

- } ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA SEKCIJA SZD
- } UNIVERZITETNA KLINIKA ZA  
PLJUČNE BOLEZNI IN  
ALERGIJO GOLNIK
- } KLINIČNI ODDELEK ZA  
GASTROENTEROLOGIJU,  
UKC LJUBLJANA

**Zbornik**  
**sestanka:**  
**Nutritivna**  
**alergija**

Ljubljana, Domus Medica  
31. marec 2012

### Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne  
bolezni in alergijo Golnik

### Uredniki zbornika

Mitja Košnik, Mihaela Zidarn, Robert  
Marčun

### Organizacija srečanja

Mihaela Zidarn, Robert Marčun,  
Borut Štabuc, Mitja Košnik

Ljubljana,

Medicinski izobraževalni center

Domus Medica

Ljubljana Dunajski kristali

31. marec 2012

Strokovno srečanje Alergološke in  
imunološke sekcije z naslovom  
nutritivna alergija so omogočili:

**Glaxo SmithKline  
Merc Sharp &Dohme**

Astra Zeneca  
Boehringer Ingelheim  
Ewopharma  
Jadran-galenski laboratorij d.o.o. Ljubljana  
IRIS  
Krka  
LKB  
Novartis  
Pfizer  
Takeda  
Torrex Chiesi

# Nutritivna alergija

## Program\*

Moderatorja: Ema Mušič, Renato Eržen

Naslov	Predavatelj	Ura
Občni zbor alergosekcije		8:30
Klasifikacija nutritivne alergije: Mehanizmi neugodnih reakcij po hrani	Košnik M	9:00
Alergeni značilni za otroke. Alergija za hrano pri otrocih	Jeverica Koren A	9:15
Alergeni značilni za odrasle. Navzkrižnost alergenov, OAS. Zakaj nekateri nutritivni alergeni povzročajo	Kopač P	9:35
Razprava		9:55
Satelitski simpozij Glaxo SmithKline: Zdravljenje alergijskega rinitisa	Zidarn M	10:10
Kava		10:25
Laboratorijska diagnostika nutritivne alergije: kožni testi, provokacijski testi, testi <i>in-vitro</i>	Zidarn M	10:40
Eozinofilci v bioptatu prebavil	Zidar N	11:00
Nove diagnostične metode <i>in-vitro</i>	Korošec P	11:15
Uporaba rekombinantnih alergenov v diagnostiki prehranske alergije: arašidi	Homšak M	11:30
IgG4 proti hrani so normalen imunski odziv	Korošec P	11:45
Skrining testi IgE	Šilar M	11:50
Alergočipi	Čelesnik N	11:55
Klinični primeri		12:00
Razprava		12:15
Satelitski simpozij MSD: "Real world" raziskave v zdravljenju astme - ELEVATE	Šuškovič S	12:30
Kosilo		12:45
Kožne manifestacije nutritivne alergije	Rupnik H	13:30
Alergijske bolezni zgornjih prebavil (Eozinofilni ezofagitis)	Volfand J	13:45
Druge eozinofilne enteropatije	Orel R	14:00
Intoleranca za sladkorje	Siuka D	14:15
Intoleranca za biogene amine, konzervanse	Adamič K	14:30
Sindrom iritabinega črevesja	Smrekar N	14:40
Bolnik, ki po zaužitju hrane dobi simptome s strani prebavil (diferencialna diagnoza, diagnostični postopki)	Janša R, Volfand J, Z	14:55
Razprava		15:10
Zaključek		15:30

\*Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

## **KLASIFIKACIJA NUTRITIVNE ALERGIJE: MEHANIZMI NEUGODNIH REAKCIJ PO HRANI**

Mitja Košnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

### **TERMINOLOGIJA**

Z izrazom preobčutljivost poimenujemo simptome in znake, ki nastanejo kot posledica stika z natančno opredeljenim vzročnim dejavnikom v količini, na katero se ne odzovejo zdravi posamezniki. Alergeni so antigeni, ki sprožijo preobčutljivostni imunski odziv. Alergijske bolezni so posledica imunskega odziva proti snovem, ki organizmu po navadi niso škodljive. Simptomi in znaki nastanejo, ko se imunski sistem sreča z alergenom, proti kateremu so se v preteklosti razvila specifična protitelesa in/ali specifični limfociti T, zaradi česar nastane alergijsko vnetje.

Preobčutljivost brez specifičnih imunskih mehanizmov imenujemo nealergijska preobčutljivost ali psevdoalergija ali intoleranca ali neprenašanje.

### **KLASIFIKACIJA**

Ko govorimo o nutritivni alergiji, o preobčutljivosti za hrano, je primerno najprej opredeliti, o čem se sploh pogovarjamo.

Alergeni in psevdoalergeni v hrani so prvo široko področje. Alergeni hrane pri preobčutljivih osebah povzročijo težave ne le v prebavilih. Ti alergeni lahko pridejo v stik s sluznico dihal in povzročijo rinitis ali celo astmo. Primer je astma pri pekih. Preko kontakta s kožo lahko povzročijo urtikarijo ali alergijski kontaktni dermatitis. Značilne so tudi sistemske reakcije (anafilaksija).

Drugo široko področje so alergijske in preobčutljivostne bolezni prebavil. Od daleč najpogostejšega sindroma alergije v ustih, do proteinskega enterokolitisa in celiakije.

Tretje, najbolj nehvaležno področje, pa je pristop k diagnostiki in zdravljenju bolnika, ki svoje težave povezuje z zaužito hrano. Tu pridemo na široko področje fiziologije in patofiziologije gastrointestinalnega sistema, od sekrecije prebavnih sokov, peristaltike, absorpcije, vnetij... Pri večini teh bolnikov seveda hrana ne povzroči težav preko specifičnih alergijskih ali psevdoalergijskih mehanizmov.

### **EPIDEMIOLOGIJA**

V anketah pridejo do podatkov, da skoraj četrtnina ljudi sebe oceni, da so preobčutljivi za hrano. Potrjeno alergijo pa ima do 8% otrok. Pri odraslih je prevalenca alergije za hrano okrog 2%.

Značilnost alergije za hrano pri otrocih je, da se senzibilizirajo z živili, ki jim pozneje povzročajo alergijske reakcije. Pri odraslih osebah pa je alergija za hrano največkrat posledica navzkrižne reaktivnosti. Bolnik se senzibilizira z alergeni cvetnega prahu ali pršice, potem pa ima težave ob zaužitju navzkrižno reagirajoče hrane.

### **MEHANIZMI NEUGODNIH REAKCIJ PO HRANI**

Intoleranca (nealergijska preobčutljivost) nastane preko farmakoloških mehanizmov, ko npr. bolnik nima dovolj encimov za odstranjevanje normalnih škodljivih sestavin v hrani oziroma sestavin hrane, ki delujejo kot osmotski diaroiki. Značilnost intolerance je, da je simptomatika odvisna od količine zaužitega psevdoalergena. Bolniki

tolerirajo majhno količino živila. Simptomi se stropnjujejo z večanjem količine zaužitega živila:

hrana z veliko biogenih aminov (histamina) že sama po sebi povzroča simptome, ki jih bolnik opiše kot »alergijo« (kihanje, solzenje, nespečnost). Kofein lahko povzroči tremor in drisko, tiramin migreno, začinjena hrana prek trigemina lahko povzroči zardevanje v obraz (aurikulo-temporalni sindrom) ali pa voden izcedek iz nosu (gustatorni rinitis).

encimske pomanjkljivosti (laktozna intoleranca, fruktozna intoleranca)

bolezni prebavil (nezadostnost trebušne slinavke, bolezni žolčnika)

Averzija (panične epizode, hiperventilacijski sindrom). Značilno za te reakcije je, da jih ne povzroči hrana, ampak jih bolnik (nezavedno) odigra. Če bolniku damo to živilo v obliki skritega provokacijskega testa, ga seveda normalno prenese.

Alergija je imunska reakcija proti živilu. Za alergijo je značilno, da se simptomi pojavijo že pri zelo majhni količini vnešenega alergena. Bolnik je preobčutljiv samo za eno živilo, ali za majhno število podobnih živil.

Glede na mehanizem preobčutljivosti ločimo reakcije

- povzročena s protitelesi IgE
- povzročena preko celične preobčutljivosti
- kombinacija več vrst preobčutljivostnih mehanizmov

Reakcij povzročenih s protitelesi IgE je največ in jih je tudi precej enostavno odkriti in diagnosticirati. Pojavijo se v nekaj minutah do največ 2 uri po zaužitju ali drugačnem stiku z alergenom. Celično pogojene reakcije se pojavijo več ur po zaužitju hrane oziroma je zanje treba hrano zaužiti večkrat. Na ta način nastanejo eozinofilne bolezni prebavil, atopijski dermatitis, celiakija.

Zanimivo je, da ni prepričljivih dokazov o vpletenosti drugega in tretjega tipa preobčutljivosti (aktivacije komplemента, boleni imunskih kompleksov) v patogenezo nutritivne alergije.

## **IMUNSKA TOLERANCA ZA HRANO**

Kljub črevesni barieri, ki jo sestavljajo ploščati epitelij zgornjih prebavil, želodčna kislina, prebavni encimi, intestinalni glikokaliks, sekretorna protitelesa IgA, serumska protitelesa IgA in IgG, približno 2% beljakovin preide v kri v taki obliki, da delujejo kot alergeni. Alergeni se v krvi pojavijo že nekaj minut po zaužitju, kar pomeni, da se absorbirajo že v zgornjih prebavilih. Alergogenih beljakovin je več, kadar je digestija hrane slabša, na primer kadar se uporablja antacide. Bolj kot so beljakovine hidrolizirane, manj so namreč alergogene, vsaj kar se tiče zmožnosti, da jih prepoznajo protitelesa IgE.

Pa vendar večina ljudi na prehranske alergene ne reagira z alergijo, temveč proti njim vzpostavi toleranco. Oralna toleranca je specifična imunska neodzivnost na hrano. Oralna toleranca, neodzivnost limfocitov T, lahko nastane zaradi funkcionalne ali dejanske odstranitve celic:

klonalne delecije limfocitov T (ta mehanizem pri toleranci za hrano ni hudo pomembnen),

T celične anergije, ki nastane tako, da limfocit T prepozna antigen v odsotnosti kostimulatornih signalov antigen predstavljene celice in aktivne supresije z imunosupresivnimi citokini, ki jih tvorijo specifične regulatorne celice T (IL-10, TGF-beta).

Za vzpostavitev oralne tolerance so pomembne bakterije normalne komezalne flore.

## **MARKERJI IZPOSTAVLJENOSTI NUTRITIVNIM ALERGENOM**

V krvi zdravih ljudi praviloma najdemo protitelesa IgG, IgM in IgA proti živilom. Teh protiteles je več pri bolnikih, ki imajo večjo permeabilnost sluznice prebavil, na primer celiakiji, kronični vnetni črevesni bolezni. So marker izpostavljenosti alergenu in ne vzrok boleznim. Najdemo tudi imunske komplekse teh protiteles in nutritivnih alergenov. Ravno tako so v krvi zdravih oseb tudi za hrano specifični limfociti, ki se odzovejo s proliferacijo, če jih v pogojih in-vitro izpostavimo alergenu.

### **LITERATURA**

- Kay BA, Kaplan AP, Bousquet J et al eds. Allergy and allergic diseases. 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008.
- Franklin Jr AN, Busse WW, Bochner BS et al eds. Middleton's Allergy: principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009.
- KOŠNIK, Mitja (ur.), MREVLJE, Franc (ur.), ŠTAJER, Dušan (ur.), ČERNELČ, Peter (ur.), KOŽELJ, Mirta (ur.). Interna medicina. [4. izd.]. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011. XXXII, 1712 str., ilustr. ISBN 978-961-6030-80-9. [COBISS.SI-ID 258639360]

## **ALERGENI ZNAČILNI ZA OTROKE. ALERGIJA ZA HRANO PRI OTROCIH**

Anja Koren Jeverica

UKC Ljubljana, Univerzitetna pediatrična klinika

### **UVOD**

Alergija na hrano je pomemben zdravstveni problem tako otrok kot odraslih. Diagnostika alergije na hrano je zahtevna, saj v večini primerov zahteva dokaz klinične reaktivnosti pri domnevno alergični osebi. Slednje najbolj objektivno prikažemo z izvedbo t.i. provokacijskega testa. Sam dokaz senzibilizacije (kožni test, *in vitro* dokaz sIgE) namreč še ne pomeni nujno tudi pojava klinične slike alergije. Ker trenutno nimamo uspešnega zdravljenja prehrabene alergije, alergičnim osebam ne preostane drugega kot to, da dotične alergene dosledno izločijo iz svoje diete. Prisotnost alergije na hrano pomembno vpliva na kvaliteto življenja - poveča anksioznost, vpliva na družinske aktivnosti, socialno življenje. Prevalenca alergije na hrano je najvišja v prvih nekaj letih življenja (6-8% pri enem letu). Nekatero epidemiološke študije so pokazale, da je incidenca v zadnjih nekaj desetletij naraščala. Pomembno je vedeti, da je dejansko alergičnih le manjši delež oseb, ki trdijo, da so »alergični na določeno hrano«. Veliko pogostejše so namreč t.i. intolerance na hrano, ki imajo lahko zelo podobne klinične simptome in znake, vendar niso posredovane z delovanjem imunskega sistema. Predvsem starši majhnih otrok velikokrat zamenjajo iritativne reakcije nekatere hrane (npr. periorbitalni izpuščaji po paradižniku, jagodah, citrusih) pa tudi npr. laktozno intoleranco za alergijo. V zadnjem času vse več raziskovalcev ugotavlja, da je alergija na hrano postala prediagnosticirana in svarijo pred uvedbo obsežnih diet brez zanesljivega dokaza alergijske reakcije oz. samo na podlagi dokaza senzibilizacije. Slednje namreč zelo slabo vpliva na kvaliteto življenja otroka in njegove družine, ima tudi neugodne finančne posledice (predpisovanje ekstenzivnih hidrolizatov, nakup drage dietne hrane), lahko pa celo neugodno vpliva na otrokovo rast in razvoj.

### **NAJPOMEMBNEJŠI PREHRAMBENI ALERGENI OTROŠKE DOBE**

**KRAVJE MLEKO** je najpomembnejši prehrabeni alergen v dobi dojenčka in predšolskega otroka. Incidenca alergije na kravje mleko med dojenčki ocenjujejo na 2-5%, pri mlajših otrocih pa na okoli 1-2%. Incidenca resnične alergije je tako bistveno nižja od deleža staršev, ki meni, da je njihov otrok alergičen na mleko (kar 18% pri predšolskih otrocih).

Alergija na mleko lahko poteka preko z IgE posredovanega mehanizma (takojšnje reakcije), kakor tudi preko celičnih (ne-IgE) mehanizmov (zakasnele reakcije). Slednji so bistveno manj proučevani in opredeljeni. V večini primerov se alergija na mleko kaže z lažjimi kliničnimi simptomi oz. znaki, predvsem s strani prebavil in kože (npr. alergijski proktokolitis, gastroezofagealni refluks, atopijski dermatitis, akutna urtikarija). Približno tretjina otrok z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom in alergijo na kravje mleko in približno 50% dojenčkov z alergijo na mleko ima atopijski dermatitis. Alergijska reakcija po mleku pa je lahko tudi resnejša; frekvenco anafilaktičnih reakcij ocenjujejo do 9% vseh reakcij na mleko. Kar četrtnina anafilaksij povzročenih s hrano je posledica kravjega mleka, vključno s smrtnimi primeri (do 11% smrtnih primerov anafilaksij po hrani).



Glavni alergeni kravjega mleka spadajo v skupino kazeinov (*Bos d 8*) in beljakovin sirotke (alfa-laktalbumin – *Bos d 4*, beta-laktoglobulin – *Bos d 5*, goveji albumin – *Bos d 6*). Beljakovine v mleku nekaterih drugih sesalcev (ovčje, kozje) so strukturno zelo podobne in zato večinom navzkrižno-reaktivne. Kar 90% otrok alergičnih na kravje mleko tako reagira tudi na kozje mleko. Kljub splošno priznanemu dejstvu, da so alergeni v mleku strukturno stabilni in praviloma ohranijo svojo biološko aktivnost tudi po vretju, pasterizaciji ali evaporaciji (mleko v prahu), v zadnjem času ugotavljajo, da lahko ob ekstenzivni toplotni obdelavi tudi spremenijo stopnjo svoje alergenosti in jih tako alergiki lažje tolerirajo (npr. mleko v pečenih sladica). Najboljši nadomestek običajnim mlečnim formulam in mlečnim izdelkom so za dojenčke ekstenzivni hidrolizati bodisi sirotke ali kazeina, za večje otroke pa tudi sojino mleko. Pri majhnem deležu otrok, ki ne tolerirajo niti ekstenzivnega hidrolizata, uporabimo aminokislinske formule.

Večina otrok s časom razvije toleranco na beljakovine kravjega mleka, pravimo, da svojo alergijo prerastejo. Približno 80 % otrok razvije toleranco v prvih treh do štirih letih. Ugotavljajo, da alergija izzveni prej pri tistih s klinično sliko kasnih (ne-IgE) reakcij kot pri tistih s takojšnjimi alergijskimi reakcijami posredovanimi z IgE protitelesi. Pri slednjih se alergija lahko nadaljuje celo v odraslo dobo. Nekateri študije so pokazale, da višje vrednosti slgE kažejo na počasnejši razvoj tolerance ter da sta manjšanje premera kožnega testa in predvsem padec v nivoju slgE dober marker izzvenenja alergije. Ugotavljajo tudi, da višina vrednosti slgE korelira z verjetnostjo klinične alergije ne pa tudi z resnostjo reakcije.

**JAJCE.** Beljakovine jajc (predvsem beljaka) so drug zelo pogost alergen otroške dobe. Prevalenco pri majhnih otrocih ocenjujejo na okoli 1-2%. Večina alergijskih reakcij na jajce poteka preko IgE mehanizma. Tako gre v večini primerov za takojšnje alergijske reakcije, jajce pa je lahko tudi poslabševalni dejavnik oz. sprožilec zagonov atopijskega dermatitisa. Glavni alergen jajčnega beljaka je ovomukoid (*Gal d 1*), manj alergena sta ovalbumin (*Gal d 2*) ter ovotransferin (*Gal d 3*). V zadnjem času ugotavljajo, da lahko večina otrok (70%) alergičnih na jajce tolerira manjše količine ekstenzivno toplotno predelane (pečene) jajce (npr. v biskvitu, piškotih), saj prolongirana visoka temperatura uniči terciarno strukturo alergenov.

Alergija na jajce praviloma izzveni nekoliko kasneje kot alergija na kravje mleko, alergijo preraste okoli 70% otrok do 7 leta in večina otrok do 16 leta. Alergija na jajce je znan rizičen dejavnik za kasnejši razvoj astme in alergije na vdihane alerene. Podobno kot pri mleku tudi tukaj višina vrednosti slgE korelira z verjetnostjo alergije, ne pa tudi z resnostjo reakcije.

**ARAŠIDI , DREVESNI OREŠČKI IN SOJA.** Tudi arašidi (spadajo v skupino stročnic) so pomemben prehrambeni alergen otrok. Senzibilizacija na alergene arašidov pa tudi klinična alergija se lahko pojavita že zelo zgodaj, lahko že v prvih dveth letih življenja. V našem okolju je najpogosteje inkriminirana hrana med otroci popularni prigrizek z arašidi (Smoki). Glavni alergeni arašidov spadajo v skupino »seed storage« beljakovin (*Ara h 1, 2 in 3*). Podobno kot alergeni mleka in jajc, spadajo med t.i. alergene razreda 1, ki so strukturno stabilni in lahko povzročajo sistemske alergijske reakcije. Arašidi so najpogosteje vpletena hrana v primerih težjih in celo smrtnih anafilaktičnih reakcij po svetu, predvsem pri najstnikih in mladih odraslih. Večina alergij na arašide je dolgotrajna, večkrat celo doživljenska. Vseeno približno četrtina otrok svojo alergijo s časom preraste. Dober prognostični faktor so nizki

slgE, toleranco pa lahko z zanesljivostjo dokažemo le z negativnim provokacijskim testom. Možna je ponovitev alergije kasneje v življenju, predvsem če otrok ne uživa arašidov redno.

Pri nekoliko starejših otrocih se pojavlja tudi alergija na drevesne oreščke (lešnike, orehe, mandlje, pistacijo...), ki so sicer bolj pogosti alergeni odrasle dobe. Kljub temu, da kožno testiranje kaže na veliko navzkrižno reaktivnost med različnimi drevesnimi oreščki, je klinična navzkrižna reaktivnost redkejša. V praksi vseeno otroku, ki je alergičen na en orešček svetujemo, da ne uživa tudi drugih vrst oreščkov. Navzkrižne reaktivnosti med drevesnimi oreščki in arašidi sicer ni, saj slednji spadajo med stročnice, kljub temu pa obstaja bistveno večja verjetnost alergije na oreščke (30-40%) med osebami, ki so preobčutljive na arašide. Tudi alergija na drevesne oreščke je v večini primerov doživljenska.

Soja je prav tako alergen značilen za otroško dobo, ki v večini primerov izzveni vsaj do adolescence. Alergija na sojo je manj proučevana, alergološki testi pa bistveno manj zanesljivi kot za zgoraj omenjene alergene.

**PŠENICA.** Občasno je v alergijske reakcije predvsem manjših otrok vpletена pšenica. Glavni alergeni, ki povzročajo IgE reakcije na pšenico spadajo v globulinsko ali gluteninsko frakcijo. In vitro so dokazali veliko navzkrižno reaktivnost med pšenico in drugimi žitaricami (rž, oves, ječmen), medtem ko klinična navzkrižna reaktivnost ni zelo pogosta. Zaradi pomembne navzkrižne reaktivnosti z alergeni v pelodu trav ima veliko otrok, ki je alergičnih na travni pelod pozitivne alergološke teste tudi na različna žita, kar pa je pogosto klinično nepomembno. Alergija na pšenico izzveni pri 80% otrok do petega leta starosti. Pri otrocih z več oz. težje potekajočimi alergijskimi boleznimi ponavadi traja alergija na pšenico dlje časa. Ker so alergološki testi za pšenico zelo nezanesljivi, je nujno potrebno periodično ponavljanje (vsako leto) provokacijskega testa.

**OSTALI ALERGENI.** Ribe in morski sadeži so možni alergeni pri otrocih, čeprav so slednji veliko pogostejši v odrasli populaciji. Podobno velja za hrano, ki vsebuje navzkrižne alergene s pelodom dreves in trav (sadje, zelenjava, nekateri drevesni oreščki).

## **ALERGIJA NA HRANO IN ATOPIJSKI DERMATITIS**

Otroci z alergijo na hrano imajo pogosto pridruženo eno ali več atopijskih bolezni, kot so atopijski dermatitis, astma in alergijski rinitis. Vloga alergije na hrano v patogenezi atopijskega dermatitisa je še vedno nekoliko kontroverzna. Vemo, da imajo otroci z atopijskim dermatitisom zelo pogosto pridruženo senzibilizacijo na različne prehranske alergene. Poleg pozitivne družinske anamneze je prisotnost atopijskega dermatitisa glaven rizičen dejavnik za razvoj alergije na hrano. Uživanje hrane na katero je otrok senzibiliziran lahko deluje kot sprožilen dejavnik za poslabšanje atopijskega dermatitisa, pa tudi za pojav akutnih alergijskih simptomov oz. znakov. Čim manjši kot je otrok in čim težji kot ima atopijski dermatitis, tem večja je verjetnost, da bo imel klinično pomembno alergijo na hrano. V povprečju ima približno tretjina otrok z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom pridruženo alergijo na hrano. Delež otrok z atopijskim dermatitisom, ki je senzibiliziranih na različne prehranske alergene pa je lahko tudi bistveno večji. Vsekakor iz otrokove prehrane izločimo le tisto hrano, ki otroku povzroča evidentne težave. Najbolj objektivno to pokažemo z izvedbo provokacijskega testa pod nadzorom alergologa.

Praviloma za alergije na hrano testiramo otroke mlajše od 5 let, ki imajo zmeren do težek atopijski dermatitis, ob anamnezi takojšnjih alergijskih reakcij ali v primeru perzistentnega dermatitisa kljub optimalni lokalni terapiji. Otrok, ki ima zelo blago obliko atopijskega dermatitisa praviloma ne potrebuje alergološke obravnave. Paziti moramo, da ni otrok predolgo na nepotrebni restriktivni dieti (npr. le zaradi pozitivnih alergoloških testov).

## **FAKTORJI, KI VPLIVAJO NA TEŽO REAKCIJE**

Kako težka bo klinična slika alergijske reakcije po zaužitju alergene hrane je odvisno od različnih faktorjev. Težo alergijske reakcije žal ne moremo napovedati s pomočjo alergoloških testov, saj niti premer kožnega testa niti višina sIgE ne korelira s težo reakcije. Najbolj pomemben rizični dejavnik za težjo reakcijo je prisotnost astme. Na otroke, ki imajo poleg alergije na hrano tudi astmo moramo biti zato posebej pozorni. Ugotavljajo, da imajo astmatični otroci z alergijo na hrano bistveno več težjih poslabšanj astme in več hospitalizacij zaradi astmatičnih napadov. Približno 6% otrok z astmo je doživelo piskanje v povezavi z določeno hrano. V ameriških študijah, ki so proučevale smrtne in skoraj-smrtne anafilaksije zaradi hrane pri otrocih, so imeli praktično vsi diagnozo astme. Večjo možnost za težjo reakcijo imajo tudi tisti, ki so že v preteklosti imeli težje alergijske reakcije. Na težo reakcije pa lahko vpliva tudi količina zaužitega alergena, oblika procesiranja hrane, hkratno uživanje druge hrane, prisotnost kofaktorjev (napor, okužba, stres, nekatera zdravila, alkohol).

## **DEJAVNIKI TVEGANJA IN PREVENTIVA**

Positivna družinska anamneza atopije je močen rizični dejavnik za razvoj alergije pri otroku. Praktično vse do sedaj preskušene metode za preprečevanje alergije na hrano pri rizičnih otrocih so se žal pokazale kot neuspešne. Po trenutno veljavnih smernicah ne priporočamo nobene posebne preventivne diete za rizične nosečnice oz. doječe mamice. Priporočeno trajanje izključnega dojenja (4 – 6 mesecev) in uvedba mešane prehrane (vključno s pogostejšimi alergeni) velja enako kot za vse ostale dojenčke. Priporočajo pa uporabo ekstenzivnih hidrolizatov kravjega mleka namesto običajnih mlečnih formul za rizične dojenčke pod 4. mesecom starosti. Pokazalo se je namreč, da imajo slednji nekoliko nižjo incidenco atopijskega dermatitisa v prvih dveh letih življenja. Slednje priporočilo pa žal ne vpliva na kasnejši razvoj in potek drugih alergijskih bolezni, kot so astma in alergijski rinitis.

## **LITERATURA**

1. Fiocchi A et al. World Allergy Organization (EAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. WAO Journal 2010.
2. Boyce JA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Exper Panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126:S1-S56.
3. Sampson HA, Burks AW: Adverse Reactions to Foods in Middletons Allergy: Principles and Practice, 7th Edition, Mosby.
4. Werfel T et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy 2007;62:723-728.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S116-25.

## **ALERGENI ZNAČILNI ZA ODRASLE. NAVZKRIŽNOST ALERGENOV, OAS. ZAKAJ NEKATERI NUTRITIVNI ALERGENI POVZROČAJO LOKALNE, DRUGI PA SISTEMSKE REAKCIJE**

Peter Kopač

Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo,

Kar 25 % odraslih navaja težave po uživanju določene hrane. Večinoma laično mislijo, da gre za alergije. Pogostnost prave alergije za hrano, potrjene s testi, pa je bistveno manjša, znaša 2-4 % v splošni populaciji. Težave, povezane s hrano, so lahko različnega izvora. Nekatere splošne težave se lahko pojavijo pri vseh ljudeh, določene pa nastopijo samo pri bolj občutljivih. Te potekajo po imunskem mehanizmu (alergija) ali ne-immunskem mehanizmu (intoleranca).

**Pri vseh ljudeh** lahko pride do zastrupitve s hrano (ribe (skromboid), morski sadeži, botulizem ...). Hrana lahko poslabša obstoječe gastrointestinalne bolezni (gastritis, GERB, bolezni žolčnika). Nekatera hrana lahko tudi povzroči migrenski napad (alkohol, čokolada, kofein, aspartam, oreščki).

Med **intoleranco** za hrano sodijo pomanjkanje encimov za prebavo sladkorja (laktozna intoleranca) ali biogenih aminov (DAO).

**Alergija** za hrano lahko poteka po treh mehanizmih: posredovana s protitelesi IgE (urtikarija, anafilaksija, oralni alergijski sindrom), ne-IgE mehanizem (pretežno celičen) (celiakija, s proteini povzročeni enteritisi), lahko pa gre za mešan IgE in celični posredovan mehanizem (eozinofilni ezofagitis, eozinofilni gastroenteritis, atopijski dermatitis).

