

Skórne testy z natywnymi alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej

Skin tests with native alimentary allergens in the diagnostics of food allergy

Anna Rosińska-Więckowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 270–279

Streszczenie

Mimo ciągłego postępu wiedzy medycznej i technik badawczych, diagnostyka alergii pokarmowej pozostaje trudnym problemem klinicznym. Rozpoznanie alergii pokarmowej wiąże się z koniecznością przestrzegania przez pacjenta określonej diety eliminacyjnej. Aby zmniejszyć ryzyko nieuzasadnionego stosowania diety, należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz wykluczyć najbardziej prawdopodobne przyczyny obserwowanych u chorego zaburzeń. Chociaż „złotym standardem” w diagnostyce alergii pokarmowej jest podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo, to w sytuacji niemożności jej przeprowadzenia bardzo pomocne są: natychmiastowy ekspozycyjny naskórkowy test pokarmowy (*skin application food test* – SAFT), atopowy test płatkowy (*atopy patch test* – APT) i testy typu *prick-by-prick* (*prick-to-prick*). Odpowiedni test dobiera się na podstawie objawów podawanych przez pacjenta – przy podejrzeniu reakcji natychmiastowych stosuje się testy SAFT i *prick-by-prick*, natomiast w razie podejrzenia reakcji późnych warto przeprowadzić ATP. Warto podkreślić, że SAFT stanowi alternatywę dla skórnych testów punktowych (*skin prick test* – SPT), szczególnie u dzieci poniżej 3. roku życia, w której to grupie wiekowej uchodzić może za skórny test prowokacyjny. Z kolei ATP charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością i swoistością w odniesieniu do reakcji późnych, porównywalną z podwójnie ślepą próbą prowokacyjną kontrolowaną placebo (*double blind placebo controlled food challenge* – DBPCFC).

Słowa kluczowe: alergia, pokarm, atopowe zapalenie skóry, diagnostyka, SAFT, APT, *prick-by-prick*.

Abstract

Despite continuous progress in the field of medical sciences, diagnostics of food allergy remains a difficult issue. First of all in order to diagnose food allergy specific elimination diet should be applied to the patient and accurate clinical examination followed by various diagnostic tests should be performed in order to exclude more probable causes of symptoms observed and decrease the risk of unnecessary, strict elimination diets. Double blind placebo controlled food challenge (DBPCFC) remains a golden standard in the diagnostics of food allergy. In cases when DBPCFC is difficult to perform, tests with native food allergens, such as atopy patch test (APT), skin application food test (SAFT) or prick-by-prick tests are very helpful diagnostic tools. The right choice of test depends on the type of symptoms observed in patients: SAFT and prick-by-prick tests are used if immediate while APT if late reactions after ingestion of food are suspected. Furthermore, SAFT is an alternative to SPT in children younger than 3 years and in this group of patients it is even considered as a skin provocation test. The proper choice APT shows very high sensitivity and specificity, according to late phase reactions (> 90%), which are comparable with those of DBPCFC.

Key words: allergy, food, atopic dermatitis, diagnostics, SAFT, APT.

Wprowadzenie

Alergia pokarmowa jest zaburzeniem, które dotyczy ok. 5–8% dzieci i 3–5% dorosłych [1, 2]. Z kolei atopowe zapalenie skóry (AZS) jest dermatozą wieku dziecięcego,

której częstość występowania na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat istotnie się zwiększyła [3–6]. Według różnych autorów AZS obserwuje się obecnie u 10–15% niemowląt i dzieci [3–6]. Dotychczas wielokrotnie dowodzo-

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Rosińska-Więckowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: rosinska.anna@gmail.com

no, że wśród dzieci chorych na AZS odsetek pacjentów z udokumentowaną alergią pokarmową może sięgać nawet do 50% badanych [7–9], jednak w ostatnich latach pojawiły się doniesienia podważające zasadniczą rolę alergii pokarmowej w patogenezie AZS [6]. Wydaje się, że problem alergii pokarmowej dotyczy głównie chorych na umiarkowaną i ciężką postać AZS [2, 10]. Rolę alergenów pokarmowych w przebiegu AZS podkreśla się głównie w odniesieniu do niemowląt i małych dzieci, natomiast u dzieci starszych (powyżej 5.–7. roku życia) i dorosłych alergeny powietrzno pochodne mają istotnie większe znaczenie [10].

