych na pokarm [4]. W pracy autorów hiszpańskich Boyano-Martínez i wsp. oceniono konsekwencje przypadkowego spożycia BMK u dzieci uczulonych na ten alergen. W badaniu uczestniczyło 88 dzieci a obserwacja trwała przez 12 miesięcy. Reakcje po incydentalnym spożyciu wystąpiły u 35 dzieci. U 15% wystąpiły objawy o ciężkim nasileniu. Ryzyko wystąpienia ciężkich objawów było związane z wysokim stężeniem asIgE oraz występującą astmą oskrzelową [3]. W piśmiennictwie dotyczącym tego problemu od lat wskazuje się na współistnienie różnych manifestacji klinicznych u tego samego dziecka [20,25,28]. W pracy pochodzącej z 1951 Clein obserwował 140 niemowląt. Postać skórna ABMK wystąpiła u 43%, postać związana z przewodem pokarmowym u 51% a z układem oddechowym u 10% [8]. Podobne obserwacje mieli Gerrard i Hill w latach 60,70 i 80 tamtego stulecia [11,15]. W cytowanych pracach najczęstszą manifestacją kliniczną ABMK była postać związana z przewodem pokarmowym. Obserwacje z ostatnich lat potwierdzają, że najczęstszą manifestacją kliniczną ABMK jest manifestacja skórna - wyprysk atopowy [14,20,25].

Być może ma to związek ze sposobem żywienia lub/i poziomem edukacji rodziców lub/i wczesną diagnostyką alergologiczną, albo na naszych oczach manifestacja ABMK w układzie pokarmowym, podobnie jak celiakia ulega metamorfizie- utajnieniu. Przykładem tego zjawiska może być niema postać celiakii [17].

Dlatego też coraz częściej manifestacja kliniczna ABMK analizowana jest równocześnie z mechanizmem immunologicznym [10,28].

Zgodnie z obowiązującymi standardami, prawidłowe rozpoznanie alergii pokarmowej

wymaga kompleksowego postępowania. Podstawowa diagnostyka, oprócz wywiadu i badania przedmiotowego, obejmuje szereg badań prowadzonych zarówno w warunkach *in vivo* jak *in vitro*. Wykonywanie oznaczenia stężenia alergenowego specyficznych przeciwciał asIgE (*allergen-specific IgE*) w surowicy krwi, testów skórnych (SPT-*Skin Prick Test, prick by prick*), jak i skórnych ekspozycyjnych testów pokarmowych (SAFT- *skin application food test*), lub testów platkowych (PST- *patch skin test*) mogą być bardzo pomocne w ustaleniu rozpoznania. Wykonywanie testów skórnych jest często niemożliwe do wykonania z powodu rozległości i nasilenia objawów AZS lub innych trudności technicznych związanych z wiekiem diagnozowanych dzieci. Wyniki testów PST lub SPT-*prick by prick* lub SAFT nie mogą też bezpośrednio porównywane, ponieważ standaryzacja tych testów stwarza duże trudności [20,25]. W piśmiennictwie wykazywano, że wyższe stężenia asIgE korelują z większym prawdopodobieństwem wystąpienia klinicznej reakcji po spożyciu pokarmu ale nie korelują z natężeniem reakcji [25]. Ujemny wynik tych testów (asIgE, SPT) charakteryzuje się dużą wartością predykcyjną (*predictive value*) wyniku ujemnego (NPV). Wartość predykcyjna (*predictive value*) wyniku dodatniego (PPV) ma znaczenie w decyzjach dotyczących dalszej diagnostyki a szczególnie przy decyzjach dotyczących prób prowokacyjnych [25,26]. W pracy Celik-Bilgili i wsp. oceniono poziom asIgE u 501 dzieci (śr. wiek 13 miesięcy). U wszystkich dzieci oznaczono specyficzne stężenia asIgE w surowicy oraz wykonano próby prowokacyjne z pokarmem. Wykazano korelację pomiędzy stężenia asIgE a wynikiem pozytywnym doustnych prowokacji dla białek mleka krowiego (BMK) i jaja kurzego [6]. W pracy Kaczmarek i wsp. zaobserwowano, że dzieci z manifestacją wielonarządową oraz AZS mają częściej dodatnie wyniki w asIgE  $\geq 0,7$  kU/l dla  $\beta$ laktoglobuliny, kazeiny, laktoalbuminy, niż dzieci z manifestacją związaną z przewodem pokarmowym [19]. Należy zaznaczyć, że w praktyce klinicznej badanie asIgE wykonuje się różnymi metodami immunologicznymi [26]. Podejmując zatem decyzję o rodzaju wykonanych badań dodatkowych pamiętajmy, że nadwrażliwość na BMK odbywa się przy udziale nieznanego mechanizmu immunologicznego IgE zależnego, IgE niezależnego lub/i mieszanego.