### **Alergijo za hrano, povzročena s protitelesi IgE**

V tem prispevku se bom omejil samo na alergijo za hrano, povzročeno z IgE protitelesi.

Za reakcije, posredovane z IgE, je značilno, da nastopijo takoj po zaužitju alergena. Pomembna izjema so lahko nekatere alergije za meso in anafilaksija, ki jo sproži napor po zaužitju določene hrane. Klinična slika je odvisna od stabilnosti alergena. Proteini, ki pod vplivom prebavnih encimov ali toplote hitro razpadejo, povzročajo predvsem lokalne reakcije. V nekaj minutah po uživanju svežega sadja in zelenjave lahko pride do lokalnega občutka srbenja ustnic in ustne votline, lahko se pojavita angioedem in hripavost, kar imenujemo oralni alergijski sindrom.

Proteini, ki so stabilni, pa povzročajo večinoma sistemske reakcije. V vsakem živilu je prisotnih več različnih alergogenih proteinov. Zato lahko odvisno od senzibilizacije enako živilo pri različnih posameznikih povzroči različno klinično sliko.

Teža reakcije pa je odvisna tudi od količine zaužite hrane. Alergeni, zaužiti z mastno hrano, se počasi in kasneje absorbirajo. Sočasno uživanje alkohola in nesteroidnih antirevmatikov ali fizična aktivnost po hranjenju pa zveča permeabilnost želodčne sluznice in s tem absorpcijo alergenov.

Najpogostejša alergija za hrano v odrasli dobi se kaže kot oralni alergijski sindrom po koščičastem sadju, saj ga ima okoli 70 % pacientov z alergijskim rinitisom zaradi peloda. Med živili, ki najpogosteje povzročajo sistemske reakcije, pa so oreščki (4,5 %), meso – svinjina, govedina (3 %), lupinarji (2,5 %), stročnice - arašidi, soja (0,75 %), mleko (0,9 %), žitarice (0,5 %), ribe (0,5 %), jajce (0,3 %). Anafilaktični šok pa najpogosteje povzročajo arašidi.

## Hrana rastlinskega izvora

Največji problem pri obravnavi alergije za hrano rastlinskega izvora (sadje, zelenjava, oreški, začimbe, žita) je navzkrižna reaktivnost s pelodi dreves, ki nastopi zaradi velike podobnosti v strukturnih proteinih sorodnih vrst. Zato pri pacientih z alergijskim rinitisom zaradi peloda pogosto dokažemo senzibilizacijo z različnimi prehrabnimi alergeni, ki pa ni vedno simptomatska. Najpogostejša alergija za hrano pri odraslih je oralni alergijski sindrom po uživanju koščičastega sadja, ki je posledica navzkrižne reaktivnosti s pelodom breze. Prisoten je pri več kot 70 % pacientov z alergijskim rinitisom..

Prehrabne alergene rastlinskega izvora delimo glede na njihovo strukturo in njihovo funkcijo na več skupin: proteini, povezani s patogenezo (PR-proteini), lipoproteini, profilini, proteini shranjevanja in navzkrižno reaktivni ogljikohidratni epitopi.

Rastline proizvajajo različne obrambne proteine za obrambo pred infekcijami, virusi, bakterijami in glivami ter kot odgovor na stres iz okolja. Te obrambne proteine imenujemo **proteini, povezani s patogenezo (PR)**. Glede na strukturno podobnost jih razdelimo v 14 skupin. Najpomembnejši prehrabni alergeni izhajajo iz skupine PR-10. Glavni predstavnik je glavni alergen peloda breze Bet v 1. Homologni proteini so prisotni predvsem v koščičastem sadju, oreških in zelenjavi (peteršilj, zelena). PR-10 proteini so nestabilni in termolabilni. Zaradi nestabilnosti se pod vplivom encimov v ustih hitro razgradijo in povzročajo samo lokalne simptome - oralni alergijski sindrom. Navzkrižna reaktivnost med alergeni iz skupine PR-10 je visoka, senzibilizacija pa ni vedno klinično pomembna. Vsebnost proteina PR-10 je različna že med različnimi sortami iste vrste sadja, njihova koncentracija pa se večja tudi s časom skladiščenja, zato pacienti nimajo vedno enakih težav po enaki hrani.

Tabela 1: Najpomembnejši alergeni iz skupine PR-10

	<b>PR-10</b>		
jabolko	Mal d 1	zelena	Api g 1
breskev	Pru p 1	korenje	Dau c 1
češnja	Pru av 1	peteršilj	Pet c 1
mandelj	Pru du1		
jagoda	Fra a 1	arašid	Ara h 8
marelica	Pru ar 1	soja	Gly m 4
hruška	Pyr c 1		
kivi	Act d 8	lešnik	Cor a 1

Alergeni iz skupine **LTP** (»lipid transfer protein«) so stabilni proteini, ki se nahajajo predvsem v lupini in neposredno pod površino sadja. Najpogosteje so pacienti alergični na breskve, jabolka, češnje in lešnike. Ti alergeni pa se nahajajo tudi v pelodu oljke in v nekaterih plevelih. V nasprotju z alergeni iz skupine PR-10 so zelo stabilni in odporni na vročino in proteaze, prav tako ne denaturirajo v kislem želodčnem soku. Pacienti imajo reakcije po predelani in kuhani hrani, tudi po sadnih

sokovih. Povzročajo sistemske alergijske reakcije z urtikarijo in angioedemom, ki se lahko stopnjuje do anafilaksije. Lahko tudi poslabšajo astmo.

Tabela 2: Najpomembnejši alergeni iz skupine LTP.

	<b>LTP</b>		
jabolko	Mal d 3	peteršilj	Pet c 3
breskev	Pru p 3		
češnja	Pru av 3	arašid	Ara h 9
mandelj	Pr udu 8	soja	Gly m 1
jagoda	Fra a 3		
marelica	Pru ar 3	lešnik	Cor a 8
hruška	Pyr c 3		
kivi	Act c 10	koruza	Zea m 14
grozdje	Vit v 1	riž	Ory s 14
		pšenica	Tri a 14
zelena	Api g LTP		

**Profilini** so majhni proteini, ki imajo pomembno vlogo pri zgradbi mikrofilamentov celice. Zaradi svoje osnovne funkcije so si profilini sadja, zelenjave in peloda zelo podobni in so navzkrižno reaktivni, zato jih imenujemo panalergeni. Kadar pri pacientu potrdimo senzibilizacijo z več vrst rastlinskih alergenov, gre najverjetneje za senzibilizacijo na profiline. Podobno kot PR-10 so termolabilni proteini in večinoma povzročajo blag OAS. Vendar pa lahko povzročajo tudi sistemske reakcije, ki so sicer redke, vendar lahko težje potekajoče.

Tabela 3: Najpomembnejši alergeni iz skupine profilinov.

	<b>profilini</b>		
jabolko	Mal d 4	zelena	Api g 4
breskev	Pru p 4	peteršilj	Pet c2
češnja	Pru av 4		
mandelj	Pru du 4	arašid	Ara h 5
jagoda	Fra a 4	soja	Gly m 3
hruška	Pyr c 4		
kivi	Act c 9	lešnik	Cor a 2
grozdje	Vit v 4	oreh	Jug r 3
		sezam	Ses i 8

**Shranjevalni proteini**, ki se nahajajo v koščicah in oreščkih, so strukturno heterogena skupina alergenov. Glede na maso in obliko jih delimo na dve podskupine: na prolamine in kupine, ki pa med sabo nista močno navzkrižno reaktivni. Kljub različni strukturi obstaja navzkrižna reaktivnost med različnimi oreščki, semeni in stročnicami. V nasprotju z ostalimi alergeni pa ne obstaja navzkrižna reaktivnost s pelodi. Proteini so zelo stabilni, odporni na toploto in prebavne encime. Dokazana senzibilizacija je ponavadi klinično pomembna in poteka s težjo sistemsko reakcijo.

	<b>shranjevalni proteini</b>
arašid	Ara h 1, 2, 3, 4, 6, 7,
soja	Gly m 5, 6
lešnik	Cor a 14, 11, 8
oreh	Jug r 1
sezam	Ses i 1
indijski orešček	Ana o 2, 3
brazilski orešček	Ber e 1
ajda	Fag e1, 10, 19
čičerika	Cic a 1, 11
grah	Pis 1, 2
leča	Lup a 11
pistacija	Pis v 1-5

Tabela 4: Najpomembnejši alergeni iz skupine shranjevalnih proteinov.

Čeprav so praviloma alergogeni samo proteini, lahko določeni glikoproteini v rastlinah in nevretenčarjih (kožekrilci, pršice, školjke) povzročajo široko senzibilizacijo, vendar večinoma niso klinično pomembni. Imenujemo jih **navzkrižno reaktivni ogljikohidratni epitopi** (CCD: cross-reactive carbohydrate determinants). Dokažemo jih z *in-vitro* testiranjem, glavni predstavnik je bromelin (Ana c 2, MUXF3 CCD)

### **Hrana živalskega izvora**

Proteini živalskega izvora redkeje povzročajo senzibilizacijo, saj so bolj podobni človeškemu proteinom in jih zato imunski sistem ne prepozna kot tuje. Najpogosteje povzročajo reakcije lupinarji: škampi, rakovice, jastog in školjke. Med ribami so najpogostejše losos, tuna, krap, polenovka, morski list, postrv in brancin. V otroštvu sta alergiji za jajca in mleko relativno pogosti, v odrasli dobi pa večinoma izzvenita. Prehrambene alergene živalskega izvora delimo na tri večje skupine: tropomiozine, albumine in kazeine.

**Tropomiozini** so glavni alergeni skupine nevretenčarjev (členonožcev in mehkužcev). So stabilni proteini in povzročajo sistemske reakcije. V skupini nevretenčarjev so široko navzkrižno reaktivni, zato jih imenujemo panalergeni. Ker je tropomiozin tudi eden izmed alergenov pršice (Der p 10), imajo lahko pacienti s primarno senzibilizacijo za pršico zaradi navzkrižne reaktivnosti klinično pomembno alergijo za morske sadeže. Tropomiozini iz mišic rib, ptičev ali sesalcev pa so v več kot 90 % podobni človeškemu tropomiozinu in večinoma ne povzročajo senzibilizacije.

Glavni alergeni v živalskem mesu so serumski **albumini**. So termolabilni in zato toplotno obdelano meso večinoma ne povzročajo težav. Albumini sesalcev so si med

seboj podobni, zato obstaja navzkrižna reaktivnost med govedino, svinjino in ovčetino. Prav tako je navzkrižno reaktivno meso perjadi. Meso sesalcev in perjadi pa med seboj ni navzkrižno reaktivno. Albumini so tudi eden izmed alergenov v mleku in jajcih, ki pa pri odraslih redkeje povzročajo težave. Lahko so navzkrižno reaktivni z mesom sorodne živalske vrste.

Glavni alergen rib so parvalbumini iz mišic, ki so med različnimi vrstami navzkrižno reaktivni

**Kazeini** so glavni alergeni mleka različnih sesalcev in so zaradi podobne strukture navzkrižno reaktivni.

Za alergijo za hrano načeloma velja, da se simptomi pojavijo največ dve uri po zaužitju alergena, večinoma takoj. Obstajata pa dve pomembni izjemi.

Obstaja več opisov primerov generalizirane urtikarije ali anafilaksije več ur (3-6) po uživanju svinjskega, govejega ali ovčjega mesa. Pri teh pacientih ni bila vedno dokazana senzibilizacija z albumini omenjenih živali, ampak so bila z *in-vitro* testi dokazana sIgE za alpha-gal, ki je glikoprotein (**ogljikohidratni epitop**) in se nahaja v mesu vseh sesalcev razen človeka. V nasprotju z ogljikohidratnimi epitopi pri hrani rastlinskega izvora je senzibilizacija z alpha-gal najverjetneje klinično pomembna, vendar vloga še ni dokončno razjasnjena.

Včasih pacienti doživijo reakcijo samo, če so nekaj ur po zaužitju alergena fizično aktivni, gre torej za **anafilaksijo, ki jo sproži napor po zaužitju določene hrane**. Včasih zadostuje že hitrejša hoja ali ples, lahko pa tudi pitje alkohola. Brez teh sodejavnikov pa pacienti nimajo težav. Ta vrste alergije je pogostejša pri mlajših odraslih. Najpogostejše je vzrok alergija na pšenico (gliadin – Tri a 19), občasno pa tudi alergija na morske sadeže in zeleno.

## Zaključek

Alergija za hrano, posredovana z Z IgE protitelesi, je veliko manj pogosta, kot velja splošno prepričanje. Najpogostejša oblika je oralni alergijski sindrom, sistemske reakcije so redkejše. Praviloma se pojavijo takoj po zaužitju alergena, ne smemo pa pozabiti, da obstajajo izjeme. Že z anamnezo lahko velikokrat postavimo diagnozo, ki jo potrdimo z diagnostičnimi testi. Poznavanje strukture, stabilnosti in navzkrižne reaktivnosti alergenov nam omogoča, da lahko pravilno vrednotimo, ali je dokazana senzibilizacija tudi klinično pomembna ali ne.

## Literatura

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C et al: Adverse reactions to food. Allergy. 1995 Aug;50(8):623-35
2. Breiteneder H, Radauer C. :A classification of plant food allergens. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):821-30;
3. Jan Hed: Plant food allergen cross-reactivity, Phadia AB, 2009
4. Zuidmeer L, Goldhahn K et al: The prevalence of plant food allergies: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2008 May;121(5):1210-1218.e4.
5. Keil T.: Epidemiology of food allergy: what's new? A critical appraisal of recent population-based studies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;7(3):259-63.
6. [http://www.pirllab.com/pdfs/ISAC\\_XMAP.pdf](http://www.pirllab.com/pdfs/ISAC_XMAP.pdf)



## **LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA NUTRITIVNE ALERGIJE: KOŽNI TESTI, PROVOKACIJSKI TESTI, TESTI *IN-VITRO***

Mihaela Zidarn

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo  
Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

### **ANAMNEZA**

Diagnostični postopek se začne z anamnezo. Poseben poudarek je na povezavi med simptomi in izpostavljenostjo hrani.

Za vzdrževanje življenjskih funkcij je stalna izpostavljenost hrani nujna. Povezovanje simptomov kronične bolezni s hrano lahko hitro privede do napačnih sklepov, ki so pogosto podkrepljeni še s splošnimi prepričanji, ki se vzdržujejo tudi med zdravniki. Npr. mnenje, da je vzrok za nastanek kožnih izpuščajev hrana (npr. jagode). Z natančno anamnezo lahko takšne sume ovržemo in izključimo možnost alergije za hrano samo s pogovorom. V takšnih primerih nadaljnji diagnostični postopki niso potrebni.

Kadar je sum alergije za hrano smiseln, pa diagnoze ne smemo postaviti samo na podlagi anamneze. Številne študije so pokazale, da se pri 50-90% sum alergije za hrano ne potrdi.(1)

Alergijo za hrano bolniki pogosto sami ugotovijo. Pri takojšnji preobčutljivosti se pogosto prvi simptomi pojavijo že med uživanjem hrane. Bolniki čutijo srbež v ustih, oteče lahko ustna sluznica, ustnice, jezik. Kmalu potem se lahko pojavi slabost, bruhanje, diareja in za tem oddaljeni ter splošni simptomi, kot je rinitis, dispnea, koprivnica, splošna nemoč. Večinoma se simptomi pojavijo nekaj minut do ene ure po zaužitju hrane, izjemoma se lahko simptomi pojavijo nekaj ur po zaužitju hrane. Simptomi se pojavijo samo ob uživanju enake hrane. Če se bolnik te hrane povsem izogiba, nima težav.

Težave so lahko manj značilne pri alergiji za hrano, ki jo uživamo vsakodnevno in večkrat dnevno (recimo mleko, jajca, moka), če gre za alergen s široko navskrižnostjo ali hranilo, ki se pogosto dodaja pripravljenim jedem - skriti alergeni (npr. soja). Povezavo med hrano in simptomi je tudi težje ugotoviti kadar gre za preobčutljivost kasnega tipa. V nekaterih primerih so potrebne poleg specifičnega imunskega odziva še druge spremljevalne okoliščine, da se sproži alergijska reakcija npr. prisotnost okužbe, stres, vplivi hormonov. Predvsem pri odraslih so včasih prisotni še drugi dejavniki ob katerih pride do alergijske reakcije, najpogosteje so to napor, alkohol in nesteroidni antirevmatiki. Jemanje antacidov lahko zmanjša prebavljivost hrane in poveča verjetnost reakcije.

Pri anamnezi je lahko v pomoč dnevnik zaužite hrane in simptomov. Bolnik naj 3-7dni zapisuje vso zaužito hrano, način priprave, čas zaužitja in morebitne simptome. Pri pripravljeni hrani naj shranjuje etikete z navedbami sestavin.

Alergijo za hrano iščemo pri kateremkoli simptomu in znaku anafilaksije, ki se zgodi kmalu (do 1 uro) po obroku in pri oralnem alergijskem sindromu.

Na alergijo za hrano je potrebno pomisliti pri otrocih s srednje težkim in težkim atopijskim dermatitisom, eozinofilnim ezofagitisom, enterokolitisom, enteropatijo in alergijskim proktokolitisom. Pri odraslih je potrebno alergijo za hrano iskati pri bolnikih z eozinofilnim ezofagitisom.

Kožni izpuščaj pri odraslih ni skoraj nikoli povezan z alergijo za hrano. Izjema je urtikarija, ki se pojavi kot del klinične slike anafilaksije (torej znotraj ene ure po obroku). Redko se potrdi alergija za hrano pri težko potekajočem atopijskem dermatitisu pri odraslih bolnikih.

## **TIP PREOBČUTLJIVOSTI IN IZBIRA TESTA**

Preden nadaljujemo diagnostični postopek se moramo opredeliti do tipa domnevne preobčutljivosti za hrano.

Ločiti moramo med intoleranco, alergijo in toksičnimi učinki. Pri alergiji je pomembno ali sumimo na takojšnji ali kasni tip preobčutljivosti.

Test izberemo glede na z anamnezo osumljen tip preobčutljivosti.

Široki splošni paneli nutritivnih alergenov niso primerni za testiranje.

## **Kožni testi**

Diagnostiko alergije praviloma začnemo s kožnimi testi. Ker je večina odraslih bolnikov primarno senzibilizirana za katerega od inhalatornih alergenov je koristno izvesti kožno vbodno testiranje z najpogostejšim inhalatornimi alergeni. Če pri bolniku ugotovimo pozitiven test s pelodom breze, ob anamnezi srbeža v ustih ob uživanju lešnikov in jabolk je s tem diagnostika lahko že končana. Kadar bolnik sam ugotovi vzročni alergen to potrdimo s kožnim testom s tem hranilom. Komercialno dostopni alergenski ekstrakti hrane pogosto vsebujejo majhne količine alergena in praviloma ne vsebujejo vseh pomembni epitopov. Zaradi tega praviloma uporabljamo hranilo, v takšni obliki kot ga uživamo (surovo, kuhano) in testiramo z vbodno-vbodno metodo. Izjema so ekstrakti moke, jajc, oreščkov in arašidov, ki imajo dovolj visoko senzitivnost. V kolikor vzročni alergen ni jasen, testiramo s hranili, ki so pogosti alergeni in jih v našem okolju pogosto uživamo.

Glavni tehnični problem kožnih vbodnih testov je dejstvo, da še vedno uporabljamo nestandardizirane alergenske ekstrakte. Obstajajo velike razlike v vsebnosti in koncentraciji različnih epitopov med proizvajalci in celo med posameznimi pošiljkami istega proizvajalca. Pomembni so še drugi tehnični dejavniki, kot je npr. vrsta lancete, izkušnost izvajalca.

Sposobnost testa, da pravilno napove prisotnost ali odsotnost bolezni je odvisna od intrinzične diagnostične vrednosti testa in od predtestne verjetnosti. Na primer kožni testi z arašidi so v splošni populaciji pozitivni pri 8% oseb, dejanska pogostnost alergije za arašide pa je 0,6%. Iz tega lahko sklepamo, da je v neselekcioniirani splošni populaciji 93% pozitivnih testov z arašidi v resnici lažno pozitivnih.(2) Kožni testi so torej slabo specifični in imajo nizko pozitivno napovedno vrednost (okoli 50%) za diagnozo alergije za hrano. Imajo pa visoko negativno napovedno vrednost (okoli 90%) pri alergiji takojšnjega tipa. Redko imajo bolniki IgE posredovano alergijo za hrano in negativne kožne teste. Pri sumljivi anamnezi je prenašanje torej tudi ob negativnih testih potrebno potrditi s provokacijskimi testi. Pri kožnih vbodnih testih je pogostnost sistemskih reakcij zelo nizka. Pri testiranju z svežo hrano pa je možnost anafilaktične reakcije nekoliko večja. Opisan je en smrtni primer.(3)

Pri kasni preobčutljivosti kožni vbodni testi niso povedni. Načeloma bi diagnostiko lahko izvajali z »atopy patch testi«. Gre za epikutano testiranje s hranili, pri katerem je alergen v stiku s kožo vsaj 48 ur. Ti testi zaenkrat niso standardizirani do te mere, da bi bili priporočljivi za vsakodnevno delo z bolniki.(4)

## **Testi *in-vitro***

Kadar kožni testi niso izvedljivi določimo v krvi slgE protitelesa. Meritev slgE je potrebna kadar potrebujemo kvantitativno vrednost. Ključna je uporaba tehnično dobro validiranih in klinično ovrednotenih testnih sistemov. Teste naročimo usmerjeno, glede na anamnezo. Diagnostična vrednost določanja slgE je podobna diagnostični vrednosti kožnih vbodnih testov, vendar je specifičnost še nižja. Prisotnost slgE še ne pomeni alergije. Številne študije so pokazale, da z naraščanjem vrednosti slgE narašča verjetnost reakcije. Vendar so vrednosti slgE, ki kažejo na 95% verjetnost alergije v različnih študijah različne. Vrednosti so odvisne od starosti preiskovane populacije, alergena in bolezni, ki jo je raziskava preučevala. Pri otrocih lahko s spremljanjem vrednosti slgE napovemo možnost, da je otrok prerasel alergijo za hrano. Pri kvantitativnem vrednotenju slgE moramo upoštevati vrednost clgE. Predvsem otroci z atopijskim dermatitisom imajo pogosto visoke vrednosti clgE in senzitivnost za mnoge alergene, ki klinično ni pomembna. Testiranje posameznih alergenskih epitopov lahko poveča diagnostično vrednost testa.

Zaradi sorodnosti proteinov v živalskem in rastlinskem svetu so nekateri alergeni navzkrižno reaktivni. Pogosta je laboratorijska navzkrižna reaktivnost, redkejša pa klinično pomembna navzkrižna alergija. Klinično nepomembno navzkrižno reaktivnost pogosteje povzročajo profilini in karbohidratni epitopi. Znana je povezava med alergijo za pelode in alergijo za sveže sadje in zelenjavo. Pogoste navzkrižne alergije so še med morskimi sadeži in drugimi živalskimi proteini, med sadjem in lateksom ter med različnimi vrstami sadja. Predvsem pri iskanju navzkrižnih reaktivnosti si lahko pomagamo z določanjem slgE protiteles za rekombinante (ali prečiščene naravne) komponente alergenov.

### **Eliminacijska dieta**

Glede na anamnezo in izvid kožnega testiranja bolniku svetujemo eliminacijsko dieto. Svetujemo izogibanje enemu ali nekaj določenih hranil. Eliminacijska dieta je še posebej pomembna v diagnostiki ne IgE posredovanih alergij. Ključno vlogo pri tem diagnostičnem postopku ima dietetik. Pri imunsko posredovani preobčutljivosti – alergiji se je potrebno potencialnemu alergenu popolnoma izogibati. Učinek diete lahko pričakujemo takoj pri takojšnji preobčutljivosti, pri kasni pa v dnevni do tedni. Če smo pravilno ugotovili vzorčni alergen in se bolnik drži diete simptomi pri takojšnji preobčutljivosti izginejo prej kot v enem dnevu. Pri kasni preobčutljivosti lahko učinek diete dokončno ovrednotimo po nekaj tednih. Smiselno je dnevnik zaužite hrane. Pri alergenih, ki so pogosto dodani različnim pripravljanim hranilom naj bolniki shranjujejo etikete živil.

S podaljšano eliminacijsko dieto z več hranili lahko izzovemo tudi resno malnutricijo, zato mora biti dieta skrbno načrtovana.

Obstaja možnost, da z eliminacijsko dieto izgubimo toleranco, ki jo je bolnik že razvil in tvegamo hujšo, takojšno reakcijo pri ponovnem zaužitju.

### **Provokacijski testi**

V kolikor smo z eliminacijsko dieto dosegli popolno umiritev težav je na vrsti provokacijski test. Provokacijski testi so zlati standard diagnostike alergije za hrano, vendar so lahko potencialno nevarni. Zlati standard je dvojno slepi s placebom kontrolirani provokacijski test, ki se v klinični praksi redko uporablja. Najpogosteje je dovolj, da izvedemo enojno slepi provokacijski test, pogosto je primerna tudi odprta provokacija. Pri slepem testiranju je potrebno okus in teksturo hrane, ki jo testiramo primerno zamaskirati. Pri sumu takojšnje preobčutljivosti provokacijske teste vedno

izvajamo v bolnišnici. Provokacijskih testov ne izvajamo, če je imel bolnik nedavno življenjsko ogrožajočo reakcijo, če je anamneza in vzročna hrana povsem jasna, predvsem, če se je reakcija zgodila več kot enkrat in so alergološki testi (kožni in/ali slgE) pozitivni. Provokacijski testi niso potrebni, če je osumljena hrana, ki se je ni težko izogibati. Če se pri prvokacijskem testu pojavijo le subjektivni simptomi je smiselno izvesti dvojno slepi provokacijski test.

Pri anafilaksiji povezani z naporom in hrano so provokacijski testi stopenjski. Najprej preverimo prenašanje hrana brez napora in prenašanje napora po obroku, ki ne vsebuje potencialnih alergenov. Naslednji korak je provokacijski test s osumljeno hrano in naporom. V kolikor niti s tem ne sprožimo simptomov raziščemo še možne dodatne dejavnike.

Provokacijski testi so edina diagnostična možnost pri sumu alergije za barvila in konzervanse, pri simptomih, za katere ni dokazov, da bi lahko bili patofiziološko povezani z alergijo za hrano in tudi pri kroničnih stanjih kjer ni na voljo drugih diagnostičnih metod.

## **NEPOTREBNI IN ZAVAJAJOČI TESTI**

Presejalno testiranje s »prehrambena serijo« brez značilne anamneze je pogosto zavajajoče.(5) Precej testov ni priporočljivih, npr. določanje celokupnih IgE (clgE) ali IgG/IgG4. Vrednost clgE med zdravimi in atopiki se prekriva, cela vrsta nealergijskih bolezni lahko poveča vrednost clgE. IgG/A za hrano najdemo tako pri bolnikih alergičnih za hrano kot pri zdravih osebah. Najverjetneje nastanejo kot posledica izpostavitve antigenu, ne zaradi alergije.

## **LITERATURA**

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Sep; 120(3):638-46.
2. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA: Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5 year-follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1203-7.
3. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
4. Tijuanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;61:1377-1384.
5. A Nowak – Wegrzyn. Preface *Food Allergy Guidelines and Beyond. Immunol Allergy Clin N Am* 32 (2012) xv-xix

## EOZINOFILNI GRANULOCITI V BIOPSIJAH PREBAVIL

Nina Zidar, dr. med.

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani [nina.zidar@mf.uni-lj.si](mailto:nina.zidar@mf.uni-lj.si)

### UVOD

Eozinofilni granulociti (EG) so vnetne celice, ki so prisotne v hemopoetskih organih in sluznicah prebavil, zgornjih dihal, sečil in spolovil zdravih oseb. EG predstavljajo manj kot 4 % celotne populacije levkocitov. Nastajajo v kostnem mozgu, kjer dozori v 8 dneh, vstopijo v kri in v 8 do 12 urah prispejo v tkiva. Njihova življenska doba je 7 do 14 dni.

Jedro EG ima običajno dva režnjiča. Citoplazma vsebuje specifična eozinofilna granula in nespecifična azurofilna granula. Ob aktivaciji EG se iz njihovih granul (degranulacija EG) sproščajo kationski proteini, kisikove spojine, levotrieni in prostaglandini, encimi (npr. elastaze), rastni faktorji (npr. transformirajoči rastni faktor beta, žilni endotelni rastni faktor) in citokini (npr. interleukini in tumorski nekrozniki faktor). EG imajo v tkivih pomembno regulatorno vlogo, predvsem pri imunskih reakcijah in obrambi pred paraziti, sodelujejo pa tudi v nastanku tkivne poškodbe pri nekaterih boleznih, vendar natančni patogenetski mehanizmi še niso znani (2, 5, 12).

