

# Malabsorpcija pri prehranski alergiji

## Malabsorption in food allergies

Jasna Volfand\*

Diagnostični center Bled

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 85–89

**Ključne besede:** prehranska alergija, prebavila, malabsorpcija, eozinofilne bolezni prebavil, s prehrano izzvan enterokolitis, neceliakijska glutenska senzitivnost

### IZVLEČEK

Domnevna neželena reakcija na hrano je pogost diagnostični problem v gastroenterologiji.

V prispevku je podan pregled neželenih reakcij na hrano in njihove klinične slike. Posebna pozornost je namenjena neIgE posredovanim reakcijam, tako eozinofilnemu gastroenteritisu in s hrano izzvanem enterokolitisu, s katerimi se v odrasli dobi redkeje srečujemo.

### UVOD

Zaradi medijske razvpitosti alergije na hrano javnost in bolniki pogosto kakršnekoli simptome s strani prebavil pripišejo prehranski alergiji ali intoleranci.

V epidemioloških študijah npr. vsaj 20–30 % ljudi meni, da so preobčutljivi za določeno sestavino hrane. Več kot polovica neželenih reakcij na hrano se kaže samo ali tudi s simptomi s strani prebavil. Z ustrezno diagnostiko uspejo IgE mehanizem potrditi le v 10x manjšem deležu, v ostalem pa gre za druge vrste neželenih reakcij (1).

### RAZDELITEV NEŽELENIH REAKCIJ NA HRANO

Neželene reakcije na hrano (adverse food reactions) so krovni pojem, ki zajema kakršnokoli neprijetno reakcijo po zaužitju hrani. V grobem jih lahko ločimo na toksične in netoksične, slednje pa na neimunске intolerance (encimske, farmakološke itd) in imunске reakcije (2).

\*Jasna Volfand, MD

Diagnostični center Bled d.o.o., Pod skalo 4, 4260 Bled

E-pošta: jasna.volfand@dc-bled.si

Glede na vpleteni imunski mehanizem imunske reakcije razdelimo na IgE posredovane, ne-IgE posredovane ali mešane.

V prebavilih se srečujemo predvsem z naslednjimi oblikami:

IgE posredovana prehranska preobčutljivost

- Oralni alergijski sindrom
- Takojšnja gastrointestinalna alergija

Mešana IgE in neIgE prehranska preobčutljivost

- Eozinofilni ezofagitis
- Eozinofilni gastroenteritis
- Alergijski eozinofilni proktokolitis

Ne-IgE posredovana prehranska preobčutljivost

- FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome) - s hrano izzvan enterokolitis
- FPE (food protein enteropathy) – s hrano izzvana enteropatija
- (celiakija)
- (neceliakijska preobčutljivost za gluten/pšenico)

### **IgE posredovana prehranska preobčutljivost v prebavilih**

Simptomi s strani prebavil so lahko sestavni del sistemske anafilaktične reakcije na hrano, lahko pa je reakcija tudi omejena samo na prebavila z bruhanjem, krčevitimi bolečinami v trebuhu, diarejami. V otroški dobi je najpogostejša reakcija na primarne alergene, odporne na prebavo in vročino, kot so npr. mleko, jajca, pšenica, soja, oreški, ribe in morski sadeži. Pri odraslih pa je med IgE posredovanimi takojšnjimi alergijskimi reakcijami na hrano najpogostejši alergijski sindrom pelod-hrana. V razvoj reakcije so vpleteni alergeni, pri katerih pride do primarne senzibilizacije z inhalacijo peloda, nastala IgE protitelesa pa navzkrižno reagirajo na sorodne alergene v sadju, zelenjavi ali oreških. Reakcija se največkrat pokaže kot oblika alergijske kontaktne urtikarije z otekanjem ustnic, jezika, srbenjem grla, v hujših primerih tudi laringealnim edemom, kar imenujemo oralni alergijski sindrom. V nedavni štu-

diji na Danskem so ugotovili, da ima kar 10 % ljudi simptome OAS. Zaradi subjektivne narave in slabše ponovljivosti se simptomi s strani drugih org. sistemov le redko beležijo, vendar so v eni od študij npr. zabeležili tudi kar 13,6 % preiskovancev, ki so poleg OAS navajali tudi simptome takojšnje gastrointestinalne alergije z abdominalnimi kolikami in diarejo (3,4,5).

