

POTRAVINOVÁ ALERGIA

Hana Kayserová

Oddelenie klinickej imunológie, NÚTaRCH, Bratislava

Alergia na potraviny je imunologicky podmienená nežiadúca potravinová reakcia s prejavmi na rôznych orgánoch. Liečba je komplexná (eliminácia alergénu a symptomatická terapia).

Kľúčové slová: potravinová alergia /intolerancia/ hypersenzitivita, anafylaxia, orálna tolerancia, klinické prejavy, diagnóza, liečba a prevencia, potravinové alergény.

Gastrointestinálny trakt (GIT) a imunitný systém prichádzajú v priebehu života do kontaktu s takmer nekonečným množstvom cudzorodých antigénov. Úlohou GIT-u je úprava cudzorodých nutričných proteínov, cukrov a tukov pre rastové, energetické a imunologické (ochranné) potreby organizmu. Imunitný systém GIT-u (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue = imunitný systém asociovaný na črevo) musí rozlišovať medzi cudzorodými patogénmi a nutričnými antigénmi: musí agresívne odpovedať na patogény a tolerovať výživové antigény (Murch 2001).

Črevná sliznica tvorí bariéru pre natrávenú potravinu kontaminovanú množstvom koliformných baktérií, je však priepustná pre niektoré makromolekuly. V sliznici aj podslizničnom tkanive sa nachádzajú imunokompetentné bunky tvoriace GALT: intraepitelové lymfocyty, M bunky, antigén prezentujúce bunky, bunky Peyerových plakov. Priepustnosť sliznice (stupeň porézności, imunologická aj neimunologická bariéra) závisí od jej aktuálneho stavu (zvyšuje ju najmä zápalový proces – vírusová i bakteriálna infekcia) a od veľkosti antigénu.

Asi 10% antigénov prechádza intercelulárne, prekonáva pevné („tight“) spojenia medzi enterocyty a dostáva sa nezmenené do subepitelového priestoru. 90% makromolekul prechádza cez epitelové bunky aktívnym transportom. Naivné imunokompetentné bunky (nezrelé plazmatické bunky a prekursori lymfocytov) sa pomocou antigén prezentujúcich buniek oboznamujú (priming) s antigénmi z potravy. Cez lymfatické uzliny, miazgovod sa dostávajú do krvného obehu a za pomoci adhezívnych molekúl sa vracajú (homing) zrelé imunokompetentné bunky do sliznice čreva, alebo iných orgánov (dýchacie cesty, slinné žľazy, mliečna žľaza, močovo-pohlavný trakt a koža). Tak je odovzdaná informácia o potravinovom antigéne **spoločnému imunitnému systému sliznic organizmu** (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT, Skin Associated Lymphoid Tissue – SALT).

Črevná sliznica, resp. jej imunitný systém, predstavuje od narodenia najdôležitejší poznávací imunitný orgán organizmu. Za normálnych okolností vyvolávajú solubilné potravinové antigény imunitnú supresiu – tzv. **orálnu toleranciu**. Imunitná odpoveď (zápalová reakcia) na každý

antigén by viedla k chronickému zápalu sliznice gastrointestinálneho traktu (potravinová alergia, coeliakia), až fatálnemu poškodeniu organizmu (8). Orálna, presnejšie slizničná tolerancia je špecifická aktívna neodpovedavosť imunitného systému na niektoré spoznané antigény. Tolerancia je opakom precitlivosti (hypersenzitivita, intolerancia, „alergie“) (8). Je možné ju navodiť len u imunitne naivného organizmu, preto je dôležité obdobie včasného detstva, kedy sa detský organizmus stretáva s jednotlivými antigénmi po prvý krát. Deti nad 5 rokov a dospelí produkujú vyššie množstvá IgG a IgA protilátok proti jednotlivým potravinovým alergénom súčasne s poklesom tvorby IgE aj aktivity bunkovej imunity (DTH – oneskorený typ precitlivosti). Incidencia potravinovej alergie preto klesá s vekom.

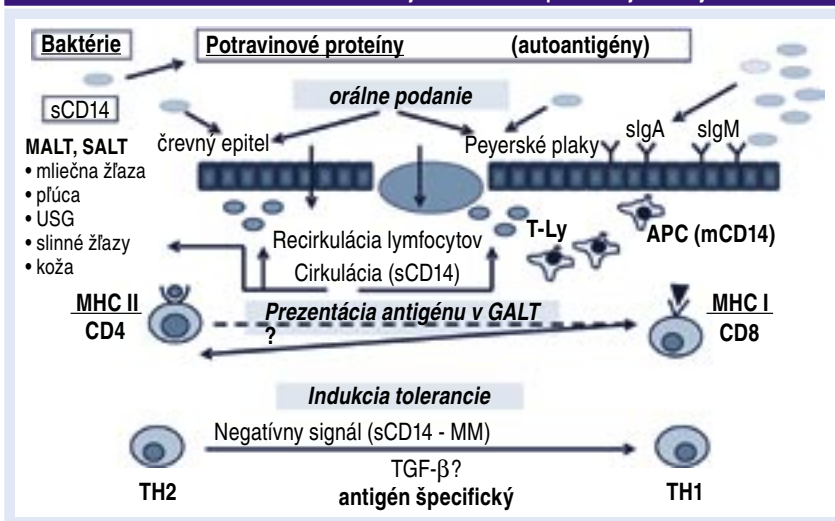
Okrem hormonálneho vplyvu matky (progesterón) na plod je pre rozvoj orálnej tolerancie (a atopických ochorení) u jedinca rozhodujúci vplyv genetickej výbavy a dojenie. Štúdie o výskyte potravinovej alergie u dvojčiat ukazujú až 81,6% dedičnosť u alergie na arašidy (Sicherer 2000). Okrem génov všeobecne asociovaných s atopickými ochoreniami je pre vývoj atopie v súvislosti so slizničnou imunitou dôležitý leukocytový glykoproteínový antigén CD14. Nachádza sa viazaný na membráne monocytov (mCD14) a solubilný v sére (sCD14), slúži ako receptor pre lipopolysacharid baktérií. Solubilný sCD14 sa

nachádza vo vysokej koncentrácii v materskom mlieku.