Do najczęstszych alergenów pokarmowych u dzieci należą białka zawarte w pokarmach, takich jak: mleko krowie (β -laktoglobulina), białko jaja kurzego (Gal d 3 – owomukoid), pszenica (inhibitor α -amylazy), soja (białko Gly 1A i Gly 1B oraz inhibitor tryptazy), orzeszek ziemny (Ara h 1 i Ara h 2), orzechy (alergen podobny do alergenu brzozy Bet v 1), kakao, mięso ryb (parwoalbumina) i skorupiaków (Pan i 1, Pan a 1) [11]. Ze względu na stopniowe dojrzewanie morfologiczne oraz czynnościowe przewodu pokarmowego i układu immunologicznego dziecka (w tym GALT – *gut associated lymphoid tissue*) u większości dzieci obserwuje się proces tzw. wyrastania z alergii pokarmowej do 3.–7. roku życia [1, 7, 8]. Zjawisko to polega na stopniowym ustępowaniu objawów nadwrażliwości pokarmowej u dzieci wraz z wiekiem. Wyjątek stanowi uczulenie na proteiny zawarte w orzeszkach ziemnych – proces wyciszania się objawów nadwrażliwości obserwuje się jedynie u ok. 20% pacjentów. Najczęstsze alergeny pokarmowe u dorosłych odzwierciedlają rodzaj diety i zwyczajów żywieniowych panujących w danym regionie – w Europie są to głównie pszenica, jabłka, orzechy, soja, kiwi, seler, marchew, wiśnie, w USA – orzeszki ziemne, orzechy, ryby i skorupiaki, natomiast w Australii – owoce morza [12, 13]. Należy podkreślić, że u osób dorosłych w 80% objawy alergii pokarmowej wiążą się z krzyżową nadwrażliwością na alergeny pokarmowe w przebiegu uczulenia na alergeny powietrzno pochodne – przykładowo zespół anafilaksji jamy ustnej (*oral allergy syndrome* – OAS) u osób uczulonych na pyłki brzozy i bylicy, objawiający się świądem, pieczeniem w jamie ustnej, obrzękami naczyń i ruchowymi warg i języka lub pokrzywką kontaktową po spożyciu lub obieraniu świeżych warzyw (marchew, seler, ziemniak, pomidor) lub owoców (jabłko, brzoskwinia, morela, śliwka, migdały) [14].

Najpoważniejszym objawem alergii pokarmowej jest wstrząs anafilaktyczny. To ciężka, potencjalnie śmiertelna uogólniona (wielonarządowa) reakcja alergiczna, która przebiega w sposób gwałtowny po kontakcie z substancją uczulającą. Do najczęstszych przyczyn anafilaksji w krajach rozwiniętych zalicza się: spożywane pokarmy, użądlenia i ukąszenia przez owady oraz stosowane leki [15–17]. Wśród alergenów pokarmowych, które najczęściej stymulują rozwój wstrząsu anafilaktycznego, wymienia się: białka zawarte w orzechach i orzeszkach ziem-

nych, rybach, skorupiakach, mleku, jajach kurzych, ziarnach sezamowych, owocach (kiwi) i warzywach (seler) [15–17]. Dowiedzono także, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu potencjalnych alergenów pokarmowych jest współistnienie źle kontrolowanej farmakologicznie astmy oskrzelowej [8, 18], natomiast współistnienie u dziecka alergii pokarmowej z astmą oskrzelową wiąże się ze zwiększonym ryzykiem cięższego przebiegu tej choroby dróg oddechowych [19]. Ostatnio w wielu ośrodkach badawczych odnotowano zwiększenie częstości występowania wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu pokarmów u osób poniżej 20. roku życia [15, 17, 20].

Diagnostyka alergii pokarmowej

Alergia pokarmowa wiąże się ze stymulacją układu immunologicznego do wytwarzania swoistych przeciwciał w odniesieniu do alergenów pokarmowych – IgE (mówi się wówczas o IgE-zależnej, „prawdziwej” alergii pokarmowej) lub IgE-niezależnej formie alergii pokarmowej [1, 2]. Diagnostykę alergii pokarmowej należy jednak rozpocząć od dokładnie przeprowadzonego badania podmiotowego, które może pomóc w ustaleniu listy pokarmów podejrzanych o działanie alergizujące [21]. Bardzo pomocny jest tzw. dzienniczek dietetyczny, w którym pacjent lub rodzice dziecka zapisują wszystkie spożyte w ciągu dnia pokarmy i ewentualne nieprawidłowe reakcje, z uwzględnieniem czasu od spożycia do wystąpienia objawów, wysiłku fizycznego, zażywania substancji (alkohol, kwas acetylosalicylowy) zwiększających przepuszczalność błony śluzowej jelit i wchłanianie potencjalnych alergenów czy okresu pylenia roślin (nasilenie objawów po spożyciu warzyw i owoców związane z krzyżową nadwrażliwością na alergeny pokarmowe przy uczuleniu na alergeny pyłków roślin) [14].

W badaniu przedmiotowym pacjenta z podejrzeniem alergii pokarmowej należy zwrócić uwagę na objawy w obrębie skóry i błon śluzowych, która jest narządem łatwo dostępnym badaniu. Do typowych objawów IgE-zależnej alergii pokarmowej zalicza się: wysiew bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęki naczyń i ruchowe po spożyciu pokarmu uczulającego. Warto podkreślić, że pokrzywka i obrzęk naczyń i ruchowe mogą poprzedzać wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego, który jest najpoważniejszym objawem alergii pokarmowej, a zarazem stanem zagrożenia życia.

Szacuje się, że ok. 80% przypadków alergii pokarmowej u osób dorosłych wiąże się z krzyżową nadwrażliwością na alergeny zawarte głównie w warzywach i owocach w przebiegu uczulenia na alergeny pyłków roślin. Jest to tzw. zespół anafilaksji jamy ustnej (*oral allergy syndrome* – OAS), obserwowany u pacjentów chorujących na alergiczny nieżyt nosa (ANN) [14]. Głównymi objawami OAS są: świąd, pieczenie i/lub obrzęk błon śluzowych jamy ustnej w czasie spożywania lub rąk podczas obierania świeżych warzyw i owoców.