### **Mešana in ne-IgE posredovana prehranska preobčutljivost**

V diferencialni diagnostiki malabsorpcije moramo upoštevati predvsem različne ne-IgE posredovane oblike prehranske preobčutljivosti, ki prizadenejo tanko črevesje, imajo bolj kroničen potek in privedejo tudi do strukturnih sprememb v črevesni steni s posledično moteno prebavo in absorpcijo hranil.

### **Eozinofilne bolezni prebavil**

Eozinofilci so normalno prisotni v sluznici vseh odsekov prebavil razen požiralnika in imajo pomembno vlogo pri vzpostavljanju imunskega odgovora na patogene bakterije in parazite. Normalno število eozinofilcev v bioptatih prebavil je slabo definirano, novejša viri omenjajo vrednosti do 26 eozinofilcev na vidno polje velike povečave v dvanajstniku oz. do 28 v ileumu, pa do 50 v debelem črevesju (6). Blago pomnoženi eozinofilci so pogosta najdba, lahko povezana z infekcijami z bakterijami (vklj. *Helicobacter pylori*) ali paraziti, GERB, KVČB, celiakijo.

Eozinofilne bolezni prebavil (EoBP) so redke kronične bolezni prebavil, ki jih označuje eozinofilna infiltracija stene prebavil brez prisotnosti drugih znanih vzrokov eozinofilije, kot so npr. infekcije s paraziti, medikamentozne reakcije, vaskulitisi (Churg-Strauss) in druge avtoimune bolezni, medikamentozne reakcije, mieloproliferativne bolezni, sistemski hipereozinofilni sindrom. Prizadeto je največkrat tanko črevesje, lahko želodec, redkeje debelo črevesje.

Ocene prevalence se gibljejo med 1 do 20 na 100 000 ljudi, po zadnji študiji v ZDA 5,1 na 100 000 za EoGE in 2,1 na 100 000 za EoC (7). Pojavljajo se v vseh starostnih obdobjih (več v 3.–5. desetletju), obeh spolih (več pri moških 3:2) in vseh rasah (8). Vsaj 70 % bolnikov ima vsaj eno pridruženo alergijo povezano bolezen. Etiologija in patofiziologija bolezni nista dokončno razjasnjeni, vsekakor naj bi šlo za interakcijo med genetskimi vplivi in vplivi okolja, pomembna je vloga Th2 citokinov in eotaksinov.

Glede na zajetost stene prebavil z eozinofilno infiltracijo EoBP načeloma ločimo v tri podtipe z različno klinično manifestacijo bolezni: sluznično obliko, mišično obliko in serozno obliko. Pri prizadetosti seroze lahko pride do eksudativnega ascitesa, pri mišični obliki do zadebelitve stene in posledično motene motilitete prebavil. Najpogostejša oblika pa je infiltracija eozinofilcev v muskularis proprii, ki se lahko pokaže kot bruhanje, kolike, diareja, slabokrvnost in drugi znaki malabsorpcije ali celo enteropatija z izgubo beljakovin.

Za postavitev diagnoze nimamo laboratorijskih označevalcev. Na bolezen pomislimo na osnovi klinične slike, potrdimo jo z biopsijami, ki pokažejo pomnoženo število eozinofilcev, vzporedno izključujemo druge morebitne vzroke za eozinofilno infiltracijo. Endoskopski izvid je neznačilen, lahko kaže različne vnetne spremembe. V laboratorijskih izvidih je lahko, a ne nujno prisotna eozinofilija (v 80 %); laboratorijski preiskave so predvsem namenjene izključevanju drugih vzrokov za eozinofilijo, predvsem različnih hematoloških in avtoimunih bolezni ter parazitov.

Alergološko testiranje ima omejeno vrednost pri identifikaciji pridruženih IgE posredovanih bolezni in morebitnem usmerjanju dietne terapije, ni pa ključno za ustrezno diagnozo in zdravljenje (8,9).