Materské mlieko obsahuje hormóny, rastové faktory a iné bioaktívne molekuly schopné modifikovať imunitnú odpoveď novorodenca. Potravinové antigény prítomné v malom množstve v materskom mlieku (kravské mlieko, vajcový bielok...) stimulujú navodenie orálnej tolerancie. Imunomodulačne pôsobí i vysoká koncentrácia IgA v materskom mlieku (väzba a odstránenie antigénu). Kombinácia genetického rizika, nezrelosť špecifickej i nešpecifickej funkcie GIT a včasná expozícia alergénom (potravinovým aj inhalačným) vedie k alergickému zápalu Th2 fenotypu – atopia (Böttcher 2000, Hanson a spol. 2001).

Pri vysvetľovaní nárastu atopických ochorení, najmä v krajinách s tzv. západným životným štýlom, sa do popredia dostáva hypotéza hygieny podľa ktorej sa predpokladá, že zníženie kontaktu s mikroorganizmami v prvých dňoch a mesiacoch života vplyva negatívne na imunitný systém dieťaťa v zmysle ponechania menej vyzretého stavu (Th2 u plodu), ktorý podporuje vývoj alergických ochorení (13). Prítomnosť prirodzenej črevnej flóry od narodenia je dôležitá pre postnatálne vyzrievanie orálnej tolerancie. Baktérie a ich produkty indukujú nielen imunitnú odpoveď proti svojim antigénom, ale ovplyvňujú i odpoveď na súčasne sa v GIT vyskytujúce potravinové antigény v zmysle navodenia tolerancie (9).

Obrázok 1. Úloha GALT v indukcii slizničnej tolerancie a špecifickej imunity



Včasná kolonizácia čreva novorodenca (v priebehu pôrodu) enterobaktériami kompetitívne bráni kolonizácii ubikvitnými stafylokokmi (z kože prsníka, cumlíka). Ak nedôjde k optimálnej kolonizácii enterobaktériami a laktobacilmi, v čreve sa pomnožia baktérie schopné porušiť orálnu toleranciu (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*). Mnohé kmene *S. aureus* produkujú toxín pôsobiaci ako superantigén s následnou zvýšenou tvorbou IgE protilátok (9). Faktory, ktoré prispievajú ku vzniku potravinovej hypersenzitívnosti sú nezrelosť črevnej sliznice, prechodná IgA deficiencia, atopická predispozícia (Th2) ako i nadmerná antigénna záťaž, imunosupresívny vplyv vírusových infekcií na OT a faktory vonkajšieho prostredia (tabakový dym) u novorodencov a malých detí. U starších detí a dospelých pribúdajú črevné iritanty, parazity, plesne, alkohol.

Potravinová alergia je len istou (menšou) časťou väčšej skupiny klinických prejavov, ktoré nazývame nežiadúce potravinové reakcie. Nežiadúca potravinová reakcia je akákoľvek nepríjemná reakcia po požití potravy. Takáto reakcia je toxická alebo netoxická. Toxické reakcie vyvolávajú toxíny baktérií (stafylokokový, salmonelový enterotoxín), alebo vysoký obsah biogénnych amínov (napr. tzv. skombroidový syndróm po požití chybné skladovaných rýb). Netoxické reakcie spôsobujú imunitné, alebo neimunitné mechanizmy (potravinová alergia – hypersenzitívnosť, alebo intolerancia). Potravinová alergia (hypersenzitívnosť) je dôsledok abnormálnej imunologickej odpovede jedinca po požití potravy (IgE: I. typ, non-IgE: II. a IV. typ imunopatologickej reakcie).

Potravinová intolerancia je abnormálna neimunologická reakcia po požití potravy v dôsledku enzymatickej poruchy: napr. intolerancia kravského mlieka pri laktázovej deficiencii, alebo farmakologickej reakcie na chemické produkty v potrave (kofeín, inhibícia cyklooxygenázy – NSAID).

Falošná potravinová alergia (pseudoalergia) – klinické prejavy ako pri pravej potravinovej alergii sú vyvolané vysokým obsahom biogénnych amínov (histamín, kadaverín, catecholamíny, putrescín, tyramín). Abnormálne uvoľnenie mediátorov zo žímnych buniek môžu spôsobiť aj rastlinné lektíny, niektoré produkty plesní, peptóny a iné látky. Potravinové aditíva môžu interferovať s autonómnym nervovým systémom, resp. s jeho pôsobkami. Psychogénna intolerancia potravín (vracanie, ale i kožné prejavy) nie je podložená imunitným mechanizmom, v závažných prejavoch môže vyjadriť spojenie nervového (CNS) a imunitného systému.

Presná prevalencia alergických potravinových reakcií nie je, na rozdiel od alergie na inhalčné alergény, známa. Súvisí to predovšetkým s problémami okolo definície. Až 30–40% ľudí udáva „alergickú“ reakciu na niektorú z potravín, avšak výskyt skutočnej potravinovej precitlivenosti je podstatne nižší. Výskyt potravinovej alergie sprostredkovej IgE protilátkami sa zvyšuje v závislosti s nárastom atopických ochorení všeobecne, ale i so zmenou potravinových zvyklostí v jednotlivých krajinách. Naše potravinové zvyklosti sa od II. Svetovej vojny zmenili niekoľkonásobne viac ako od prehistorických čias doposiaľ. Regionálne rozdiely súvisia s kultúrnymi (alergia na morskú potravu v prímorských krajinách, alergia na sóju v Japonsku, búrske oriešky v USA, vtáacie hniezda v Číne) a sociálnymi faktormi (pestré stolovanie s bohatým výberom aj netradičnej potravy, alebo jednoduché stravovanie zabezpečujúce prežitie).