Stosunkowo często obserwowanym u niemowląt objawem uczulenia na β -laktoglobulinę mleka krowiego jest tzw. skaza białkowa, objawiająca się zmianami o charakterze wyprysku w obrębie skóry głowy (twarz – policzki, usta, płatki uszu) i rąk. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dużą wagę przywiązywano do roli alergii pokarmowej w kontekście zaostrzeń stanu klinicznego skóry w przebiegu AZS. Wydaje się, że dość powszechnym zjawiskiem jest zbyt częste rozpoznawanie alergii pokarmowej jedynie na podstawie zmian na skórze czy dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób atopowych. Opisywane przez wielu badaczy zaostrzenie stanu klinicznego skóry w kilka do kilkunastu godzin po spożyciu danego pokarmu (związane z późnym, IV typem reakcji immunologicznej wg Gella i Coombsa, mediowanej przez limfocyty T) można próbować potwierdzić, wykonując atopowe testy płatkowe (*atopy patch test* – APT) lub przeprowadzając podwójnie ślepą próbę prowokacyjną kontrolowaną placebo, która pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce alergii pokarmowej. Należy jednak pamiętać, że w złożonej etiopatogenezie AZS czynniki środowiskowe (substancje chemiczne, warunki klimatyczne, dym tytoniowy) czy stres mogą również powodować zaostrzenia stanu dermatologicznego u chorych na to schorzenie.

W przypadku dzieci starszych, powyżej 3. roku życia, cenną wskazówką może być znajomość tzw. cech konstytucjonalnych alergii wg Marksa. Do cech, dzięki którym – jedynie na podstawie wyglądu dziecka – można podejrzewać nieprawidłową reakcję na spożywane pokarmy, należą:

- mierny stopień odżywienia lub niedobór wzrostu lub masy ciała,
- wyraz twarzy dziecka świadczący o stałym zmęczeniu i zacienienie skóry wokół oczodołów,
- uczucie lub objawy niedrożności nosa,
- salut alergiczny (częste wycieranie nosa ręką z powodu stałego wyciekania śluzowej wydzieliny),
- obecność poprzecznej bruzdy na nosie,
- obłożony i pobrużdżony język (tzw. język geograficzny),
- długie rzęsy,
- ruchy mimowolne (tiki, grymasy twarzy, chrząkanie, obgryzanie paznokci).

Pozostałe objawy alergii pokarmowej obejmują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie kącików ust, owrzodzenia aftowe w jamie ustnej, kolki niemowląt, bóle brzucha, biegunki, zaparcia, stolce z krwią i śluzem), a także – występujące najrzadziej – objawy ze strony układu oddechowego (sapka niemowląt, alergiczny nieżyt nosa, astma) [22, 23].

Rozpoznanie alergii pokarmowej powinno być potwierdzone testami z alergenami pokarmowymi, które dokumentują różne mechanizmy alergizacji przez składniki pożywienia. Zaleca się wykonywanie różnorodnych testów w celu uchwycenia mechanizmu prowokującego objawy u danego chorego. Testy można wykonywać z komercyjnym, standaryzowanym wyciągiem alergenowym lub

z alergenami natywnymi. Skórne testy punktowe przeprowadza się przy użyciu standaryzowanych wyciągów alergenowych, które cechują się znaną siłą ekstraktu (alergeny zawieszone są w roztworze glicerynowym z dodatkiem fenolu), nie ulegają utlenianiu, są stabilne i łatwe do nakładania. Z kolei testy z natywnymi alergenami pokarmowymi, takie jak *prick-by-prick* testy, SAFT czy ATP, wykonuje się przy użyciu pokarmu świeżego, w postaci na co dzień spożywanej przez pacjenta. Wadą testów z alergenami natywnymi jest duża podatność użytego do badania pokarmu na działanie czynników zewnętrznych (utlenianie się) oraz nieznaną siłą oddziaływania alergenu na organizm. Mimo licznych niedoskonałości, testy z natywnymi trofoalergenami wykazują jednak większą czułość i zgodność (ponad 90-procentową) z próbami prowokacyjnymi niż testy ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym. Zjawisko to może wynikać z faktu, że komercyjne wyciągi alergenowe w trakcie procesu produkcji zostają zbyt oczyszczone, a tym samym pozbawione właściwości typowych dla świeżych pokarmów. Tymczasem warzywa i owoce zawierają wiele enzymów i substancji o potencjalnym działaniu alergogennym, które mogą być wyeliminowane w trakcie przemysłowych procedur przygotowywania standaryzowanego wyciągu do testów [9, 24]. Testy z natywnymi trofoalergenami umożliwiają ponadto badanie reakcji na pokarm w formie spożywanej przez pacjenta, przykładowo pokarm surowy lub poddany obróbce termicznej. Testy z natywnymi trofoalergenami zapewniają szersze spektrum doboru alergenów do badania, ponieważ można wykorzystać każdy rodzaj i postać pokarmów podejrzewanych przez pacjenta o działanie alergizujące [21]. Mimo licznych niedoskonałości i braku standaryzacji, testy z natywnymi alergenami pokarmowymi pozostają narzędziem diagnostycznym rekomendowanym przez specjalistów zajmujących się problematyką alergii pokarmowej [23–27]. Są one cennym uzupełnieniem diagnostyki o udokumentowanym standardzie, w skład której wchodzi STP i asIgE, oraz pozwalają wykluczyć lub potwierdzić określone mechanizmy immunologiczne.

