

Alergija na hrano

Meta Accetto, dr. med.

PO NOMENKLATURI ALERGIJSKIH BOLEZNI Evropske akademije za alergologijo in imunologijo (EAACI) so alergije na hrano vse bolezni, ki so posledica odziva imunskega sistema na hrano, tako najbolj za alergije prepoznavnega IgE vodenega odziva kot ne-IgE vodenih imunskih procesov. Verjetno pa je pri alergiji na hrano edini pomemben ne-IgE mehanizem le celičen in je aktivacija za alergen specifičnih limfocitov T. Ker še vedno ni sprejeta enotna definicija za diagnozo in ni niti enotnih diagnostičnih meril, so podatki epidemioloških študij in rezultati različnih raziskav težko primerljivi in zelo različni. V zadnjem desetletju je razumevanje alergijskih reakcij, sproženih s hrano, večje, raziskave na molekularni ravni o beljakovinah hrane in imunskih odzivih so privedle do novih strategij za laboratorijsko diagnostiko in preventivno delo.

EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJE NA HRANO

V Sloveniji še ni bila izvedena resna epidemiološka študija, ki bi pokazala, kakšna je prevalenca prehranskih alergij pri nas. Ocenjuje se, da je alergičnih na hrano med 2 % in 10 % ljudi razvitega sveta. Epidemiološki podatki se precej razlikujejo glede na starost preiskovane populacije, geografsko področje in lokalne prehranjevalne navade. Alergija na hrano je pogostejša pri otrocih, kritično obdobje za razvoj alergije je zgodnje otroštvo in najvišja incidenca je v prvem letu starosti. Podatki študije o pogostosti alergije pri otrocih v 10 evropskih državah (Steinke et al., anketa za starše, 2007), v katero je bila vključena tudi Slovenija, so pokazali, da ima alergijo 4,7 % otrok, prevalenca v 3. letu starosti je 7,2 %, najpogostejše pa so alergije na mleko (38,5 %) in jajce (19 %), več alergij je na sadje (29,5 %) kot zelenjavo (13,5 %).

ALERGIJA NA HRANO PRI OTROCIH IN ODRASLIH – RAZLIKE, VZROKI, PODLAGA ZA PREVENTIVO

Pojavljanje prehranskih alergij in klinična slika bolezni imata v otroški dobi določene zakonitosti in specifičnosti, ki so posledica dosežene stopnje razvoja in dozorevanja specifičnega imunskega sistema in vzpostavljanja barijerne funkcije sluznice prebavil, dihal in kože. Do 4. meseca starosti je prevladujoč imunski odziv Th2, zaradi katerega so otroci v prvih mesecih bolj nagnjeni k razvoju alergije, prag za senzibilizacijo pa je nizek;¹ v 6. letu so vse aktivnosti specifičnega

Glej članek na strani 158.

Naslov: Pediatrična klinika, Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

imunskega sistema enake kot pri odraslih. V prvem letu je prepustnost nezrele kože za snovi iz zunanjega okolja večja, zato je, zlasti pri otrocih z atopijskim dermatitisom, možno, da se alergija na hrano pojavi zaradi senzibilizacije, sprožene po vnosu antigena hrane preko kože.² Šele v 4. letu se vzpostavi popolna barierna zaščita sluznice prebavil in normalna prebava hrane, kar zmanjša vnos intaktnih beljakovin preko sluznice. Zato so prehranske alergije pri otrocih pogostejše in imajo pomembno drugačen potek kot pri odraslih. Zaradi velikega vnosa beljakovin mleka so pri otrocih najpogostejše alergije na mleko, 80 % vseh otrok, ki je alergičnih na mleko, razvije alergijo v prvem letu življenja. Pogosto so pri istem otroku hkrati alergije na dve osnovni živila ali več, alergijo pa skoraj tipično prerastejo do tretjega leta starosti, če upoštevajo dietne omejitve. Alergije se pogosto kažejo s prizadetostjo kože, dihal (astmatični napadi, laringitis, izlivni otitis) in prebavil (neuspevanje, gastro-ezofagealni refluks - GER, obstipacija/driske, eozinofilne enteropatije). Po 6. letu prehranske alergije postopoma prevzamejo značilen potek odraslih, ko prevladujejo alergije na hrano rastlinskega izvora, zlasti na arašide, oreščke, pšenično moko in sojo, le redko se na novo pojavi alergija na mleko in jajca, prevladujoče alergije na alergene živalskega izvora pa so alergije na morske ribe, rake in školjke. Alergije so praviloma dolgotrajne in pogosto doživljenjske, v klinični sliki pa prevladujejo simptomi prizadetosti prebavil. Alergija na hrano v odrasli dobi je lahko tudi posledica primarne senzibilizacije na pelode in navzkrižnih alergij med pelodi in hrano rastlinskega izvora in se kaže predvsem s sliko oralnega alergijskega sindroma. Pri najstnikih je imunski odziv IgE največji in zato se v tem obdobju tudi pojavljajo najtežje alergijske reakcije.³

