

ALERGIE ZAŽÍVACÍHO TRAKTU

MUDr. Bronislava Novotná

Interní gastroenterologická klinika FN MU, Alergologie, Brno

Výskyt alergie na potraviny (PA) celosvětově stoupá. V současné době se vyskytuje u 2–4% dospělých a 6–8% dětí do 3 let věku. PA se řadí mezi nežádoucí reakce na potraviny, u které je prokázán imunologický patogenetický mechanismus. Potravinové alergen se podle schopnosti senzibilizovat dělí na třídu 1, která senzibilizuje orální cestou (např. mléko, vejce, arašidy, ryby) a třídu 2 (např. alergen břízy) se senzibilizací cestou inhalační. Diagnostika je založena na anamnéze, provedení kožních prick testů a nebo na průkazu specifických IgE v séru pacienta proti danému alergenu. Následuje test eliminační a provokační. Non-IgE mediovaná onemocnění lze diagnostikovat pouze endoskopií a biopsií. Léčba spočívá v přísném vyloučení potravin ze stravy. Pacienti se šokovou reakcí musí být vybaveni protišokovým setem (autoinjekce adrenalinu -EPI-PEN a antihistaminikum). Systémové steroidy jsou účinné u těžkých IgE a non-IgE mediovaných gastrointestinálních onemocnění. Tradiční specifická alergenová imunoterapie je neúspěšná, proto jsou zkoušeny jiné imunomodulační postupy (např. anti-IgE protilátky). Prevence spočívá ve sledování složení jednotlivých potravin a rozpoznání prvních známek PA. Pro budoucnost nabízí genetické inženýrství použití „hypoalergenních potravin“.

Klíčová slova: potravinová alergie, IgE a non-IgE mechanismus, prick testy, specifické IgE, eliminační a provokační testy.

ALLERGY OF DIGESTIVE TRACT

Incidence of food allergy (FA) is a worldwide problem and it appears to be on the increase. FA affects 2–4% of adults and 6–8% of infants under 3 years of age. FA are adverse immunological reactions on food that might be due to IgE or non-IgE mediated immune mechanisms. Food allergens according to sensitisation ability are divided to class 1 with sensitisation by oral route (e.g. milk, egg, peanut, fish) and class 2 (e.g. birch) with sensitisation by inhalation. Diagnosing of food allergy is established by history, skin prick tests and or in vitro tests (measurement of food-specific IgE antibodies in patient's blood sample). It is followed by elimination and challenge tests. Endoscopy and biopsy are definitive approach for diagnosing non-IgE gastrointestinal disorders. Allergen avoidance is the mainstay of therapy. Patient with food anaphylaxis should be given self-injectable epinephrin and antihistamines in emergency set. Systemic corticosteroids are effective in treating chronic IgE and non-IgE mediated gastrointestinal disorders. Standard allergen immunotherapy was not successful and therefore other immunotherapeutic strategies are under investigation (e.g. anti-IgE antibodies). Prevention depends on education about food allergen avoidance and also on early recognition of allergic symptoms. Changing foods to produce hypoallergenic may help patients in future.

Key words: food allergy, IgE and non IgE mechanism, prick tests, specific IgE, elimination and challenge test.

Výskyt potravinové alergie

Výskyt potravinové alergie (PA), tak jako jiných atopických onemocnění, má vzestupnou tendenci. Na celém světě postihuje 6–8% dětí do 3 let věku a 2–8% dospělých (4, 8). Rozdíly jsou v jejich spouštěcích, které kopírují geografické, klimatické a tradiční podmínky jednotlivých světadílů. Pro střední Evropu je typická alergie na mléko, vejce, plody mírného pásma, hlavně ořechy, v USA mají největší problémy s alergií na arašidy (6). Za posledních 5 let se zdvojnásobila prevalence alergie na burské ořechy u amerických dětí mladších 5 let (11). V naší zeměpisné oblasti střední Evropy, ale i Skandinávie jsou velmi časté zkřížené alergie mezi pylem a potravinami rostlinného původu. Postiženo je zde přibližně 50% dospělých pylových alergií (3). Průměrně 50% všech anafylaktických reakcí je vyvoláno potravinou. PA je na prvním místě v příčině anafylaxe před reakcí na léky, hmyzí bodnutí a latex (3). Jde o potraviny s obsahem alergenů velmi rezistentních vůči tepelnému zpracování, působení trávicích enzymů a kyselému pH. Vedou ořechy a arašidy, více jsou ohroženy děti a mladiství (6). Děti s atopickými nemocemi mají

vyšší prevalenci PA (35% dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou a 6–8% astmatických dětí má potravinou indukovaný wheezing (pískoty) (11).