### EOZINOFILNI GRANULOCITI V POŽIRALNIKU

V normalni sluznici požiralnika ni EG. Nekateri avtorji tolerirajo redke posamezne EG le v bližini gastroezofagealnega stika.

EG v sluznici požiralnika se najpogosteje pojavljajo pri bolnikih z refluksnim in eozinofilnim ezofagitisom.

Prisotnost EG v sluznici požiralnika je ena od značilnih morfoloških sprememb pri refluksnem ezofagitisu, vendar jih najdemo le pri pribl. 20 % bolnikov z gastroezofagealnim refluksom. Praviloma so prisotni le v distalnem požiralniku, predvsem v bazalnem sloju epitelija in jih običajno ni veliko (manj kot 10 na polje velike povečave). Spremljajo jih druge spremembe kot npr. pomnožene bazalne celice ter podaljšane stromalne papile s pomnoženimi razširjenimi kapilarami in ekstravazijo eritrocitov.

Gostejša infiltracija z EG je značilna za eozinofilni ezofagitis, pri katerem najdemo v biopsijskih vzorcih tako proksimalnega kot tudi distalnega požiralnika običajno več kot 15 EG na polje velike povečave. Ostale histopatološke značilnosti eozinofilnega ezofagitisa so: degranulacija EG, eozinofilni mikroabscesi, fibroza lamine proprie. Ob tem je potrebno klinično izključiti gastroezofagealno refluksno bolezen (4, 7, 10).

EG v sluznici požiralnika lahko najdemo pri avtoimunskih boleznih (predvsem sistemska skleroza), ahalaziji, vaskulitisih, reakcijah na zdravila, kronični vnetni črevesni bolezni, malignih tumorjih, eozinofilnem sindromu in glivični ter virusni okužbi, medtem ko okužbe s paraziti požiralnika praviloma ne prizadenejo.

### EOZINOFILNI GRANULOCITI V ŽELODCU

O pomenu EG v želodčni sluznici je v literaturi razmeroma malo podatkov. Redke novejšje raziskave kažejo, da je v normalni sluznici želodca v korpusu in antrumu lahko do 5 EG na polje velike povečave, in da med korpusno in antralno sluznico ni pomembnih razlik (6, 8).

Povišano število EG v želodčni sluznici je opisano pri nekaterih okužbah (npr. s *Helicobacter pylori* in *Strongyloides stercoralis*), pri Crohnovi bolezni, reakciji na zdravila, pilorični obstrukciji, malignih tumorjih, avtoimunskih sistemskih boleznih,

alergiji na hrano in pri primarnem eozinofilnem gastroenteritisu, ki je opisan v naslednjem poglavju.

Če so izključeni znani vzroki povišanja EG vključno s pogosto okužbo s *Helicobacter pylori*, lahko v primerih izrazitega povišanja EG v želodčni sluznici postavimo diagnozo idiopatskega (primarnega) eozinofilnega gastritisa. Lwin in sod. (8) menijo, da je pogoj za diagnozo eozinofilnega gastritisa prisotnost vsaj 30 EG na polje velike povečave (oz. 127 EG/mm<sup>2</sup>).

## **EOZINOFILNI GRANULOCITI V TANKEM IN DEBELEM ČREVESU**

EG so prisotni v lamini propriji črevesne sluznice zdravih oseb, ni pa jih v globjih plasteh. V literaturi je malo podatkov o normalnem razponu EG v različnih segmentih črevesa. Prevladuje mnenje, da gostota EG pada od proksimalnega proti distalnemu delu črevesa. V cekumu opisujejo pri zdravih osebah na polje velike povečave 10-70 EG, v rektumu pa do 30 EG (6), ni pa povsem jasno opredeljenih normalnih vrednosti gostote EG za različne segmente črevesa.

Povišano število EG v črevesni sluznici lahko najdemo pri sistemskih eozinofilnih (npr. idiopatski hipereozinofilni sindrom, eozinofilna levkemija, sistemska mastocitoza) in neeozinofilnih boleznih (okužbe, reakcija na zdravila, kronična vnetna črevesna bolezen, avtoimunske sistemske bolezni, maligni tumorji).

Če so izključeni znani vzroki in bolezni s povišanim številu EG, govorimo o primarnem (idiopatskem) eozinofilnem enteritisu in kolitisu. Izolirani eozinofilni enteritis je redek, običajno se pojavi v sklopu primarnega eozinofilnega gastroenteritisa.

Eozinofilni kolitis je običajno povezano z alergijo na hrano (alergijski kolitis) (12).

Pojavlja se predvsem v zgodnjem otroštvu, lahko tudi kasneje v otroštvu in pri odraslih. Najpogostejši klinični znak je driska in krvavitev iz rektuma. Pri otrocih, pri katerih so v biopsijskih vzorcih sluznice kolona in rektuma našli več kot 6 EG na polje velike povečave, so ugotovili korelacijo z alergijo na kravje in sojino mleko in klinično izboljšanje po dieti (11). Tudi prisotnost EG v kriptah in/ali v muskularis mukoze, eozinofilni (mikro)abscesi in degranulacija EG so se izkazali kot histopatološke spremembe, ki sugerijo diagnozo alergičnega (eozinofilnega) proktokolitisa.

Povišani EG v črevesni in želodčni sluznici lahko sodijo tudi v sklop primarnega eozinofilnega gastroenteritisa (6, 12). Zanj so značilni infiltrati EG v mukozni, lahko pa tudi v globjih plasteh (muskularis propriji in serozi) v želodcu in tankem črevesu in v nekaterih primerih tudi v debelem črevesu. Bolniki imajo večinoma tudi periferno eozinofilijo. Klinična slika je odvisna predvsem od tega, katera plast črevesne stene je prizadeta (9). Etiopatogeneza bolezni ni znana, verjetno je povezana z alergijo. Za postavitev diagnoze je pomembna tudi biopsija, v kateri najdemo praviloma vsaj 20 EG na polje velike povečave, kar seveda ni specifična sprememba. Diagnoza eozinofilnega gastroenteritisa je verjetnejša ob prisotnosti EG v muskularis mukoze in submukozni, globlje plasti pa v endoskopskih biopsijah niso zajete. Običajno so prisotni tudi degranulacija EG, intraepitelni EG in eozinofilni kriptni abscesi. Ker opisane patohistološke spremembe niso specifične za eozinofilni gastroenteritis, je za postavitev diagnoze ključna korelacija s kliničnimi podatki (zlasti izključitev ostalih bolezni, ki so povezane s povišanimi EG v sluznici prebavil).

## **ZAKLJUČEK**

Diferencialna diagnoza pri povišanem številu EG v biopsijah prebavil je široka, histopatološki kriteriji pa slabo opredeljeni in nespecifični (1, 3). Edina izjema je eozinofilni in reflukсни ezofagitis, pri katerih so raziskave v zadnjem desetletju

prinesle velik napredek in omogočile oblikovanje dokaj zanesljivih histopatoloških kriterijev, kar je v pomoč patologom pri vrednotenju biopsij požiralnika. Pomen EG v biopsijski diagnostiki mnogih drugih bolezni prebavil, ki jih spremlja povišano število EG, pa je še vedno slabo opredeljen.

Za oblikovanje bolj zanesljivih diagnostičnih histopatoloških kriterijev bi morali:

1. definirati in poenotiti način določanja gostote EG v biopsijskih vzorcih (površina polja velike povečave se med mikroskopi razlikuje!),
2. opredeliti normalen razpon gostote EG v različnih segmentih prebavil,
3. izboljšati sodelovanje med patologi in kliniki, kar bi omogočilo klinično-patološko korelacijo in napredek v razumevanju bolezni prebavil, zlasti alergijskih. Dokler se ne bomo lotili teh nalog, bo kvaliteta tovrstne biopsijske diagnostike ostala takšna kot je, in z njo še naprej ne bomo zadovoljni niti patologi niti kliniki.

## LITERATURA

1. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 109-17.
2. Fillon S, Robinson ZD, Colgan SP, Furuta GT. Epithelial function in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 171-8.
3. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 53-63.
4. Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: update on clinicopathological manifestations and pathophysiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 383-8.
5. Hogan SP. Functional role of eosinophils in gastrointestinal inflammation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 129-40.
6. Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 335-48.
7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:3 -20.
8. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol* 2011; 24: 556-63.
9. Masterson JC, Furuta GT, Lee JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 515-22.
10. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 23-32.
11. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 16-22.
12. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721-32.

## **NOVE DIAGNOSTIČNE METODE *IN-VITRO***

Doc. Peter Korošec

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

[peter.korosec@klinika-golnik.si](mailto:peter.korosec@klinika-golnik.si)

### **Uvod**

V zadnjih letih prehajajo nove *in-vitro* diagnostične metode relativno hitro, nekatere tudi učinkovito, iz raziskovalnih laboratorijev v rutinsko alergološko prakso. Pri tem ločimo dve osnovni večji področji: to sta področje rekombinantnih alergenov (komponente) in področje celičnih testov. Ključen pogoj za ta razvoj je poglobljeno znanje in razumevanje molekularne osnova alergijskega odgovora, predvsem na nivoju alergenov (struktura, skupine, epitopi, navzkrižnost, CCD-ji, alergogenost) in nova spoznanja in načini testiranja na nivoju efektorskih celicah, predvsem bazofilcev. Pri tem razvoju aktivno in uspešno sodelujemo tudi slovenski raziskovalci (1-7).

### **Rekombinantni alergeni**

#### ***Tehnologija***

Rekombinantna tehnologija se je razvila v 80. letih, ko je kloniranje cDNA iz mRNA omogočilo produkcijo prvega rekombinantnega alergena (prvi tak primer je bil r Der p 1). Sedaj rekombinante lahko pridobivamo v dveh različnih bioloških sistemih. V primeru prokariotskega sistema (večinoma *E. coli*) so rezultat alergeni, ki niso glikozilirani. Po eni strani je prokariotska produkcija relativno preprosta in cenovno ugodna, izogneš se tudi potencialno navzkrižno reaktivnim in/ali klinično nepomembnim ogljikohidratnim epitopom. Po drugi strani pa izguba glikozilacije v določenih primerih lahko vpliva na zvijanje proteinov ter s tem na njihovo terciarno strukturo, ki je osnova za epitopsko funkcionalnost. Posledično imajo nekateri taki alergeni lahko nizko senzitivnost (4). Druga možnost je produkcija rekombinantnih alergenov v evkariotskih sistemih, predvsem v z bakulovirusom okuženih celičnih linijah žuželk, lahko pa tudi v kvasovkah. Ta produkcija je dražja in mnogo bolj kompleksna. Produkt je glikoziliran in ima enake epitopske značilnosti kot naravne determinante. Vendar vezava IgE na klinično nepomembne ogljikohidratne epitope, ki jih vsebujejo tako naravni kot tudi glikozilirani rekombinantni alergeni, lahko povzroči lažno pozitivne rezultate, kar potencialno lahko zmanjšuje njihovo specifičnost. Da bi se izognili tej omejitvi, se je pred kratkim pojavila tudi tretja, najbolj napredna možnost. To je proizvodnja rekombinantnih alergenov brez N-glikozirajočega vezavnega mesta, ki se prav tako izvaja v celičnih linijah žuželk. V tem primeru ima rekombinant primerljive epitopske značilnosti kot naravne determinante, a je brez navzkrižno reaktivnih in/ali klinično nepomembnih ogljikohidratnih epitopov (1). Četrta povsem ločena možnost pa je produkcija rekombinantnih alergenov za terapevtsko uporabo, torej za imunoterapijo. Gre za to, da so ti rekombinantni alergeni modificirani (hipoalergeni npr. zaradi fuzije z nealergogenimi peptidi, fragmentacije, polimerizacije, različne terciarne strukture itd.) v smer nizke IgE aktivnosti in spodbujanja visokega IgG odziva. Rutinski proizvajalci so pri produkciji rekombinantnih alergenov stopenjsko orientirani. To pomeni, če ima neglikoziliran rekombinantni alergen primerno terciarno in



epitopsko strukturo, kot so primeri Bet v 1, Phl p 5 ali Ara h 2, se rekombinant proizvaja v prokariotskem sistemu, kot je *E. coli*. Če pa je ta struktura neprimerna, kot sta primera Ves v 5 ali Ves v 1, pa se proizvaja v kompleksnejših celičnih linijah žuželk, za ta dva alergena gre celo za obliko brez N-glikozirajočega vezavnega mesta (1). Včasih je problem, da proizvajalci ne deklarirajo, v kateremu biološkem sistemu se rekombinant proizvaja, kar je lahko ključno za interpretacijo senzitivnosti oziroma specifičnosti produkta.

### ***Rutinska uporaba na različnih modelih alergije za hrano***

Večji proizvajalec trenutno ponuja vsaj 56 različnih rekombinantnih alergenov za rutinsko uporabo. Približno polovica teh rekombinantnih komponent je direktno ali pa indirektno povezana z alergijo za hrano. IgE reaktivnost se lahko ugotavlja kvantitativno z dokazovanjem posamezne komponente na nivoju CAP-FEIA sistemov ali pa semi-kvantitativno večparametersko na nivoju ISAC mikromrež. Tudi drugi večji proizvajalci so postopoma začeli razvijati rekombinantne alergene. Vendar velika večina le-teh trenutno ponuja le zelo omejeno število nativnih komponent.

### ***Vrstno specifični alergeni za hrano***

Vrstno specifični alergeni za arašide so Ara h 1, Ara h 2 in Ara h 3. Ara h 6, Ara h 2 je homolog, zato se ga v testiranju ne uporablja (8, 9). V zadnjem času se kaže tudi pomen Gad c 1 (parvalbumin), ki je poglobitni alergen v ribah in zelo verjetno osnovni vzrok za klinično pomembno navzkrižno reaktivnost med različnimi vrstami rib (10). Za druge pogostejše vrstno specifične alergene za hrane (jajca, mleko, soja in moka) se rekombinantne komponente niso uveljavile.

### ***Navzkrižna LTP skupina (lipid transfer protein)***

Senzibilizacija za LTP je povezana z reakcijami za različno sadje, oreške in zelenjavo, predvsem v Mediteranski regiji (prve publikacije so jo vezale na breskev), redkeje pa se te reakcije pojavljajo v centralnem in v severnem delu Evrope. Pomembno je razumevanje, da LTP senzibilizacija lahko povzroča tudi hujše oziroma sistemske alergijske reakcije in da je LTP stabilen protein, odporen na visoko temperaturo, zato je alergogena tudi kuhana hrana. Važni predstavniki LTP skupine so Pru p 3 iz breskev (paziti je treba na zamenjavo z Pru p 1, ki spada v PR-10 skupino), Ara h 9 iz arašidov, Cor a 8 iz lešnikov, pa tudi Tria a 14 iz bele moke.

### ***Navzkrižna PR-10 skupina (Bet v 1 analogi)***

V Severni in Centralni Evropi je pelod breze in sorodnih dreves eden pogostejših vzrokov za IgE senzibilizacijo, povezano predvsem z respiratornimi simptomi. Poglobitni alergen breze je Bet v 1, ki pa spada v široko skupino PR-10 proteinov. PR-10 se nahaja v zelo različni hrani rastlinskega izvora (sadje, oreški, zelenjava) in zaradi svoje navskrižnosti lahko povzroča lokalne simptome, kot je na primer oralni alergijski sindrom. PR-10 proteini so termolabilni, torej s kuhanjem njihova alergogenost izzveni. Poglobitni predstavniki PR-10 skupine so Mal d 1 iz jabolka, Pru p 1 iz breskev, Gly m 4 iz soje, Cor a 1 iz lešnikov, Dau c 1 iz korenja, Act d 8 iz kivija, Ara h 8 iz arašidov in Api g 1 iz zelene.

### **Celični testi**

Poglaviten novejši *in-vitro* celični test je test aktivacije bazofilcev (BAT). Za ta test so na voljo različni, tudi zelo dobri reagenti in alergeni, postopki so se poenostavili in

poenotili (stimulacija na nivoju celotne krvi, učinkovito markiranje bazofilcev, bolj standardizirana FACS analiza). Zato se BAT predvsem v Evropi poleg uporabe v raziskavah vedno več uporablja tudi v rutinski diagnostiki. Poleg osnovne uporabe ugotavljanja IgE senzibilizacije v kompleksnih primerih, ko rezultati standardnih *in vitro* testov niso zadosti povedni (npr. preobčutljivost za kožekrilce, Ref. 7) oziroma teh testov ni (določena zdravila), se BAT raziskovalno uporablja tudi za spremljanje imunoterapije (3, 6) oziroma kot test za napoved kliničnega pomena senzibilizacije (2, 11-13). Ta napovedna vloga se kaže predvsem v tem, da bi BAT lahko v določenih primerih nadomestil oziroma da ima komplementarno vlogo z *in-vivo* provokacijskimi testi. V primeru alergije za hrano zadnje publikacije kažejo predvsem na možen velik pomen v primeru preobčutljivosti za mleko (11 -12) in arašide (13). V primeru mleka, več publikacij jasno kaže, da ima BAT zelo visoko senzitivnost in specifičnost za ugotavljanje, kdaj se pri otrocih, preobčutljivih za mleko, vzpostavi toleranca, da ti rezultati sovpadajo s provokacijskimi testi in da je BAT pri tem neprimerno boljši kot serološko testiranje in/ali SPT. V primeru arašidov pa je bila pred kratkim publicirana prva študija, ki je zelo prepričljivo pokazala, da nizka senzitivnost BAT testa izključuje alergijo za arašide in da ti rezultati sovpadajo z rezultati rekombinantnih alergenov (Ara) za arašide. Avtorji so predlagali, da bi bil v primeru arašidov, BAT varno rutinsko nadomestilo za rizično *in-vivo* provokacijo. Primerljive rezultate glede uporabnosti BAT pri preobčutljivosti za arašide je v sodelovanju s Klinikom za pediatrijo UKC Maribor ugotovila tudi naša raziskovalna skupina.

## Literatura

1. Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Silar M, Zidarn M, Košnik M. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of *Vespula* venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jan 24. [Epub ahead of print]
2. Zidarn M, Košnik M, Silar M, Grahek A, Korošec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jan;42(1):49-57
3. Zitnik SE, Vesel T, Avčin T, Silar M, Košnik M, Korošec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Dec 4. [Epub ahead of print]
4. Korošec P, Valenta R, Mittermann I, Čelesnik N, Eržen R, Zidarn M, Kosnik M. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):671-3.
5. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korošec P, Kosnik M, Valenta R. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1300-1307
6. Lalek N, Kosnik M, Silar M, Korošec P. Immunoglobulin G-dependent changes in basophil allergen threshold sensitivity during birch pollen immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2010 Aug;40(8):1186-93.
7. Korošec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy*. 2009 Nov;39(11):1730-7
8. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, Härlin A, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):191-7
9. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, Wickman M, Sampson HA. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):603-7.
10. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, Hordvik I, Endresen C. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6):1314-20
11. Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;123(4):789-94
12. Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, Saggio B, Albertini M, Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):92-100.
13. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):242-7

## **UPORABA REKOMBINANTIH ALERGENOV V DIAGNOSTIKI PREHRAMBENE ALERGIJE: ARAŠIDI**

Homšak M<sup>1</sup>, Šilar M<sup>2</sup> in Korošec P<sup>2</sup>.

As. mag. Matjaž Homšak, dr.med.  
Klinika za pediatrijo, UKC Maribor  
E-mail: [m.homsak@ukc-mb.si](mailto:m.homsak@ukc-mb.si)

<sup>1</sup>Klinika za pediatrijo, UKC Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup>Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

### **Uvod**

Alergija za hrano je eden izmed pogostejših razlogov obiska otrok pri pediatru alergologu. Oblika kliničnih težav je zelo raznolika in zajema simptome s strani kože in sluznic, prebavil, dihal ali celo cirkulatornega sistema oz. kombinacije teh, kot v primeru anafilakse. Za potrditev alergije sprožene po IgE mehanizmu danes v običajnem delu iščemo specifična protitelesa IgE (sIgE) v serumu obravnavanega bolnika ali se odločamo za kožne vbodne teste (SPT) za določeno hrano. Pozitiven test v veliko primerih še ni dokaz alergije za hrano. S testi potrdimo le prisotnost za alergen specifičnih protiteles, kar lahko predstavlja le senzibilizacijo in ne še klinične alergije (1,2). Otrokom s pozitivnimi testi se priporoča izogibanje tej hrani, kar zelo vpliva na kvaliteto življenja in je velikokrat nepotrebno (3).

Alergija za arašide je ena najpogosteje proučevanih alergij za hrano, saj v veliko primerih ne mine v otroštvu in se nadaljuje v odraslo obdobje (4,5). Zaradi tega velja za eno najpomembnejših alergij za hrano saj njena prevalenca narašča in pogosto povzroča težke sistemske reakcije (4). Velikokrat so podatki o tej prevalenci potrjeni prav na podlagi določanja senzibilizacije za arašide s SPT ali sIgE, kar pa ne predstavlja dejanskega števila oseb z alergijo za arašide (2). Poznana je navzkrižna reakcija med alergeni iz rastlinske hrane in alergeni cvetnega prahu, kar vpliva na rezultate testov (6,7). Povezava alergije za cvetni prah z alergijo za določeno sadje ali zelenjavo temelji prav na tej navzkrižni reaktivnosti med homolognimi proteini kot npr. z Bet v 1 homolognimi proteini PR-10 (iz breze protein Bet v 1, iz arašida Ara h 8, Mal d 1 iz jabolka in Gly m 4 iz soje) (8,9).

V pravkar izpeljani slovenski raziskavi alergije za arašide pri otrocih smo obdelali otroke s pozitivnimi testi na arašide, ki so obiskali pediatra alergologa zaradi različnih kliničnih težav povezanih z zaužitjem arašidov. V testiranju smo ob že znanih SPT in sIgE za arašide izpeljali še natančno analizo kliničnih znakov, določanje rekombinantnih alergenov za arašide (rAra h 1, 2, 3, 8 in 9), za brezo (rBet v 1) in trav – travniškega mačjega repa (r Phl p 1, 5 in 7). S tem smo želeli prikazati pomen testov za razkrivanje alergenskih komponent (component resolved diagnostics – CRD) v ločevanju oseb z lažjimi kliničnimi znaki, ki imajo verjetno navzkrižno alergijo od oseb s težjimi kliničnimi znaki, ki so verjetno primarno senzibilizirani za arašide. S CRD v povezavi s še drugimi predvsem celičnimi testi, kot je test aktivacije bazofilcev, bi v prihodnje zmanjšali potrebo za izvedbo provokacijskih testov, ki so lahko nevarni, zamudni in jih je velikokrat težko pravilno ocenjevati.

## **Raziskava potrditve alergije za arašide z rekombinantnimi alergeni pri otrocih**

Vključeno je bilo 28 natančno opredeljenih slovenskih otrok s pozitivnimi testi SPT in/ali slgE za arašide. Pri vseh otrocih so se v klinični sliki upoštevali le podatki iz dokumentacije bolnika zabeležene s strani pediatra alergologa. Gre za otroke, ki so bili v letih 2010 do 2011 sprejeti na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor. Pri opazovancih smo opazovali simptome povezane z zaužitjem arašidov. V dvanajstih primerih smo zabeležili anafilaktično reakcijo po znanih merilih definicije za anafilakso (10). V ostalih 16 primerih so bili prisotni lažji znaki povezani z reakcijo ob zauživanju arašidov. Predvsem smo opazovali stanja poslabšanja atopičnega dermatitisa v 11 primerih, v 6 primerih močne izolirane trebušne krče, v 8 primerih so bili vidni znaki oralnega alergijskega sindroma (OAS) po zaužitju arašidov. Pri opazovancih so bile poznane zgodnje senzibilizacije za rastlinsko hrano v 15 primerih (predvsem orehi, soja in lešniki), v 16 primerih so bili prisotni znaki alergije za cvetni prah. Povprečna vrednost slgE za arašide je bila 7,27 KU/L, od 18 izpeljanih SPT je bilo 14 pozitivnih za arašide. Podrobnosti o opazovancih so prikazane v tabeli 1.

Ko je bila izpeljana CRD, smo na podlagi rezultatov rAra h 2 pri opazovancih razdelili skupino na pozitivne in negativne za rAra h 2, ter primerjali njihove karakteristike. Po podatkih iz literature so najpogosteje prisotni težji klinični znaki alergije za arašide prav pri bolnikih slgE proti Ara h 2 (2,4). Pri teh smo ugotavljali naslednje (navajamo statistično značilne razlike): Pri skupini rAra h 2 pozitivnih otrocih (17 oseb) so ti mlajši ( $p = 0,05$ ), pogosteje se pojavlja anafilaksa ( $p = 0,001$ ), OAS ( $p = 0,001$ ), pogosteje so SPT pozitivni za arašid ( $p = 0,04$ ), imajo pogosteje prisotne slgE rAra h 1, 3 in 9 ( $p < 0,05$ ).

Zaradi visokega deleža otrok z anafilakso v skupini pozitivni z rAra h 2 smo opredelili še lastnosti skupine z anafilakso po arašidih od skupine z lažjimi kliničnimi znaki. Ugotovitve so naslednje: vsi otroci z anafilakso so bili pozitivni za rAra h 2 in/ali rAra h 9 (rAra h 9 je bil izključno potrjen le pri 3 otrocih z anafilakso), nekateri imajo tudi višje vrednosti rAra h 1 in 3 (približno polovica). Ti otroci imajo manj atopičnega dermatitisa in pri njih se ne pojavljajo izolirani trebušni krči po zaužitju arašidov ( $p < 0,05$ ), prav tako je pogostejši OAS ( $p < 0,05$ ).

Glede alergije oziroma senzibilizacije za cvetni prah pa so rezultati sledeči: rAra h 2 negativni otroci imajo pogosteje alergije za cvetni prah in so precej pogosteje senzibilizirani za rPhl 1-5 torej za trave ( $p = 0,001$ ). Primerljivo razmerje je bilo tudi ob razdelitvi glede na težo klinične reakcije. Senzibilizacija za rBet v 1 analog rAra h 8 je bila pogostejša pri rAra h 2 negativnih otrocih, s tem da so bili pozitivni tudi nekateri rAra h 2 pozitivni oziroma otroci z sistemskimi reakcijami. Zelo pomembno je, da je bilo 6 otrok senzibiliziranih le za rAra h 8 (druge Are so bile negativne) in vsi so imeli blago klinično sliko.