Už Hippocrates (460–370 BC) poznal kožné a gastrointestinálne prejavy alergie na kravské mlieko, Galén (131–210 AD) píše o alergii na kozie mlieko. V 17. a 18. storočí sa množia pozorovania o príčine potravinových alergénov pri vzniku astmy (ryby) a dermatitídy (vajce, mušle). V roku 1656 P. Borel zaviedol vo Francúzsku kožný test

s vajcovým bielkom. C. Richet publikoval v roku 1919 prácu: „Food Anaphylaxis“, kde zhrnul všetky známe poznatky o potravinovej alergii. Okrem dôkazu reagínov (1967 – manželia Ishizakovci) boli mífnikmi v skúmaní potravinovej alergie poznania o črevnom imunitnom systéme (1972 – Tomasi: GALT) a spoločnom slizničnom imunitnom systéme (1984 – J. Bienenstock: MALT).

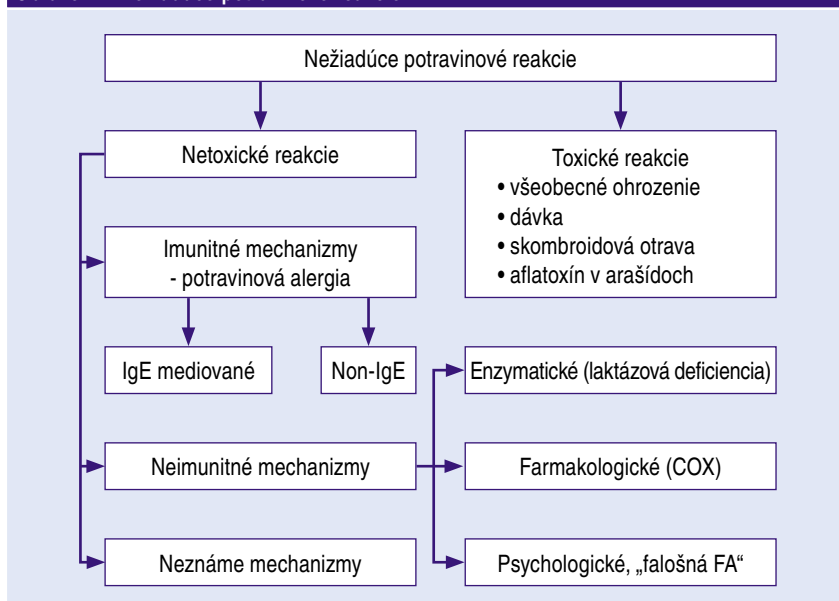
Teoreticky môže každý druh potravy vyvolať anafylaktickú reakciu. Najčastejšie príčinné alergény u nás sú vajcový bielok, kravské mlieko, lieskové a iné orechy, sója, morské ryby, pšenica a arašidy (95% reakcií) (Breiteneder 1998). Kontaminácia plesňami (citrusové plody, orechy), hmyzom (korenia), antibiotikami (kravské mlieko, mäso), zbytky mlieka, orechov, vajca a iné alergény v potravinových produktoch, môžu vyvolať závažné alergické reakcie ako tzv. skryté alergény (5). Hlavné potravinové alergény sú zvyčajne malé glykoproteíny rezistentné na teplo, kyseliny a trávenie enzýmami. Veľkým problémom (pri diagnostike, aj v prevencii) sú nedeklarované potravinové prísady a aditíva (2).

Potravinová hypersenzitívnosť sprostredkovaná IgE vyskytujúca sa v útlom veku je zväčša prechodný jav, s vyzrievaním imunitného systému sa postupne navodí tolerancia (Holt 1998). Najvyššiu prevalenciu pozorujeme u detí medzi 1,5 až 3 rokmi (25% všetkých potravinových reakcií). Podľa rôznych štúdií trpí potravinovou alergiou sprostredkovanou IgE potvrdenou expozičným testom 6–8% detí a 1–2% dospelých. Prevalencia potravinovej anafylaxie bola v roku 1998 v USA, Veľkej Británii a Francúzsku 7,6–10,8 na 10⁵ obyvateľov, v Dánsku 3,2/10⁵. Austrálska štúdia udáva prevalenciu potravinovej anafylaxie u detí v školskom veku až 43/10⁵ (1). Potravinová intolerancia (falošná potravinová alergia) je podstatne častejšia ako pravá potravinová precitlivenosť. U detí je pomer 8:2, u dospelých 7:3 v prospech nepravých (intolerančných) alergických reakcií. Výskyt skutočnej potravinovej alergie teda nie je mimoriadne vysoký, závažná je však úmrtnosť: napríklad v Dánsku je to až 5%, vo Francúzsku zomiera na potravinovú anafylaxiu až 150 ľudí ročne (1).

Narastá prevalencia **alergie / anafylaxie závislej na príjme potravy a vyvolanej námahou**. Ide o fenomén, kedy na vyvolanie prejavov anafylaxie spolupôsobia dva stimuly: telesná námaha 2–4 hodiny po požití inkriminovanej potravy (zeler, pšenica, mäkkýše, jablko, kečup, treska...). Konzumácia potravy bez námahy, resp. samotná telesná záťaž reakciu nevyvolávajú. Pre túto formu alergie sa používa veľa termínov (synonymá), z dôvodov lepšej orientácie v literatúre ich uvedieme všetky: FAEIA / FDEIA / PPEIA / EIFA = Food Associated / Dependent / Postprandial Exercise Induced (Food) Anaphylaxis / Allergy.