Gastrointestinální systém a imunita

Gastrointestinální systém (GIT) a imunitní systém přicházejí v průběhu života do kontaktu s nekonečným množstvím cizorodých antigenů. Úlohou GIT je úprava cizorodých nutričních proteinů, cukrů a tuků pro růstové, energetické a imunologické (ochranné) potřeby organismu. Imunitní systém GIT (*GALT* – *Good Associated Lymphoid Tissue* = imunitní systém asociovaný se střevem) musí rozlišovat cizorodé patogeny a nutriční antigeny: agresivně odpovídat na patogeny a tolerovat výživové antigeny (7).

Slizniční imunita a alergie

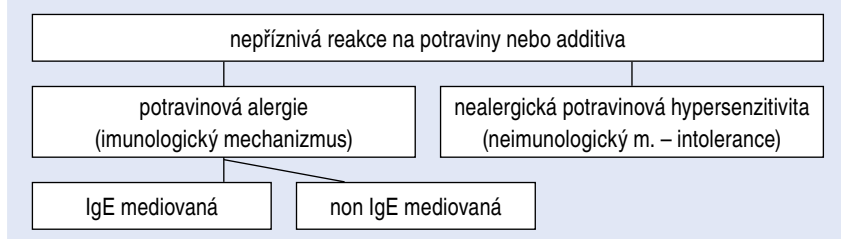
Na sliznicích a na kůži se odehrává každodenní kontakt organismu se zevním prostředím. Sliznice a tím i vnitřní prostředí jsou chráněny vysoce specializovaným imunitním systémem. Většina (kolem 80%) imunologicky

aktivních buněk je sdružena se slizničním imunitním systémem (*MALT* – *mucosa associated lymphoid tissue*). **Slizniční imunitní systém** zajišťuje tyto základní úlohy:

1. obrana proti patogenním mikroorganismům (antiinfekční úloha)
2. zábrana pronikání infekčních a imunogenních složek ze sliznice do cirkulace, a tím i do vnitřního prostředí (bariérová funkce)
3. nereaktivnost imunitního systému organismu vůči antigenům přítomným na sliznicích (tzv. orální nebo slizniční tolerance) a
4. udržení homeostázy na sliznicích (imunoregulační úloha).

Součástí tzv. slizničního imunitního systému je lymfatická tkáň trávicího systému, a to především střeva (*GALT* – *Good Associated Lymphoid Tissue*). Orální aplikace antigenů má u zdravého jedince za následek vznik **specifické systémové nereaktivnosti (inhibice imunitní odpovědi) – orální tolerance**. Mechanismus je dosud nejasný. Předpokládá se, že v závislosti na dávce se uplatňují dva mechanismy:

Tabulka 1. Potravinová hypersenzitivita



1. při vysokých dávkách antigenu delecce a anergie,
2. při nižších dávkách antigenu indukce supresorového mechanismu.

Supresorový mechanismus je realizován inhibičně působícími lymfokiny, především TGF- β (transformační růstový faktor β), produkovaný regulačními buňkami T (tzv. buňky Tr nebo Th3). **PA** může být uvedena jako příklad závažných a často chronických chorob, jejichž **patogeneze se odehrává v poruše regulačních mechanismů slizniční imunity s následným vznikem zánětu** (15). Slizniční imunitní odpověď je ovlivňována také kmenzální střevní florou. Střevní flora je ustavena prvních 24 hodin po narození a je relativně stabilní po celý život. Je závislá na floře matky, genetiky a lokálního prostředí (11). Přestup alergenu přes střevní stěnu může zvýšit narušení střevní bariéry zánětem, při nedostatečnosti trávicích enzymů, poklesu pH žaludeční šťávy a vlivu léků (acylpyrin) (6).