Zasada wykonywania większości testów w diagnostyce alergii pokarmowej opiera się na wykrywaniu antygenowo swoistych IgE (asIgE) w surowicy (oznaczenie całkowitego i asIgE) lub w skórze pacjenta (SAFT, STP, *prick-by-prick*). Na podstawie ujemnych wyników powyższych testów klinicysta nie może jednak wykluczyć alergii pokarmowej – testy te informują jedynie o braku przeciwciał IgE, nie wykluczając reakcji IgE-niezależnej. Szacuje się, że ok. 50% reakcji nadwrażliwości na pokarmy ma podłoże IgE-zależne, podczas gdy pozostałe obejmują reakcje cytotoksyczne (do 20%), reakcje typu kompleksów immunologicznych (ok. 6%) przypadków, a w pozostałych przypadkach zaangażowane są mechanizmy mieszane [21].

Ze względu na technikę przeprowadzenia STP i testów typu *prick-by-prick* są one przydatne jedynie w diagnostyce natychmiastowych reakcji po spożyciu pokarmu, takich

jak: wysiew bąbli pokrzywkowych, obrzęk naczynioruchowy i wstrząs anafilaktyczny. W diagnostyce późnych reakcji po spożyciu pokarmu wykorzystuje się atopowe testy płatkowe, potwierdzające objawy występujące po kilkunastu-, kilkudziesięciu godzinach od spożycia alergizującego pokarmu.

Mimo pewnych niedoskonałości, „złotym standardem” w diagnostyce alergii pokarmowej pozostaje podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo (*Double Blind Placebo Controlled Food Challenge* – DBPCFC) [21, 24–27]. Ze względu na możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego próbę prowokacyjną należy przeprowadzać wyłącznie w warunkach szpitalnych. Czułość i swoistość DBPCFC oscylują w granicach 95%, a próba ta ostatecznie weryfikuje zgłaszane przez chorego objawy oraz pacjentów z fałszywie dodatnimi lub fałszywie ujemnymi wynikami wykonanych testów (APT, SPT, asIgE).

Skórny ekspozycyjny test pokarmowy

Skórny ekspozycyjny test pokarmowy (*Skin Application Food Test* – SAFT) jest bardzo pomocny w diagnostyce natychmiastowych reakcji po spożyciu pokarmu. Test wykorzystuje zjawisko pokrzywki kontaktowej, ponieważ lipofilne alergeny pokarmowe łatwo przenikają przez skórę, szczególnie przez mieszki włosowe lub przy uszkodzeniu bariery skórnej [28, 29]. Udowodniono, że u dzieci poniżej 3. roku życia, ze względu na różnice w budowie anatomicznej skóry, alergeny pokarmowe łatwiej przenikają przez skórę niż to ma miejsce u dorosłych. Z uwagi na to, że alergologia dotyczy głównie niemowląt i małych dzieci, SAFT jest szczególnie przydatną metodą diagnostyczną w tej grupie pacjentów. Skórny ekspozycyjny test pokarmowy stanowi także alternatywę dla STP u dzieci do 3. roku życia, ponieważ ze względów technicznych i zmniejszonej wrażliwości skóry na histaminę STP są trudne do przeprowadzenia oraz właściwej interpretacji. Do jednej z głównych zalet SAFT należy także bezbolesny charakter testu – na skórę pleców nakleja się plaster z komorami, przykładowo typu *Finn Chambers* (metalowa komora o średnicy 1 cm²), na które nakłada się natywne alergeny pokarmowe (ryc. 1). Test SAFT jest ponadto łatwy do przeprowadzenia w każdych warunkach i nie wymaga nakładów finansowych związanych np. z zakupem odczynników do badania. W SAFT wykorzystuje się spożywane przez dziecko na co dzień pokarmy dostarczone przez rodziców. W ośrodku autorki niniejszego opracowania każdorazowo przeprowadza się badanie z użyciem 10 alergenów pokarmowych, do których należą: mleko krowie, białko i żółtko jaja kurzego, mąka pszenna, kakao, orzeszki ziemne, jabłko, marchew, pietruszka (korzeń) i seler, ale wybór pokarmów może być modyfikowany w zależności od wywiadu. Wydaje się, że z punktu widzenia zarówno dziecka, jak i rodzica największą zaletą testu jest możliwość uniknięcia nieprzyjemnych