V ojedinelých prípadoch môžu byť podkladom alergických reakcie aj iné imunitné mechanizmy

Obrázok 2. Nežiadúce potravinové reakcie



(imúne komplexy, bunkami sprostredkovaná reakcia). Nedoriešená je úloha IgG a IgA protilátok v potravinovej alergii. Mechanizmus tvorby imúnnych komplexov (antigén/IgG) sa preukázal pri niektorých enteropátiach (proteíny strácajúca enteropátia) a pri postihnúť pľúc (Heinerov syndróm pri intolerancii kravského mlieka u dojčiat, pozri ďalej ...). Účasť IgG4 protilátok v anafylaktickej reakcii na potraviny sa zatiaľ nedokázala.

Klinické príznaky potravinovej alergie

Alergické prejavy po požití sa môžu prejavíť v celom gastrointestinálnom trakte, v respiračnom systéme, na koži, alebo celkovou reakciou. Atopická dermatitída je až u 30–40% detí a u 20% dospelých podmienená alergiou na niektorú potravinu, príčinou bronchiálnej astmy môže byť precitlivenosť na potravinové alergény až v 15–17%. Odhaduje sa, že až 6% idiopatických anafylaktických reakcií je spôsobených alergickou potravinovou reakciou. Ako orálny alergický syndróm (OAS) označujeme prejavy lokálnej alergickej reakcie v dutine ústnej a periorálne po požití ovocia a zeleniny u pacientov s peľovou alergiou.

Gastrointestinálne (GI) hypersenzitívne ochorenia môžu byť výlučne alebo parciálne sprostredkované IgE, alebo je mechanizmus ich vzniku podmienený bunkovou hypersenzitívnosťou. Príznaky sa líšia nástupom, závažnosťou a dĺžkou pretrvávania. Úvodné prejavy ako nauzea, vracanie, bolesti brucha až kolika a hnačka sú vyjadrením reflexnej snahy GI traktu o rýchlu elimináciu alergénu z črevnej sliznice v snahe zabrániť jeho vstrebávaniu a celkovej reakcii. Včasná (IgE sprostredkovaná) GI precitlivenosť je obvykle sprevádzaná aj príznakmi z iných orgánových systémov (koža, respiračný trakt, sliznice) (Murch 2001). Najčastejšie klinické príznaky sú hnačka, nechutenstvo, bolesti až kolkovitého rázu, malabsorpcia, strata hmotnosti, anémia (sideropenická), ascites, neprospievanie. Najčastejšie príčinné potravinové alergény: kravské mlieko, sója, vajce, ryža, ryby, kuracie mäso a glutén (IgE aj non-IgE mechanizmus). Aftózna stomatitída – môže byť dlho jediným prejavom, príčinou bývajú: plesňové syry, orechy, ovocie (citrusy), mlieko, farbivá. Mapovitý jazyk – opisuje sa najmä ako prejav alergie na kravské mlieko u malých detí. Orálny alergický syndróm (Lessofov syndróm) – opuch a svrbenie pier, jazyka, podnebia a hrdla vzniknutý v bezprostrednej návaznosti po požití niektorých druhov ovocia a zeleniny – prejav skríženej reakcie u pacientov s peľovou alergiou. Gastroezofágový reflux – môže sa zhoršovať a býva refraktérny na antirefluxnú liečbu, ak je súčasne prítomná alergia na kravské mlieko (zápalová reakcia v pažeráku).

Respiračné prejavy potvrdené expozičným testom sú: Nádcha – býva izolovaným prejavom potravinovej alergickej reakcie pomerne vzácné, väčšinou je súčasťou celkovej alergickej reakcie,

alebo sa vyskytuje spolu s konjunktivitídou a astmou. Izolovaná rinokonjunktivitída a / alebo astma môže vznikáť po inhalácii potravinového alergénu, prejavy potom pripomínajú polinózu. Priedušková astma – predpokladá sa, že potravinová alergia je príčinou astmy až u 17–20% pacientov. V prípade potravinovej alergie sa bronchiálna obštrukcia prejaví 1–2 hodiny po požití inkriminovanej potravy. Obštrukcia sa však môže prejavíť aj po inhalácii potravinového alergénu pri manipulácii (sušené mlieko, vajce, múka z obilovín, sušené huby, byliny, korenie...) alebo inhaláciou výparov pri tepelnej úprave (ryby, mak). U detí sú najčastejšími alergénmi mlieko, vajce, pšenica, arašidy, ryby, skryté alergény. U dospelých sú príčinou skrížene reagujúce potraviny s inhaláčnymi alergénmi (zelenina, ovocie, kôrovce, mäkkýše, vajce), mlieko, nesteroidné antireumatiká a potravinové aditíva. Heinerov syndróm – alveolitída malých detí prejavujúca sa opakovanými pľúcnyimi infiltrátmi, pľúcnou hemosiderózou, sideropenickou anémiou a zažívacími ťažkosťami. Patomechanizmus syndrómu nie je závislý na IgE protilátkach, pravdepodobne ide o III. typ imunopatologickej hypersenzitívnej reakcie (11).