Potravinová alergie – definice

Podle World Allergy Organisation (WAO) a jeho revidované nomenklatury je **alergie definována jako reakce hypersenzitivní vyvolaná imunologickými mechanismy** (16). Potravinová alergie je jen určitou (menší) částí větší skupiny klinických projevů, které se nazývají **nežádoucí potravinová reakce**, což je jakákoli nepříjemná reakce po požití potravy. Může být **toxická a netoxická**. **Toxické reakce** vyvolávají toxiny bakterií (stafylokokový, salmonelový enterotoxin), nebo vysoký obsah biogenních aminů (skromboidový syndrom po požití špatně skladovaných ryb). **Netoxické reakce** způsobují buď **imunitní (potravinová alergie)**, a nebo **neimunitní mechanismy (potravinová intolerance)**. **Potravinová alergie (hypersenzitivita) je důsledek abnormální imunologické odpovědi po požití potravy**. V mechanismu potravinové alergie se uplatňuje **IgE**: I. typ, nebo **non-IgE**: II. a IV. typ imunopatologické reakce. **Potravinová intolerance** vzniká v důsledku abnormální **neimunologické reakce** po požití potravy. Je uváděna intolerance **enzymová** (např. intolerance kravského mléka při deficitu laktázy),

farmakologická (vasoaktivní aminy obsažené v řadě rostlinných a živočišných potravin, např. tyramin v sýrech) (7, 11). Zvláštní kapitolou je **potravinová averze**, která může napodobovat nepříznivé reakce na potraviny, ale tyto reakce nejsou opakovatelné, pokud pacient požije potraviny v zaslepeném testu (11) (tabulka 1).

Samostatnou kapitolou jsou reakce na **potravinová additiva** (barviva, příchutě, stabilizátory, konzervanty, emulgátory, antioxidanty) v potravinách. IgE zprostředkovaná přecitlivělost se vyskytuje v několika setinách (0,01–0,023) procent (tabulka 2).

Potravinové alergen

Podle schopnosti senzibilizovat se dělí potravinové alergen, nejčastěji glykoproteidy (5–70 kD), na dvě třídy. **Třidu 1**, která senzibilizuje orální cestou (např. mléko, vejce, arašidy, ryby), a **třidu 2** (např. alergen břízy) se senzibilizací cestou inalační (6). Stále stoupá počet potravinových alergenů, které byly identifikovány, klonovány, sekvenovány a vyjádřeny jako rekombinantní proteiny. Lze je najít v mezinárodních databázích (www.allergen.org) (11).

Zkřížená reaktivita (alergie)

Alergeny lze rozložit na jednotlivé aminové kyseliny, určit jejich přesné sekvence, odhalit kritická místa vazby těchto aminokyselinových sekvencí s IgE specifickou protilátkou (epitopy). Nová alergenní nomenklatura (WHO/IUIS) označuje již definované alergen písmeny a číslem, vychází z latinského názvu a pořadí již známých alergenů jednotlivého druhu (např. u burského ořechu *Arachis hypogaea* je zmapováno 7 alergenů: *Ara h 1–7*). Byly definovány alergen **hlavní** (major), proti kterým jsou nacházeny specifické IgE u podstatné většiny alergiků (90%) na příslušný typ biologického druhu. **Vedlejší** (minor) alergen se nacházejí u 5–20% pacientů, ale mohou být příčinou zkřížené alergie s biologickými druhy stejné třídy nebo podtřídy (např. luštěniny, břízovité), ale i rozdílných tříd, dokonce zkřížené alergie biologicky odlišných druhů (bříza, brambor). Homologie (identičnost) hlavních, ale i vedlejších alergenů přes 50% je významná pro existenci zkřížené reaktivity, pokud je tato

Tabulka 2. Potravinová additiva

Ovlivňují smyslovou kvalitu a trvanlivost, zvýrazňují chuť a vůni

- barviva
- konzervancia
- antioxidanty
- umělá sladidla
- zahušňovačla – emulgátory
- stabilizátory

Reakce převážně non-IgE

(exantém, bolesti hlavy, nauzea)

Tabulka 3. Potravinové alergen

Vejce (bílek), mléko, ryby, burské ořechy, pšenice, žito

Dle krajových zvyklostí:

USA / burský ořech
Japonsko / rýže
přímořské státy / ryby, korýši

homologie nad 80%, mluvíme o panalergenech. Nejznámějším panalergenem je **profilin** pro břízovité (bříza, líska, olše) a potravinové alergen (ovoce a burský ořech) (5).