SPREMEMBE V KLINIČNI SLIKI PREHRANSKIH ALERGIJ V ZADNJEM DESETLETJU

V prejšnjem stoletju so se prehranske alergije zelo razširile in prevalenca se je v zadnjih treh desetletjih stoletja več kot podvojila. V zadnjem desetletju ni opaziti več naraščanja zbolevanja, se pa vse bolj kažejo nove značilnosti naravnega poteka prehranskih alergij. Širjenje prehranskih alergij in spremembe, ki se pojavljajo, pripisujejo predvsem spremembam v sestavi diete, ki so se zgodile v tem obdobju, in uvedbi novih tehnoloških postopkov v industriji prehrane, ki so povečali stabilnost in s tem alergogenost beljakovin hrane. Del porasta alergij je tudi posledica v preteklem obdobju svetovanih preventivnih posegov v prehrano otrok z vse kasnejšim uvajanjem določenih »alergogenih« živil ter vse večji uporabi antacidov in prokinetikov.

Epidemiološki podatki kažejo, da so v zadnjem desetletju pri prehranskih alergijah izrazito naraščale težke sistemske alergijske reakcije, v nekaterih državah, zlasti angleško govorečih, opažajo tudi naraščanje smrtnosti zaradi anafilaktičnih reakcij.³ Izrazito narašča tudi »nova« skupina alergijskih bolezni eozinofilne enteropatije; naraščanje pa pripisujejo predvsem večji uporabi antacidov in prokinetikov pri zdravljenju simptomatskih refluksnih bolezni. Značilna za eozinofilne enteropatije je infiltracija stene prebavil z eozinofilci. Pogosto je infiltracija omejena le na požiralnik in se kaže s težavami pri požiranju, z bolečinami požiralnika in želodca, bruhanjem, če zajame eozinofilna infiltracija tudi tanko in debelo črevo, je bolezenska slika zelo težka. Bolezen se pojavi v kateri koli starosti, je doživljenjska in se ponavlja v občasnih zagonih, ob poslabšanjih pa je treba pogosto izključiti številna živila, v najtežjih primerih celo elementarna prehrana. Zelo redko lahko dokažemo pomembno prisotnost protiteles IgE. Epidemiološki kazalci kažejo, da se spreminja tudi značilen naravni potek alergije na mleko in jajca. Vse več je otrok, pri katerih je potek alergije prolongiran in rabi eliminacijsko dieto pogosto še v prvih šolskih letih.

ALERGENI – ZAKAJ SAMO DOLOČENA HRANA

V prehrani človeka je več tisoč beljakovinskih molekul, ki bi lahko sprožile alergijo, vendar skoraj 90 % vseh alergij povzročijo mleko, jajca, arašidi, drevesni oreščki, morske ribe, raki in školjke. Običajno antigeni hrane ne sprožijo nobenih aktivnosti sistemskega imunskega sistema, čeprav se 2 % beljakovin iz hrane resorbira in preide v sistemski obtok dovolj intaktnih, da so še imunogene. Imunska neodzivnost je posledica oralne tolerance, ki jo vzpostavi in vzdržuje imunski sistem prebavil po tem, ko z antigeni hrane pride v stik preko črevesne sluznice. Do zdaj ni uspelo opredeliti tistih biokemičnih lastnosti alergena, ki ločijo alergen od ostalih antigenov, in ne vemo tudi, zakaj se pri nekaterih posameznikih ne vzpostavi ali se prekine že zgrajena oralna toleranca in se sproži imunski odziv na hrano. Znanih je le nekaj dejavnikov, povezanih z razvojem alergije na hrano. Razvoj alergije na določeno živilo je odvisen predvsem od strukture alergena, izvora alergena in dejanske izpostavljenosti alergenemu ter poti senzibilizacije. Glavna strukturna lastnost alergenov rastlinskega in živalskega izvora, ki omogoča tako senzibilizacijo po peroralnem vnosu alergena kot sistemske alergijske reakcije po končani senzibilizaciji, je stabilnost beljakovinske molekule za temperaturo, učinke kisline in proteaz; nestabilne beljakovine se v prebavilih razgradijo in ne sprožijo alergije. Alergija na hrano se lahko pojavi tudi, če primarna senzibilizacija na alergene hrane poteka po drugi poti, na primer z vnosom alergena hrane ali preko kože ali sluznice dihalnih poti. Za senzibilizacijo preko kože zadoščajo že minimalne količine alergena hrane, ki so v hišnem prahu ali na rokah matere, ki otroka neguje, mogoča pa je le, če otrok hrane še ne uživa in zato še ni razvil oralne tolerance nanjo. Več kot polovica ljudi, senzibiliziranih na pelode, v nekaj letih razvije tudi alergijo na do-