Nasze obserwacje jak dotąd mogą być oparte wyłącznie na określeniu: w jakim czasie od spożycia alergenu występują objawy. Należy jednak podkreślić, że wartość predykcyjna wywiadu w przypadku reakcji opóźnionej wynosi zaledwie 30% a w przypadku reakcji natychmiastowej 80% [24].

Stąd zarówno wykonywanie testów skórnych (SPT, SAFT, PST) jak i oznaczanie stężenia asIgE w surowicy krwi może mieć niewielkie znaczenie w ustaleniu rozpoznania alergii na dany pokarm, podobnie jak testy aktywacji komórkowej lub uwalniania histaminy z bazofilii (HR-MM – *Histamine Release Microfibre Method*), test oznaczania leukotrienów (CAST-ELISA – *Cellular Antigen Stimulator Test*) lub test aktywacji cząstek – CD63, CD203c na bazofilach

stosowane w diagnostyce mechanizmu IgE niezależnego [9]. Badania immunologiczne z surowicy krwi dotyczące oceny asIgE lub/i SPT chociaż są metodą diagnostycznie cenną, to jednak w rozpoznaniu alergii na pokarmy nadal niewystarczającą [20,25,28]. Ostatecznie wywiad, obraz kliniczny i wyniki testów mają wskazać, które pokarmy należy ocenić za pomocą otwartej próby prowokacyjnej lub pojedynczej ślepej, kontrolowanej placebo *SBPCFC-*( *Single-Blind, Placebo-Controlled Food Challenges*) lub podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo *DBPCFC-*( *Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenges*) oraz, czy wykonywać próbę prowokacyjną w warunkach szpitalnych, czy też należy wykonać tę próbę odłożony w czasie. Zgodnie z stanowiskiem EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology, w przypadku chorych na AZS konieczna jest ocena reakcji opóźnionych przez wyszkolony personel [29]. Przesunięcie czasowe „odczytu” próby prowokacyjnej może być obarczone błędem spowodowanym nakładaniem się innych czynników zewnętrznych (np. spożyty inny alergen, infekcja, leki) [29]. Spożywany pokarm należy uznać za jedyną przyczynę choroby np. AZS tylko wtedy, gdy w wyniku jego eliminacji z diety ustępują objawy kliniczne lub znacznie zmniejsza się ich nasilenie, a ponowne wprowadzenie powoduje nawrót takich samych objawów [20,25,28]. Postępowanie terapeutyczne jest konsekwencją faktu, że alergologia stanowi złożony problem diagnostyczny i kliniczny. Dieta eliminacyjna, jej zakres oraz czas trwania musi być w takich klinicznych sytuacjach bardzo zindywidualizowana. Wdrożenie jej powinno być uzasadnione i potwierdzone wywiadem, obrazem klinicznym, testami wykonanymi (w zależności od wskazań) próbami prowokacji pokarmowej. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko nieuzasadnionego wprowadzenia diety eliminacyjnej [12]. Wpływ interwencji dietetycznych na przebieg AZS badano, niestety, w niewielu badaniach, a ich wyniki są obarczone dużymi błędami, ponieważ w większości z nich odsetek chorych, którzy przerwali obserwację był bardzo duży [24].