Ryc. 1. Plaster do testów SAFT i APT – zestaw 10 natywnych alergenów pokarmowych nałożonych na plaster z komorami typu *Finn Chambers*: mleko, białko i żółtko jaja kurzego, mąka pszenna, kakao, jabłko, marchew, orzeszek ziemny, pietruszka (korzeń), seler

nakuć skóry lancetami Morrow-Browna – jak to ma miejsce w przebiegu STP – oraz związanych z nimi stresu i uczucia strachu, co mogłoby wpływać na wynik testu. Odczyt testu przeprowadza się po 10, 20 i 30 min od ekspozycji, lecz ze względów technicznych (odpadanie fragmentów pokarmu z komory przy odklejaniu plastra) oceny można dokonać wyłącznie po 30 min. Wyniki przedstawia się w skali plusowej: (+) – rumień (wynik ujemny), (++) – bąbel pokrzywkowy nieprzekraczający obszaru przylegania komory z alergenem – (wynik dodatni), (+++) – bąbel pokrzywkowy o średnicy powyżej 1 cm², czyli przekraczający obszar przylegania komory do skóry (wynik wybitnie dodatni) (ryc. 2., 3.). Skórny ekspozycyjny test pokarmowy wykazuje dobrą korelację z oznaczeniami surowiczego stężenia asIgE w odniesieniu do alergenów pokarmowych [29]. Dowiedziono, że dodatni wynik SAFT u dzieci poniżej 4. roku życia dobrze koreluje z oznaczeniem stężenia asIgE, a ponadto wykazano dobrą korelację między doustną próbą prowokacyjną i SAFT (współczynnik $\kappa = 0,86$) [29, 30]. Powyższe dane tłumaczą, dlaczego SAFT nazywany jest przez niektórych autorów skórnym testem prowokacyjnym [28–30]. Ze względu na bezbolesny charakter i dużą czułość SAFT w odniesieniu do reakcji natychmiastowych po spożyciu pokarmu jest to godny polecenia test w diagnostyce alergii pokarmowej, szczególnie u dzieci poniżej 3. roku życia, zwłaszcza w sytuacji, gdy oznaczenie asIgE jest badaniem stosunkowo drogim i nie zawsze możliwym do przeprowadzenia (konieczność pobrania krwi u dziecka czy brak możliwości technicznych do przeprowadzenia badania). Należy jednak podkreślić, że SAFT nie jest testem, który może zastąpić podwójnie ślepą próbę prowokacyjną kontrolowaną placebo w diagnostyce alergii pokarmowej u najmłodszych pacjentów. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że

DBPCFC jest przeprowadzana w niewielu ośrodkach w Polsce, a problem alergii pokarmowej jest stosunkowo powszechny, SAFT może pomóc w szybki i prosty sposób wstępnie zweryfikować diagnozę. Po stwierdzeniu dodatniego wyniku SAFT korespondującego z rodzajem obja-



Ryc. 2. Dodatni wynik SAFT (+++) w odniesieniu do mleka krowiego, białka i żółtka jaja kurzego, mąki pszennej, kakao, orzeszka ziemnego (1–7) – duże bąble pokrzywkowe przekraczające obszar kontaktu alergenu ze skórą. Chłopiec 13-miesięczny, chory na AZS od 1 mies. życia, z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku atopii (ojciec i siostra – AZS). Mimo restrykcyjnej diety eliminacyjnej (karmiony wyłącznie preparatami mlekozastępczymi, kaszkami ryżowymi, brokułami, mięsem indyka), stan skóry średnio ciężki, jednak matka podaje poprawę po zaprzestaniu karmienia piersią i wprowadzeniu preparatów mlekozastępczych



Ryc. 3. Dodatni wynik SAFT (+++) w odniesieniu do białka mleka krowiego (lewy górny kwadrant) oraz (++) w odniesieniu do białka i żółtka jaja kurzego (2. i 3. od góry kwadrant po stronie lewej), kakao i orzeszka ziemnego (4. i 5. od góry kwadrant po stronie lewej). Chłopiec 14-miesięczny chory na AZS od 2. mies. życia, z obciążonym wywiadem alergicznym (matka choruje na ANN). Matka chłopca podawała, że po wprowadzeniu preparatów mlekozastępczych zaobserwowała znaczną poprawę stanu skóry dziecka. Na zdjęciu widoczny jest też odczyn na plaster i miejsce przyłożenia naskórkowych testów płatkowych

wów klinicznych zgłaszanych przez pacjenta lub jego rodziców można na okres próbny zalecić dietę eliminacyjną, z jednoczesną obserwacją ewolucji objawów u chorego.

Prick-by-prick

Technika wykonania i interpretacja testów typu *prick-by-prick* jest identyczna ze sposobem przeprowadzania STP, z tą różnicą, że zamiast standaryzowanych wyciągów alergenowych używa się natywnych alergenów pokarmowych. Zamiast nakłucia skóry lancetem Morrow-Browna, na którą wcześniej nalożono kroplę standaryzowanego wyciągu alergenowego, nakłuwana się badany pokarm (mleko, warzywa, owoce, przetwory), a następnie skórę (ryc. 4.). *Prick-by-prick* testy są szczególnie przydatne w diagnostyce u pacjentów z podejrzeniem zespołu OAS, u których w wyniku krzyżowej nadwrażliwości na alergeny pokarmowe w przebiegu uczulenia na alergeny pyłków roślin obserwuje się objawy alergii pokarmowej, takie jak: świąd, pieczenie, obrzęk błon śluzowych jamy ustnej w czasie spożywania lub rąk podczas obierania świeżych warzyw i owoców [14, 24] (ryc. 4.–7.). Uważa się, że OAS tłumaczy zgłaszane przez pacjentów objawy alergii pokarmowej u 60–80% dorosłych [14]. *Prick-by-prick* testy warto również przeprowadzić w sytuacji, gdy pacjent lub rodzice dziecka podają ewidentny związek przyczynowo-skutkowy między spożyciem danego pokarmu i pojawieniem się objawów klinicznych, a wyniki STP ze standaryzowanymi wyciągami alergenowymi są ujemne [14, 24]. Wyniki *prick-by-prick* testów odnosi się do kon-