ločena živila rastlinskega izvora zaradi t. i. navzkrižnih alergij, ki so posledica podobnosti v strukturi beljakovin pelodov in beljakovin v sadju ali zelenjavi. Ker gre večinoma za nestabilne beljakovinske molekule, je značilna klinična slika v bistvu kontaktna alergija na alergene sadja in zelenjave, pojavi se le po uživanju surove rastlinske hrane in je omejena le na usta in požiralnik – oralni alergijski sindrom, lahko pa primarni senzibilizaciji na pelode sledijo tudi sistemske alergijske reakcije.³

Študije alergenov na molekularni ravni so vzpostavile sistem klasifikacije prehranskih alergenov v družine beljakovin. Homologne beljakovine v evolucijskem razvoju ohranjajo funkcijo in nekatere strukturne značilnosti, še zlasti znotraj biološko sorodnih vrst. Vsaka beljakovina v hrani živalskega izvora ima svojo homologno beljakovino v človeškem proteomu. Če je strukturna skladnost homologne beljakovine živalskega izvora s človeškim homologom večja kot v 62 % sekvenc, imunski sistem človeka živalsko beljakovino prepozna za lastno in nanjo ne sproži imunskega odziva. Le malo beljakovin živalskega izvora ima dovolj neskladne homologne beljakovine, da sprožijo alergijske procese; to razloži, zakaj so alergije na hrano živalskega izvora (razen z izjemo mleka pri otrocih zaradi specifičnih razmer) redke in le na beljakovine evolucijsko in biološko človeku najbolj oddaljenih vrst, morske ribe, rake in školjke.

Pri alergenih rastlinskega izvora, tako hrane kot pelodov, je 65 % vseh beljakovin, ki povzročajo alergije, razvrščenih samo v 4 velike družine beljakovin: shranjevalne beljakovine, 2 družini beljakovin obrambnega sistema rastlin in profiline, ki so osnovne beljakovine citoskeleta. Stabilne beljakovine lahko sprožijo peroralno senzibilizacijo, to sposobnost imajo predvsem shranjevalne beljakovine, alergija na nestabilne beljakovine hrane rastlinskega izvora pa vedno sledi le primarni senzibilizaciji na pelode. Razlike med posameznimi družinami beljakovin so v stabilnosti/nestabilnosti beljakovinskih molekul in v tem, v kako oddaljenih botaničnih vrstah se pojavlja strukturna skladnost homolognih beljakovin in s tem možne navzkrižne alergije na razne vrste sadja in zelenjave. Na katero vrsto/družino beljakovin in s tem, kako pomembna bo alergija za posameznika, določa primarna senzibilizacija na pelode, koncentracija peloda in potek senzibilizacije. Počasi razvijajoča se senzibilizacija je lahko zaradi nižje koncentracije pelodov ali specifičnega odziva imunskega sistema posameznika povezana s senzibilizacijo za bolj stabilne družine beljakovin in s tem tudi večjo možnostjo razvoja sistemskih reakcij pri navzkrižnih alergijah s hrano.

DIAGNOSTIKA – MINIMALNE VREDNOSTI SPEC. IgE, PROVOKACIJSKI TESTI, KOMPONENTNA DIAGNOSTIKA

Edini test, ki je specifičen za alergije, je dokaz specifičnih protiteles IgE s kožnimi testi in/ali določitvijo serumskih vrednosti. Najbolj zanesljiv test za diagnozo je dvojno slepi provokacijski test, ki pa se zelo redko izvaja in ga pogosto nadomesti odprti provokacijski test. Imunski odziv IgE je

del normalne aktivnosti imunskega sistema in zato samo dokaz prisotnosti IgE ne zadošča za diagnozo kot tudi diagnoze ne izključujejo negativni rezultati testov. 70 % ljudi, pri katerih lahko dokažemo protitelesa IgE, nima alergijskih težav. Na podlagi primerjave rezultatov provokacijskih testov in vrednost specifičnih IgE/ocene kožnega testa so določene minimalne vrednosti specifičnih IgE/kožnih testov, ki že zadoščajo za dovolj zanesljivo diagnozo alergije na določeno živilo; te vrednosti se zelo spreminjajo glede na starost preiskovanca in testirani alergen. Ob nižjih rezultatih testov, zlasti, če gre za dokazovanje alergije na osnovno živilo, je vedno potreben kontroliran eliminacijsko-provokacijski test.