Tabela 1: Značilnosti opazovancev po skupinah  
Table 1: Characteristics of the observed groups

	<b>rAra h 2</b> <b>(n = 28)</b> <b>Pozitivni (n = 17)</b>	<b>Negativni</b> <b>(n = 11)</b>	<b>ANAFILAKSIJA</b> <b>(n = 28)</b> <b>Pozitivni (n = 12)</b>	<b>Negativni</b> <b>(n = 16)</b>	<b>Vsi</b>
Sred. starost (q1-q3)	5,1 (2,1 - 9,1)**	12,8 (10,6 - 15)	6,15 (3,37-11,65)	10,7(2,95-13,75)	8,85(2,9- 13,4)
Spol m n (%)	12 (65)	8 (73)	7 (58)	13 (81)	20 (79,2)
Bolniki z alergijo za c. prah n (%)	5 (29,4)	11 (100)**	5 (42)	11 (68,5)	16 (57,2)
Zgodnje senz. za rastl. hrano n (%)	9 (52,9)	6 (54,5)	6 (50)	9 (56)	15 (53,6)
Anafilksija n (%)	12 (70,6)**	0	12 (100)	0 (0)	12 (42,9)
At. dermatitis n (%)	6 (35)	5 (45,5)	1 (9)	10 (62,5)*	11 (39,3)
Krči v črevesju n (%)	0	6 (54,5)*	0 (0)	6 (37,5)*	6 (21,4)
Oralni alerg. sindrom n (%)	8 (47)**	0	6 (50)*	2 (12,5)	8 (28,6)
IgE na arašide (KU/L) median (Q1-Q3)	7,46 1,64 - 92,15	6,55 4,32 - 8,85	44,2 1,5 - 99,3	6,91 4,2 - 8,8	7,27 4,23 - 21,2
Arašidi SPT pozitivni n (%)§	12 (92)*	2 (66)	9 (90)	5 (62,5)	14 (78)
Alergije v družini n (%)	14 (82)	5 (45,5)	10 (83)	9 (56)	19 (68)
<b>Ara h 1 mediana (q1-q3)</b>	18,7 (1,8-84,3)**	0 (0-0)	27,3 (5,8-100)*	0,94 (0,5-12,5)	10,1(0,94-68,65)
Pozit. rezultat n (%)	8 (47)*	1 (9)	7 (58)*	2 (12,5)	9 (32)
<b>Ara h 2 mediana (q1-q3)</b>	6 (2,4-69)	Vsi negativni	31,3 (1,5-93,3)**	3,12 (2,8-17,6)	6,1(2,34-69,2)
Pozit. rezultat n (%)	17 (100)	0 (0)	12 (100)*	5 (31,3)	17 (61)
<b>Ara h 3 mediana (q1-q3)</b>	5,75 (0,8-58,3)	Vsi negativni	9,52 (1,22-69,7)**	0,7 (0,7-07)	5,7(0,83-58,3)
Pozit. rezultat n (%)	8 (47)	0 (0 %)	7 (58)**	1 (6,25)	8 (28,6)
<b>Ara h 8 mediana (q1-q3)</b>	4,6 (1,4-17,9)	4,6 (0,9-15,7)	4,6 (1,4-14,7)	4,6 (0,9-15,7)	4,6(0,9-15,7)
Pozit. rezultat n (%)	4 (23,5)	7 (64)	4 (33,3)	7 (43,75)	11 (39)
<b>Ara h 9 mediana (q1-q3)</b>	0,52 (0,35-6,9)	0 (0%)	0,52 (0,35-6,9)	vsi negativni	0,52(0,35-6,9)
Pozit. rezultat n (%)	3 (17,6)	vsi negativni	3 (25)	0	3 (11)
<b>rPhl p 1-5 mediana (q1-q3)</b>	67,2 (32,1-67,2)	100 (62,5-100)	67,2 (22,2-95,7)	100 62,5-100)	100 (51,8-100)
Posit. rezultat n (%)	4 (23,5)	11 (100)**	4 (33,3)	11 (68,75)	15 (53,6)
<b>rBet v 1 mediana (q1-q3)</b>	8,14 (1,8-49,8)	32,3 (4,1-58)	13,3 (82-66,6)	27,6 (3,7-56,5)	22,9(3,3-55)
Pozit. rezultat n (%)	6 (35)	7 (64)	5 (41,7)	8 (50)	13 (46,4)

§10 bolnikov brez SPT  
(4 Ara h2 poz)

\*p<0,05

\*\*p<0,005

## **Uporabnost rekombinantnih alergenov**

Vsako živilo, ki vsebuje proteine, je lahko razlog za nastanek alergije. Vsak tak protein vsebuje različne alergogene proteine t.i. alergogene komponente, na katerih je lahko celo več različnih epitopov (11). Večavno mesto za določeno protitelo predstavlja trodimenzionalna struktura, torej je ključna terciarna oblika proteinov. Vsaka vrsta (species) ima določene epitope na katere se vežejo točno določena slgE. Vsekakor pa je pogosto, da imajo med seboj podobni proteini podobne epitope, na katere se lahko vežejo ista slgE. Tako velja, da slgE za nek epitop reagirajo tudi z enakimi epitopi v drugih proteinih različnih a sorodnih vrst. To je primer navzkrižne alergije (cross-reactivity). Alergeni (proteini) so tudi različno stabilni na temperaturo ali prebavne encime, kar dodatno vpliva na toleranco pri alergiji. Če je alergen toplotno stabilen, bo verjetneje pogosteje povzročal težje alergijske reakcije kot toplotno nestabilen protein, ki bo po toplotni obdelavi celo brez reakcije (toleranca).

S spoznavanjem takih mest (komponent) v proteinu lahko ugotovimo kateri epitop je pomemben za težke reakcije (visoka alergogenost) in kateri je pomemben v lažjih reakcijah ali kaže le na senzibilizacijo. Prav ta mesta so značilna za navzkrižno reaktivnost. Molekularna tehnologija tako omogoča poznavanje epitopov v proteinski molekuli, ki so pomembne za diagnostiko ali terapijo. Z rekombinatno sintezo lahko naredimo specifične proteine uporabne v in vitro testih.

Pri nekaterih osebah z alergijo za arašide lahko s testiranjem za druge stročnice (sojo, lečo, grah), tudi za brezo, jabolka in določene lupinarje (orehi, lešniki, mandlji, kostanji) potrdimo navzkrižno alergijo ali senzibilizacijo (2,7,8,11). Za arašide so dokaz senzibilizacije potrditev protiteles proti Ara h 1, 2, 3, 6, 8 in 9, ob tem so Ara h 2 homologna z Ara h 6 (12,13). Ara h 1, 2, 3 pa tudi 9 so najpomembnejši za pojav težkih reakcij (2,13). Vendar tudi za te posamezne primarne alergene veljajo možnosti navzkrižne alergije: Ara h 1 nastopa pri alergiji za oreščke in stročnice kot leča, grah in soja (9, 14). Antigen Gly m 5 iz soje in Ara h 1 imata podobno sekvenco in sta razlog hude reakcije pri alergiji za sojo (15). Podobno velja pri Ara h 2 za lupinarje (mandlji) in pri Ara h 3 za sojo in grah (2,4).

Ara h 8 je Bet v 1 homolog, t.i. PR-10 protein, in je pomemben pri nastanku senzibilizacije preko breze ali jelše (6,7). Pri nekaterih osebah z alergijo za brezo lahko nastane alergija za arašide ravno zaradi podobne strukture Ara h 8 in Bet v 1. Sicer je možnost za nastanek alergije pri Ara h 8 senzibilizaciji precej manjša, kot pri osebah s slgE na Ara h 2, le v 18 % nasproti 87 %, če govorimo o monosenzibilizaciji (12), pa še klinična reakcija je manj težka. V primeru slgE za Ara h 9, ki je analog LTPja ugotavljamo poleg OAS tudi težke reakcije, značilno v mediteranskih deželah (16).

## **Zaključek**

Pri prehranskih alergijah potrditev odziva IgE na alergen z običajnimi SPT in/ali slgE še ne pomeni klinične alergije. V veliko primerih lahko govorimo le o senzibilizaciji, vendar je to v običajni praksi težko ločiti. To vodi v nepotrebna navodila izogibanja tej hrani. S spoznavanjem molekularne strukture – molekularne diagnostike lahko potrjujemo določene epitope znotraj celotnega ekstrakta hrane, ki so pomembnejši za nastanek težje alergijske reakcije. Govorimo o CRD diagnostiki kjer uporabljamo rekombinantne alergene proti različnim jasno definiranim komponentam. Tako na podlagi raziskav postopno odkrivamo tiste komponente znotraj določenega alergena, ki so neposredno povezane s klinično sliko – in ki jasno nakazujejo alergogenost. Zato z rekombinatnimi alergeni natančneje in zaneslivejše potrdimo diagnozo prehrambenih alergije in zmanjšamo potrebo po potencialno nevarnih provokacijskih

testih. V naši raziskavi smo pokazali, da z uporabo rekombinatnih alergenov pri slovenskih otrocih z alergijo za arašide ločujemo bolnike s težjo reakcijo po zaužitju arašidov od tistih z lažjo. Pri težjih reakcijah so značilno prisotna slgE za rAra h2 in h9, pri določenih (približno polovici) še za rAra h 1 in 3. Potrditev teh slgE dokazuje alergogenost teh komponent, ki se izraža v težji obliki alergijskih reakcij predvsem kot anafilaksija ali vsaj OAS. Ti rezultati so bili v nadaljevanju te študije potrjeni tudi s testom aktivacije bazofilcev ozirom z ugotavljanjem celične senzitivnosti (ti podatki v tem tekstu niso pokazani). V primeru prisotnosti samo slgE proti rAra h8 govorimo o navzkrižni alergiji, najpogosteje za brezo. Ti bolniki imajo navadno prisotna tudi slgE proti rBet v 1, ki je homologen z rAra h 8. Lahko imajo izražene znake alergije za cvetni prah in le lažje težave po zaužitju arašidov. V redkih primerih alergije za arašide so poznane tudi reakcije za alergene iz hrane sorodnih vrst, kot stročnice in lupinarji.

### Literatura:

1. Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 135-47.
2. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanuts: Prevalence and differentiation using component resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 191-7.
3. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:378-82.
4. Burks AW. Peanut Allergy, *Lancet* 2008; 371: 1538-46.
5. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1631-7.
6. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h8, a Bet v1 homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114 (6): 1410-7.
7. Asarnoj A, Moverare R, Östblom E et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-old. *Allergy* 2010; 10: 10: DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02334.x.
8. Vereda A, van Hage M, MD, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 603-7.
9. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 270-5.
10. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbel RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium *Ann Emerg Med* 2006; 47: 373-80.
11. Satre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2010; 40: 1442-60.
12. Asarnoj A, Östblom E, Ahlstedt S et al. Reported symptoms to peanuts between 4 and 8 years among children sensitized to peanut and birch pollen – results from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2010; 65: 213-9.
13. Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog Jagen CF et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h 2 and Ara h 6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1221-8.
14. Wensing M, Knust AC, Piersma S, O'Kane M, Knol EF, Koppelman SJ. Patients with anaphylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 420-4.
15. Holzhauser T, Wackerman O, Ballmer Webber BK et al. Soybean (glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reaction to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 452-8.
16. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quaratino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:771-8.

## **IgG<sub>4</sub> PROTI HRANI SO NORMALEN IMUNSKI ODZIV**

Doc. Peter Korošec

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

[peter.korosec@klinika-golnik.si](mailto:peter.korosec@klinika-golnik.si)

**Protitelesa IgG** imajo molekulska masa 150 kDa, so termostabilni, v krvi krožijo kot monomeri, aktivirajo komplement (razen IgG<sub>4</sub>) in prehajajo preko placent.

Predstavljajo največji delež (75 %) imunoglobulinov. Delimo jih na 4 podrazrede: IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, od katerih ima največjo koncentracijo IgG<sub>1</sub> (9 mg/ml) in najmanjšo IgG<sub>4</sub> (0,5 mg/ml). Njihova življenjska doba v krvi je okrog 20 dni in je od vseh imunoglobulinov najdaljša.

**Imunološke reakcije na hrano** so lahko povezane z dobro definiranim IgE odzivom, lahko pa tudi z drugimi, manj poznanimi mehanizmi. Povod za nezaželene reakcije je pogosto tudi intoleranca, povezana z metabolnimi motnjami (npr. encimska deficienca laktaze), ali pa farmakološkimi (npr. kofein) oziroma toksičnimi lastnostimi določene hrane. V primeru drugih imunoloških mehanizmov gre lahko za celični odziv na nivoju eozinofilcev (npr. eozinofilni ezofagitis ali gastroenteritis) ali limfocitov, glede na določene publikacije in mnenja proizvajalcev reagentov pa lahko reakcije za hrano povzročata tudi patološki humoralni IgG in IgA odziv. Vendar zadnje študije jasno kažejo, da odziv na nivoju IgG in IgA nima nobene patofiziološke vloge pri reakcijah za hrano, zato serološko diagnostično testiranje specifičnega IgG za hrano ni primerno (1). Da je ta metoda brez vrednosti, saj IgG odziv za hrano predstavlja normalen pojav tako pri bolnikih kot pri zdravih osebah, jasno poudarjajo tudi vse novejša smernice tako v ZDA (2), kot tudi Evropi (3).

**Rezultati:** Podobne rezultate so pokazala tudi naša testiranja. Namreč, da se povišane vrednosti IgG za posamezno hrano primerljivo pojavljajo tako pri zdravih osebah, kot tudi pri osebah z anamnezo nezaželenih reakcij za hrano.

**Zaključek:** Laboratorijsko testiranje IgG in IgA protiteles za hrano nima diagnostične vrednosti. Zato izvajanje tega testa v diagnostični namen ni primerno.

### Literatura:

1. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Twaroch TE, Vogelsang H, Kazemi-Shirazi L, Kundi M, Balic N, Quirce S, Rumpold H, Fröschl R, Horak F, Tichatschek B, Stefanescu CL, Szépfalusi Z, Papadopoulos NG, Mari A, Ebner C, Pauli G, Valenta R, Spitzauer S. Patients suffering from non-IgE-mediated cow's milk protein intolerance cannot be diagnosed based on IgG subclass or IgA responses to milk allergens. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1201-7
2. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58
3. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, Vieths S, Kleine-Tebbe J; EAACI Task Force. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008 Jul;63(7):793-6



## SKRINING TESTI IgE

Mira Šilar, Mitja Košnik, Mihaela Zidarn, Peter Korošec  
Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

**Izhodišče.** Proizvajalci reagentov za testiranje alergije oglašajo svoje izdelke kot *Skrining teste za določanje alergij*. V resnici s hitrimi testi dokazujemo le prisotnost specifičnih protiteles IgE (slgE). Dokaz slgE pa pomeni senzibilizacijo, ki je lahko klinično pomembna (alergija) ali klinično nepomembna. Na žalost si nepoučeni, katerim so ti testi primarno namenjeni, razlagajo pozitiven rezultat kot dokaz alergije.

Na tržišču je vse več hitrih obposteljnih testov (*angl. Point of Care* - POC), ki jih lahko izvedemo v ambulanti. Agresivno oglašanje in pomanjkanje neodvisnih, strokovnih ocen in informacij o uporabnosti, nas sili v preverjanje kakovosti teh testov. K temu nas zavezuje tudi vodenje Nacionalne kontrole kakovosti alergološke laboratorijske diagnostike.

**Material in metode.** Primerjali smo dva POC testa: EUROLINE Atopy 3, ki je namenjen dokazovanju inhalacijskih in prehrabnih slgE in EUROLINE Inhalation, ki dokazuje samo inhalacijske slgE. Testirali smo arhivske serume 32 bolnikov in jih primerjali z rezultati UniCAP in pri 25 bolnikih tudi kožnih vbodnih testov (KT). Iz arhiva smo izbrali serume bolnikov, ki so bili pozitivni vsaj za en CAP alergen. Zaradi razjasnitve navzkrižnosti smo v vseh serumih določili IgE proti ogljikohidratnim epitopom (CCD). Rezultat testa smo interpretirali v skladu s klinično sliko.

**Rezultati.** Ugotovili smo dobro skladnost med testi vsemi testi pri alergenih pršice in mačke. Le 1 od 8 rezultatov EUROLINE je bil lažno pozitiven za pršico.

Pri brezi je bil rezultat slabši, saj smo našli 3 EUROLINE negativne med 8 UniCAP pozitivnimi bolniki in 5 Euroline negativnih med 10 potrjenimi s kožnimi testi.

Podoben rezultat smo ugotovili za trave: EUROLINE je zgrešil 3 od 10 CAP pozitivnih in 5 od 11 pozitivnih KT. EUROLINE je bil lažno pozitiven pri 3 bolnikih z negativnimi KT, ki pa so imeli IgE za CCD. Osem od 16 za trave pozitivnih serumov je bilo pozitivnih tudi za pšenično moko. 6 od teh 8 pozitivnih EUROLINE je imelo KT negativne. Vsi so bili CCD pozitivni.

Pri 6 EUROLINE pozitivnih testih za pasji epitelij smo hkrati ugotovili tudi pozitivne slgE za konja (samo 2 bolnika sta imela CCD).

Devet bolnikov je imelo pozitivno sojo (vsi so imeli IgE proti CCD). Arašidi so bili pozitivni v 12 primerih (11 hkrati še CCD, 6 soja, 2 breza in 7 korenje). Samo 1 bolnik je imel pozitivne KT z arašidi.

slgE proti korenju je imelo pozitivne 9 bolnikov z Euroline in 12 bolnikov z Uni-CAP, čeprav nobeden med njimi ni imel klinične slike, ki bi bila značilna za alergijo za korenje.

Potrdili smo zelo dobro ujemanje rezultatov med EUROLINE Atopy 3 in EUROLINE Inhalation.

**Zaključki.** EUROLINE Atopy 3 in EUROLINE Inhalation testa uporabna za določanje slgE za pršico in mačko. Malo manj, a še vedno zadosti občutljiva sta tudi za brezo in trave. Najpomembnejša ugotovitev pa je, da smo zaradi navzkrižnosti dokazali veliko lažno pozitivnih slgE, kar je posledica prisotnosti IgE za CCD. Največ lažno pozitivnih rezultatov je s prehranskimi alergeni.

**Sklep.** Hkrati z želenimi določitvami slgE nam je POC test dal tudi precej nepotrebnih in zavajajočih podatkov, predvsem lažno pozitivnih rezultatov s prehranskimi alergeni. Laična interpretacija izvida bi lahko napeljala na nepotrebno izločitev več živil iz prehrane preiskovanca. Zato menimo, da POC multitesti niso primerni za splošno uporabo. Poleg izkušenosti pri interpretaciji rezultatov, je potrebna in pomembna tudi natančnost pri izvedbi testa.

## **ALERGOČIPI**

Nina Čelesnik, Mira Šilar in Peter Korošec  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik  
Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko

### **Uvod**

Alergočip ImmunoCAP ISAC (ang. Immuno Solid-phase Allergen Chip; Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Švedska) je visoko napredna *in vitro* diagnostična metoda, ki temelji na tehnologiji biočipov oziroma proteinskih mikromrež. Omogoča simultano določanje prisotnosti specifičnih protiteles IgE (sIgE) proti širokemu spektru nativnih in rekombinantnih alergenskih komponent znotraj posameznega testa. Za hkratno določanje sIgE proti 112 alergenom iz 51 različnih virov zadostuje že izredno majhna količina, 30 µl bolnikovega seruma ali plazme (1).

### **Značilnosti alergenskih komponent**

Alergeni na ploščici mikromreže so nativni ali rekombinantni ter vrstno specifični ali navzkrižno reaktivni. Vrstno specifične alergenske komponente nakazujejo pravo senzibilizacijo in s tem primaren vzrok kliničnih simptomov (4). Navzkrižno reaktivne komponente predstavljajo homologne strukture med različnimi viri alergenov ter pogosto nakazujejo klinično nepomembno senzibilizacijo (4).

### **Kdaj se odločimo za ISAC?**

Prednost metode alergočipa ISAC je, da nam istočasno poda natančno informacijo o primarni in/ali navzkrižni senzibilizaciji z raznolikimi viri alergenov. Zato je uporabna diagnostična metoda v kompleksnih primerih z nekonsistentno anamnezo, pri polisenzibilizaciji ali pri bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje s specifično imunoterapijo (1).

### **Razlaga rezultatov**

ImmunoCAP ISAC je semi-kvantitativna metoda, rezultati so izraženi v arbitrarnih enotah ISU (ang. ISAC Standardised Units) v območju od 0,3 do 100 (1). Velika količina podatkov pridobljenih s testiranjem z alergočipom je lahko zavajajoča (3). Kljub navidezno enostavni interpretaciji, le-ta zahteva poglobljeno znanje alergologije in poznavanje lastnosti posameznih alergenov, med drugim je pomembna tudi družina proteina za katero je posameznik senzibiliziran (2). Za posamezno družino proteinov je namreč značilna stabilnost na temperaturo in presnovo ter vsebnost v samem alergenju. Za senzibilizacijo z labilnimi proteini, če so le-ti zaužiti v majhnih količinah, so značilne milejše lokalne alergijske reakcije kot oralni alergijski sindrom (OAS). Stabilni proteini, ki s presnovo ostanejo intaktni, pa lahko poleg lokalnih sprožijo resnejše sistemske alergijske reakcije.

### **Zapis po skupinah**

Zapis rezultatov je porazdeljen po skupinah, in sicer v prvi vrsti na skupine alergenov, ki so vrstno specifični za različno hrano, inhalacijske alergene ter za druge vrstno specifične alergene kot so strupi žuželk. Sledijo navzkrižno reaktivne komponente, ki

jih predstavljajo različne družine proteinov: serumski albumin, tropomiozin, LTP, PR-10 in profilin ter ogljikohidratne determinante (ang. CCD).

### **Raziskave na področju nutritivne alergije**

Ebo in sod. so ugotavljali klinično uporabnost alergočipa ISAC pri bolnikih preobčutljivih za pelod breze, z ter brez OAS po zaužitju jabolka. V primerjavi s skupino zdravih kontrol se je alergen rMal d 1 na alergočipu izkazal z visoko 95 % občutljivostjo ter 100 % specifičnostjo. Vendar rMal d 1 ni ločil med klinično pomembno in nepomembno senzibilizacijo, saj je kar 88 % bolnikov brez OAS po zaužitju jabolka reagiralo s tem alergenom (5).

Klinično uporabnost alergočipa ISAC so preizkušali tudi pri otrocih z anamnezo preobčutljivosti za mleko ter jajca. D'Urbano in sod. so pokazali, da so z uporabo alergočipa lahko v dobri meri ločili med klinično pomembno in nepomembno senzibilizacijo. Negativna napovedna vrednost alergočipa je bila znatno višja (79 %) od CAP-FEIA (58 %) (6). Medtem ko so Ott in sod. dokazali primerljive rezultate alergočipa s CAP-FEIA ter kožnimi testi vendar menijo, da omenjene metode ne nadomestijo provokacijskega testa (7).

V raziskavah so uporabljali starejše verzije alergočipa ISAC.

### **Sklep**

Alergočip ISAC je uporabna, visoko napredna diagnostična metoda za kvantifikacijo slgE namenjena kompleksnejšim primerom, vendar zahteva skrbno interpretacijo s strani izkušenega alergologa.

### **Viri**

1. ImmunoCAP® ISAC. Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden. <http://www.phadia.com/Laboratory/Allergy/Products/ImmunoCAP-ISAC> (27. feb. 2012)
2. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):843-9
3. Salcedo G, Diaz-Perales A. Component-resolved diagnosis of allergy: more is better? *Clin Exp Allergy.* 2010 Jun;40(6):836-8
4. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010 Oct;40(10):1442-60.
5. Ebo DG, Bridts CH, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, De Clerck LS, Stevens WJ. Sensitization profiles in birch pollen-allergic patients with and without oral allergy syndrome to apple: lessons from multiplexed component-resolved allergy diagnosis. *Clin Exp Allergy.* 2010 Feb;40(2):339-47
6. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, Tozzi AE, Ravà L, De Benedetti F, Cavagni G. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010 Oct;40(10):1561-70
7. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, Niggemann B, Beyer K. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy.* 2008 Nov;63(11):1521-8.

## KOŽNE MANIFESTACIJE NUTRITIVNE ALERGIJE

Helena Rupnik

UKC Ljubljana, Univerzitetna dermatološka klinika

### Uvod

Bolniki (pa tudi zdravniki) velikokrat pripišejo pojav kožnih sprememb alergiji za hrano. V resnici je nutritivna alergija zelo redko vzrok kožnim boleznim. Vendar so pri bolnikih, ki imajo dokazano nutritivno alergijo, kožne manifestacije dokaj pogoste. Glede na mehanizem alergijske reakcije jih delimo na alergijske reakcije I. tipa (urtikarija/angioedem, kontaktna urtikarija), alergijske reakcije IV. tipa (alergijski kontaktni dermatitis) in kombinirane alergijske reakcije I. in IV. tipa (atopijski dermatitis) (1). Pri alergijskih reakcijah I. tipa se nekaj minut po zaužitju alergena na koži pojavijo urtike, angioedem, eritem, morbiliformen izpuščaj, flush ali pa le srbenje, pri alergijskih reakcijah IV. tipa pa se nekaj ur ali celo dni po zaužitju ali stiku z alergenom pojavi eritem, flush, morbiliformen izpuščaj, angioedem, ekcematoidne spremembe ali srbenje (1).

### Urtikarija

Akutna urtikarija je pogosta bolezen, življenjsko prevalenco ocenjujejo na 15-20%. Pogosto jo spremlja angioedem. Kar 63% bolnikov z akutno urtikarijo pripisuje pojav bolezni zaužiti hrani, vendar so alergijo za hrano potrdili le pri 1 od 109 bolnikov z akutno urtikarijo (2). Pri odraslih in večjih otrocih je največkrat (v 28-60%) vzrok akutne urtikarije okužba, predvsem akutna virusna okužba zgornjih dihal, sledi alergija za zdravila (2). Pri dojenčkih pa je nutritivna alergija (predvsem za kravje mleko) pogosto vzrok akutne urtikarije (3). Urtike se praviloma pojavijo hitro po zaužitju hrane, spremlja jih srbenje; izginejo v 1-24 urah. Pri angioedemu se edem nahaja nekoliko globlje kot pri urtiki (v spodnjem delu usnjice in podkožju), pogosteje kot srbenje ga spremlja bolečina, lahko zajame tudi sluznice, običajno izzveni počasneje kot urtika (v 72 urah) (4). Akutna urtikarija in akutni angioedem sta lahko manifestaciji anafilaksije, vendar ju v tem primeru vedno spremljajo simptomi drugih organskih sistemov (KVS, respiratorni in/ali GI simptomi) (5).

Kronična urtikarija je heterogena skupina bolezni, pri kateri se urtike pojavljajo več kot 6 tednov. Tudi bolniki s kronično urtikarijo za svoje težave pogosto »krivijo« hrano, ki pa je izjemno redko vzrok te bolezni (nutritivna alergija je vzrok kronične urtikarije pri <1% bolnikov) (6). Kronično urtikarijo pri nekaterih bolnikih lahko povzroča (ali pa neugodno vpliva na potek bolezni) intoleranca za hrano, predvsem za aromatske spojine, biogene amine in salicilate. Tem bolnikom svetujemo dietni poskus, pri katerem 3-4 tedne izključijo iz prehrane psevdoalergene (6).

### Atopijski dermatitis (AD)

Atopijski dermatitis (AD) je kompleksna, kronična, zelo srbeča vnetna bolezen kože, ki prizadane do 25% vseh otrok in 5-10% vseh ljudi v razvitem svetu. Pri nastanku te bolezni imajo vlogo genetski in imunološki dejavniki ter dejavniki okolja (7). Za AD je značilna okvara epidermalne barierne funkcije in s tem povezano olajšano vstopanje alergenov, iritantov in mikroorganizmov v kožo ter osebna in/ali družinska predispozicija za atopijske bolezni (7). Pri 17 do 56% bolnikov z AD so dokazali mutacije gena za strukturni protein filagrin, ki so med drugim povezane tudi s pogostejšo senzibilizacijo za hrano (8,9). Senzibilizacija za hrano se pogosteje pojavi pri bolnikih s hudim AD, ki se začne zgodaj v otroštvu (10). Pogostost nutritivne alergije pri bolnikih z zmernim ali hudim AD je 30-40% (11). Pri AD se lahko pojavljajo trije različni vzorci nutritivne alergije (12):

- i. Neekcematoidne reakcije (alergijske reakcije I. tipa): v nekaj minutah do urah po zaužitju alergena se pojavi pruritus, urtikarija, izpuščaj, GI ali respiratorni simptomi.

ii. Ekcematoidne reakcije (alergijske reakcije IV. tipa): poslabšanje ekcema nekaj ur ali dni po zaužitju alergena

iii. Kombinirane neekcematoidne in ekcematoidne reakcije

Neekcematoidne reakcije so pogoste pri majhnih otrocih, še posebej pri tistih s hudim AD (5). Najpogostejši alergeni pri majhnih otrocih z AD so mleko, jajca in arašidi (5). Tretjina otrok v 1-2 letih razvije toleranco. Toleranca se redkeje pojavi pri otrocih, ki so poleg AD imeli tudi respiratorno simptomatiko (13).

Pri otrocih z AD, ki so imeli pozitiven provokacijski test s hrano, so bile izolirane ekcematoidne reakcije redke (10%), dokaj pogosto pa so opažali kombinirane reakcije (40%) (12).

Pri odraslih z AD nutritivna alergija redko vpliva na potek bolezni (14). Nekateri avtorji so ugotavljali ekcematoidne reakcije pri večjih otrocih in odraslih, vendar pretežno po hrani, ki je navzkrižna s pelodom (15).

Pri sumu na nutritivno alergijo je pomembna natančna anamneza, vendar nam je pri ekcematoidnih reakcijah anamneza le redko v pomoč. Ko smo opredelili enega ali več »sumljivih«  
alergenov, opravimo kožne vbodne teste in/ali določimo slgE. Negativna napovedna vrednost omenjenih testov je odlična (82-100% za kožne vbodne teste in blizu 100% za slgE), pozitivna napovedna vrednost pa majhna in variabilna (25-75% za kožne vbodne teste in 0-57% za slgE) (16). Za potrditev diagnoze vedno opravimo s placebom kontrolirani, dvojno slepi provokacijski test, pri katerem neekcematoidne reakcije vrednotimo v 2 urah, ekcematoidne pa po 16 do 24 urah (12).

Bolnikom z AD odsvetujemo hrano, za katero smo dokazali alergijo. Prepričljivega vpliva specifične eliminacijske diete na potek AD niso dokazali, so pa dokazali zmanjšanje pruritusa ob specifični eliminacijski dieti pri bolnikih z AD in dokazano alergijo za jajca (17). Bolnikom z AD, ki nimajo dokazane alergije za hrano, ne svetujemo izogibanja potencialno alergeni hrani (5).

### **Alergijski kontaktni dermatitis (AKD)**

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) je bolezen kože, ki nastane zaradi alergijske reakcije tipa IV. Spremlja ga srbenje, eritem, papule, vezikule, kasneje pa luščenje kože. AKD pogosto povzročajo kovine in sestavine kozmetičnih izdelkov, lahko pa tudi aditivi v hrani ali hapteni, ki se nahajajo v nekaterih vrstah hrane, npr. mangu (18).