Najčastejšími kožnými prejavmi sú: akútna a chronická urtikária – akútna vzniká okamžite, alebo po 1–2 hodinách; chronická pretrváva dlhšie, resp. recidivuje aj po niekoľkých dňoch. Alergény: mlieko, vajce, arašidy, orechy, ryby, kôrovce, aditíva. Kontaktnú urtikáriu vyvoláva kontakt kože so surovým mäsom, rybami, ovocím; alergény: kiwi, mango, broskyne, citrusové ovocie, zelenina (zemiaky, paprika); tiež roztoče a konzervačné látky v potravinách. Quinckeho angioedém (opuch pier, kože tváre, sliznic dutiny ústnej) – začiatok do 30 až 60 minút po požití potravy, často spolu s urtikáriou. Vyvolávajúce potraviny sú identické ako pri žihľavke. Atopická dermatitída býva prvým klinickým prejavom potravinovej alergie u malých detí. Vyvolávajúce alergény: všetky potraviny, najčastejšie kravské mlieko, vajcový bielok, sója, pšenica, ryby, orechy a orešky, arašidy, kôrovce. Dermatitis herpetiformis je kožným prejavom gluténovej intolerancie (coeliakie).

Anafylaktická reakcia je najzávažnejším celkovým prejavom potravinovej alergie, obvykle po požití skrytého alergénu, resp. pri skríženej alergii. Najčastejšie potravinové alergény vyvolávajúce celkovú reakciu sú kravské mlieko, proteínové hydrolyzáty, vajcový bielok, ovocie (banány, kiwi, mango, avokádo), orechy (okruh lieskovce – mandle – vlašské..., arašidy, kešu, pekany...), tzv. dary mora (kôrovce a mäkkýše, t.j. krevety, mušle...), korenie (najmä horčica), obilniny a aditíva (sulfity, papaín...).

Potravinová precitlivenosť sa môže prejavíť príznakmi aj na pohybovom aparáte (zhyby – juvenilná aj reumatoidná artritída), na kardiovaskulárnom systéme (arytmie pri anafylaxii), urogeni-

tálnom trakte glomerulonefritída, vulvovaginitída) a na centrálnom nervovom systéme. Medzi neurologické manifestácie potravinovej alergie patria vazomotorické bolesti hlavy, hyperkinetický syndróm, nespavosť. Migréna sa vyskytuje v súvislosti s požitím mlieka, pšenice, farbív, cukrov, čokolády, čaju, kávy a alkoholu. Okrem IgE mechanizmu ju vyvoláva prítomnosť biogénnych aminov (tyramín). Hyperkinetický syndróm (pre-dráždenosť, nesústredenosť, poruchy chovania u detí školského veku) súvisí s príjmom väčšieho množstva farbív, konzervačných látok a salicylátov v potrave. V literatúre sa opisala súvislosť nespavosti kojených detí, resp. detí živých kravským mliekom, ktorá vymizla po eliminácii kravského mlieka zo stravy matky alebo dieťaťa (11).

Diferenciálna diagnostika nežiadúcich reakcií na potraviny, resp. potravinové aditíva patrí medzi najkomplikovanejšie postupy v praktickej alergológii. Doposiaľ neexistujú jednoznačné diagnostické kritériá pre potvrdenie potravinovej alergie / intolerancie. Zlatým štandardom diagnózy potravinovej alergie je dvojito-zaslepený, placebo kontrolovaný expozičný test (DBPCFC) (Niggemann a spol. 2001).

Anamnéza (podrobný opis príznakov po požití podozrivej potravy, závažnosť, rýchlosť a časová súvislosť reakcie s jedlom, druh a množstvo požitej potravy, počet nežiadúcich reakcií) je základom diagnózy. Pri diagnostike potravinovej alergie je veľmi užitočný denník požitej potravy (presný denný záznam požitej potravy a tekutín s detailným zoznamom zložiek potravy aj aditív podľa obalu potravín) a výskyt ťažkostí (čas a intenzita) počas 2–4 týždňov. Fyzikálne vyšetrenie všetkých orgánových systémov môže odhaliť aj postihnutie iného systému, ako sú hlavné prejavy reakcií po požití inkriminovanej potravy (bronchiálna obštrukcia pri atopickom ekzéme, žihľavke).

Imuno-alergologické vyšetrenie patrí do rúk skúseného alergológa. Kožné testy majú dôležité miesto pri dôkaze IgE protilátok proti inhaláčnym a potravinovým alergénom. **Intra-kožný (intradermálny) test** je vzhľadom na vysoké riziko systémovej anafylaktickej reakcie a časté falošne pozitívne reakcie nevhodný. **Prick test (SPT)** je najpoužívanější diagnostický postup. Podmienkou je použitie štandardizovaných roztokov alergénov a realizácia pozitívnej a negatívnej kontroly. SPT má pri diagnostike potravinovej alergie vysokú negatívnu (>90%), ale nízku pozitívnu (<50%) prediktívnu výpočtovú hodnotu. SPT je teda vhodný na vylúčenie IgE sprostredkovej potravinovej alergie, ale nie na jej potvrdenie. Negatívny výsledok SPT však úplne potravinovú alergiu nevylučuje (strata antigénnej aktivity roztoku, rozdiel v antigénnosti komerčného alergénu a antigénu zmeneného tráviacimi procesmi).

Prick na prick test s extraktom surovej potravy – čerstvé, mrazené potraviny (mlieko,

vajcový bielok, múka, orechy, jablko, zeler...) sa odporúčajú, ak sú testy so štandardizovanými alergénmi negatívne, resp. nie je komerčný alergén k dispozícii. **Epikutánný test** (APT – Atopy Patch Test) – je výťažný najmä v diferenciálnej diagnostike potravinovej alergie u detí s atopickou dermatitídou. Senzitívnosť pre oneskorenú fázu má vysokú pozitívnu prediktívnu výpoveď: 94–95% pre kravské mlieko, vajcový bielok, pšenicu (spolu so špecifickými IgE = 100%). Špecifickosť je 95% (Niggemann a spol. 2001).