Nejčastější potravinové alergen

U dětí jsou nejčastějšími potravinovými alergen vejce, kravské mléko a burské ořechy a **u dospělých** měkčí nebo korýši, burské ořechy, ořechy (lískové), ryby a vejce. Ořechy a burské ořechy jsou hlavní příčinou anafylaxe (tabulka 3). Na úrovni EU foru v letošním roce byla diskutována 4 paradigmat. První se týkala **regionálních rozdílů**, kdy se zdá, že je hrubá korelace mezi spotřebou potravin a výskytem potravinové alergie (např. alergie na ryby ve Skandinávii a burský ořech v USA). Druhá pojednávala o **časových změnách v prevalenci PA**. Alergie na burský ořech byla primárně problémem v Severní Americe a rozšířila se do Evropy a části Asie. V Anglii se prevalence zvyšuje. Srovnání dvou dánských kohortových studií dětí narozených v 13letém intervalu (1985 vs 1998) zjistilo, že vejce se stalo častějším alergenem než mléko. Třetí paradigma pojednávalo o **taxonomicky příbuzných, ale alergenicky odlišných potravinách**. Existuje „zkřížená reaktivita“ mezi druhy. Některé studie dokazují, že sérologická zkřížená reaktivita ne vždy doprovází klinickou (např. burský ořech a sója). Poslední paradigma se týká **odlišného přirozeného průběhu různých potravinových alergií**. Zatímco z alergie na kravské mléko většina dětí často vyroste, alergie na ryby a burský ořech se zdá být konstantní a trvá mnoho let do dospělosti (13).

Imunologický mechanismus a klinické projevy PA

Potravinová hypersenzitivita (alergie) se vyvíjí u geneticky predisponovaných osob, kde **pravděpodobně selhala orální tolerance**.

Tabulka 4. Onemocnění potravinové hypersenzitivity – IgE

GIT – orální alergický syndrom, anafylaxe
Kožní – urtikaria, angioedém, zarudnutí
Respirační – akutní rinokonjunktivitis bronchospasmus (pískoty)

Tabulka 5. Smíšené (IgE a buňkami mediované) onemocnění

GIT – alergická eosinofilní ezofagitida a gastroenteritida
Kožní – atopická dermatitis
Respirační – astma

Tabulka 6. Buňkami zprostředkovaná onemocnění

GIT – potravinovým proteinem indukovaná enterocolitis, proctocolitis, syndroma enteropatie, celiakie
Kožní – kontaktní dermatitis, dermatitis herpetiformis
Respirační – plicní hemosideróza potravinou indukovaná (Heiner syndrom)

Rozvoj IgE-mediované reakce nastává poté, když specifické IgE proti dané potraviny vázané na žírné buňky a basofily se dostanou do kontaktu s tímto cirkulujícím potravinovým alergenem. Dochází k aktivaci výše uvedených buněk a uvolnění potentních mediátorů a cytokinů, které jsou zodpovědné za klinický projev onemocnění. *Podle mechanismu* byly popsány tyto choroby potravinové hypersenzitivity: **IgE mediované, buňkami zprostředkované imunity nebo smíšené tj. IgE a buňkami zprostředkované imunity**. Pro uplatnění mechanismu mediovaného komplexu antigenu a protilátek (imunokomplexového) je málo důkazů (tabulky 4, 5, 6).

Gastrointestinální trakt a reakce potravinové hypersenzitivity (11)

A. IgE mediovaná onemocnění

Orální alergický syndrom (syndrom alergie na pyly a potraviny) je vyvolán řadou rostlinných proteinů, kteří reagují zkříženě se vzdušnými alergeny jako bříza, ambrosie a traviny. Pacienti alergičtí na ambrosii mohou reagovat na čerstvý meloun a banán, pacienti alergičtí na traviny na rajčata, pacienti s alergií na břízu na čerstvé brambory, karotku, celer, jablko, hrušku, lískový ořech a kiwi. **Gastrointestinální anafylaxe** se typicky projevuje jako akutní nauzea, kolikovitá bolest břicha, zvracení a systémově i v jiných cílových orgánech. Zvláštní jednotku představuje **na potraviny závislá námahou indukovaná anafylaxe**, která se projevuje, pokud pacient cvičí za 2–4 hodiny po požití potraviny. V nepřítomnosti námahy tato potravina pacientovi reakci nevyvolává.