Nie mniej jednak wnioski wypływające z przeglądu dotychczasowych badań podkreślają skuteczność diet eliminacyjnych u wyselekcjonowanych pacjentów, u których potwierdzono związek przyczynowo skutkowy pomiędzy dolegliwościami a spożywanym pokarmem [14,24]. Z tego też powodu wynika dużo kontrowersji, ponieważ nie ma podstaw klinicznych i naukowych do eliminacji pokarmów u wszystkich pacjentów z AZS [14,24].

W praktyce klinicznej od wielu lat sprawdza się zasada: im młodsze dziecko tym bardziej prawdopodobny jest związek przyczynowo skutkowy z alergenem/alergenami pokarmowymi [20]. Obowiązuje nas zawsze indywidualne podejście diagnostyczne, terapeutyczne i edukacyjne [20,25]. Zdolność nabywania tolerancji ma związek z mechanizmem nadwrażliwości na pokarm. Dzieci reagujące mechanizmem IgE niezależnym nabywają tolerancji wcześniej niż te, u których występuje mechanizm IgE zależny [25,28]. W ABMK leczeniem przyczynowym jest dieta eliminacyjna. W

przypadku, gdy dziecko jest karmione mlekiem modyfikowanym, w leczeniu powinno się zastosować hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy –eHF [28]. W praktyce stosuje się najczęściej hydrolizaty eHFW (*extensively hydrolyzed formula whey proteins*) serwatkowe lub eHFC (*extensively hydrolyzed formula casein*) kazeinowe. W ciągu ostatnich lat obserwujemy znaczny wzrost niepowodzeń leczniczych – alergii po zastosowaniu w diecie eliminacyjnej eHF, a także coraz częstsze bezzasadne stosowanie diet eliminacyjnych [24,20,28].

Prawdopodobnie ten rodzaj alergii na eHF jest znacznie częściej spotykanym zjawiskiem, niż do tej pory sądzono [28]. W praktyce klinicznej u niemowląt, u których występuje uzasadnione podejrzenie, iż objawy mają związek z ABMK a manifestacja kliniczna dotyczy skóry (AZS) leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od zastosowania hydrolizatów o wysokim stopniu hydrolizy-eHF. Czasami po zastosowaniu diety w oparciu o eHF następuje kilkudniowa poprawa, po czym następuje powrót poprzednich dolegliwości i objawów. Na tym etapie najczęściej następuje intensyfikacja leczenia skóry i „oczekiwanie na proces wyrastania”. Niezrozumiałym wydaje się zatem rezygnacja z ustalenia związku przyczynowo - skutkowego pomiędzy spożywanym pokarmem a dolegliwościami i utrzymywanie w dalszym ciągu diety w oparciu o eHF. Prawdopodobnie ten sposób postępowania wynika między innymi z niespójności stanowisk środowisk naukowych alergologiczno – pediatrycznych ze stanowiskiem dermatologów dotyczących leczenia AZS. Na ten fakt od dawna zwraca uwagę wielu autorów [20,28]. Brak poprawy powinien skłonić lekarza do ponownej analizy procesu diagnostycznego. Należy zastanowić się: czy niepowodzenie diety eliminacyjnej zwiadowczej nie jest związane z nieprzestrzeganiem przez rodziców zaleceń dietetycznych?, czy też wystąpiło niepowodzenie lecznicze (alergia) na wybrany hydrolizat?, czy też występuje reakcja krzyżowa?, czy też powinno się wyeliminować dodatkowo inny alergen (pokarm)?, czy nie ma to związku z infekcją?