Eliminačné diéty

Podozrivú potravu vylúčime na obdobie najmenej 2 týždňov a sledujeme zlepšenie najmä chronických prejavov (črevné, kožné, respiračné). Pozor! v dôsledku eliminačných diét pri „polyvalentnej potravinovej alergii“ hrozí najmä u detí nebezpečenstvo malnutície – je potrebné určiť jeden alebo niekoľko potravinových alergénov, ktoré sú skutočne, resp. najpravdepodobnejšie za alergické prejavy zodpovedné!

Expozíčný potravinový test pomôže odlíšiť emočné problémy s potravou. DBPCFC (double-blind placebo-controlled food challenge) je zlatým štandardom vyšetrenia na potravinovú alergiu. Potvrdí reakciu imunitnú (IgE i non-IgE). Vykonáva sa vždy v priebehu hospitalizácie po podrobnej anamnéze, v priebehu kľudového obdobia (aspoň 50% ústup príznakov). Testu predchádza eliminačná diéta (14 dní), pri atopickej dermatitíde 4 týždne, pri gastroenteropatii 3 mesiace; dôležité je vynechanie stálej liečby (antihistaminiká ako pri KT, inhalačná liečba protizápalová i β -adrenergiká 6–12 hodín pred testom). V priebehu testu sa robí podrobný časový záznam symptómov, množstvo a intervaly podanej potravy, frekvencia a opakovanie príznakov. Test môže byť falošne negatívny (1,8–4,6%) z rôznych dôvodov: nízka dávka alergénu, navodenie tolerancie (reakcia až po vyššej dávke), alebo strata alergénosti pri príprave. Falošne pozitívny výsledok je zriedkavý (0,5–0,9%). Negatívny DBPCFC sa potvrdí vždy otvoreným testom (konzumácia normálnej porcie inkriminovanej potravy)! 45% pozitívnych reakcií sa objaví po pozitív množstva menšieho ako 500 mg (6).

Endoskopické alergénové provokačné testy (črevná perfúzia, gastroskopický provokačný test, kolonoskopický provokačný test, vyšetrenie črevnej permeability (aj po provokácii antigénom) aj črevná biopsia sú vysokošpecializované vyšetrenie robené v spolupráci s gastroenterologickým oddelením.

Laboratórna diagnostika pozostáva zo sérologických (dôkaz špecifických IgE protilátok) a bunkových testov (uvoľnenie mediátorov, typizácia T a B lymfocytov). Vzhľadom k vysokej špecifickosti pomáhajú vylúčiť niektoré potraviny z ďalšieho testovania. Zvýšená koncentrácia

celkových IgE protilátok pomáha odhaliť atopickú dispozíciu, je však málo špecifická, treba vylúčiť červné a iné parazity, vírusové ochorenia, sledovať dynamiku.

Kvantitatívne stanovenie špecifických IgE (napr. CAP- FEIA) voči potravinovým alergénom je užitočné pri stanovení prognózy alergických detí – či alergia bude pretrvávajúca, alebo či „z nej vyrastú“. Ak alergické dieťa v priebehu posledných 2–3 rokov neprekonalo reakciu po potravinách a hladina špecifického IgE poklesne pod určitú hodnotu ($<1,5\text{ kU/l}$ pre vajce, $<7\text{ kU/l}$ pre mlieko, $<5\text{ kU/l}$ pre oriešky) je $>50\%$ pravdepodobnosť, že dieťa „z alergie vyrastlo“ a môže sa skúsiť vystaviť danej potravine.

O význame vyšetrenia špecifických IgG (IgG4) protilátok sa vedú spory. Niektorí autori považujú ich úlohu v patogenéze potravinovej alergie za možnú. Všeobecne však zatiaľ prevláda názor, že nemajú pre diagnózu potravinovej alergie význam.

IgE sprostredkovanú potravinovú reakciu potvrdí pozitívny DBPCFC spolu s pozitívnym SPT a / alebo pozitívnymi špecifickými IgE protilátkami proti rovnakému alergénu. Najčastejším alergénom u nás je vaječný bielok.

Non-IgE sprostredkovanú potravinovú reakciu potvrdí pozitívny DBPCFC spolu s negatívnym SPT a negatívnymi špecifickými IgE protilátkami (asi 10%). Neskorú fázu včasnej, resp. bunkami sprostredkovanú reakciu môže potvrdiť APT, najmä u alergie na pšenicu.

Treba však zdôrazniť, že neexistuje žiadny in vivo / in vitro diagnostický test jednoznačný pre potvrdenie diagnózy potravinovej alergie. Pozitívne špecifické IgE a pozitívny SPT \neq ochorenie!!! Mali by sa používať len purifikované, štandardizované, alebo rekombinantné alergény; niektoré alergény zeleniny a ovocia v komerčných preparátoch pre kožné testy sú veľmi labilné, preto je vhodné použiť len čerstvú potravu, alebo vyšetriť špecifické IgE. Deti mladšie ako 2 roky môžu mať negatívne SPT napriek potravinovej IgE alergii (chýbajúca, alebo znížená kožná reaktivita). Medzi krížovo reagujúcimi rastlinnými alergénmi (profilíny) sú rozdiely v cukorných (karbohydrátových) zvyškoch, pri OAS typu palina–zeler–mrkva–korenie sú preto individuálne rozdiely v skríženej reaktivite špecifických IgE proti týmto cukorným štruktúram, niektorí pacienti s polinózou s IgE proti cukorným štruktúram. Niektorí majú vysoko pozitívne RAST na široké spektrum potravinových alergénov, ale nemajú prejavy potravinovej alergie; v diagnostike je potrebné použiť extrakty so solubilným inhibítorom karbohydrátových štruktúr na odstránenie falošnej pozitívnosti vyvolanej klinicky „irelevantnými“ IgE protilátkami.