Alergijski kontaktni dermatitis se pojavi pri senzibiliziranih ljudeh po stiku kože ali ustne sluznice z določenimi vrstami hrane, npr. česnom, mangom ali kostanjem (5). Diagnozo potrdimo z epikutanim testiranjem s standardno serijo alergenov in z osumljenimi alergeni, ugotovljeno senzibilizacijo pa vedno interpretiramo v povezavi z klinično sliko. Ob vrednotenju pozitivnih reakcij epikutanih testov moramo alergijske reakcije razločevati od iritativnih (5).

### **Sistemske kontaktni dermatitis**

Sistemske kontaktni dermatitis je redka bolezen, pri kateri generalizirane ekcematoidne spremembe lahko spremljajo tudi sistemske znaki (npr. povišana telesna temperatura, glavobol, rinitis, GI simptomi). Pojavi se po zaužitju hrane, ki vsebuje kovine (nikelj, kobalt, krom) ali Peru balzam (mešanica različnih spojin, ki jo lahko vsebujejo aromatizirana živila in napitki, npr. Coca-cola, čokolada, alkoholne pijače, citrusi, začimbe) (5). Diagnozo potrdimo z epikutanim testiranjem s standardno serijo alergenov, včasih je potrebna tudi diagnostična eliminacijska dieta ali provokacijsko testiranje (5).

### **Kontaktne urtikarije**

Pri kontaktni urtikariji se urtike pojavijo po stiku kože s snovmi, za katere je bolnik preobčutljiv. Urtike se pojavijo zaradi imunoloških (alergijska reakcija I. tipa) ali neimunoloških mehanizmov. Začimbe, dišave, konzervansi, ribe in nekatere kovine lahko povzročajo

direktno sproščanje histamina iz mastocitov (neimunološka kontaktna urtikarija) (19). Imunološko povzročeno kontaktno urtikarijo lahko spremljajo sistemski znaki (5). Povzročajo jo živalski proteini, začimbe, krompir, šparglji, paradižnik, čebula, česen, mlečni izdelki, ribe, med. Na koži, ki je bila v stiku z alergenom, se v nekaj minutah pojavi srbenje, eritem in urtike. Oblika kontaktne urtikarije je tudi oralni alergijski sindrom (19). Diagnozo kontaktne urtikarije, ki nastane z imunološkim (IgE) mehanizmom potrdimo s kožnimi vbodnimi testi, s prisotnostjo slgE ali pa z modificiranimi epikutanimi testi, ki jih odčitamo po 20 minutah in 24 urah (19).

## Literatura

1. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
2. Zuberbier T. Acute Urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. Springer –Verlag, Berlin Heidelberg; 1st ed. 2010.
3. Legrain V, Taïeb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol*. 1990 Jun;7(2):101-7.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1417-26.
5. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
6. Maurer M. Chronic Urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. Springer –Verlag, Berlin Heidelberg; 1st ed. 2010.
7. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):317-28.
8. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Keil T, et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Apr;123(4):911-6.
9. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):661-7.
10. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992 Feb;128(2):187-92.
11. Thompson MM, Tofte SJ, Simpson EL, Hanifin JM. Patterns of care and referral in children with atopic dermatitis and concern for food allergy. *Dermatol Ther* 2006 Mar;19(2):91-6.
12. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):723-8.
13. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989 Jul;115(1):23-7.
14. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010 May;22(2):125-37.
15. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related food trigger atopic dermatitis with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:466–472.
16. Jones SM, Burks AW. Atopic Dermatitis. In: Lieberman P, Anderson JA. *Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Humana Press, Totowa New Jersey, 1997.
17. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 Feb;9(1):13-9.
18. Warshaw EM, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2003-2004 study period. *Dermatitis* 2008 May;19(3):129-36.
19. Grabbe J. Contact Urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema*. Springer –Verlag, Berlin Heidelberg; 1st ed. 2010.

## EOZINOFILNI EZOFAGITIS

JASNA VOLFAND

DIAGNOSTIČNI CENTER BLED

[jasna.volfand@dc-bled.si](mailto:jasna.volfand@dc-bled.si)

Eozinofilni ezofagitis je novejša alergijska bolezen z naraščajočo incidenco in prevalenco. V prispevku je podan pregled bolezni in analizirane naše izkušnje z obravnavo odraslih bolnikov z EoE v DC Bled.

### 1. DEFINICIJA

Eozinofilni ezofagitis (EoE) je kronična, imunska, antigensko posredovana bolezen požiralnika, za katero so značilni klinično simptomi disfunkcije požiralnika in histološko vnetje s prevlado eozinofilcev. Eozinofilno vnetje je omejeno na požiralnik in ne prizadene drugih odsekov prebavil.

Pri tem je potrebno izključiti druge bolezni, pri katerih je prav tako lahko prisotna eozinofilija v požiralniku:

- GERB
- eozinofilne bolezni prebavil
- celiakija
- Crohnova bolezen
- infekcije
- ahalazija
- hipereozinofilni sindrom
- preobčutljivost za zdravila
- vaskulitisi
- pemphigoid vegetans
- sistemske bolezni veziva
- bolezen presadka proti gostitelju

Predvsem razmejitev med EoE in GERB je pogosto težka.

Še do lanskega leta je veljala definicija, pri kateri je bodisi patološki izvid pH-metrije ali pa klinični uspeh zdravljenja z ZPČ izključeval diagnozo EoE. Opisanih pa je vedno več primerov, ko je kljub znakom GERB obenem le prisoten tudi EoE in zato se sodobna definicija naslanja predvsem na klinično oceno simptomov in vseh izvidov.

### 2. EPIDEMIOLOGIJA

EoE je nova bolezen. Prvi opis primera EoE je bil objavljen l. 1978, prva serija 12 bolnikov pa l. 1993. Večina opisov prihaja iz zahodnega sveta, čeprav so primeri zabeleženi po celem svetu razen Afrike. V zadnjih letih prevalenca narašča, ocenjujejo pa jo na 0,03% do 1% splošne populacije. Nekatere študije porast pripisujejo boljšemu odkrivanju bolezni zaradi številnejših gastroskopij, populacijska raziskava v Švici pa ocenjuje porast prevalence med leti 1989 in 2004 od 2 na 23 / 100 000 prebivalcev.

EoE se pojavlja v vseh starostnih obdobjih; doslej so ga pri nas najpogosteje obravnavali pediatri gastroenterologi, ker žal pri odraslih pogosto ostaja prezrt.

Značilen bolnik je mlajši moški do 40 let z atopijsko konstitucijo in pridruženimi alergijskimi boleznimi drugih organov (rinitis, atopijski dermatitis).

### 3. PATOGENEZA

Eozinofilci v neaktivirani obliki so normalno prisotni v vseh odsekih prebavil razen v požiralniku. Ključni kemokin, odgovoren za usmerjanje eozinofilcev v prebavila, je eotaksin 3 na epitelijskih celicah; pri bolnikih z EoE je 50x močnejše izražen kot pri zdravih. Aktivacijo eozinofilcev na mestu vnetja pa uravnavajo predvsem citokini IL-5, IL-13, IL-14, ki jih tvorijo aktivirane Th 2 celice. Te se s posredovanjem antigen predstavitev celic pri EoE aktivirajo tako zaradi alergenov v hrani kot tudi zaradi aeroalergenov (pelodi). Aktivirani eozinofilci degranulirajo in izločajo citotoksične beljakovine (EPO, ECP, EDN, MBP) in številne citokine, ki potencirajo vnetje. Dolgotrajno eozinofilno vnetje povzroči remodeliranje požiralnika in fibrozo podsluznične plasti, kar lahko povzroči najprej edem, funkcijske motilitetne motnje in kasneje tudi zožitev požiralnika.

### 4. KLINIČNA SLIKA IN ZAPLETI

Pri otrocih so simptomi neznačilni in lahko vključujejo zavračanje hrane, polivanje, bruhanje, bolečine.

Pri adolescentih in odraslih je vodilni simptom disfagija, lahko tudi s tem povezana impakcija hrane, prsna bolečina ali bolečina v epigastriju.

Zaradi oteženega požiranja pride h gastroenterologu pribl. 80% odraslih bolnikov z EoE; med bolniki z disfagijo je EoE eden od najpogostejših vzrokov in so ga potrdili pri 15 % vseh bolnikov z disfagijo. Impakcija hrane, ki zahteva endoskopski poseg, se zgodi pri 33 - 54% bolnikov z EoE.

Napredovala bolezen se lahko prvič pokaže tudi kot perforacija požiralnika ob bruhanju, t.j. Boerhaavejev sindrom. Dostikrat gre za blažje kronične ponavljajoče simptome zatikanja čvrste hrane, zaradi česar bolnik je počasi in hrano splakuje z vodo. Pri tem vrsta hrane, ki povzroči težave, nima diagnostičnega pomena, saj ne gre za takojšnjo IgE posredovano reakcijo. Prav tako bolniki z EoE praviloma nimajo pridruženih simptomov s strani ust in žrela.

### 5. DIAGNOSTIKA

Ključna za diagnostiko je pozornost na **anamnestične podatke** o načinu hranjenja, motnjah požiranja, prsni bolečini, atopijski konstituciji.

V primeru kliničnega suma na EoE je prva preiskava gastrokopija z biopsijami požiralnika.

Značilna endoskopska slika kaže belkaste eksudate po površini, vzdolžne brazde, včasih prečna zažetja (trahealizacija, felinizacija požiralnika), krhko, ranljivo sluznico z videzom "krep" papirja, edem sluznice in v hujših primerih tudi zoženo svetlino požiralnika in laceracije sluznice, nastale ob prehodu aparata ali ob napenjanju.

Nobena slika ni patognomonična za EoE, eozinofilno vnetje pa je lahko prisotno tudi ob makroskopsko normalni sluznici, zato so pri bolnikih z motnjami požiranja nujne biopsije. Priporoča se odvzem vsaj 2-4 biopsij v proksimalnem in distalnem delu požiralnika. Praviloma naj bi se pri otrocih, morda pa tudi pri odraslih, odvzele še biopsije želodca in dvanajstnika za izključitev drugih vzrokov za eozinofilijo.



**Histološka slika** kaže hiperplazijo ploščatoceličnega epitelija in značilno pomnoženo število eozinofilcev, praviloma več od 15 v vidnem polju velike povečave, lahko pa tudi čez 100. Dodatni znaki eozinofilnega vnetja so lahko eozinofilni mikroabscesi, izvencelična zrnca eozinofilcev, zadebelitev bazalne plasti, površinsko nalaganje eozinofilcev itd. Dodatno je opisana fibroza lamine propriae, v nekaterih primerih tudi dilatirani medcelični prostori, pomnoženi mastociti, intraepitelni T limfociti.

V vsakem primeru pa se morajo histološke spremembe interpretirati v povezavi s kliničnimi podatki.

Koristna dodatna preiskava je **pH-metrija**, s katero poskušamo EoE ločiti od GERB. Po stari definiciji je bil patološki izvid pH-metrije (ali odziv na zdravljenje z ZPČ) izključitveni kriterij za diagnozo EoE. Po sodobnih merilih pa EoE in GERB nista več medsebojno izključujoči bolezni; lahko naključno soobstajata pri istem bolniku, morda pa bi šlo lahko tudi za patogenetsko povezanost.

Po eni strani tako menijo, da kisli refluks poškoduje epitelij in sproži izločanje citokinov, ki privlačijo eozinofilce, in obenem omogoči tudi večjo izpostavljenost imunskih celic antigenom.

Po drugi strani pa motnje motilitete, značilne za EoE, lahko vplivajo na spodnjo mišico zapiralko požiralnika in zmanjšajo očistek kisline ter tako povzročijo sekundarni gastroezofagealni refluks.

V zadnjih študijah se poleg tega opisuje še posebna skupina bolnikov, ki 1) imajo tipične simptome EoE, 2) je refluks izključen in 3) vseeno pride do kliničnega in patološkega odgovora na ZPČ. Za te uporabljamo opisno poimenovanje "ezofagealna eozinofilija, ki odgovori na ZPČ" (PPI-responsive esophageal eosinophilia). Domneva se, da morda ZPČ ozdravijo sluznično bariero in tako preprečijo imunsko aktivacijo ali pa gre za še neopredeljeno protivnetno delovanje ZPČ.

Druge preiskave so indicirane le v posameznih primerih:

Z visokoločljivostno manometrijo opisujejo spremenjene vzorce pritiska, kar naj bi nakazovalo zmanjšano podajnost stene požiralnika.

RTG požiralnika s kontrastom podrobneje prikaže nekatere anatomske spremembe, predvsem zožitve požiralnika, t.i. "small caliber esophagus".

Endoskopski Uz lahko zazna večjo debelino sluznične in mišične plasti.

### **Alergološko testiranje**

Patogenetski mehanizmi EoE so močno podobni tistim pri astmi ali atopijskem dermatitisu. Vsaj 80 % odraslih bolnikov z EoE ima pridruženo atopijo ali druge alergijske bolezni; pogosta je senzibilizacija za nutritivne in tudi aeroalergene. Odlični uspehi elementalne diete, ki praviloma privede do izginotja težav in histoloških sprememb, kažejo na odločilen vpliv zaužitih alergenov. V zadnjih letih ugotavljajo, da se diagnoza EoE pogosteje postavlja v času pelodne sezone, zato raziskujejo tudi možnost, da reakcija na aeroalergene prav tako vpliva na razvoj eozinofilnega vnetja v požiralniku. Vendar pa samo alergološko testiranje (kožni vbodni testi, slgE, atopijski krpični testi) včasih ne pokaže vzročnega alergena, ki se ga opredeli šele s poskusno dieto in postopnim uvajanjem živil ob rednih endoskopskih kontrolah. Učinka zdravljenja namreč žal še ne moremo vrednotiti samo s klinično oceno, saj ni objektivnih študij o povezanosti simptomov in histološke slike niti validiranega vprašalnika o simptomih.

Večina študij navaja kot najpogostejšo preobčutljivost za mleko, jajca, sojo, pšenico, tudi koruzo, arašide. Pri odraslih so pozitivni testi z osnovnimi živili redkejši, zelo pogosta pa je senzibilizacija za pelod in ustrezne navzkrižne vrste sadja, zelenjave in

oreškov. Poskušali so oceniti pozitivno in negativno napovedno vrednost testov in opisujejo široke razpore, npr. PNV 57 – 96%, NNV 58 – 75%, specifičnost 14 – 65%, kar kaže na poznano nezadostno diagnostično vrednost preiskav, ki jih je potrebno pazljivo ovrednotiti v okviru klinične slike.

Prav zato priporočila poudarjajo pomen temeljite alergološke obravnave tako za odkrivanje vpletenih alergenov kot tudi za ustrezno vodenje pridruženih bolezni.

**Laboratorijske preiskave:** pribl. 50% bolnikov ima tudi periferno eozinofilijo in tudi zvišane vrednosti serumskega ECP, ki se lahko izboljšajo ob uspešnem zdravljenju; vendar pa še za noben laboratorijski marker ni dokazana zanesljiva korelacija s histološkimi spremembami.

## 6. ZDRAVLJENJE

Najučinkovitejši način zdravljenja je izločitev vzročnega alergena z **dieto**. Raziskave v otroškem obdobju kažejo, da lahko elementalna dieta privede do ozdravitve pri > 95% bolnikov, specifična izločitvena dieta na osnovi testiranj ali "dieta brez 6 živil" (pšenica, mleko, jajca, soja, oreški, morski sadeži) pa v 70 – 75 %. Pri odraslih bolnikih je podatkov manj, saj je opredelitev vzročnega alergena težja, elementalna dieta ali "dieta 6" pa največkrat neizvedljiva.

**Lokalni kortikosteroidi**, v zadnjih letih se uporablja predvsem viskozni budezonid, dokazano izboljšajo klinično sliko in histološke spremembe, privedli naj bi celo do regresije subepiteljske fibroze. Sistemske kortikosteroide priporočajo le za krajši čas v izjemnih primerih hude disfagije, hujšanja.

Koristi levkotrienskih antagonistov, imunosupresivov, anti-TNF  $\alpha$  niso dokazali; prve manjše raziskave kažejo morebitno uspešnost anti-IL-5 in anti-IL-13.

## 7. ZAPLETI IN PROGNOZA

EoE je največkrat kronična bolezen in po ukinitvi zdravljenja se simptomi povrnejo, zato se lahko odločimo tudi za vzdrževalno zdravljenje; odločitve so vedno prilagojene posamezniku. Nekateri se namesto dolgotrajnega medikamentoznega zdravljenja in prehranskih omejitev odločijo samo za simptomatsko zdravljenje zapletov, predvsem periodičnih dilatacij nastalih zožitev.

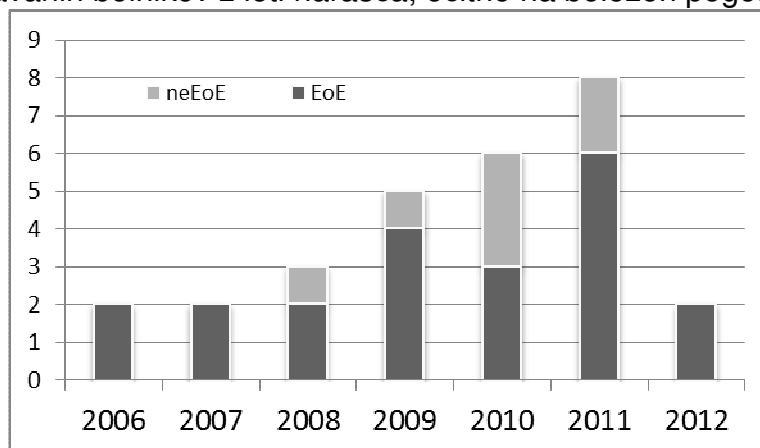
Dolgotrajno aktivno vnetje lahko privede do zapletov, predvsem razvoja striktur ali v celotni dolžini zoženega požiralnika. Stena požiralnika je rigidna, ranljiva, zato so opisani primeri spontane rupture pri bruhanju (Boerhaave-jev sindrom) in obsežnih laceracij ali perforacij pri gastrokopiji ali ev. poskusih dilatacije.

Zaenkrat ni podatkov o povečani pojavnosti raka požiralnika ali napredovanju v sistemsko eozinofilno bolezen.

## 8. NAŠE IZKUŠNJE

Po pregledu dokumentacije ugotavljam, da smo v ambulantah DC Bled v zadnjih 5 letih (2006 – februar 2012) obravnavali 28 bolnikov z eozinofilno infiltracijo sluznice požiralnika pod sumom na eozinofilni ezofagitis. Pri 7 bolnikih smo po klinični presoji simptomov in izvidov diagnozo ocenili kot manj verjetno, pri preostalih 21 bolnikih pa smo načrtovali nadaljnje preiskave in po potrebi zdravljenje. Žal skoraj polovica (10/21) teh bolnikov, predvsem tisti z lažjimi težavami, obravnave ni zaključila; verjetno na to vpliva tudi slabo poznavanje bolezni med bolniki in njihovimi zdravniki drugih usmeritev.

Število obravnavanih bolnikov z leti narašča, očitno na bolezen pogosteje pomislimo:



Prevladujejo moški bolniki : 68% , mediana starost je 40 let.

Vsaj 12 bolnikov je pred obravnavo že enkrat ali večkrat doživelo impakcijo bolusa hrane, 6 celo takšno, ki je morala biti razrešena endoskopsko.

V teku diagnostike smo pri nekaterih bolnikih določili tudi laboratorijske označevalce eozinofilnega vnetja; največkrat je bil zvišan ECP.

zv. ECP	10/13	77%
zv. eo%	8/16	50%
zv. eo#	5/15	33%

Pri 81 % bolnikov smo ugotovili (poli)senzibilizacijo za različne aeroalergene:

pršica	8
trave	8
breza	7
oljka	6
mačja	
dlaka	5
pelin	1
ambrozija	1
zeli	1
alternaria	1

Preobčutljivost, ne vedno klinično pomembno, za nutritivne alergene, smo zabeležili pri 66%:

sy pelod - hrana: jabolka, kivi, zelena, breskve, pomaranče, ...	8
jajca	6
pšenica	5
mleko	4
soja	2
arašidi	2
pistacije, cashew, sezam, perutnina, ribe, rakci, proso, ječmen, koruza ...	1

Z 10 bolniki smo se dogovorili za dieto in/ali zdravljenje z zdravili.

Za strogo poskusno dieto brez 6 glavnih alergenov se ni bil pripravljen odločiti noben odrasli bolnik.

Z izločanjem posameznih najbolj sumljivih alergenov pa smo dosegli vsaj delno klinično in/ali histološko izboljšanje pri 12 bolnikih; vpleteni alergeni so bili pšenica 6x, mleko 6x in jajca 3x. Posamezniki so opisovali sumljivo poslabšanje še npr. po pomarančah, prosu, koruzi.

Od zdravil smo večini bolnikov predpisali tudi zaviralce protonske črpalke, deloma zaradi blagih pridruženih simptomov GERB (50%), deloma zaradi njihovega domnevnega pozitivnega učinka pri EoE. Prav tako so bolniki dobivali ustrezno terapijo za pridružene alergijske bolezni (antihistaminiki, lokalni nosni in inhalacijski glukokortikoidi).

Za usmerjeno zdravljenje EoE z lokalnimi KS smo se odločili v 7 primerih, sprva za flutikazon, v zadnjem času pa predvsem magistralni pripravek viskoznega budezonida.

**ZAKLJUČEK:** tudi v Sloveniji srečujemo vedno več odraslih bolnikov z eozinofilnim ezofagitisom z enakimi kliničnimi značilnostmi kot so opisane v svetovni literaturi. Prepoznavanje in obravnava bolnikov je pogosto pomanjkljiva, vendar bi bilo z dobrim sodelovanjem med bolnikom in zdravniki različnih usmeritev (gastroenterologi, alergologi, družinski zdravniki) moč doseči zadovoljivo izboljšanje težav in verjetno tudi preprečiti zaplete.

#### **VIRI:**

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3-20.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63.
3. Schoepfer AM, Simon D, Straumann A. Eosinophilic oesophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy*. 2011 May;41(5):630-9.
4. Almansa C, Devault KR, Achem SR. A comprehensive review of eosinophilic esophagitis in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Sep;45(8):658-64.
5. Attwood S.E., Smyrk T.C., Demeester T.R., et al: Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-116.
6. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 418-9.
7. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agréus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007 May;56(5):615-20.
8. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;9(5):400-9.
9. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1526-37.

## **DRUGE EOZINOFILNE ENTEROPATIJE**

Prof. dr. Rok Orel, dr. med.

UKC Ljubljana, Pediatrična klinika, KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko

### **DEFINICIJA**

Med eozinofilne bolezni prebavil (EBP) štejemo širok spekter bolezni, za katere so značilni simptomi s strani prebavil, obsežna vnetna infiltracija prebavil z eozinofilnimi granulociti in, vsaj kadar govorimo o primarnih oblikah EBP, izključitev drugih bolezni prebavil, ki tudi lahko povzročijo eozinofilno infiltracijo (1). Glede na del prebavne cevi, kjer se eozinofilno vnetje nahaja, razlikujemo eozinofilni ezofagitis (EoE), kadar je prizadet le požiralnik, eozinofilni gastroenteritis (EoGE), če sta prizadeta želodec in ozko črevo ter eozinofili kolitis (EoK), če je prizadeto široko črevo. Če je prizadetih več delov prebavil hkrati lahko bolezen poimenujemo po najbolj prizadetem delu, večinoma pa v takem primeru tudi uporabljamo diagnozo eozinofilni gastroenteritis. Klein in sodelavci so že leta 1970 eozinofilni gastroenteritis razdelili v tri podskupine, glede na sloj črevesne stene, ki je najbolj infiltriran z eozinofilci (2). Ločimo sluznično, mišično in serozno obliko. Klinična slika in diagnostični pristop sta najbolj odvisna ravno od lokacije eozinofilnega vnetja tako glede na del prebavne cevi kot na najbolj prizadet sloj stene.

Čeprav daje obsežna eozinofilna infiltracija glavni pečat in je glavni diagnostični kriterij za EBP, pa so kriteriji za postavitve diagnoze z izjemo eozinofilnega ezofagitisa, slabo definirani. Osnovno težavo predstavlja že dejstvo, da so eozinofilni granulociti normalno navzoči v sluznici vseh delov prebavne cevi razen požiralnika tudi pri zdravih ljudeh. Raziskav, ki bi pokazale, kakšna je normalna gostota eozinofilcev v sluznici posameznih delov prebavil, je malo, njihovi rezultati pa se precej razlikujejo med seboj. Večina raziskav je pokazala, da koncentracija eozinofilcev od želodca in dvanajstnika proti distalnim delom ozkega črevesa najprej narašča, najvišja je v desnem delu širokega črevesa, nato pa zopet pada proti levemu delu kolona (3). Vendar pa se je pokazala tudi velika variabilnost koncentracije glede na kraj bivanja in sezonsko nihanje (4, 5). Te razlike so morda posledica drugačne prehrane, okužb, črevesne mikrobiote in izpostavljenosti alergenom iz okolja (tudi aeroalergenom) pri posameznikih.

Čeprav pri rutinski diagnostiki pa tudi za potrebe raziskav patologi pogosto uporabljajo kot prag normale manj kot 20 eozinofilnih granulocitov na polje velike povečave (PVP), pa nekatere raziskave postavljajo takšno prazno vrednost pod vprašaj. Tako so na podlagi pregleda velikega števila vzorcev biopsij želodčne sluznice pri zdravih ljudeh in bolnikih z okužbo s *Helicobacter pylori* in s Crohnovo boleznijo, ameriški raziskovalci za mejo normale predlagali do 38 eozinofilcev/mm<sup>2</sup>, o eozinofilnem gastritisu pa bi lahko govorili pri več kot 127 eozinofilcih/mm<sup>2</sup> oziroma pri več kot 30 eozinofilcih na PVP (6). Raziskave pri zdravih odraslih so pokazale, da lahko koncentracija eozinofilcev doseže do 68 eozinofilcev na PVP v desnem in 50 eozinofilcev na PVP v levem delu kolona (4). Pri zdravih otrocih so v desnem delu kolona našli do 52 eozinofilcev na PVP, v danki pa do 32 eozinofilcev na PVP (7, 8). Ne smemo pozabiti, da pri mišični in serozni obliki bolezni število eozinofilcev v sluznici lahko sploh ni povišano.

Zato bo v prihodnosti potrebno izdelati bolj natančne diagnostične kriterije za posamezne oblike EBP.

## **EPIDEMIOLOGIJA**

Razen eozinofilnega ezofagitisa, ki je relativno pogosta bolezen v razvitih delih sveta in katerega pogostnost verjetno še narašča, so druge eozinofilne bolezni prebavil redke. Zato nimamo dobrih epidemioloških podatkov in ocene o njihovi pogostnosti izhajajo iz opisov primerov in manjših serij bolnikov. Verjetno je dejanska prevalenca podcenjena, saj je nekatere oblike bolezni (npr. mišično in serozno) težko dijagnosticirati.

Prevalenco eozinofilnega gastroenteritisa ocenjujejo na 1 na 100.000 prebivalcev, zbolevalo ljudi vseh starosti, najpogosteje pa se bolezen pojavi v tretji dekadi življenja (9). Pri 26%-81% zajame le želodec, pri 28%-100% pa ozko črevo.

Eozinofilni kolitis ima tipično bimodalno pojavljanje. Kot eozinofilni proktokolitis, imenovan tudi alergijski kolitis dojenčkov ali proktokolitis povzročen z beljakovinami iz hrane, se javlja pri dojenčkih starih v povprečju 2 meseca. Je pogosta prezentacija preobčutljivosti na beljakovine iz hrane, najpogosteje iz mleka. Klinična slika se umiri v nekaj dneh po uvedbi diete in preobčutljivost navadno izveni do starosti enega do treh let (10). Druga oblika EoK, ki se najpogosteje pojavi v obdobju adolescence, je po svojih značilnostih bolj podobna EoGE, in predstavlja najmanj pogosto obliko EBP.

## **ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA**

Etiologije EBP ne poznamo, a rezultati večine raziskav kažejo na povezavo z alergijami, predvsem na prehranske antigene. Kar 75% bolnikov ima v osebni ali družinski anamnezi alergije ali atopijske bolezni (11).