Standardni pripravki alergena za laboratorijska testiranja so ekstrakti naravnega alergena in so mešanica alergogenih in nealergogenih beljakovin, ki so v naravnem alergenu. Klasični testi IgE tako merijo »vso vseh protiteles IgE« za različne beljakovine naravnega alergena, potrdijo diagnozo, nimajo pa specifične napovedne vrednosti za potek alergije pri bolniku. Zadnja leta se rutinsko uporabljajo novi laboratorijski testi z rekombinantnimi beljakovinami, ki so specifični markerji IgE za določene družine beljakovine/alergenske komponente. Komponentna diagnostika z rekombinantnimi alergeni IgE dopolnjuje alergološko diagnostiko v pomembnih postavkah: napoved možnih navzkrižnih alergij, verjetnost sistemskih reakcij, težji potek alergijskih reakcij in verjetnost, da bo alergija izzvenela.³

PREVENTIVNI UKREPI – NOVE SMERNICE

Dietne omejitve matere v času nosečnosti in dojenja se niso izkazale kot uspešne v preventivi razvoja alergij pri otroku, prav tako pa ni dokazov, da po 4.–6. mesecu otrokove starosti lahko razvoj prehranske alergije prepreči izogibanje »alergogeni« hrani. Priporoča se polno dojenje otroka prvih 6 mesecev, pri otrocih z genetsko nagnjenostjo za razvoj alergije na hrano, ki niso dojeni, pa prve 4 mesece hranjenje z mlečnimi formulami, ki vsebujejo ekstenzivno hidrolizirane beljakovine kravjega mleka. Vse več je dokazov, da vnos antigenov hrane preko kože lahko pri otrocih vodi v alergijo na

hrano. Zato pravočasno uvajanje dodatne hrane omogoča razvoj oralne tolerance in zmanjša možnost, da pride do senzibilizacije zaradi vnosa alergena hrane preko kože. Kdaj je optimalni čas za uvajanje določenih živil in v kakšnih količinah naj se živilo uvaja, ni znano. Uvajanje se prilagodi vzorcu uvajanja živil pri zdravih otrocih in prehranskim navadam družine. Tako naj bi izdelke iz pšenične moke v našem okolju uvedli pri dojenih otrocih med 6. in 7. mesecem, pri nedojenih pa v 4. mesecu in pol. Najbolj učinkovita preventiva pred razvojem novih alergij na hrano je izključitev hrane za katero se je alergija že razvila.

TERAPIJA PRI ALERGIJI NA HRANO

Edina uspešna terapija pri alergiji na hrano je odstranitev alergena iz prehrane, specifične imunoterapije za alergene hrane ali učinkovitih postopkov desenzibilizacije za hrano ni.

Seti zdravil za samopomoč, sestavljeni iz antihistaminika in kortikosteroida, ki se pogosto predpisujejo alergikom, pri sistemskih alergijskih reakcijah s prizadetostjo dihalnih poti in srčno-žilnega sistema, niso učinkoviti. Za alergije na hrano je značilno, da se klinična slika in težavnost alergijske reakcije pri istem posamezniku lahko zelo spreminja in ob enakih hotenih ali nehotenih prekrških lahko po lažjih reakcijah nenadoma, brez opozorilnih znakov, nastopi anafilaktični šok. Tveganje za težko sistemsko reakcijo je večje pri ljudeh, ki so reakcijo že preživeli, in tistih, ki imajo dokazano alergijo na arašide ali oreščke in imajo hkrati astmo ali težji atopijski dermatitis. Vsem alergikom, pri katerih je tveganje za razvoj anafilaktične reakcije večje, je potreben predpis intramuskularnega adrenalinskega samoinjektorja in edukacija o pravilni rabi zdravila.

LITERATURA

1. Hugh A. Sampson, MD: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;2004;113:805–819.
2. Gideon Lack, MD: Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1331–1336.
3. Scott H. Sicher, MD: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S116–125.