B. IgE mediovaná a nebo non-IgE onemocnění

Alergická eosinofilní ezofagitida (AEE) a alergická eosinofilní gastroenteritida (AEG) je charakterizována infiltrací jícnu, žaludku a nebo střevní stěny eosinofily, hyperplazií bazální zóny, elongací papilární, nepřítomností vaskulitidy a periferní eosinofilie. AEE má projevy gastroesofageálního refluxu (nauzea, zvracení, dysfagie, intermitentní bolesti břicha, iritabilita a nespavost) se selháním klasické antirefluxní léčby. Nárůst jeho výskytu je sledován posledních 5 let během dětství se stoupajícím užíváním anacid a prokinetik u dětí s projevy refluxu. Dlouhodobá prognóza není jasná, ale je udáváno, že nedostatečně léčení pacienti mohou přejít do obrazu Barrettovy ezofagitidy. **AEG** se může objevit v jakémkoli věku. Často se objevuje v dětství s typickým projevem neprospívání. Mohou se projevovat pod obrazem pylorické stenózy s následným postprandiálním zvracením.

C. Non-IgE mediovaná (buňkami zprostředkovaná) onemocnění

Do této skupiny jsou řazeny **potravinovým proteinem indukovaná proctocolitis, enterocolitis a potravinovým proteinem indukovaná enteropatie**. Tyto choroby se objevují v prvních měsících života. U prvního onemocnění děti prospívají, ale ve stolici bývá nalezena krev.

U druhého onemocnění děti typicky prolongovaně zvrací za 1–3 hodiny po požití alergenů (nejčastěji mléka). Asi 15 % dětí má hypotenzi, patrně pro objemové ztráty. U dospělých výjimečně podobnou reakci vyvolávají koryši nebo měkkýši. U posledního onemocnění děti neprospívají, pro průjmy ztrácejí na váze a 80 % trpí steatoreou (11, 14).

Celiakie

Celiakie je imunopatologická choroba charakterizovaná zánětlivým poškozením tenkého střeva spojená s intolerancí obilného proteinu tzv. gliadinu. Byl charakterizován společný epitop enterocytů a gliadinu. Jde především o projev autoimunity na základě molekulárních mimikrů, i když na poškození střeva se podílejí i další imunopatologické mechanismy (1) (specifické protilátky IgA, IgG a buňkami mediované imunologické reakce (11) (T lymfocyty CD8). Detekujeme autoprotilátky proti transglutamináze, retikulinu a endomysiu. Genetická predispozice k tomuto onemocnění je dokumentována vysokou incidencí HLA DR3/ DQ2, která je u více než 90 % pacientů, a současným sklonem k dalším autoimunním chorobám. Onemocnění začíná často v dětství, ale může se manifestovat v pozdějším věku. U dětí se projevuje neprospíváním, prů-

jmy a projevy avitaminózy a malnutrice, u dospělých může střevní symptomatologie chybět a projeví se až důsledky avitaminózy, nejčastěji jako osteomalacie a anémie. U malé části nemocných se projevuje herpetiformní dermatitida (M. Dühring) (1). Je udávána zvýšená náchylnost k infekcím. Onemocnění je velmi časté, poslední informace hovoří o prevalenci 1:200. Diagnóza celiakie je možná histologicky, laboratorní screening zachytí autoprotilátky proti endomysiu a tkáňové transglutamináze. U celiakie je nutné doživotní vyloučení gliadinu (lepku).