W pracy Kaczmarek M. i wsp. obserwowano 67 dzieci z AZS, u których niepowodzenie lecznicze (alergia) na eHF wystąpiło u 32,8% dzieci [21]. W pracy własnej alergologia wystąpiła na eHFW u 18,1%(65/359), a na eHFC u 7,8%(28/359) [22]. W alergiach pokarmowych na eHF nawet nowe techniki badawcze nie dostarczają dowodów, ponieważ asIgE mogą być niewykrywane w surowicy, gdy ich swoistość ograniczona jest do epitopów ulegających modyfikacji lub powstających *de novo* w trakcie obróbki pokarmu lub/i w procesie trawienia lub/i alergii na eHF jest formą alergii krzyżowej [28]. Dzieci mogą również reagować na resztkowe alergeny obecne w eHF [28].

Dodatkowo, większość chorych dzieci być może wykazuje reakcję na więcej niż jeden alergen powstający w przewodzie pokarmowym *de novo*. Natomiast szeroko stosowane testy komercyjne oznaczające poziom asIgE na  $\beta$  laktoglobulinę, kazeinę,  $\alpha$  laktoalbuminę pozwalają jedynie na wykrywanie przeciwciał przeciw alergenom, które występują w źródłowym materiale



pokarmowym a nie w eHF [28]. Często obserwowana jest złożoność mechanizmów patogenetycznych IgE zależnych i IgE niezależnych. Dlatego ostatecznie przy podejrzeniu alergii na eHF należy wykonać próbę prowokacyjną [20,22]. W praktyce bardzo często nie wykonuje się tej próby, ponieważ rodzice dziecka widząc tak ogromną poprawę po wprowadzeniu do diety preparatów AAF- (*amino acid formula*-mieszanka mlekozastępcza, w której frakcję białkową zastąpiono zestawem syntetycznych aminokwasów) odmawiają wykonania prowokacji na eHF. W takich sytuacjach zastosowanie ma reguła leczenia "ex iuvantibus" [20].

Dodatkowym źródłem błędów diagnostycznych jest zapominanie o krzyżowych alergiach. Zjawisko to uwarunkowane jest budową tzw. antygenów głównych rozpoznawanych przez system immunologiczny i stymulujących syntezę specyficznych przeciwciał asIgE [1]. Reakcja krzyżowa jest wysoce prawdopodobna, gdy homologia sekwencji białek sięga 70%, natomiast przy wartościach nieprzekraczających 50% reakcja krzyżowa występuje bardzo rzadko. Nadwrażliwość krzyżowa odbywa się głównie przy udziale mechanizmu IgE zależnego [1]. Krzyżowa reaktywność może wystąpić wówczas, gdy przeciwciała asIgE wytworzone przeciwko określonemu alergenowi rozpoznają i wiążą podobne białko pochodzące z innego źródła. Białko to charakteryzuje się dużym podobieństwem lub identycznością w zakresie epitopów. Odkrycie budowy alergenów, wprowadzenie pojęcia epitopu, receptora TCR limfocyty T oraz nowych technik diagnostycznych (*immunoblotting*) pozwoliły na częściowe zrozumienie patomechanizmu alergii krzyżowych [1]. Prawdopodobnie w przyszłości rozpoznanie alergii krzyżowych powinno być poparte badaniami z wykorzystaniem alergenów rekombinowanych i nowych technik diagnostycznych takich jak: np. *immunoblotting* czy też ImmunoCAP ISAC (*Immuno Solid-Phase AllergoChip*) [1].

W podsumowaniu stwierdzić należy, że spożywany pokarm należy uznać za jedyną przyczynę wyprysku atopowego tylko wtedy, gdy w wyniku jego eliminacji z diety ustępują objawy kliniczne lub znacznie zmniejsza się ich nasilenie, a ponowne wprowadzenie powoduje nawrót takich samych objawów. Postępowanie terapeutyczne jest konsekwencją faktu, że alergologia pokarmowa stanowi złożony problem diagnostyczny i kliniczny. Nie istnieje wystarczająco wiarygodny test