Liečba potravinovej alergie je komplexná. Základom je prevencia atopie ako takej a potravinovej alergie zvlášť (vyhýbanie sa spúšťačom – diétne

opatrenia), vlastná liečba (symptomatická terapia a alergénová imunoterapia) je bez preventívnych opatrení problematická (7).

Primárna prevencia je rovnaká ako opatrenia proti vzniku atopických ochorení všeobecne.

Materské mlieko svojim ideálnym zložením zabezpečuje v plnej miere výživu novorodenca a kojencu. Podporuje pasívnu i aktívnu obranoschopnosť dieťaťa. Obsahuje faktory bunkovej imunity, imunomodulačné cytokíny, rastové faktory hemopoetických buniek (Böttcher 2000). Laktoferín je hlavný proteín materského mlieka s obrannými účinkami (zabíjanie baktérií, vírusov, plesní, nádorových buniek) a imunomodulačnými účinkami. Oligosacharidové frakcie a laktadherín slúžia ako receptory pre baktérie a rotavírusy. Cytokínový profil stimuluje vyzrievanie črevnej sliznice, vznik orálnej tolerancie a prirodzenej aj špecifickej imunity dieťaťa. Dlhodobé kojenie zvyšuje protilátkovú odpoveď na niektoré vakcíny (DTP, BCG, Hib, OPV), vrátane tvorby IgG2 protilátok. Výživa materským mliekom je súčasne hypoalergénna (3, 4).

Podávanie probiotických kultúr matkám pred pôrodom a kojencom do 6 mesiacov života (priamo, alebo prostredníctvom materského mlieka) pomáha kolonizovať črevnú sliznicu baktériami, ktoré stimulujú imunitné mechanizmy navodenie orálnej tolerancie na potravinové antigény (9). V prípade, že dieťa nemôže byť kojené, sa v prevencii alergie na kravské mlieko odporúčajú parciálne hydrolyzované kravského mlieka (pHF), schopné antigénnej stimulácie a indukcie tolerancie. Sójové prípravky nie sú pre svoju vysokú alergénosť vhodné. Kontraindikované sú aj mlieka ostatných živočíšnych druhov (kozie, ovčie). Vysoko hydrolyzované prípravky (eHF) mliečnej detskej výživy sa indikujú v liečbe alergie na KM. Napriek extrémnej hydrolyze je možná zostatková alergénosť. Indikácia eHF v prevencii vzniku CMA je nesprávna, nakoľko tieto prípravky nemôžu navodiť vznik orálnej tolerancie (Exl a spol. 2000). Tuhá strava sa pridáva až po 6 mesiaci života. Vysoko alergénna strava (orechy, vajcový bielok, sója, citrusové plody, pšenica) sa u rizikových detí odporúča až po ukončení prvom roku života. Pridávanie nových potravín u všetkých detí má byť postupné, s intervalom 1–3 týždne.

Z faktorov vonkajšieho prostredia je nutná predovšetkým eliminácia pasívneho fajčenia v priebehu gravidity a kojenia. Aj detské kozmetické prípravky môžu obsahovať proteíny srvátky kravského mlieka, medu a vyvolať alergické prejavy. Čo sa týka obmedzovania kontaktu dieťaťa po narodení so vzdušnými alergénmi (roztoče, peľ, plesne), poznatky sú rozporné. Výsledky štúdie ETAC (Early Treatment of Atopic Child) spochybnili jednoznačne negatívnu účasť zvieracích alergénov (najmä mačacích) na vývoji atopických ochorení (ETAC® Study Group 1997).

Potravinársky priemysel začína využívať techniky genetických biotechnológií za účelom odstránenia alergénov z najpoužívanejších potravín.

Eliminácia inkriminovanej potravy (potvrdennej diagnostickými testami in vivo a in vitro) zo stravy je závažný zásah do výživy najmä u dieťaťa. Náhradné zložky potravy musia spĺňať kritériá stravy vyváženej kaloricky a výživovo (bielkoviny, minerály, stopové prvky, vitamíny, tuky, esenciálne mastné kyseliny a aminokyseliny). Vzhľadom na prirodzený vývoj tolerancie sa odporúčajú kontrolné expozičné testy alergénmi kravského mlieka v intervaloch 6–12 mesiacov u detí do 3 rokov a 1–2 roky u detí starších ako 3 roky. Mnohé „detské potravinové alergie“ (platí to práve pre mlieko) sa vekom väčšinou strácajú. Doživotná alergia pretrváva u alergie na orechy, arašidy, ryby a morskú potravu.