Eozinofilni granulociti imajo v črevesu funkcijo antigen predstavitev in regulatorjev ter efektorskih celic imunskega odziva. V fizioloških pogojih so pomembni za obrambo pred okužbami, zlasti s paraziti. Nastajajo v kostnem mozgu, se diferencirajo pod vplivom interlevkinov IL-3 in IL-5, slednji pa je tudi glavni regulator sproščanja eozinofilcev iz kostnega mozga v kri. Najpomembnejša citokina, ki pritegneta eozinofilce v prebavni trakt sta IL-5 in eotaksin-1. Čeprav večina citokinov, ki nadzira sproščanje in kopičenje eozinofilcev, izvira iz celic Th2, pa verjetno pri regulaciji eozinofilnega vnetja sodelujejo tako Th1 kot Th2 celice in iz njih izvirajoči citokini. V primeru alergijskih reakcij eozinofilci sodelujejo tako v tistih, ki so posredovana s protitelesi razreda IgE, kot tudi v ne-IgE posredovanih imunskih reakcijah. Kot efektorske celice eozinofilci učinkujejo predvsem preko sproščanja različnih aktivnih beljakovin, ki se nahajajo v njihovih granulah. Najpomembnejše med njimi so eozinofilni kationski protein (ECP), iz eozinofilcev izvirajoči nevrotoxin (EDN), eozinofilna peroksidaza in glavni bazični protein (MBP), ki povzročajo vnetje in poškodujejo tkivo. Poleg tega eozinofilci izločajo še reaktivne kisikove radikale, eikozanoide, rastne dejavnike in različne citokine (1,9).

## **KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA**

Klinična slika je odvisna od dela prebavil in od sloja črevesne stene, ki je prizadet zaradi eozinofilnega vnetja. Sluznična oblika eozinofilnega gastroenteritisa, ki je najpogostejša oblika, se kaže z bolečinami v trebuhu kot najpogostejšim simptomom, ki ga navajata dve tretjini bolnikov, slabostjo, bruhanjem in/ali drisko. Pri težjih oblikah je lahko navzoča tudi krvavitev iz prebavil, največkrat kot okultna, hujšanje in enteropatija z izgubo beljakovin. Pri mišični obliki, ki jo ima okrog 30% bolnikov,

najdemo zadebeljeno črevesno steno in motnje črevesne motilitete, ki v hujši obliki daje sliko pilorične ali črevesne obstrukcije. Pri serozni obliki, ki je z okrog 12% najmanj pogosta, pa najdemo eozinofilni ascites (9, 10, 12). Za eozinofilni kolitis pri dojenčkih je značilen pojav sveže krvi na blatu, otrok pa praktično nima drugih težav. Značilno je, da krvavitve relativno hitro prenehajo po uvedbi diete z izključitvijo vzročnih antigenov [najpogosteje beljakovin kravjega mleka]. Eozinofilni kolitis pri starejših otrocih in odraslih pa je po klinični sliki podoben eozinofilnemu gastroenteritisu (12).

Eozinofilija je lahko navzoča v periferni krvi, a koncentracija eozinofilcev je pri približno četrtini bolnikov normalna (10). Pri endoskopiji najdemo nespecifične spremembe kot zadebeljene sluznične gube, pordelost, ranljivost na dotik, erozije, nodularnost in nenormalnosti peristaltike. Vendar pa je lahko makroskopski izgled sluznic tudi povsem normalen. Ključna za postavitve diagnoze je histološka analiza odvzemkov, kjer najdemo povečano število eozinofilnih granulocitov, njihovo nenormalno razporeditev (npr. infiltracijo gastričnih žlez in črevesnih kript) in znake njihove aktivacije (degranulacijo) (3). Z ultrazvokom, računalniško tomografijo ali magnetno resonanco lahko pri mišični obliki vidimo zadebelitev stene ali navzočnost več slojev v steni, pri serozni obliki pa zadebeljen peritonej in ascites (13). Za postavitve diagnoze je pomembna kirurška biopsija cele debeline stene na prizadetih mestih, oziroma, pri serozni obliki punkcija ascitesa z dokazom visoke koncentracije eozinofilnih granulocitov.

Diferencialno diagnostično je potrebno upoštevati vzroke za sekundarno eozinofilno infiltracijo in jih potrditi ali izključiti z ustreznimi preiskavami (tabela 1 in 2).

Ker primarne EBP povezujejo predvsem z alergijskimi reakcijami na prehranske alergene, je pomembna natančna alergološka diagnostika. S kožnimi vbodnimi testi in dokazom specifičnih protiteles razreda IgE na prehranske alergene iščemo morebitne alergijske reakcije prvega tipa. Ugotovili so, da imajo ti testi relativno slabo občutljivost in visoko stopnjo lažno negativnih rezultatov (14, 15). Za ugotavljanje alergij, ki niso pogojene z IgE, predvsem poznega tipa, uporabljamo kožne krpične teste, ki pa niso standardizirani (16). Dvojno-slepi s placebom kontrolirani provokacijski testi s hrano so nepraktični, zlasti, ker gre pogosto za zapoznele preobčutljivostne reakcije, ki lahko nastopijo šele več dni po zaužitju vzročnega antigena (9).

**Tabela 1: Vzroki za sekundarno infiltracijo sluznice z eozinofilnimi granulociti**

**Okužbe**

paraziti  
Helicobacter pylori  
Citomegalovirus

**Zdravila**

interferon  
gemfibrozil  
enalapril  
karbamazepin  
klofazimin  
trimetoprim-sulfametoksazol  
...

**Bolezni vezivnega tkiva in vaskulitisi**

skleroderma  
dermatomiozitis  
lupus  
Churg-Strausin sindrom  
nodozni poliarteritis

**Vnetni fibroidni polipi**

**Hipereozinofilni sindrom**

**Kronične vnetne črevesne bolezni**

**Transplantacija in imunosupresivno zdravljenje**

**Tabela 2: Diagnostična evaluacija EBP**

<b>Preiskava</b>	<b>Pomen</b>
hemogram z diferencialno krvno sliko	anemija, eozinofilija
celokupne beljakovine in albumin	hipoalbuminemija, enteropatija z izgubo beljakovin, nedohranjenost
imunoglobulini	kronično vnetje, enteropatija z izgubo beljakovin
alfa-1-antitripsin v blatu	enteropatija z izgubo beljakovin
eozinofilci in proteini iz zrnč eozinofilcev v blatu	diagnoza in sledenje EBP
blato na parazite	izključitev infestacije s paraziti
radiologija: rentgenske kontrastne preiskave, UZ, CT	zadebeljene gube, stenoze, ascites
alergološki testi: celokupni in specifični IgE, kožni vbodni in krpični testi	IgE in ne-IgE alergije
endoskopija	zadebeljene gube, pordelost, erozije, nodularnost
histologija	gost eozinofilni infiltrat z invazijo epitela in žlez, eozinofilni abscesi
kirurgija	biopsija cele debeline stene prebavil
Punkcija ascitesa	eozinofilija v ascitesu

## ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju EBP obstajata dve osnovni možnosti: izključitvena dieta in zdravljenje z zdravili. Ker gre z izjemo EoK pri dojenčkih za redke bolezni, naše vedenje o učinkovitosti posameznih terapevtskih pristopov temelji na raziskavah na majhnem številu bolnikov ali celo opisu posameznih primerov.

Izključitvena dieta temelji na rezultatih alergoloških testov. Iz jedilnika izključimo tisto vrsto ali vrste hrane, pri katerih smo dobili pozitiven rezultat. Glede na slabo občutljivost in specifičnost alergoloških testov pa obstaja velika verjetnost, da z njimi nismo prepoznali vseh vzorčnih antigenov. Če so vsi testi negativni ali pa bolezen ostaja aktivna kljub izključitveni dieti, nekateri strokovnjaki predlagajo empirično izključitveno dieto brez šestih vrst živil, ki so najpogostejši povzročitelji prehranskih alergij: mleka, jajc, soje, pšenice, vseh vrst oreščkov in morske hrane (17). Če je tudi ta neuspešna ali pri bolnikih s številnimi prehranskimi alergijami lahko uporabimo tako imenovano elementarno dieto, ki jo predstavljajo posebne formule, kjer so vse beljakovine nadomeščene z ustrezno mešanico aminokislin. Takšna dieta naj bi privedla do klinične in histološke remisije v 4 do 9 tednih (18). Težava je v tem, da so takšne diete izredno neokusne in da lahko njihova dolgotrajna uporaba pripelje do pomanjkanja nekaterih specifičnih snovi v organizmu. Zato se običajno po mesecu in pol do dveh mesecih striktno diete prične z uvajanjem posameznih vrst hrane. Na teden naj ne bi uvedli več kot ene nove vrste hrane in opazovali, kdaj bo prišlo do poslabšanja. Ali so ob uvajanju novih vrst hrane potrebne tudi redne endoskopske kontrole, pa so mnenja deljena.

Znano je, da kortikosteroidi privedejo do simptomatskega in histološkega izboljšanja že v nekaj dneh do tednih (19). Kortikosteroide uporabimo pri bolnikih, pri katerih je bilo prehransko zdravljenje neuspešno ali pa ga odklanjajo ter pri tistih, kjer se bolezen kaže z zelo hudo klinično sliko. Pri zdravljenju lahko uporabljamo sistemske kortikosteroide v odmerkih in po shemi za zdravljenje kroničnih vnetnih črevesnih



bolezni, se pravi 1 do 2 mg/kg/dan vsaj mesec dni s postopnim nižanjem v naslednjih 2 do 3 mesecih. Pri tej vrsti zdravljenja predstavljajo težavo številni neželeni učinki in dejstvo, da ob nižanju ali ukinitvi zdravljenja hitro pride do ponovnega zagona bolezni. Če bolezen prizadene le terminalni ileum in kolon je alternativna možnost zdravljenje z budezonidom, ki se v veliki meri razgradi že ob prvem prehodu skozi jetra in ima zato manj stranskih učinkov (20, 21).

V literaturi zasledimo posamezne primere bolnikov, ki so jih zdravili z zaviralci mastocitov, natrijevim kromoglikatom in ketotifenom (22, 23), medtem ko antihistaminiki veljajo za neučinkovite (9). Monteleukast, selektivni antagonist levkotrienskega receptorja Cys-LT1, ki se nahaja tudi na eozinofilcih, predstavlja zanimivo alternativo kortikosteroidnemu zdravljenju. Vendar pa so rezultati njegove učinkovitosti neenotni (24, 25).

Eno izmed možnosti zdravljenja predstavljajo tudi biološka zdravila. Rezultati zdravljenja bolnikov s hipereozinofilnim sindromom in EoE s humaniziranimi monoklonskimi protitelesi proti IL-5 (mepolizumabom) se zdijo opogumljajoči (26, 27), a izkušenj z drugimi EBP še nimamo. V raziskavi pri devetih bolnikih z EoGE starih od 12 do 76 let so subkutane infuzije humaniziranih anti-IgE monoklonskih protiteles (omalizumaba) vsaka dva tedna po osmih odmerkih privedle do znižanja števila eozinofilcev v krvi in v tkivih, znižanja koncentracije IgE protiteles in izboljšanja simptomov bolezni (28). Znanstveniki raziskujejo tudi morebitne možnosti uporabe selektivnih adhezijskih molekul za eozinofilce, zdravil, ki povečujejo njihovo apoptozo in monoklonskih protiteles proti eotaksinu (9).

## LITERATURA

1. EGIDSs Working Group: Furuta GT, Forbes D, Boey C, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 234-8.
2. Klein NC, Hargrove RL, Sleisinger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299-319.
3. Collins MH. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 109-17.
4. Pacal RR, Gramlich TL, Parker KM, et al. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol* 1997; 10: 363-5.
5. Polydorides AD, Banner BF, Hanneway PJ, et al. Evaluation of site-specific and seasonal variation in colonic mucosal eosinophils. *Hum Pathol* 2008; 39: 832-6.
6. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol* 2011; 24: 556-63.
7. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9: 210-4.
8. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210-8.
9. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 333-18.
10. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721-32.
11. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2975-9.
12. Shanbhogue AKP, Prasad SR, Jagirdar J, et al. Comprehensive update on select immune-mediated gastroenterocolitis syndromes: implications for diagnosis and management. *RadioGraphics* 2010; 30: 1465-87.
13. Fleischer DM, Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy N Am* 2009; 29: 53-63.
14. Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, et al. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 34-41.
15. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-5.
16. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 509-11.
17. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097-102.
18. Chehade M, Magid MS, Mofidi S, et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 516-21.
19. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2904-11.
20. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, et al. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 55-9.
21. Shahzad G, Moise D, Lipka S, et al. Eosinophilic enterocolitis diagnosed by means of upper endoscopy and colonoscopy with random biopsies treated with budesonide: a case report and review of the literature.

22. Bulukbas FF, Bulukbas C, Uzunkoy A, et al. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1782-5.
23. Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food-allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21: 193-7.
24. Urek MC, Kujundzic M, Banic M, et al. Leukotriene receptor antagonists as a potential steroid sparing agents in a patient with serosal eosinophilic gastroenteritis. *Gut* 2006; 55: 1363-4.
25. Quack I, Sellin L, Buchner NJ, et al. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl – long term remission under Monteleukast. *BMC Gastroenterol* 2005; 5:24.
26. Garrett JK, Jameson Sc, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 115-9.
27. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepulizumab) therapy for4 eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1312-9.
28. Foroughi S, Foster B, Kim N, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:594-601.

## INTOLERANCA ZA SLADKORJE

Darko Siuka

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

Intoleranca za sladkorje obsega disaharidno in fruktozno intoleranco. Disaharidna intoleranca je sindrom s klinično simptomatiko, ki nastane zaradi maldigestije laktoze, maltoze ali saharoze, zaradi pomanjkanja ustreznih encimov laktaze, maltaze in izomaltaze ter saharaze. Fruktozna intoleranca je sindrom, ki nastane zaradi okvare prenašalcev fruktoze v enterocite. Nehidrolizirane disaharide in fruktozo, ki pripotujejo v debelo črevo, metabolizirajo bakterije, njihovi metaboliti pa povzročajo značilno simptomatiko z bolečinami v trebuhu, napihnjenostjo, drisko in napenjanjem. Po diagnostičnem dokazu intolerance posameznega sladkorja je zdravljenje enostavno in učinkovito z restrikcijo ustreznega sladkorja iz prehrane.

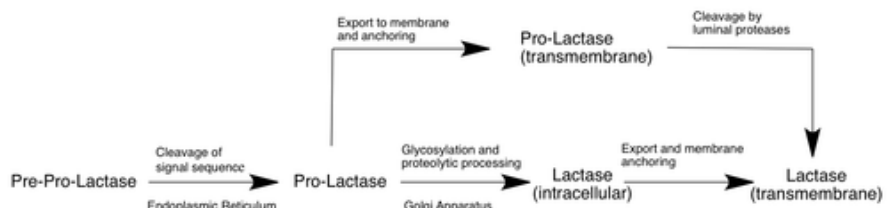
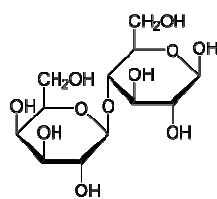
### LAKTOZA INTOLERANCA

Laktoza ali mlečni sladkor je disaharid, prisoten le v mleku sesalcev, od 7,2 do 9 g/100 ml pri človeku, 4,7 g/100 ml pri govedu. Za učinkovito absorpcijo je potrebna hidroliza laktoze na glukozo in galaktozo z encimom laktazo. V ranem otroštvu zagotavlja nepogrešljiv vir energije, ki je potrebna za rast in razvoj. Dobro poznavanje lastnosti laktaze in njenega pomanjkanja omogoča dobro svetovanje in odpravljanje težav laktozno intolerančnih posameznikov.<sup>[1]</sup>

Laktozna malabsorpcija je posledica laktaznega pomanjkanja (hipolaktazemije) zaradi laktazne neperzistence s posledično nehidrolizo laktoze. Posledica malabsorpcije je simptomatika laktozne intolerance. Laktozna intoleranca je sindrom, ki vključuje značilno trebušno simptomatiko, ki je posledica laktozne malabsorpcije. Laktazna perzistenca je ohranjena aktivnost laktaze v odraslo dobo zaradi ohranjene genske ekspresije laktaznega gena, neperzistenca pa je posledica genske neekspresije, kar privede do hipolaktazemije.<sup>[2]</sup>

### PATOFIZIOLOGIJA

Encim laktazna hidrolaza (v nadaljevanju laktaza) je  $\alpha$ -D-galaktozidaza, ki hidrolizira laktozo v dva monosaharida – glukozo in galaktozo, ki se lahko prek prenašalcev preneseta (glu-Na kotransporter) v enterocite (jejunuma) in nato v krvotok. Glukoza je glavni vir energije, galaktoza pa sodeluje pri metabolizmu (sintezi) glikolipidov, glikoproteinov, lahko pa se pretvori v glukozo. Laktaza ima dve aktivni mesti, prvo hidrolizira laktozo, drugo pa florizin ( $\alpha$ -glukozid) in nekatere fosfolipide.<sup>[3]</sup> Laktaza se nahaja na apikalni površini enterocita, v ščetkastem obrobku, z najvišjo gensko izraženostjo (ekspresijo) v srednjem jejunumu. Encimska molekula je zavarovana s C-zaključkom, večina pa štrli v lumen črevesja. Sprva se sintetizira kot prekursorska beljakovina, velikosti 220 kDa, med prenosom na celično površino je podvržena posttranskripcijski modifikaciji, končni encim je velikosti 150 kDa. Dejavniki v lumnu črevesja, vključno s pankreasnim tripsinom pripomorejo k odcepitvi dveh dodatnih aminokislin ter k aktivaciji encima v aktivno obliko.



Slika 1: Laktoza ali  $\beta$ -D-galactopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glukoza

Slika 2: Oblike encima laktaze

## **Laktaza**

Laktazno aktivnost lahko dokažemo na sluznici tankega črevesa ploda že pri osmih tednih nosečnosti. Aktivnost se povečuje do 34. tedna, ko ima genska ekspresija laktaze svoj vrhunec. Po prvih mesecih življenja se laktazna aktivnost prične zniževati (laktazna neperzistenca). Pri večini sesalcev se premosorazmerno znižuje (z down regulacijo genov) do nezaznavnih vrednosti.<sup>[2, 3]</sup> Pri 30 % ljudi je prisotno vztrajanje laktazne aktivnosti tudi po končanem dojenju v odraslo dobo (laktazna perzistenca).<sup>[3]</sup> Laktazna perzistenca je prisotna v visokem deležu pri prebivalcih Severne Evrope, kjer so pričeli z mlečno živinorejo že pred 10.000 leti, saj je mleko predstavljalo velik delež prehrane. Genetske analize skeletov pred tem obdobjem so pokazale nizko prevalenco laktozne perzistence (kulturno-evolucijska hipoteza z naravno selekcijo).<sup>[4]</sup>

Laktozna intoleranca lahko nastopa v treh glavnih oblikah:

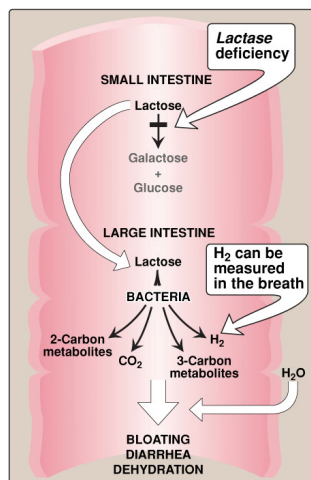
- Kongenitalno pomanjkanje laktaze je povezano z najnižjo laktazno aktivnostjo. Je doživljenjsko stanje. Po prvem stiku z materinim mlekom dojenček ne pridobiva na teži, je nemiren, ima drisko. Ta oblika je izredno redka, pred stotimi leti je bila smrtna. Gre za avtosomno recesivno motnjo, genetska razlaga je še nepopolna.<sup>[5]</sup> Edino zdravljenje je doživljenjska popolna izključitev laktoze iz prehrane.
- Primarna laktozna intoleranca je najpogostejša oblika laktozne intolerance v odrasli dobi po svetu. Je posledica laktazne neperzistence, ki nastane zaradi neekspresije laktaznega gena.<sup>[2]</sup>
- Sekundarna laktozna intoleranca (pridobljena) nastane ob gastrointestinalnih obolenjih, pri katerih pride do poškodbe ščetkastega obrobka tankega črevesa (virusni gastroenterokolitis, giardioza, celiakija ...). Večinoma je reverzibilna.<sup>[2, 3]</sup> Za uživanje hrane z laktozo brez posledičnih težav je potrebna vsaj 50 % aktivnost laktaze, podobno kot pri preostalih disaharidazah.<sup>[2]</sup>

## **KLINIČNA SLIKA**

Laktozna malabsorpcija nastopi, če se laktoza ne razgradi, glukoza in galaktoza pa se ne absorbirata v tankem črevesu. V debelem črevesu jo metabolizirajo črevesne bakterije, ki proizvedejo vodik, metan, kratkoverižne maščobne kisline in ogljikov dioksid, ki botrujejo trebušni simptomatiki s povečanjem znotrajčrevesnega tlaka in pospešeno peristaltiko. Tipična simptomatika obsega trebušne bolečine, napihnjenost, vetrove, drisko, borborigme (glasno pretakanje tekočine po črevesju) in v nekaterih primerih tudi nauzeo in bruhanje (zlasti pri otrocih).<sup>[6]</sup> Zakisljevanje in povišan osmotski tlak črevesne vsebine povzroči večjo sekrecijo tekočine v črevo, kar privede do mehkega blata ali driske.<sup>[2, 6]</sup>

V nekaterih primerih je črevesna motiliteta motena in se lahko pojavi zaprtje, in sicer kot posledica produkcije metana. Modeli na živalih so pokazali upočasnitev motilitete črevesja po aplikaciji metana.<sup>[6]</sup> Velika pozornost je namenjena posameznikom, ki imajo poleg omenjene trebušne tudi sistemsko simptomatiko, kajti v tem primeru je treba pomisliti na alergijo na mleko, ki je lahko po ocenah prisotna pri 20 % bolnikov, zlasti otrok, s simptomi, ki so sprva govorili za laktozno intoleranco.<sup>[2, 6]</sup> Alergija na mlečne beljakovine je pri odraslih redka. Poleg drisk in sistemske simptomatike se pri alergiji lahko pojavijo tudi bolečine v mišicah in sklepih, glavoboli, ustne razjede, aritmije, akne, depresija, vrtoglavica, zaspanost in tudi nekatere druge manifestacije (kožni ekcem, srbečica, sinusitis in astma). Pri nekaterih bolnikih izključitev laktoze iz

prehrane ne odpravi nadležnih simptomov, večinoma zaradi dodatnega vzroka težav (npr. IBS).<sup>[6]</sup>



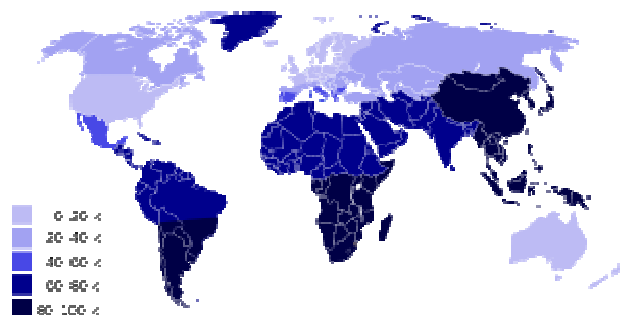
Slika 3: Mehanizem nastanka simptomatike laktozne intolerance

## GENETIKA

Laktazni gen je velik 50 kilobaznih parov<sup>[5]</sup> in je lociran v edinem lokusu na kromosomu 2. Gen se izraža le v enterocitih tankega črevesa sesalcev, v zelo majhnih koncentracijah pa tudi v kolonu ploda. Človek se rodi z visoko stopnjo laktazne ekspresije. V večini predelov sveta se transkripcija laktaznega gena po dobi dojenja skoraj ustavi. Nizke koncentracije laktaze privedejo do laktozne intolerance. Nekateri ljudje imajo ohranjeno laktazno transkripcijo tudi po končanem dojenju, kar je posledica mutacije laktaznega gena (nastala pred 5.000–10.000 leti). Laktazna perzistenca temelji na dveh različnih polimorfizmih, lociranih 14 in 22 kilobaznih parov stran od 5' konca laktaznega gena (promotor). Obe mutaciji C→T na poziciji –13910 in T→A na poziciji –22018 sta povezani z laktazno perzistenco.<sup>[5, 7]</sup> »Divji tip« (wild) nemutiran tip pa je značilen za laktazno neperzistenco (pri laktozni intoleranci). Laktazni promotor je velik 150 baznih parov, lociran nad mestom, kjer se prične transkripcija.<sup>[5]</sup> Cis-transkripcijski regulatorji so locirani blizu promotorskega dela. Cdx-2, HNF-1α in GATA so transkripcijski faktorji. Študije hipolaktazije so pokazale, da je kljub polimorfizmu ekspresija gena za laktazo v dobi dojenja ohranjena. Razlika nastane kasneje v razvojni dobi posameznika. Obstaja hipoteza, da se nekateri proteini vežejo na DNK in utišajo (down regulacija) transkripcijo ali destabilizirajo mRNK prepise, kar zniža koncentracije laktaze po zaključenem dojenju, vendar za to še ni dovolj dokazov.<sup>[5]</sup>

## EPIDEMIOLOGIJA (PREVALENCA)

Prvi, ki je opisal laktozno intoleranco, je Hipokrat, in sicer 400 let pr.n.š.<sup>[8]</sup> Do 70 % svetovne populacije ima laktazno neperzistenco, vendar vsi nimajo laktozne intolerance. Na to vplivajo tako prehrabeni kot genetski dejavniki.<sup>[1, 2, 18]</sup> Rasna pripadnost močno vpliva na prevalenco laktozne intolerance. Odrasli belci Severne Evrope, Srednje Evrope, Severne Amerike in Avstralije imajo najnižjo prevalenco laktozne intolerance, in sicer od 5 do 17 %. V Južni Ameriki, Afriki in Aziji ima intoleranco več kot 50 %, v nekaterih državah Vzhodne Azije pa več kot 90 % ljudi.<sup>[18, 19]</sup> Upad ekspresije gena za laktazo se večinoma konča v otroštvu.<sup>[9]</sup> Kitajci in Japonci izgubijo 80–90 % aktivnost laktaze že 4–5 let po prenehanju dojenja, pri Evropejcih (Skandinavija) pa je najnižja laktazna aktivnost dosežena po 20-ih letih.<sup>[8, 9]</sup>



Slika 4: Prevalenca laktozne intolerance po svetu<sup>[21]</sup>

## DIAGNOSTIKA

Prve preiskave so temeljile na merjenju nivojev glukoze v serumu po zaužitju 50 g laktoze. Če je po 30-ih minutah prišlo do visokega porasta, je bila dokazana normalna laktazna aktivnost. V raziskovalne namene se je uporabljala tudi <sup>13</sup>C laktoza. Po zaužitju označene laktoze so merili <sup>13</sup>C v izdihanem zraku, v praksi pa se nikoli ni uporabljala. Zlati standard je meritev laktazne aktivnosti v duodenalnih in jejunalnih bioptih, ki pa je invazivna in dokaj draga metoda. Dihalni vodikov test je preprost, poceni, neinvaziven in zanesljiv pokazatelj laktozne intolerance, čeprav pri nas še ni povsem uveljavljen. Dihalni test pričnemo z zaužitjem 25 oz. 50 g laktoze per os (ekvivalentno 1 l mleka) po 12-urnem postu, nato pa merimo vodik v izdihanem zraku v razmaku 3–6 h. Če je vodika več kot 20 p.p.m., to govori v prid laktozne intolerance. Senzitivnost je 40–60 %, če se meritve izvajajo 6 ur. Vodik ne nastaja v 20 % primerov laktozne intolerance (lažno negativen dihalni test). Vzrok je v prevladovanju bakterij, ki značilno tvorijo metan ter posledično porabljajo vodik, lahko pa je nizka koncentracija vodika posledica predhodne antibiotične terapije in začasne izgube bakterij, ki tvorijo vodik. Pri nekaterih posameznikih je dihalni test pozitiven, čeprav nimajo simptomatike laktozne intolerance. To pomeni, da imajo ti posamezniki laktozno malabsorpcijo, vendar brez simptomov. Genotipizacija, ki temelji na preiskavi PCR, je hitra, enostavna in visoko specifična za laktazni gen ter je v pomoč pri ločevanju posameznikov s primarno hipolaktazijo in tistih s sekundarno laktozno intoleranco. Rutinsko se še ne uporablja.<sup>[10]</sup>

## Črevesna mikroflora

Gastrointestinalni trakt gostuje več kot 17 družin bakterij z več kot 500 različnimi vrstami, z najvišjo koncentracijo v debelem črevesu (do  $10^{12-14}$ /ml črevesne vsebine). Dokazano je, da malabsorbirano laktozo razgradijo črevesne mlečnokislinske bakterije v terminalnem ileumu ter kolonu. Te bakterije so po Gramu pozitivne (npr.: Lactobacillus, Bifidobacterium, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus, Leuconostoc and Pediococcus) in metabolizirajo glukozo, producirajo pa vodik, metan, ogljikov dioksid in kratkoveržne maščobne kisline. Različna sposobnost črevesnih bakterij, da metabolizirajo laktozo, botruje različnim stopnjam intolerance pri posameznikih. Prebiotiki so neprebavljive sestavine prehrane, ki imajo pozitiven učinek s svojo selektivno presnovo v prebavnem traktu. Nehidrolizirana laktoza je prebiotik in dokazano je, da se število mlečnokislinskih bakterij poveča ob uživanju laktoze. Uživanje izdelkov, ki nastanejo s fermentacijo (kisanjem) mleka, izboljša laktozno toleranco zaradi mlečnokislinskih bakterij. Tako so izdelki iz fermentiranega mleka (sir, jogurt) dobri vir beljakovin in kalcija, večinoma pa ne privedejo do simptomatike laktozne intolerance. Probiotiki so živi organizmi, ki zaužiti v pravilnem

razmerju prinašajo obilo koristi za gostitelja. Pri posameznikih z laktozno intoleranco probiotiki znižajo simptome napihnjenosti, najverjetneje zaradi mikrobne laktaze.<sup>[11]</sup>

### **PREPREČEVANJE SIMPTOMOV LAKTOZNE INTOLERANCE**

Slovenskih smernic za laktozno intoleranco še nimamo. Če ima posameznik laktozno neperzistenco, ne pomeni vedno, da bo imel tudi laktozno intoleranco, zlasti če uživa prehrano, ki vsebuje nižje vrednosti laktoze (npr. mleko s kosmiči). Ker je mleko velik vir kalcija, lahko brezlaktozna dieta privede do pomanjkanja kalcija s posledičnim znižanjem kostne gostote, s čimer se poveča tveganje za razvoj osteoporoze.<sup>[12]</sup> Priporočeno je uživanje prehrane, bogate s kalcijem, včasih je potrebno nadomeščanje kalcija. Trenutna priporočila dnevnega vnosa kalcija narekujejo 700 mg/dan za moške in ženske ter 1250 mg/dan za doječe matere.<sup>[13]</sup> Navkljub laktozni intoleranci se kalcij nemoteno absorbira. Po določenem času brezlaktozne diete in prenehanju simptomov lahko nekaterim posameznikom uvedemo dieto z 240 ml mleka (12 g laktoze), ki z razporeditvijo tekom dneva ne privede do ponovne simptomatike. Najverjetneje se to zgodi zaradi prilagoditve črevesne flore, pri čemer služi laktoza kot prebiotik. To je uporabno zlasti v okoljih, kjer je laktoza zelo prisotna kot dodatek jedem. Obstajajo dokazi, da je lahko dodajanje encima laktaze živilom, ki vsebujejo laktozo, učinkovito, vsaj glede zmanjšanja simptomatike. So pa znani posamezni primeri alergije v primeru dodane laktaze zaradi alergije na glive *Aspergillus*, s pomočjo katerih je laktaza pridobljena.<sup>[12, 13]</sup> Temperatura hrane, prisotnost žit in nekaterih trdih delcev lahko vpliva na praznjenje želodca in spremeni prehod skozi tanko črevo tudi za nekaj ur. Dlje kot je laktoza v tankem črevesu, večja je hidroliza, manj je simptomov laktozne intolerance pri nekaterih posameznikih.