lub dane z wywiadu lekarskiego o wymaganej swoistości i czułości, który umożliwiłby jednoznaczne przewidzenie wystąpienia alergii na pokarm. Zmieniający się obraz kliniczny manifestacji alergii na pokarmy oraz diagnostyka alergologiczna zarówno w warunkach *in vivo* jak *in vitro* nie dają nadal jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: u których dzieci powinniśmy rozpoczynać leczenie dietą eliminacyjną? Dieta eliminacyjna, jej zakres oraz czas trwania musi być w takich klinicznych sytuacjach bardzo zindywidualizowana. Wdrożenie jej powinno być uzasadnione i potwierdzone wywiadem, obrazem klinicznym, testami i/lub próbami prowokacji pokarmowej. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko nieuzasadnionego wprowadzenia diety eliminacyjnej. Z tego powodu diagnostyka oraz plan leczenia powinien być zawsze zindywidualizowany.

#### Piśmiennictwo

1. Aalberse R.C.: Assessment of allergen cross-reactivity. *Clin. Mol. Allergy* 2007, 5, 2.
2. Baron S.E., Cohen S.N., Archer C.B.: Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012, 37, 7.
3. Boyano-Martinez T., Garcia-Ara C., Pedrosa M. et al.: Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, 883.
4. Branum A.M., Lukacs S.L.: Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS* 2008, 10, 1.
5. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A et al.: Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2004, 34, 817.
6. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A. et al.: The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin. Exp. Allergy* 2005, 3, 268.
7. Chandra R.K., Gill B.: Food allergy and atopic disease: pathogenesis, diagnostic, prediction. *Ann. Allergy* 1993, 71, 495.
8. Clein N.W.: Cow's milk allergy in infants. *Ann. Allergy* 1951, 9, 195.
9. Crocard A.D., Ennis M.: Basophil histamine release test in the diagnosis of allergy and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001, 31, 345.
10. Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J. et al.: Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126, 1119.
11. Gerrard J.W., Lubos M.C., Hardy L.W. et al.: Milk allergy: clinical picture and familial incidence. *Can. Med. Assoc. J.* 1967, 97, 780.
12. Groetch M., Nowak-Węgrzyn A.: Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013, 24, 212.
13. Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venereol. (Stockh.)* 1980, 92, 44.
14. Heratizadeh A., Wichmann K., Werfel T.: Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011, 11, 284.

15. Hill D.J., Firer M.A., Ball G., Hosking C.S.: Recovery from milk allergy in early childhood. *Acta Paediatr. Scand.* 1979, 68, 377.
16. Hill D.J., Firer M.A., Shelton M.J., et al.: Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J. Pediatr.* 1986, 109, 270.
17. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R. et al.: ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 136.
18. Johansson S.G.O., Hourihane J.B.O., Bousquet J. et al.: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001, 56, 813.
19. Kaczmarski M., Żur E., Kondej-Muszyńska K.: Therapeutic and nutritional applications of amino acid-based elemental formulas in children with food allergies: a preliminary report. *Post. Dermatol. Alergol.* 2012, 2, 86.
20. Kaczmarski M., Korotkiewicz-Kaczmarska E.: Alergia i nietolerancja pokarmowa. Mleko i inne pokarmy. *Helpmed. Kraków* 2013, 3.
21. Kaczmarski M., Wasilewska J., Lasota M.: Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005, 274.
22. Nowacki Z.: Patient characteristics of children with cow's milk allergy presenting with an allergy to extensively hydrolyzed whey and/or casein formulae used as part of an elimination diet. *Postep. Derm. Alergol.* 2012, 6, 421.
23. Rhodes H.L., Thomas P., Sporik R., et al.: A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 165, 176.
24. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al.: Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 2, 1045.
25. Sampson H.A.: Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 113, 805.
26. Sampson H.A.: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 107, 891.
27. Steinke M., Fiocchi A., Kirchlechner V. et al.: Perceived food allergy in children in 10 European nations. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007, 143, 290.
28. Vandenplas Y., Koletzko S., Isolauri E. et al.: Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch. Dis. Child.* 2007, 92, 902.
29. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A. et al.: Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007, 62, 723.
30. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C. et al.: The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br. J. Dermatol.* 1994, 131, 406.