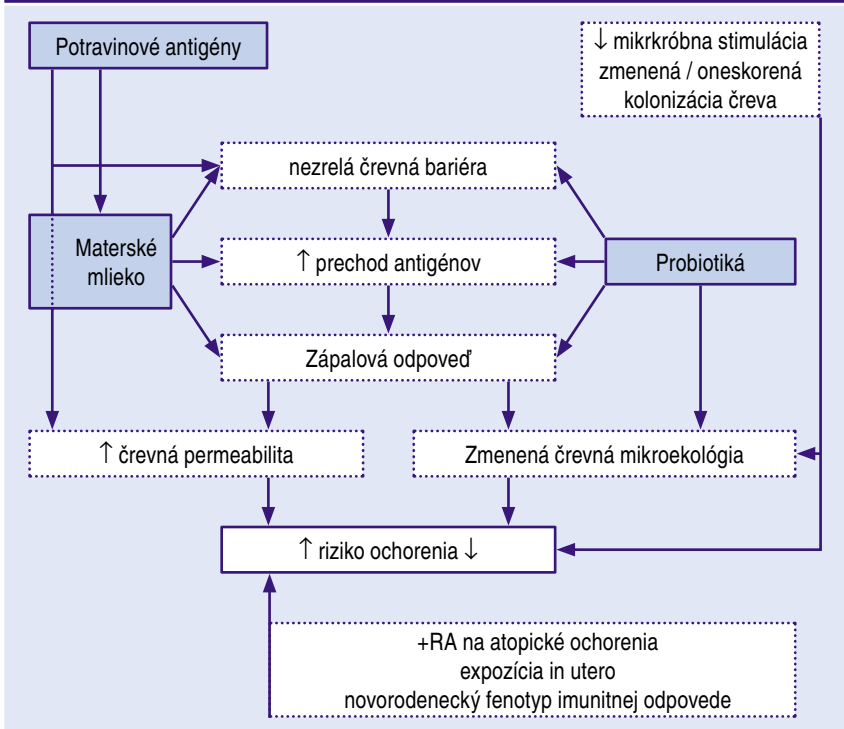
Hlavné alergény, ktoré podľa EU odporúčania (Codex alimentarius) podliehajú povinnému vyznačeniu na potravině sú tie, ktoré sú aj v minimálnom množstve schopné vyvolať závažnú (fatálnu) alergickú reakciu:

1. kravské mlieko (0,02 ml – 0,005 mg) a jeho zložky (laktóza)
2. búrske oriešky (0,7 µg – 1 mg), sója (0,7–50 µg), strukoviny, hrach
3. obiloviny obsahujúce gliadín – lepok (pšenica – 200 µg, raž, ovos, jačmeň)
4. vajce (0,002–1 mg)
5. orechy a oriešky, sezamské jadierka, horčica, mak (1 mg)
6. ryby (5 mg)
7. kôrovce, mušle
8. sulfity a sulfáty (nad 10 mg/kg)
9. zeler.

Je snaha presadiť, aby sa povinne deklarovali všetky obsiahnuté látky (aromatizačné, stabilizačné, zahusťovacie, farbivá...). Pacienta a jeho rodinu, resp. okolie (škola, zamestnanie) je potrebné oboznámiť s nebezpečenstvom skrytých alergénov, resp. skrížených reakcií medzi potravinovými a inhaláčnymi alergénmi (2, 5, 10). Aj geneticky modifikované potraviny môžu vykazovať rôzny stupeň alergenicity.

Farmakologická liečba je iba symptomatická. Kromolyn dvojsodný (kromoglykát, DNCG) inhibuje uvoľnenie mediátorov zo žírnych buniek, eozinofilov, trombocytov a neutrofilov a tým prejavom alergickej reakcie. Antihistaminiká blokujú H1 receptory pre histamín. Ich účinok je v prvom rade symptomatický, niektoré majú však aj imunomodulačné účinky

Obrazok 3. Úloha materského mlieka a probiotických baktérií v prevencii potravinovej alergie



pri dlhodobom preventívnom podávaní (ketotifén, cetirizín, loratadín).

Nakolko prejavy potravinovej alergie môžu mať fatálny priebeh, každý pacient so závažnou potravinovou alergiou by mal byť vybavený pohotovostným balíčkom (p.o. kortikoid, antihistaminikum, bronchodilatačný sprej v prípade, že sa vyskytol bronchospazmus) spolu s adrenalinovým perom (autoinjektor) Špecifická alergé-

nová imunoterapia (vakcinácia) sa v súčasnosti prakticky v liečbe potravinovej alergie nepoužíva, čo je dané najmä nedostatočne presnou diagnostikou a nedostatočným spektrom kvalitných vakcín. V prípade výroby rekombinantných vakcín pre diagnostiku a liečbu sa dá očakávať rozšírenie používania AIT aj pri diagnóze potravinovej precitlivosti.

Literatúra

1. Björkstén B. The Epidemiology of food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology*, 2001; 1, 3: 225–227.
2. Bousquet J, Björkstén B, Brujnzeel-Koomen CAFM, et al: Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy*, 1998; 53: 3–21.
3. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Current Opinion in Allergy and Clin Immunology*, 2001; 1, 3: 243–248.
4. Hanson LA, Silfverdal SA, Strömbäck L, et al. The immunological role of breast feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; (Suppl. 14), 15–19.
5. Hefle SL. Hidden food allergens. *Current Opinion in Allergy and Clin Immunology*, 2001; 1, 3: 269–271.
6. Helm RM. Food allergy: in-vivo diagnostics including challenge. *Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology*, 2001; 1: 255–259.
7. Host A. Primary and secondary dietary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl.14): 78–84.
8. Husby S. Sensitisation and tolerance. *Current Opinion in Allergy and Clin Immunol* 2001; 1, 3: 237–241.
9. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: (Suppl. 14): 56–59. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics, *Lancet*, 2001; 357: 1057–1059.
10. Knulst AC, Hourihane JO'B, Flinterman Ae, Peeters KABM, et al. Treshold studies: Current available data. *Book of abstracts, 9th Intern. Symposium on Immunol., Chemical and Clin. Problems of Food Allergy, Budapest, 18.–21. 4. 2004, p.50–51.*
11. Molokou P. Food Allergies. Present and future problems. *The UCB Institute of Allergy* 2000: 49.
12. Sampson HA. Food allergy: immunology of the GI mucosa towards classification and understanding of GI hypersensitivities. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: (Suppl. 14) 7–9.
13. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–1260.
14. van de Laar MA, van der Korst JK. Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes. *Ann Rheum Dis* 1992; 51, 3: 298–302.
15. Wahn U. Aspects of nutritional management of food allergy. *Pediatr. Allergy Immunol*, 2001; 12 (Suppl.14): 75–77.