Ryc. 4. Dodatnie wyniki testów *prick-by-prick* w odniesieniu do marchwi (5/4 mm; +++), wyniki wątpliwe w odniesieniu do jabłka (4/3 mm; ++) i selera (3/2 mm; ++). Kontrola dodatnia – histamina (rumień/bąbel) 5/4 mm, kontrola ujemna – sól fizjologiczna 0/0 mm. Pacjentka 34-letnia z alergicznym nieżytem nosa i objawami zespołu OAS w przebiegu uczulenia na pyłek brzozy i bylicy



Ryc. 5. Ta sama pacjentka – dodatnie wyniki STP w odniesieniu do trawy/zboża 30/10, trawy 30/12 nibynóżki (nn), drzewa I 30/14, drzewa II 30/12 nn, chwasty 20/5, sierść kota 30/5, pleśnie I 30/10 nn, pleśnie II 3/2, roztocza I 30/7, roztocza II 30/16 nn. Kontrola dodatnia – histamina (rumień/bąbel) 20/4 mm, kontrola ujemna – 0/0 mm



Ryc. 6. Ta sama pacjentka – dodatnie wyniki STP w odniesieniu do alergenów pytku brzozy (30/16 nn; ++++) i bylicy (20/5; +++), oraz standaryzowanych alergenów jabłka (3/2; ++) i selera (30/10; +++), kontrola dodatnia i ujemna – jak wyżej

troli dodatniej (histamina) i ujemnej (roztwór soli fizjologicznej). Interpretacja wyników testu jest następująca: 0 – brak reakcji, (+) – bąbel alergenowy mniejszy niż połowa średnicy bąbla histaminowego, ale większy niż przy kontroli ujemnej (wynik ujemny), (++) – średnica bąbla alergenowego jest większa lub równa połowie średnicy bąbla histaminowego (wynik wątpliwy), (+++) – średnia średnica bąbla alergenowego jest większa lub równa średnicy bąbla histaminowego (wynik dodatni), (++++) – średnia średnica bąbla alergenowego jest równa/większa od 2-krotnej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynóżkami (wynik wybitnie dodatni) (ryc. 5., 6.). Zwykle wyniki testów typu *prick-by-prick* potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym (ryc. 4., 6.). U niektórych pacjentów obserwuje się jednak ujemne wyniki SPT z zestawem standaryzowanych wyciągów alergenowych i dodatnie wyniki testów *prick-by-prick*. Dotyczy to szczególnie chorych uczulonych na marchew lub reagujących krzyżowo na jej alergeny w przebiegu zespołu OAS. Marchew jest,

zaraz po selerze, jednym z najsilniejszych alergenów pochodzących z warzyw, jednak STP ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym są dodatnie jedynie u 26% uczulonych – znacznie bardziej przydatne są natomiast *prick-by-prick* testy [14]. Dowiedziono, że świeże warzywa i owoce zawierają enzymy i substancje o działaniu potencjalnie alergizującym, które mogą ulegać rozpadowi w trakcie procedury przygotowywania standaryzowanych wyciągów alergenowych [24]. Podsumowując, szczególnie przy podejrzeniu OAS warto wzbogacić standardową diagnostykę o testy typu *prick-by-prick*.

Atopowe testy płatkowe

Atopowe testy płatkowe (*atopy patch test* – APT) są modyfikacją naskórkowych testów płatkowych, jednak zamiast wykazania uczulenia na alergeny kontaktowe badana jest reakcja skóry w odniesieniu do alergenów powietrznych (w postaci standaryzowanego wyciągu alergenowego w różnych stężeniach) lub trofoaler-



Ryc. 7. Pacjentka 62-letnia z sezonowym nieżytem nosa w wywiadzie (uczulona na pyłek brzozy), podająca świąd i pieczenie w obrębie błon śluzowych jamy ustnej w czasie spożywania świeżego pomidora. Dodatni wynik testu zarówno ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym (20/4; +++), jak i ze świeżym pomidorem (16/4; +++), kontrola dodatnia – histamina 10/4 mm, kontrola ujemna – 0/0 mm



Ryc. 8. Dodatnie wyniki APT (+++) w odniesieniu do mąki pszennej (prawy 4. kwadrant; +++), kakao (prawy dolny 5. kwadrant) i orzeszka ziemnego (lewy środkowy kwadrant), wyniki ujemne (rumień; +) w odniesieniu do mleka krowiego, białka i żółtka jaja kurzego, marchwi, pietruszki i selera. Brak reakcji w miejscu przyłożenia do skóry jabłka (pierwszy lewy górny kwadrant). Odczyt po 48 godz. Dziewczynka 2-letnia, chora na AZS od 6. mies. życia, wywiad w kierunku chorób atopowych był obciążony (matka choruje na ANN). Dziewczynka pozostawała na diecie bezmlecznej, chociaż matka nie zaobserwowała istotnej poprawy stanu skóry przy stosowaniu preparatów mlekozastępczych