V prihodnje bi dobro razumevanje laktozne intolerance, pomanjkanja laktaze, laktazne malabsorpcije in posledične simptomatike pripomoglo k boljši obravnavi posameznikov s tovrstnimi težavami.<sup>[12]</sup>

### **SAHAROZNA INTOLERANCA**

Saharaza je encim v ščetkastem obrobku enterocitov tankega črevesa, ki hidrolizira saharozo, nastaneta pa glukoza ter fruktoza, ki se lahko absorbirata. Saharozna intoleranca je sindrom, ki nastane zaradi saharaznega pomanjkanja s posledično saharozno maldigestijo, ki rezultira v simptomih intolerance. V večini primerov saharozne intolerance gre za kongenitalno genetsko okvaro saharaznega gena, ki se deduje avtosomno recesivno. Sekundarno pomanjkanje saharaze se pojavi v visoki starosti, pri boleznih tankega črevesa, pri GIT infekcijah ... Simptomi saharazne intolerance so: trebušni krči, napihnjenost, bruhanje, hipoglikemija, glavoboli, nepridobivanje na telesni teži, rastni zastoj otroka, palpitacije, vetrovi, anksioznost, virusne infekcije. Zlati standard dokaza saharoznega pomanjkanja je določitev saharazne aktivnosti v bioptih tankega črevesa, lahko pa se poslužimo tudi dihalnega testa (kot pri laktozni intoleranci) ali genske analize. Po restrikciji kuhinjskega sladkorja v prehrani se simptomatika hitro izboljša. Dovoljena so vsa živila, ki ne vsebujejo sladkorja, vključno s sadjem ter prehrano s škrobom.<sup>[14]</sup>

### **MALTOZNA INTOLERANCA**

Maltoza je disaharid, sestavljen iz dveh enot glukoze, ki sta povezani z  $\alpha(1\rightarrow4)$  vezjo. Maltoza nastane z encimsko razgradnjo škroba (s pomočjo amilaze). Nahaja se v

kalečih zrnih žit. Maltaza in izomaltaza sta encima, ki hidrolizirata maltozo v dve molekuli glukoze v tankem črevesu. Pomanjkanje je redko, lahko kongenitalno, lahko sekundarno ob boleznih tankega črevesa. Simptomatika je podobna tisti pri laktozni intoleranci, nastane pa zaradi malabsorpcije laktoze. Zlati standard diagnostične potrditve je biopsija tankega črevesa z merjenjem aktivnosti encima, zadnja leta se uporablja tudi vodikov dihalni test. Terapija je izločitev maltoze iz prehrane.<sup>[15]</sup>

## FRUKTOZNA INTOLERANCA

Fruktozna intoleranca je sindrom s trebušno simptomatiko, ki je posledica fruktozne malabsorpcije zaradi pomanjkanja fruktoznih prenašalcev v apikalni membrani enterocitov. Neabsorbirana fruktoza prispe v kolon, kjer jo metabolizirajo črevesne bakterije. Fruktozna intoleranca je v zadnjem desetletju v porastu zaradi porasta uživanja pripravljenih sadnih sokov, ki vsebujejo fruktozo in sorbitol. Fruktozna intoleranca je prisotna pri 30 % prebivalcev Zahoda in Afrike. V Aziji je prisotna v 10 %. Simptomatika je podobna tisti pri laktozni intoleranci in sindromu razdražljivega črevesa. Treba je ločiti fruktozno malabsorpcijo in dedno fruktozno intoleranco. Posamezniki s fruktozno intoleranco imajo težave po zaužitju več kot 25 g fruktoze. V kolonu jo bakterije metabolizirajo v kratkoverižne maščobne kisline, metan, ogljikov dioksid in vodik, kar povzroča trebušno simptomatiko z napenjanjem, drisko, vetrovi, bolečinami, krči in bruhanjem, lahko pa tudi depresijo. Po omejitvi fruktoze v prehrani značilna simptomatika izzveni. Diagnoza temelji na vodikovem dihalnem testu (podobno kot pri laktozni intoleranci).

## ZAKLJUČEK

Intoleranca za sladkorje je pogost gastroenterološki in tudi splošni medicinski problem, vendar nanj premalokrat pomislimo. Trebušna simptomatika nastopi šele nekaj ur po zaužitju ustreznega sladkorja, zato posamezniki težave redko povežejo s prehrano. Ker lahko z delno ali popolno izločitvijo ustreznega sladkorja iz prehrane simptomatika popolnoma izzveni, s čimer se močno izboljša tudi kvaliteta življenja, je treba pomisliti nanjo, jo dokazati in voditi posameznika na pot brez težav.

## LITERATURA

1. Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 4): S50–5.
2. Heyman, M. B. Committee On, N. (2006). Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 118 (3): 1279–1286. doi:10.1542/peds.2006–1721. PMID 16951027.
3. Zecca L, Mesonero JE, Stutz A, et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett* 1998; 435: 225–8.
4. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 3736–41.
5. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197–219.
6. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089–95.
7. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2333–40.
8. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167–73.
9. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7–20.
10. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 208–16.
11. Russell DA, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Metabolic activities and probiotic potential of bifidobacteria. *Int J Food Microbiol.* 2011 Sep 1; 149(1): 88–105. Epub 2011 Jun 24. Review.
12. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15; 27(2): 93–103. Epub 2007 Oct 23. Review.
13. Buchowski MS, Aslam M, Dossett C, Dorminy C, Choi L, Acra S. Effect of dairy and non-dairy calcium on fecal fat excretion in lactose digester and maldigester obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2010 Jan; 34(1): 127–35. Epub 2009 Oct 13.
14. Baudon JJ, Veinberg F, Thioulouse E, Morgant G, Aymard P, Charrat JL (April 1996). "Sucrase-isomaltase deficiency: changing pattern over two decades". *J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr.*22(3):284–8.
15. Peter Born: *Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints* World Journal of Gastroenterology, 2007, ISSN 1007–9327.
16. Ledochowski M et al.: Fruktosemalabsorption. *Journal für Ernährungsmedizin*, 2001 (German)



# **INTOLERANCA ZA BIOGENE AMINE, KONZERVANSE**

Katja Adamič, Ema Mušič

## **PATOGENEZA IN KLINIČNI PROBLEM**

Pri intoleranci za biogene amine (BA), konzervanse in druge aditive gre za največkrat za pseudoalergijsko reakcijo, ki posnema simptome alergijske reakcije. Simptomi niso posledica reakcije z IgE protitelesi, temveč jih povzroča hrana direktno. Intenziteta simptomov je odvisna od doze oziroma od količine zaužite hrane. Pseudoalergije nimajo faze senzitivacije. Simptomi se lahko pojavijo že ob prvem stiku z določenimi hranili, biogenimi aminami, prehrabnimi dodatki, konzervansi ali antioksidanti.

## **BIOGENI AMINI**

Histamin je BA in ga najdemo v različnih hranilih. Njihova količina se viša z dozorevanjem hranil, velike količine ima postana hrana. Hranila bogata s histaminom in ostalimi biogenimi aminami ter hranila, ki sproščajo histamin so: kvas, ribe (zamrznjene, prekajene, soljene, konzervirane), raki, siri, meso (klobase, suhomesnati izdelki), zelenjava (kislo zelje, špinača, jajčevci, paradižnikova mezga), alkohol (rdeče vino, belo vino, pivo, šampanjec), čokolada, sadje (ananas, jagode, papaja, citrusi, oreščki), aditivi in začimbe.

Histaminska intoleranca (HIT) je posledica neravnovesja nakopičenega histamina in zmožnostjo njegove razgradnje. Prevalenca HIT se ocenjuje med 1-3% in je najpogostejša pri ženskah v srednjih letih.

Histamin se sintetizira v mastocitih, bazofilcih, trombocitih, histaminergičnih nevronih in v enterokromafinih celicah, kjer se kopiči v znotrajceličnih veziklih. Degranulacijo oziroma sprostitvev histamina iz mastocitov lahko sproži vezava specifičnega alergena na FcεRI, neuropeptidi, komplement (C3a, C5a), citokini, hiperosmolarnost, lipoproteini, adenozin, superoksidaze, hipoksija, kemični in fizikalni dejavniki (ekstremne temperature, poškodba), alkohol in določena hrana ter nekatera zdravila. Histamin deluje preko 4 različnih receptorjev (H1, H2, H3, H4) v različnih tkivih. Povzroča kontrakcijo gladkih mišic, vazodilatacijo, poveča prepustnost žilja in sekrecijo mukusa, tahikardijo, spremembo krvnega tlaka, stimulira sekrecijo želodčne vsebine in bolečinskih nevronov. Metabolizem histamina poteka po dveh poteh: z oksidativno deaminacijo z diamino oksidazo (DAO) in v metilacijskem ciklusu s histamin-N-metiltransferazo (HNMT). DAO se nahaja v veziklih plazemske membrane epitelnih celic in se po stimulaciji izloča v krvni obtok. DAO naj bi bila odgovorna za razgradnjo zunajceličnega histamina (npr. uživanje hrane bogate s histaminom). HNMT pa je citosolni protein, ki razgrajuje le znotrajcelični histamin. Največja aktivnost DAO pri sesalcih je v tankem črevesu, kolonu ascendensu, placenti in ledvicah. Aktivnost HNMT je izražena v ledvicah in jetrih, sledijo vranica, debelo črevo, prostata, ovarij, hrbtenjača, bronhiji in traheja. HNMT naj bi bil ključni encim razgradnje histamina v bronhialnem epiteliju.

HIT se lahko razvije ali zaradi povečane razpoložljivosti histamina ali zaradi zmanjšane razgradnje histamina. Vzroki povečane razpoložljivosti histamina so lahko zaradi njegove povečane produkcije (alergija, mastocitoza, bakterije, gastrointestinalna krvavitev) ali zaradi njegovega povečanega vnosa (hrana bogata z

biogenimi amini, alkohol). Najpomembnejši vzrok HIT je zmanjšanje histaminske razgradnje zaradi genetskih ali pridobljenih disfunkcij DAO in HNMT.

Zmanjšana produkcija DAO je lahko posledica spremenjenih enterocitov zaradi gastrointestinalnih bolezni (nutritivna alergija, glutenska enteropatija, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, adenom ) ali zaradi zdravil, ki zavirajo DAO.

Zdravila, ki sproščajo histamin ali zavirajo DAO so: kontrastna sredstva, pankuronij, tiopental, morfini, nesteroidni antirevmatiki, acetilsalicilna kislina, metamizol, prilokain, dobutamin, verapamil, alprenolol, dihidralazin, propafenon, amilorid, metoklopramid, cefuroksim, isoniazid, pentamidin, klavulanska kislina, kloroquin, acetilcistein, cimetidin, ciklofosamid, amitriptilin, ambroksol, amitriptilin, promethasin.

Tipični simptomi HIT se kažejo z gastrointestinalnimi (GIT) težavami, kihanjem, rinorejo in kongestijo nosne sluznice, glavobolom, dismenorejo, hipotonijo, aritmijo, urtikarijo, srbečico, rdečico in astmo. S histaminom povzročeni glavobol je vaskularne etiologije zaradi sproščanja dušikovega monoksida. GIT težave se kažejo kot topa trebušna bolečina, kolike, vetrovi in diareja. Med ali takoj po uživanju s histaminom bogate hrane ali alkohola se lahko pri bolnikih s HIT pojavi rinoreja ali nosna kongestija, v ekstremnih primerih tudi astmatski napad.

Diagnoza HIT se postavi na podlagi anamneze in izključitve drugih vzrokov kliničnih težav (mastocitoza, alergija, druge bolezni...). Svetuje se dieta brez BA in antihistaminik. Pri nekaterih bolnikih tudi nadomestki DAO.

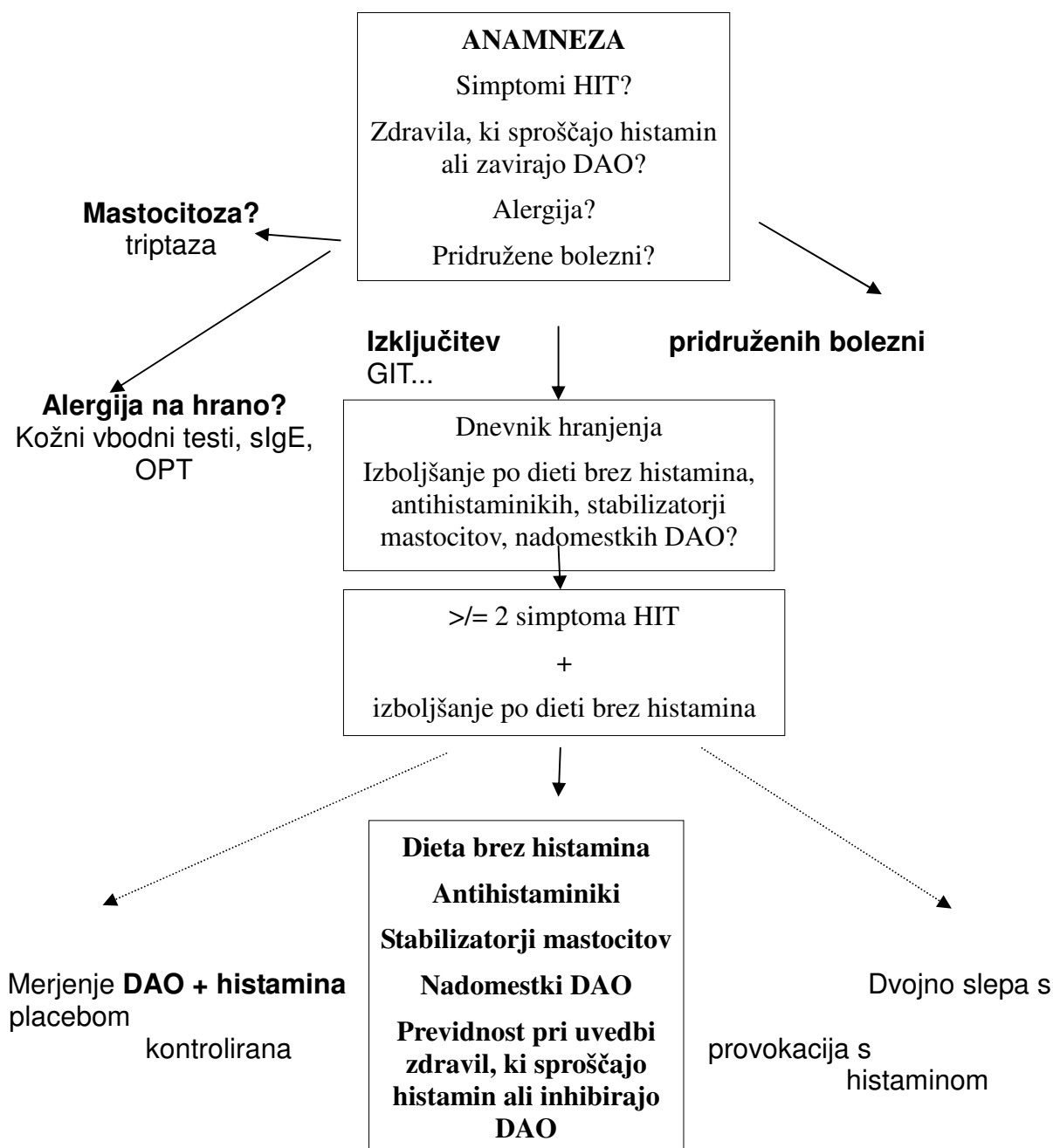
Glede uporabnosti merjenja DAO, histamina in provokacijskega testiranja s histaminom po 4 tedenski dieti brez BA so mnenja strogo deljena.

Večina študij zaključuje, da je še vedno najpomembnejši diagnostični kriterij prisotnost vsaj dveh simptomov HIT in izboljšanje simptomatike po dieti brez BA.

Diagnoza HIT se postavi na podlagi anamneze in izključitve drugih vzrokov kliničnih težav (mastocitoza, alergija, druge bolezni...). Svetuje se dieta brez BA in antihistaminik. Pri nekaterih bolnikih tudi stabilizatorji mastocitov in nadomestki DAO. Glede uporabnosti merjenja DAO, histamina in provokacijskega testiranja s histaminom po 4 tedenski dieti brez BA so mnenja strogo deljena.

Večina študij zaključuje, da je še vedno najpomembnejši diagnostični kriterij prisotnost vsaj dveh simptomov HIT in izboljšanje simptomatike po dieti brez BA.

## Diagnostični algoritem pri HIT:



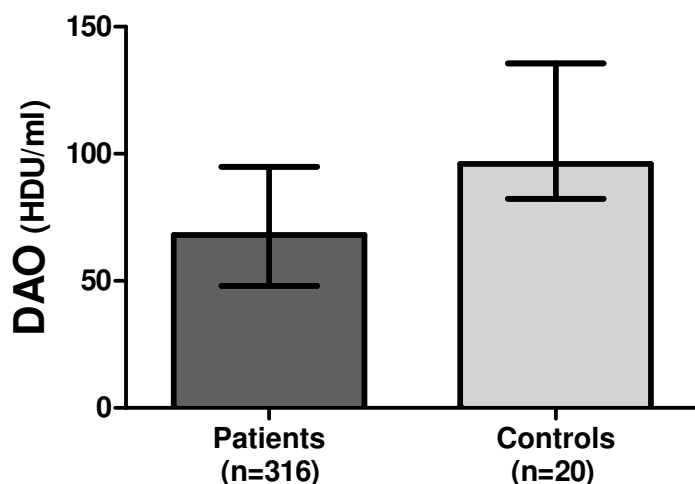
## NAŠE IZKUŠNJE

Na Kliniki Golnik merimo vrednost DAO od leta 2006. Uporabljamo encimsko imunski test za kvantitativno določanje aktivnosti DAO. Normalna aktivnost DAO je >80 HDU/ml, zmanjšana aktivnost je 40-80 HDU/ml in močno zmanjšana aktivnost je pri <40 HDU/ml.

V 3.5 letih (2006-2009) smo pri 316 bolnikih s sumom na HIT v primerjavi z 20 kontrolami izmerili statistično nižjo vrednost serumske DAO (Graf 1). Večina teh bolnikov (82%) je imela kožno simptomatiko (urtikarijo, angioedem, srbečico, eritem),

52% simptome s strani GIT (krči, napenjanje, diareja, srbenje v ustih, bolečina v trebuhu, bruhanje), 26% s strani dihal (kašelj, bronhospazem, rinitis, hripavost, sinusitis), 9% s strani oči (srbečica, konjunktivitis) in 6% ostalo (glavobol, otekanje sklepov, parestezije).

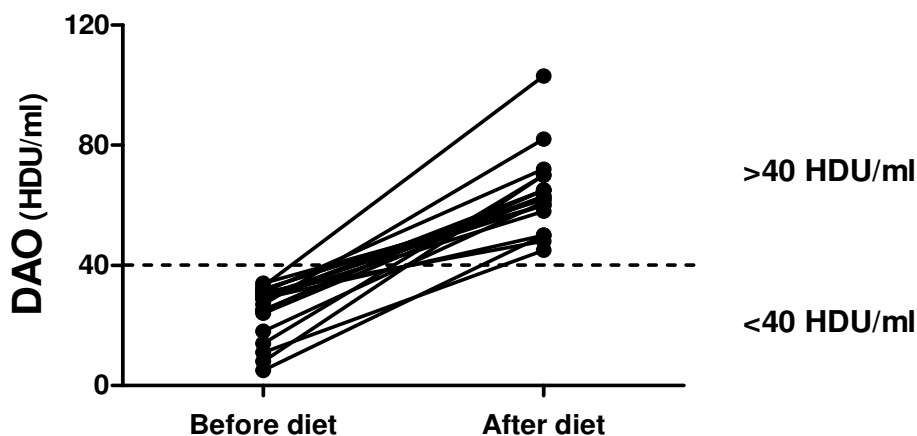
**P<0.0001 (Mann-Whitney)**



Graf 1.

20 bolnikov s simptomi HIT in močno znižano vrednostjo serumske DAO pod 35 HDU/ml je nato leta 2010 sodelovalo v klinični študiji v sklopu naloge za Prešernovo nagrado študentov pod mentorstvom prof. dr. Mušičeve. Po dieti brez BA so v 6-12 mesecih klinični simptomi s strani HIT izzveneli in vrednost DAO se je zvišala na normalno vrednost (Graf 2). DAO se je izkazala za učinkovito v diagnostiki in spremljanju zdravljenja bolnikov s HIT.

**P<0.0001 (Wilcoxon test)**



Graf 2

### **KONZERVANSI IN DRUGI DODATKI V HRANI**

Konzervansi so kemikalije dodane kozmetiki, zdravilom in živilom, katere ščitijo pred pokvarljivostjo z mikrobi. Poleg konzervansov se hrani med proizvodnjo, predelavo,

obdelavo, pakiranjem, prevozom ali skladiščenjem dodajajo tudi drugi dodatki - aditivi (barvila, ojačevalci okusa in teksture). Na tisoče dodatkov, bodisi sintetičnih ali naravnih, se uporablja po vsem svetu.

V začetku so bili dodatki predvsem naravnega izvora, kasneje so se uvedli in postali prevladujoči sintetični dodatki. Zadnja leta je vedno več zanimanja za "naravne" izdelke in s tem posledično uporabo snovi, ki izhajajo iz rastlinskega in živalskega izvora. Naravni dodatki v večji meri vsebujejo beljakovine in s tem večjo verjetnost imunsko posredovanih neželenih učinkov.

Večina poročil o neželenih učinkih dodatkov so posamezni klinični primeri ali majhne skupine s slabo nadzorovanim testiranjem. Ni velikih dvojno slepih s placebom kontroliranih študij.

Kljub pogosti uporabi aditivov so njihovi neželeni učinki zelo redki. V splošni populaciji se prevalenca ocenjuje na 0,01-0,23%, nekoliko višja je pri atopikih (2-7%).

Preobčutljivostne reakcije so večinoma blage in se ponavadi kažejo s prizadetostjo kože, prebavil, in dihalnih poti, le redko se pojavi anafilaksa.

## **DODATKI V HRANI IN NJIHOVE REAKCIJE**

Antioksidanti: Butilhidroksianizol (BHA) in butilhidroksitoluen (BHT) ohranjajo maščobe in upočasnijo kvarjenje. Uporabljajo se pri maslu, žitaricah, žvečilnih gumijih, pecivih, prigrizkih, dehidriranem krompirju in pivu. Pri 1/3 bolnikov s kronično urtikarijo (KU) so bili ugotovljeni kot poslabševalci.

Barvila: Poznamo številna sintetična barvila (modra, zelena, rdeča, rumena in oranžna).

Naravna barvila, kot so anata, karmin in žafran, lahko povzročajo z IgE mehanizmom povezane preobčutljivostne reakcije.

Anata je rumenkasto oranžne barve in se pridobiva iz semena tropskega drevesa *Bixa orellana*. Uporablja se v sirih cheddar, sladoledih in pijačah. Poročali so o primerih težav z urtikarijo in celo anafilaksijo.

Karmin je rdeče barvilo, ki ga pridobivajo iz žuželk in se pogosto uporablja v izdelkih kot so sokovi, sladoled, jogurt in sladkarije. Poročali so o posameznih anafilaktičnih reakcijah.

Tartrazin je sintetično rumeno barvilo pridobljeno iz premogovega katrana. Je eno izmed najbolj dragih sintetičnih barvil in se najpogosteje uporablja v slaščicah, sladkorni peni, brezalkoholnih pijačah, instant pudingih, mešanicah za torte, džemih, želejih, želatini, gorčici.

V redkih primerih je bil tartrazin sprožilec urtikarije ali astme. Obstaja splošno prepričanje navzkrižne reaktivnosti med tartrazinom in acetilsalicilno kislino, vendar je študije niso potrdile.

Gume: Gume se uporabljajo kot emulgatorji. Pogosto uporabljena guar guma se pridobiva iz guar fižola in se uporablja kot stabilizator in emulgator v sladoledih in ketchupih, solatnih prelivih, jogurtih in pečenih izdelkih.

Opisan je primer delavcev s poklicno astmo, ki so jo pripisovali guar gumi in življenjsko nevarne preobčutljivostne reakcije po uporabi lokalnega anestetika, ki je vseboval guar gumo.

Ojačevalci okusa: Mononatrijev glutamat (MSG) je bil prvotno pridobljen iz alg, pozneje pa je sintetizirali za široko distribucijo. Je priljubljen ojačevalec okusa in se ga veliko uporablja v azijskih jedeh.

Že leta 1968 so opisovali „sindrom kitajske restavracije“, ki se je kazal z odrevenelost v vratu in rok, slabostjo, palpitacijami, glavobolom, znojenjem, zardevanjem in teže v prsih. Pri bolnikih z astmo je bil opisan bronhospazem. Kasneje v dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji preobčutljivostna reakcija za MSG ni bila potrjena.

Začimbe: Začimbe so rastlinskega izvora in se uporabljajo kot aromatični agensi. Zaradi prisotnosti kapsaicina v močnih začimbah je včasih težko razlikovati intoleranco od alergije. Francoska študija je pokazala, da ima 2% odraslih z alergijo na hrano alergijo za začimbe.

Sladila: Aspartam je umetno sladilo, ki je 180-krat slajše od saharoze. Povzročal naj bi urtikarijo, vendar študije tega niso potrdile.

### Konzervansi:

#### *Žveplove spojine*

Žveplov dioksid, natrijev sulfid in kalijev sulfid se uporabljajo za preprečevanje rjavenja živil kot so suho sadje, zelenjava in morski sadeži. Podaljšajo rok uporabnosti, zavirajo rast mikroorganizmov v fermentacijski industriji, in vzdržujejo uporabnost nekaterih zdravil.

Veliko žvepla (> 100ppm) vsebujejo suho sadje, grozdni sok, limonin in limetin sok, melasa, vložena čebule in vina.

V preteklosti je bilo opisanih nekaj preobčutljivostnih reakcij na žveplove spojine v hrani, zato je Food and Drug Administration (FDA) v ZDA leta 1986 prepovedala uporabo sulfidov v svežem sadju in zelenjavi, razen krompirju. Leto kasneje pa je zahtevala, da mora biti na oznaki končnih živil navedena količina sulfidov, ki presegajo mejo 10 ppm.