Diagnóza PA

Diagnóza je postavená na pečlivé anamnéze, kterou získáme až 50 % informací. Vede nás k podezření na určitou potravinu a k upřesnění dalšího diagnostického postupu (výběr alergenů ke kožním testům, vyšetření specifických IgE, upřesnění diagnostické eliminační diety a postup při testech provokačních). Čas od požití potraviny vypovídá o možném patofyziologickém mechanismu a riziku závažné reakce (9). Imunologické vyšetření se dělí na testy in vivo a in vitro. K testům in vivo patří **kožní (prick) testy** a epikutánní testy (které jsou výtěžné u atopické dermatitidy). Ke kožním testům používáme komerční potravinové alergeny nebo čerstvou potravinu. Interpretace náleží alergologovi. K in vitro testům patří vyšetření specifických IgE a nyní jsou v počátcích testy aktivizační (např. test aktivace basofilů). K **vyšetření specifických IgE** jsou používány ELISA metody. Vyšetření Ig jiných tříd (IgA, IgG) proti potravinám nemá žádné opodstatnění. Sérové hladiny specifických IgA, IgG proti potravinovým alergenům korelují se střevní permeabilitou, odrážejí hlavně expozici potravinou a nemají přínos k určení potraviny, která je odpovědná za potíže (6). Po výše uvedených vyšetřeních musí následovat **test eliminační** (tj. vyloučení podezřelé potraviny), během kterého se očekává ústup/a nebo zmírnění potíží, a pak **test provokační** (opětovné zavedení potraviny) s cílem vyvolání klinických příznaků. Testy mohou být otevřené, ale **zlatým standardem je expoziční dvojité slepý, placebem kontrolovaný provokační test** (DBPCFC= double blind placebo controlled food challenge)(9). Jeho provedení je důležité, protože pacienti často mylně předpokládají, že právě alergie je odpovědná za řadu reakcí po potravinách. Např. dánští školáci předpokládali v 6,6 %, že potíže po potravinách jsou alergické, ale pouze v 1 % byl DBPCFC pozitivní (12). Pro svoji časovou a organizační náročnost tento test provádí v České republice prozatím jediné pracoviště, a to Ústav klinické imunologie a alergologie v Hradci Králové.

Léčba a prevence PA

Léčba spočívá v přísném vyloučení potravin ze stravy. Pacienti se šokovou reakcí musí být vybaveni protišokovým balíčkem (autoinjekci adrenalinu EPI-PEN a antihistaminikum). Kortikosteroidy jsou vyhrazeny pro těžké průběhy IgE mediovaných a non-IgE mediovaných onemocnění (9). Tradiční specifická alergenová imunoterapie je neúspěšná, proto jsou zkoušeny jiné imunomodulační postupy (např. anti-IgE protilátky). **Prevence** spočívá ve sledování složení jednotlivých potravin a rozpoznání prvních známek PA. Pro budoucnost nabízí genetické inženýrství použití „hypoalergenních potravin“(2).

Literatura

1. Bartůňková J. Alergie a autoimunita, In Špičák V a kol. Alergologie Galén 2004: 108–109.
2. EAACI Newsletter Food allergy. Food for thought, 2004; 4: 12–15.
3. Ettlerová K. Potravinová anafylaxe a označování balených potravin, Alergie 2004; (6), 4: 248–252.
4. Food Allergy An Overview. NIH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH Publication No. 04- 5518, July 2004, www.niaid.nih.gov.
5. Fuschs M. Zkřížená alergie, Alergie 2000; 2 (4): 258–266.
6. Keleová A. Alergie na potraviny-diagnostické možnosti, Klinická imunologie a alergologie, 2005; 14 (3): 37–42.
7. Kayserová H, Hrubisko M, a kol. Gastrointestinální systém a alergie, In Alergologie, Vydavatelstvo Osveta, Martin 2003: 245 s.
8. Lehrer SB. Genetic modification of food allergens, Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93 (Suppl 3): S19–25.
9. Novotná B. Alergická onemocnění, In Dítě Petr a kol. Vnitřní lékařství. Masarykova Univerzita Brno: 2005: 515–517.
10. Sampson HA. Food allergy: When mucosal immunity goes wrong, J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 139–141.
11. Sampson HA. Update on food allergy, J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805–819.
12. Position Paper EAACI, Contraversial aspects of adverse reaction to food, Allergy 1999; 54: 27–45.
13. Poulsen LK. EU forum in search of a new paradigm: mechanism of sensitization and elicitation of food allergy, Allergy 2005; 60: 549–558.
14. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID), J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 11–28.
15. Tlaskalová H, et al. Slizniční imunita a její význam v alergii, In. Špičák V a kol. Alergologie. Galén 2004: 21–32.
16. World Allergy Organisation, Revise nomenclature for allergy or global use, J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832–836.