genów (zwykle w postaci natywnej). W przeciwieństwie do SAFT, których mechanizm opiera się na wykazaniu wykorzystujących natychmiastowy mechanizm pokrzywki kontaktowej, APT dowodzą istnienia późnej reakcji, typu wyprysku, mediowanej przez limfocyty T [25, 30]. Technika wykonania APT, podobnie jak w przypadku SAFT, polega na nałożeniu niewielkiej ilości badanych pokarmów do metalowych komór przytwierdzonych do plastrów, np. typu *Finn Chambers*, a następnie przyklejeniu ich do skóry (ryc. 1). Po 48 godz. usuwa się plaster i dokonuje pierwszego odczytu, natomiast drugi odczyt następuje po 72 godz. [24, 28, 31, 32]. Niektórzy autorzy zalecają trzeci odczyt po 96 godz., który jest szczególnie przydatny w sytuacji, gdy pacjent lub rodzice dziecka podają reakcje występujące po kilku dniach od spożycia danego pokarmu [32]. Interpretacja wyników APT jest następująca: 0 – brak reakcji, (+) – rumień (reakcja ujemna/wątpliwa), (++) – rumień, naciek zapalny i poje-

dyncze grudki (wynik dodatni), (+++) – rumień, intensywny naciek zapalny, liczne grudki/pojedyncze pęcherzyki (ryc. 8., 9.) [24, 32]. Głównymi zaletami APT, podobnie jak w przypadku SAFT, są zarówno bezbolesny charakter testu, jak i możliwość zastosowania szerokiego spektrum potencjalnych alergenów. Wielu autorów podkreśla także wysoką czułość i swoistość testu porównywalną z podwójnie ślepą próbą prowokacyjną kontrolowaną placebo [24–27]. Ponadto APT, podobnie jak SAFT i testy *prick-by-prick*, umożliwiają diagnostykę uczulenia na dany pokarm w postaci na co dzień spożywanej przez pacjenta. Wielu autorów dowodzi, że w przypadku alergii na białka mleka krowiego i jaja kurzego swoistość APT, w połączeniu z oznaczeniem asIgE, które to badanie cechuje się wysoką czułością, pozwala uniknąć wykonywania testów doustnej prowokacji pokarmowej wiążących się z ryzykiem rozwoju wstrząsu anafilaktycznego [26, 33–37]. Na podstawie wyników APT i oznaczeń asIgE wielu bada-



Ryc. 9. Dodatnie wyniki APT (+++) po 48 godz. w odniesieniu do mleka (pierwszy prawy kwadrant), kakao (piąty od góry prawy kwadrant) i orzeszka ziemnego (trzeci od góry lewy kwadrant). Widoczny odczyn na plaster. Dziewczynka 12-letnia z podejrzeniem AZS. U dziecka wykonano też NTP z zestawem dziecięcym – po 48 godz. kobalt (+) i nikiel (+)



Ryc. 10. Ta sama dziewczynka. Odczyt APT po 72 godz. – dodatnie wyniki APT (+++) w odniesieniu do kakao, orzeszka ziemnego (++) , mleko i marchew – odczyn (+). Odczyt NTP po 48 godz. – kobalt (+) i nikiel (+)

czy postuluje określenie wskaźników prognostycznych rozwoju tolerancji na alergeny pokarmowe [27, 38–40]. Uważa się, że dodatni wynik APT (naciek zapalny i powyżej 7 grudek) w odniesieniu do białka mleka krowiego i jaja kurzego oraz dodatnie wyniki oznaczeń aslgE (odpowiednio większe lub równe 0,35 kU/l i większe lub równe 17,5 kU/l) mogą stanowić podstawę do zrezygnowania z przeprowadzenia DBPCFC (*positive predictive value* – PPV, przy wykonaniu obu testów wynosi 100%) [27, 38–40]. Zaleca się także przeprowadzanie SAFT łącznie z APT – w tym celu po odczycie wyniku badania po 30 min (SAFT) wystarczy zostawić plaster z komorami zawierającymi pokarmy na 48 godz. Niektórzy autorzy bardzo sceptycznie podchodzą do korelacji wyników APT i prób prowokacyjnych, a także podważają ich przydatność w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci [41]. Podkreśla się duże różnice dotyczące czułości (18–93%) i swoistości (40–96%) APT. Część autorów dowodzi, że z testów

z natywnymi alergenami pokarmowymi jedynie testy SAFT i DBPCFC są godne polecenia, a ich wyniki mają przełożenie na zgłaszane przez pacjentów objawy. Wielu badaczy odnoszących się z rezerwą do zagadnienia APT przyznaje jednak, że przy jednoczesnym oznaczeniu aslgE w surowicy test ten może być pomocny w uzupełniającej diagnostyce alergii pokarmowej [41–45].