Sum na poslabšane astme ob zaužitju žveplovih spojin v hrani, ki se je sprva kazal pomemben, kasneje v študijah ni bil potrjen. Prav tako niso potrdili ostalih preobčutljivostnih reakcij z urtikarijo, angioedemom in anafilakso.

Patogeneza preobčutljivosti na sulfide ni jasna, najbrž gre za več mehanizmov:

- i. nastanek SO<sub>2</sub>, ki nastane ob razgradnji žveplovih spojin, sproži bronhospazem;
- ii. IgE posredovana preobčutljivostna reakcija;
- iii. pomanjkanje mitohondrijske žveplove oksidaza, ki oksidira sulfit v sulfat, ki se nato izloča v obliki neaktivnih snovi.

Žveplove spojine se uporabljajo tudi kot antioksidanti v številnih farmacevtskih proizvodih, vključno z adrenalinom. Vendar pa koristi uporabe zasilnega adrenalina pri bolnikih preobčutljivih za žveplove spojine odtehtajo možnost kasnejše preobčutljivostne reakcije.

#### *Benzoati*

Benzoati se pogosto uporabljajo kot konzervansi v alkoholnih pijačah, sadnih sokovi, penečih pijačah in kumaricah.

Opisani so primeri bronhospazma in alergijskega rinitisa po uživanju benzoatov in izboljšanje simptomatike po 1 mesečni dieti brez benzoatov in podobnih dodatkov. Dvojno slepe študije preobčutljivosti za benzoate niso potrdile.

## DIAGNOSTIKA

- ⤴ Anamneza – na preobčutljivost za aditive v živilih posumimo, če bolniki poročajo o težavah na številna nepovezana živila, ali na industrijsko pripravljeno, konzervirano hrano.
- ⤴ Klinični pregled – izključiti druge bolezni.
- ⤴ Izključiti alergijo na hrano, ki jo najpogosteje opažamo.
- ⤴ Iskanje skritega živila, na katerega bi bil bolnik lahko alergičen.
- ⤴ Kožni vbodni testi ali slgE za izbrane naravne aditive (anata, žafran, karmine, manitol, zelenjavne gume).
- ⤴ Dieta brez aditivov za nekaj tednov (Tabela 1).
- ⤴ Dvojno slepo provokacijsko testiranje z osumljenim aditivom v hrani.

Tabela 1: Primer diete brez aditivov

MESO	Govedina, piščanec, jagnjetina, puran
RIBE	Sladkovodne
ZELENJAVA	Korenje, zelena solata, gobe in peteršilj
SADJE	Hruške
ŽITA	Riž
OLJE ZA KUHANJE	Olivno olje brez konzervansov
ZAČIMBE	Med, poper, sol, sladkor
PIJAČA	Kava, hruškov nektar, čaj in vodo
POGOJNO UŽIVANJE	Maslo, skuto, jajca, mleko, kruh brez konzervansov in špageti
POPOLNO IZOGIBANJE	Jabolka, banane, pivo, kruh (razen brez konzervansov), žitarice za zajtrk, pecivo, sir, čokolada, sadni sokovi (razen hruškovi), grozdje, instant hrana in pakirani obroki, marmelada, margarina, majoneza, kumarice, pripravljene solatni preliv, pripravljene omake, rabarbara, sladkarije in vino.

## ZDRAVLJENJE

- iv. Izogibanje dodatkom v hrani, na katere je ugotovljena preobčutljivost.
- v. Uživanje doma pripravljene hrane iz osnovnih živil, kontroliranje sestave živil na priloženi deklaraciji.
- vi. Opremljenost s setom za samopomoč (antihistaminik, steroid in avtoinjektor adrenalina) v primeru prikritega in naključnega zaužitja (pseudo)alergena.

## LITERATURA

1. Mušič E: Živimo z alergijo. Ljubljana, Mladinska knjiga, 2006.
2. Koschel D: Das klinische Bild der Histaminintoleranz. Pneumologische Nachrichten, April 2008, Seite 14.
3. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr 2007;85:1185–96.
4. Schwelberger HG: Histamine intolerance: a metabolic disease? Inflamm. Res. 2010, 59, 219–221.
5. Kofler H, Aberer W, Deibi M, Hawranek T, Kleih G, Reider N, Fellner N. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. Allergologie 2009;32:105–9.
6. I. Mayer, A. Missbichler, F. Wantke et al., "Optimierter radioextraktionsassay zur quantitativen bestimmung der aktivität von diaminoxidase (DAO) in humanem serum und plasma," *Allergologie*, vol. 28, no. 1, pp. 1–8, 2005.
7. Mušič E, Korošec P, Šilar M: D-HIT testing for histamine intolerance. Poster. Prvi kongres hrvatskih alergologa I kliničkih imunologa s medjunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2009.
8. Bešič N : Histaminska intoleranca: vrednost testa DAO in klinična implikacija. Naloga za Prešernovo nagrado, mentorstvo prof. dr. Ema Mivšek Mušič. Univerza v Ljubljani, MF, 2010.
9. S. Randhawa, S.L. Bahna: Hypersensitivity reactions to food additives. Current Opinion in Allergy and Clinical, Immunology 2009, 9:278–283.
10. B. G. Wilson, and S. L. Bahna: Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:499–50
11. D. Sasseville: Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther.* 2004;17:251-63.
12. S.H.Scicherer, R.A.Wood, E.TePas: Food allergens: Overview of clinical features and cross-reactivity, UpToDate, January 2011.

## SINDROM IRITABILNEGA ČREVESJA

Nataša Smrekar

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za gastroenterologijo

### Opredelitev

Za sindrom iritabilnega kolona (IBS) sta značilna bolečina ali občutek nelagodja v trebuhu, ki sta tesno povezana z motnjami v odvajanju blata. Težave, ki so lahko stalne ali ponavljajoče, trajajo najmanj tri mesece in se pojavljajo vsaj tri dni v mesecu. Klinično IBS glede na konsistenco blata delimo na štiri podskupine: IBS s prevladujočim zaprtjem (IBS-C), IBS s prevladujočo drisko (IBS-D), IBS z izmenjavanjem driske in zaprtja (IBS-M) ter IBS, kjer so spremembe v konsistenci blata minimalne (IBS-U). Ker ne poznamo vzroka in natančnih patofizioloških mehanizmov bolezni, je definicija IBS še vedno možna le na osnovi skupka kliničnih simptomov, ki jih danes poznamo kot ROMA III merila (tabela I).

<b>Tabela I. Roma III merila*:</b>
<b>IBS:</b> trajne ali ponavljajoče se bolečine ali občutek nelagodja v trebuhu, ki trajajo najmanj tri dni na mesec v zadnjih 3 mesecih in so povezane z dvema od naslednji simptomov:
1. olajšanje po odvajanju blata
2. spremenjena pogostost odvajanja blata
3. spremenjena trdota blata

\* kriteriji so izpolnjeni, če težave trajajo vsaj tri mesece in se pojavijo vsaj 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze

### Pogostost

Sindrom iritabilnega kolona je najpogostejša funkcionalna bolezen prebavil, saj ima takšne težave kar 10-20% odraslih. Letna incidence IBS je 1-2%. Čeprav večina bolnikov ne poišče zdravniške pomoči, predstavljajo v ZDA bolniki z iritabilnim kolonom 35 % vseh obiskov pri gastroenterologih. Osebe z IBS nimajo večje umrljivosti, ravno tako nimajo večje nevarnosti za pojav kronične vnetne črevesne bolezni ali črevesnega raka. Obolevnost in odsotnost z dela je pri bolnikih z IBS največkrat posledica bolečin v trebuhu ali motenj v odvajanju blata (driska). Večina bolnikov so mlajše osebe pod 40. letom starosti. Ženske zbolevalo 2-3X pogosteje kot moški. Razvoj simptomov pri ljudeh, starejših od 40 let, ne izključuje IBS, vendar moramo pri njih intenzivno iskati organske vzroke za nastale težave.(1-2)

### Etiopatogeneza

Etiologija IBS je še vedno nepojasnjena. Pri nastanku najverjetneje sodelujejo vplivi okolja, genetski faktorji, intoleranca na hrano, bakterijska naselitev ozkega črevesa, vnetje ter nepravilnosti serotoninskih signalov v GIT. Ravno slednje ima najverjetneje najpomembnejšo vlogo pri nastanku IBS. Normalno delovanje GIT je odvisno od pravilnega delovanja osi možgani-črevo. Pomemben del omenjene osi je enterični živčni sistem (ENS), njegov najpomembnejši nevrottransmitter je ravno serotonin. Serotonin se veže na serotoninske receptorje 5-HT1, kar sproži peristaltiko in sekrecijo črevesne vsebine. Z vezavo na 5-HT4 receptorje serotonin uravnava motiliteto črevesja, z vezavo na 5-HT3 receptorje pa uravnava zaznavanje bolečine.



Pri bolnikih tako ugotavljamo nepravilnosti v ravnovesju serotonina, pri IBS-C so vrednosti v krvi znižane, pri IBS-D pa zvišane, predvsem po hranjenju. (3)

Pri bolnikih z IBS ugotavljajo tudi nepravilnosti v delovanju limbičnega sistema, kar ima za posledico povečano motiliteto črevesja in zmanjšano motiliteto želodca. Pri nastanku IBS je pomembna tudi hipotalamus-hipofizna os. Ob stresu se namreč poveča koncentracija kortikotropin sproščujočega faktorja (CRF), kar povzroča motnje v motiliteti črevesja.(1-3)

Pomembno vlogo pri nastanku IBS pripisujejo tudi vnetju in histiocitom, katerih število in aktivnost je povečana vzdolž gastrointestinalnega trakta. »Vzdraženi« histiociti izločajo histamin in triptazo, ki preko ENS povzročita visceralno preobčutljivost, napenjanje, bolečine v trebuhu ter drisko. Ketotifen je substanca, ki »stabilizira« histiocite in predstavlja novo možnost v zdravljenju IBS. (4-5)

Nekateri bolniki s IBS imajo spremenjeno črevesno mikrofloro, drugim ugotavljajo prekomerno razrast bakterij v tankem črevesju. Slednje je morda pomembno pri nastanku IBS-D. Rifaximin je antibiotik s katerim izboljšamo simptome pri tej obliki IBS, učinek traja tudi po prenehanju zdravljenja.

IBS se lahko pojavi po bakterijski (salmonela, šigela, kampilobakter) okužbi prebavnega trakta. Prevalenca je med 6-17%. (4-5)

### **Klinična slika**

Bolniki prihajajo z večletno anamnezo bolečin v trebuhu, napetosti in driske ali zaprtja. Bolečina se navadno pojavi pred iztrebljanjem in izzveni takoj po defekaciji. Značilno je, da bolečina ponoči ni prisotna. Kadar so bolniki zaprti, je blato v obliki bobkov ali tanko kot svinčnik. Pogosto bolniki odvajajo tudi samo sluz ali sluz pomešana z blatom. Praznjenje lahko spremlja hudo napenjanje, pogosto imajo tudi občutek nepopolne izpraznitve. Bolniki pogosto tožijo, da se težave poslabšajo po hrani. IBS lahko spremljajo t.i. izven-črevesni znaki, kot so glavobol, nespečnost, bolečine v hrbtu, nokturija, občutek nepopolnega praznjenja mehurja in disparevnija pri ženskah. 20-50% bolnikov z IBS ima fibromialgijo, 51% bolnikov s sindromom kronične utrujenosti in 50% bolnikov s kronično pelvično bolečino ima IBS. Bolniki s prekrivajočimi sindromi imajo težji potek IBS. Pri telesnem pregledu so bolniki videti zdravi, zato ne ugotovimo odstopov od normale. (1,2,4,5)

## Diagnoza

Diagnozo iritabilnega kolona postavimo na osnovi tipičnih simptomov, saj za IBS ne obstaja noben specifični bolezenski označevalec. Pri diagnozi si pomagamo predvsem z ROMA III merili. Diagnozo lahko postavimo, če ima bolnik tri ali več značilnih simptomov iritabilnega kolona. Z natančno vzeto anamnezo, s skrbnim kliničnim pregledom (obvezen rektalni digitalni pregled) in osnovnimi laboratorijskimi preiskavami (rdeča krvna slika, elektroliti in hematest v blatu) skušamo pri bolniku izključiti organske vzroke prebavnih motenj (tabela II).

Tabela II. Pomembni podatki pri sumu na iritabilni kolon

- <b>Ali traja simptom vsaj 3 mesece?</b>
- <b>Ugotovi izpolnjevanje Rimskih kriterijev</b>
- <b>Izključi simptome organskih bolezni:</b>
- <b>bolečina v trebuhu pri prebujanju,</b>
- <b>bolečina v trebuhu, ki ne dovoli spanja,</b>
- <b>diareja, ki prebudi iz spanja,</b>
- <b>vidna ali prikrita krvavitev v blatu,</b>
- <b>hujšanje,</b>
- <b>zvišana telesna temperatura.</b>
- <b>Izključi z anamnezo:</b>
- <b>pomanjkanje laktaze,</b>
- <b>prekomerno uživanje sorbitola (umetna sladila) ali fruktoze v prehrani,</b>
- <b>jemanje zdravil, katerih stranski učinki bi lahko povzročali bolniku težave.</b>

Pri mladih bolnikih brez alarmantnih simptomov postavimo diagnozo IBS klinično le na osnovi simptomov. Izjema so le bolniki z IBS-D, kjer opravimo testiranje na celiakijo v primeru, da je pogostost le te v populaciji večja od 8%.

Pri bolnikih po 50. letu in pri tistih z alarmantnimi simptomi (tabela III) je potrebno opraviti dodatne preiskave, predvsem kolonoskopijo. (1,2,4,5)

Tabela III. Opozorilni simptomi pri bolnikih s sumom na IBS

- |   |
|---|
| • starost > kot 50 let                            |
| • kratko trajanje simptomov                       |
| • hujšanje  |
| • nočni pojav težav                               |
| • moški spol                                      |
| • družinska obremenitev z rakom debelega črevesja |
| • slabokrvnost                                    |
| • krvavitev iz prebavil                           |
| • nedavno antibiotično zdravljenje                |

## Diferencialna diagnoza

Pri iritabilnem kolonu z vodilno simptomatiko zaprtja je potrebno izključiti **funkcionalno obstipacijo**. Navadno ju ločimo že z anamnezo (tabela IV). Za iritabilni kolon je značilna bolečina, ki je vezana na iztrebljanje, za zaprtje ne.

**Tabela IV. Funkcionalno zaprtje:** težave trajajo vsaj 12 tednov v zadnjih 6 mesecih s prisotnostjo vsaj dveh od spodaj navedenih značilnosti (težave so prisotne pri več kot 25% defekacij):

- |   |
|---|
| 1. čezmerno napenjanje ob defekaciji      |
| 2. iztrebljanje trdega blata              |
| 3. občutek nepopolnega praznjenja         |
| 4. občutek zapore v anorektalnem področju |
| 5. ročna pomoč pri iztrebljanju           |
| 6. manj kot 3 defekacije/ teden           |

**Kronično vnetno črevesno bolezen in mikroskopski kolitis** izključujemo pri obliki bolezni, ki poteka z diarejo. Diagnozo postavimo s histološkim pregledom sluznice kolona.

**Celiakija** lahko povzroča podobne težave. Bolezni ločimo s serološkimi testi in histološkim pregledom sluznice dvanajstnika. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev še druge bolezni, ki so navedene v tabeli V.

## Tabela V. Diferencialna diagnoza iritabilnega kolona

- <b>malabsorbcija:</b> bolezen ozkega črevesa, bolezen trebušne slinavke, celiakija
- <b>infekcije:</b> bakterijska naselitev črevesa, paraziti, HIV
- <b>kronična vnetna črevesna bolezen:</b> ulcerozni colitis, Crohnova bolezen, mikroskopski kolitis
- <b>laktozna intoleranca</b>
- <b>malignomi:</b> endokrini tumorji, rak širokega črevesa
- <b>ginekološka obolenja:</b> endometrijoza, dismenoreja, rak jajčnikov
- <b>nevrolška obolenja:</b> Parkinsonova bolezen, multipla skleroza
- <b>endokrine bolezni:</b> sladkorna bolezen, bolezen ščitnice, hiperkalcemija
- <b>zdravila:</b> antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, kemoterapevtiki, opiate, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antidepresivi

## Zdravljenje

Pri zdravljenju iritabilnega kolona je zelo pomemben dober stik med zdravnikom in bolnikom. Bolnika naročamo na redne kontrole, se z njim pogovarjamo in mu s tem vzbudimo občutek, da stalno skrbimo zanj. Strokovnjaki trdijo, da so ti bolniki pravi test klinične spretnosti zdravnika, saj se pogosto nezadovoljni obrnejo na »alternativce«.

**Prehrana.** Pri večini bolnikov dosežemo izboljšanje težav že z izključitvijo določenih živil iz prehrane (produkti, ki vsebujejo sorbitol, laktozo in fruktozo, mastne jedi). Bolnikom z zaprtjem predpišemo hrano bogato z vlakninami (20-35g vlaknin/d), vendar se moramo ob tem zavedati, da se težave po zaužitju žitnih vlaknin lahko povečajo kar pri 55% bolnikov, le 11% jih je navajalo izboljšanje. Poslabšanje nastopi predvsem po zaužitju netopnih (celuloza, lignin) vlaknin, ki jih najdemo predvsem v žitnih (pšenica) otrobih in semenih. Netopne vlaknine v črevesju namreč le

nabreknejo in tako poslabšajo simptome pri bolnikih z IBS. Zaradi tega priporočamo le topne vlaknine (oves, rž, soja, ječmen..) v prehrani, ki absorbirajo vodo ter se spremenijo v želatinasto viskozno substanco, katero črevesne bakterije lahko fermentirajo. Od pripravkov v prosti prodaji svetujemo le tiste, ki vsebujejo psyllium ali indijski tropotec, sterculio in metilno celulozo.

Probiotiki. Glede na zadnje raziskave so pri zdravljenju simptomov IBS učinkoviti tudi probiotiki. Uporabljamo pripravke, ki vsebujejo žive mlečno kislinske bakterije iz rodu Lactobacillus, Bifidobacteria, Enterococci, Streptococci in Bacilli. Namen zdravljenja s probiotiki je uravnavanje normalne črevesne flore in tako zmanjšati bolečino v trebuhu, napenjanje in flatulenco. (6)

Medikamentozno zdravljenje. Zdravljenje je usmerjeno v vodilni simptom iritabilnega kolona. (7)

#### **Bolečino pri bolnikih z IBS lajšamo:**

- s spazmolitiki, ki ublažijo bolečino in napihnjenost v trebuhu preko zavore holinergične poti,
- z nitrati, ki povzročajo sprostitvev gladkega mišičja; uporabljamo jih v refraktarnih primerih,
- z tricikličnimi antidepresivi,
- z nesteroidnimi antirevmatiki,
- z opiatnimi analgetiki,
- in z antagonistami 5-HT<sub>3</sub> receptorjev.

#### **Iritabilni kolon s prevladujočo drisko zdravimo:**

- z antidiaroiiki (loperamid), ki zmanjšajo motiliteto črevesja, zmanjšajo sekrecijo iz tankega črevesja in izboljšajo konsistenco blata ter okrepijo moč analnega sfinktra,
- holestiraminom, ki veže žolčne kisline,
- alosetronom (antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev), ki ga zaradi morebitnega sopojava ishemičnega kolitisa uporabljajo le pri skrbno izbranih bolnikih. Zdravilo pri nas ni registrirano.

#### **Iritabilni kolon s prevladujočim zaprtjem zdravimo z**

- osmotskimi odvajali,
- tegaserodom (agonist 5-HT<sub>4</sub>), ki ga tudi uporabljajo le pri skrbno izbrani skupini bolnikov, saj lahko povzroči resne kardiovaskularne zaplete. Tudi to zdravilo pri nas ni registrirano,
- lubiprostonom (selektivni spodbujevalec C-2 kloridnih kanalčkov). (1,2,4,5,7)

## **Literatura**

- 1.) Smrekar N. Sindrom iritabilnega črevesa. V: Križman I (ur.). Interna medicina 2005 - novosti in aktualnosti : zbornik predavanj. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov, 2005, str. 95-97.
- 2.) Lehrer JK, Lichtensteiner GR. Irritable Bowel Syndrome. 2009. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/180389>.
- 3.) Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, et al. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2004;20 (Suppl.2): 1-9.
- 4.) Spiller R, Aziz Q, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007;56:1770-1798.
- 5.) Chang JY, Talley NJ. An Update on Irritable Bowel Syndrome. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27:72-78.
- 6.) Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review Article: Probiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2012;35(4):403-413
- 7.) Schoenfeld PS. New Developments in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. 2006. Dosegljivo na: <http://medscape.com/viewarticle/540226>.

## **BOLNIK, KI PO ZAUŽITJU HRANE DOBI SIMPTOME S STRANI PREBAVIL (DIFERENCIALNA DIAGNOZA, DIAGNOSTIČNI PROSTOP)**

Jasna Volfand, Mihaela Zidarn, Mitja Košnik, Borut Štabuc

### **Alergijske bolezni prebavil pri odraslih so redkokdaj razlog za prebavne simptome**

Pri bolnikih s prebavnimi motnjami je najprej potrebna diagnostika v smeri iskanja organske bolezni prebavil, vključno z biopsijami in histološkim pregledom sluznice prebavil. Pri naslednjih opozorilni simptomih je potrebno opraviti invazivne preiskave, predvsem kolonoskopijo:

- starost > kot 50 let,
- kratko trajanje simptomov,
- hujšanje,
- nočni pojav težav,
- družinska obremenitev z rakom debelega črevesja,
- slabokrvnost,
- krvavitev iz prebavil,
- povišana telesna temperatura.

V kolikor tudi gastroenterolog izključi organska obolenja prebavil, ali če ugotovi za alergijo za hrano specifične simptome ali znake (značilna klinična slika oralnega alergijskega sindroma, simptomi s strani prebavil, ki jih izzove le določeno živilo, posebej če so hkrati prisotni urtikarija ali anafilaksija), je smiselna nadaljnja alergološka diagnostika.

### **Z uživanjem pšenice povezane prebavne težave**

Vsaj pri tistih bolnikih, kjer v klinični sliki prevladuje driska in napenjanje, je potrebno izključiti celiakijo.

Tudi kadar smo celiakijo izključili, nekaterim bolnikom koristi dieta brez pšenične moke. Netopne vlaknine, ki jih najdemo predvsem v žitnih (pšenica) otrobih in semenih namreč v črevesju nabreknejo in tako poslabšajo simptome.

Poleg celiakije in alergije za pšenico obstajajo primeri neželene reakcije na gluten, pri katerih niso vpleteni alergijski ali avtoimuni mehanizmi; takrat govorimo o glutenski senzitivnosti. Obstoj takšne skupine bolnikov je dokazan tudi z dvojno slepim poskusom, največkrat pa se v praksi diagnoza postavlja z izločitveno dieto, odprtim obremenilnim poskusom in izključitvijo alergijske reakcije in celiakije. Bolniki navadno opisujejo blažje simptome razdražljivega črevesja, zvezane s težavami s strani drugih org. sistemov, kot npr. glavobol, depresija, megla v glavi, poliartralgijske, neznailne kožne spremembe. Prve študije nakazujejo vpletenost prirojene imunosti (povišana ekspresija TLR 2) in ne pridobljene imunosti kot pri celiakiji ali alergiji za pšenico (1-4).

Tudi alergijska reakcija na hrano se lahko kaže kot sindrom prevzdražljivega črevesja; na to moramo biti pozorni predvsem pri bolnikih z atopijsko konstitucijo in pridruženimi alergijskimi boleznimi. Predvsem bolniki z alergijo na pelod imajo večkrat poleg oralnega alergijskega sindroma lahko tudi pridružene simptome dispepsije ali prevzdražljivega črevesja. *Glej poglavje navzkrižnost alergenov, OAS.*

## **Nealergijske bolezni, ki jih poslabša uživanje določenih živil**

O alergiji za hrano se včasih razmišlja tudi pri nespecifičnih simptomih, značilnih tudi za sindrom iritabilnega kolona. Pri teh bolnikih je najprej smiselno opraviti diagnostiko intolerance za sladkorje (laktozo, fruktozo). Tipična simptomatika obsega trebušne bolečine, napihnjenost, vetrove, drisko, borborigme (glasno pretakanje tekočine po črevesju) in v nekaterih primerih tudi nauzeo in bruhanje (zlasti pri otrocih). Pojavi se lahko odvajanje mehkega blata ali driske, v nekaterih primerih se lahko pojavi zaprtje. *Glej poglavje Intoleranca za sladkorje.*

Če dieta ne odpravi simptomov, lahko rečemo, da gre za sindrom iritabilnega kolona. *glej poglavje Iritabilni kolon* Značilna klinična slika obsega bolečine v trebuhu, napetost in driske ali zaprtja. Bolečina se navadno pojavi pred iztrebljanjem in izzveni takoj po defekaciji. Značilno je, da bolečina ponoči ni prisotna. Kadar so bolniki zaprti, je blato v obliki bobkov ali tanko kot svinčnik. Pogosto bolniki odvajajo tudi samo sluz ali sluz pomešano z blatom. Praznjenje lahko spremlja hudo napenjanje, pogosto imajo tudi občutek nepopolne izpraznitve. Z natančno vzeto anamnezo, s skrbnim kliničnim pregledom (obvezen rektalni digitalni pregled) in osnovnimi laboratorijskimi preiskavami (rdeča krvna slika, elektroliti in hematest v blatu) skušamo pri bolniku izključiti organske vzroke prebavnih motenj.

Pri telesnem pregledu so bolniki s sindromom iritabilnega kolona videti zdravi.

## **Eozinofilci v bioptatu prebavil**

Kadar v bioptatih prebavil najdemo pomnožene eozinofilce in smo izključili druge diferencialno diagnostične možnosti (*glej poglavje Eozinofilci v bioptatih prebavil*) pride v poštev tudi alergija za hrano. Eozinofilni gastroenterokolitis zaradi alergije za hrano je slabo opredeljena in pri odraslih redka bolezen, ki temelji na opisih posameznih primerov. Bolezen je poznana predvsem pri otrocih. Na bolezen lahko posumimo pri anamnezi kroničnih simptomov bruhanja, bolečin v trebuhu, diske, anemije, hipoalbuminemije, hujšanja in prisotnosti eozinofilcev v bioptatih prebavil. Izključiti je potrebno vnetno črevesno bolezen, okužbo s paraziti, rak, kronične granulomatoze, sistemske bolezni veziva in hipereozinofilni sindrom.

Na alergijo za hrano je pri odraslih potrebno pomisliti pri eozinofilnem ezofagitisu. Za eozinofilni ezofagitis je značilna disfagija, lahko tudi s tem povezana impakcija hrane, prsna bolečina ali bolečina v epigastriju. Značilna endoskopska slika kaže belkaste eksudate po površini, vzdolžne brazde, včasih prečna zažetja (trahealizacija, felinizacija požiralnika), krhko, ranljivo sluznico z videzom "krep" papirja, edem sluznice in v hujših primerih tudi zoženo svetlino požiralnika in laceracije sluznice, nastale ob prehodu aparata ali ob napenjanju. Eozinofilno vnetje pa je lahko prisotno tudi ob makroskopsko normalni sluznici, zato so pri bolnikih z motnjami požiranja nujne biopsije. *Glej poglavje Eozinofilni ezofagitis*

Diagnostike alergije za hrano je podobna pri eozinofilnem ezofagitisu (*glej poglavje Eozinofilni ezofagitis*) in eozinofilnem gastroenterokolitisu. Ključna je eliminacijska dieta. Z vidika alergologa bi bilo najlažje začeti z elementarno dieto in nato postopno dodajati hranila. Pri odraslih elementarna dieta večinoma ne pride v poštev. Predlagamo lahko ukinitvev 6 hranil, ki naj bi najpogosteje povzročala preobčutljivost. To so mleko, jajca, moka, soja, oreščki in morski sadeži (5). Izboljšanje lahko pričakujemo v nekaj tednih. Pri postopnem uvajanju predlagamo eno živilo na teden, ker včasih traja nekaj dni preden se simptomi spet ponovijo. Na takšen način lahko diagnosticiramo vzročni prehrambeni alergen, ki naj se ga bolnik v bodoče izogiba.

## LITERATURA

1. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012 Feb 7;10(1):13.
2. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011 Mar 9;9:23.
3. Ferch CC, Chey WD. Irritable bowel syndrome and gluten sensitivity without celiac disease: separating the wheat from the chaff. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):664-6.
4. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar;106(3):508-14;
5. Fogg MI, Rutchelli E, Spregel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7
6. Priporočeno branje: Metcalf DD, Sampson AH, Simon RA Food allergy: Adverse Reactions to Foods And Food Additives