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka alergii pokarmowej ma na celu uniknięcie nieuzasadnionego wprowadzania diety eliminacyjnej, która może mieć destruktywny wpływ na rozwijający się organizm dziecka [38]. Bardzo ważna jest także znajomość objawów alergii pokarmowej, która może prowokować zarówno patognomiczne, jak i mniej nieswoiste objawy. Zjawisko alergii pokarmowej dotyczy nie tylko przewodu pokarmowego, którego błony śluzowe mają bezpośredni kontakt z danym alergenem, ale również skóry (przenikanie alergenów pokarmowych bezpośrednio przez skórę lub drogą

naczyń krwionośnych) oraz układu oddechowego (wziewanie lotnych cząsteczek pokarmu). Niepokojące jest też obserwowane w ostatnim czasie zjawisko „nadrozpoznawalności” alergii pokarmowej, kiedy to jedynie na podstawie objawów ze strony skóry (rumień, grudki na skórze policzków) czy przewodu pokarmowego (kolki u niemowląt, luźne stolce) i bez przeprowadzenia jakiegokolwiek diagnostyki rozpoznaje się nadwrażliwość pokarmową typu alergicznego z zaleceniem diety eliminacyjnej dla matki karmiącej piersią lub dziecka (mieszanki mlekozastępcze). Zwraca ponadto też uwagę zwiększenie częstości występowania wstrząsu anafilaktycznego u dzieci w ostatnich 15 latach, przy czym w czołówce najczęstszych przyczyn tego zaburzenia pozostają alergeny pokarmowe [15–19, 43]. Trwają również badania polegające na wywoływaniu tolerancji u osób z alergią na białka zawarte w orzeszkach ziemnych – pacjenci otrzymują rekombinowaną ludzką antyimmunoglobulinę E [17].

Podsumowując, można stwierdzić, że chociaż testy z natywnymi alergenami pokarmowymi są dalekie od określenia ich mianem idealnej metody diagnostycznej, to ze względu na łatwość wykonania, niewielki koszt badania i bezbolesny charakter warto stosować je w przypadku podejrzenia nadwrażliwości pokarmowej. Wydaje się, że – mimo pewnych niedoskonałości – jednocześnie przeprowadzenie SAFT, APT i oznaczenie asIgE w surowicy jest zestawem badań ukierunkowanych na różne mechanizmy alergii pokarmowej, co przy braku możliwości przeprowadzenia DBPCFC zmniejsza ryzyko nieuzasadnionego wprowadzenia diety eliminacyjnej.

Piśmiennictwo

- Eigenmann P, Beyer K, Wesley Burks A, et al. New visions for food allergy: an IPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 Suppl 16: 26-39.
- Dostępne na: www.who.int.
- Taylor B, Wadsworth M, Wadsworth J, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984; 2: 1255-7.
- Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 385-91.
- Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis: a genetic epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487-94.
- Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous reactions from immediate reactions. *Dermatol Therapy* 2006; 19: 97-103.
- Breuer K, Kapp A, Werfel T. The impact of food allergy in patients with atopic dermatitis. *Hautarzt* 2003; 54: 121-9.
- Sampson HA. The immunopathogenic role of hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 34-7.
- Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 817-24.
- Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
- Romański B, Kaczmarski M. Rodzaj i charakter niektórych alergenów pochodzenia zwierzęcego i roślinnego. W: *Alergie i intolerancje pokarmowe stanowisk polskiej grupy ekspertów. Sympozjum 1997*; 4: 21-31.
- Said M, Weiner JM. "May contain traces of...": hidden food allergens in Australia. *Med J Aust* 2004; 181: 183-4.
- Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
- Ballmer-Weber BK. Cutaneous symptoms after ingestion of pollen-associated foodstuffs. *Hautarzt* 2006; 57: 108-15.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1161-5.
- Sampson HA. Food anaphylaxis. *Br Med Bull* 2000; 56: 925-35.
- Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601-8.
- Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
- Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma* 2008; 45: 862-6.
- Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nuruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 387-93.
- Malinowska E, Kaczmarski M. Alergia pokarmowa u dzieci i młodzieży. *Służba Zdrowia* 2001; 32-35: 3027-30.
- Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. Food intolerance and childhood asthma: what is the link? *Pediatr Drugs* 2007; 9: 157-63.
- Jarocka-Cyrta E, Kaczmarski M. Rola alergii na białka mleka krowiego w etiopatogenezie przewlekłych bólów brzucha u dzieci. *Ped Wsp Gastr Hepatol Żyw Dzieci* 2002; 4: 261-4.
- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, et al.; German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI); Physicians' Association of German Allergologists (ADA); Society of Pediatric Allergology (GPA); Swiss Society of Allergology. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) the Physician's Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 983-8.
- Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.
- Cudowska B, Kaczmarski M. Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergii na mleko krowie u niemowląt i małych dzieci. *Alergia Astma Immunol* 2005; 10: 133-8.
- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.
- Wütrich B. Cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998; 53: 131-5.
- Oranje AP, Van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994; 31: 314-8.
- de Waard-van der Spek F, Elst EF, Mulder PG, et al. Diagnostic tests in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998; 53: 1087-91.
- Werfel T. Skin manifestations in food allergy. *Allergy* 2001; 56 (Suppl 67): 98-101.

32. Rancé F. What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 93-6.
33. Turjanmaa K. "Atopy patch tests" in the diagnosis of delayed food hypersensitivity. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 95-7.
34. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 379-83.
35. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, et al. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005; 60: 865-70.
36. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 Suppl 14: 37-40.
37. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.
38. Vanto T, Helppilä K, Juntunen-Backam K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144: 218-22.
39. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, et al. Cow's milk – specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow – up of the cow's milk allergy in infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866-70.
40. Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. Proposal of standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 213-7.
41. Hansen TK, Høst A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 428-34.
42. Kim JS. Pediatric atopic dermatitis: the importance of food allergens. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 156-60.
43. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 878-84.
44. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 53-8.
45. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentration in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.