V ugodnih primerih lahko bolezen umirimo z ustrežno izločitveno dieto, v večini primerov pa je še vedno v ospredju sistemska ali lokalna imunosupresivna terapija s kortikosteroidi. Ostala protialergijska zdravila (montelukast, ketotifen) imajo omejeno vlogo, v

študijah so različna biološka zdravila (reslizumab, mepolizumab) pokazala delno učinkovitost. (9)

### **Sindrom s prehranskimi beljakovinami izzvanega enterokolitisa (FPIES – food protein induced enterocolitis syndrome)**

FPIES je ne-IgE posredovana gastrointestinalna prehranska alergija, ki jo srečujemo predvsem pri malih otrocih, vedno več zapisov pa opozarja tudi na možnost pojavljanja pri odraslih (10, 11).

Klinična slika je navadno akutna, nastopi pa odloženo po obroku, z bruhanjem, krvavo vodenimi diarejami, ki lahko vodijo v dehidracijo, metabolno acidozo in hemodinamsko nestabilnost v 15–20 % reakcij. Od tipične anafilakse jo loči odsotnost respiratorne in kožne simptomatike.

Fenotip je odvisen od vrste, količine in pogostnosti uživanja sprožilca, pa tudi od starosti bolnika; če je sprožilec zaužit le občasno, je v ospredju akutna reakcija z bruhanjem po 1–4 urah in diarejo po 5–10 urah, ki se umiri v 1 dnevu. Kronična oblika je najbolj poznana pri dojenčkih po uživanju mleka ali soje in se razvije v kronično bruhanje, vodeno diarejo, hipoalbuminemijo, nenapredovanje.

Epidemiologija je slabo raziskana, podatki študij pri malih otrocih kažejo na incidenco 1,5–3,4 na 1000 otrok (12,13).

Sprožilcev je lahko več; v zgodnjem otroštvu je najpogosteje krivo mleko ali soja ter žita, kasneje lahko npr. riž, oves, jajca, v nekaterih delih sveta in predvsem pri odraslih pa pogosto ribe in mehkužci.

Najpomembnejši del diagnostike je natančna anamneza, ki je večini primerov tudi zadostna za diagnozo, saj ne obstajajo nobeni klinično uporabni laboratorijski označevalci bolezni. Kožni vbodni teti in specifična IgE protitelesa so praviloma negativna. Zanesljiva je seveda le potrditev s provokacijskim testiranjem, ki pa se jo dostikrat opušča zaradi dramatične klinične slike. Ob morebitni provokaciji poleg značilnega so-

sledja simptomov lahko ugotovimo levkocitozo s pomikom v levo, včasih eozinofilijo, trombocitozo; da gre za ne-IgE posredovano reakcijo, kaže tudi to, da do porasta triptaze ob akutni reakciji ne pride. V blatu so občasno zaznali prisotnost krvi, eozinofilcev.

V terapiji akutne reakcije je najpomembnejše hitro nadomeščanje tekočin, dolgoročno pa seveda skrbno izogibanje sprožilcem.

Kronično obliko prav tako opredelimo z izboljšanjem ob izogibanju sprožilcu, do izboljšanja sicer pride šele postopno v kakem tednu. Značilno pa je, da ob morebitni provokaciji pride do akutne simptomatike, kar FPIES loči od drugih, npr. eozinofilnih bolezni prebavil.

Napoved bolezni pri otrocih je dobra, saj po nekaj letih praviloma izzveni. Pri odraslih je zaradi pomanjkljivih opisov podatkov manj, kaže pa, da preobčutljivost pogosto perzistira dolga leta, če ne doživljenjsko (11–14).

### **Neceliakijska glutenska senzitivnost**

Primeri neželene reakcije po zaužitju glutena kljub odsotnosti alergije in celiakije so bili opisani že pred več kot 30 leti, v zadnjem desetletju pa se s takšno motnjo pogosteje srečujemo.

Poimenovanje neceliakijska preobčutljivost za gluten ali pšenico je neke vrste krovni termin za skupino različnih bolezenskih slik, ki jim je skupno, da izzvenijo po opustitvi glutena v prehrani, patogenetsko pa se močno razlikujejo. Skupno jim je le, da pri njih ne moremo dokazati niti celiakije niti tipične IgE alergijske reakcije na pšenico (15,16).

Le manjši del se značilno odzove na slepo provokacijo z glutenom; pri drugih so lahko sprožilci druge beljakovine v žitih (ATI - inhibitorji amilaze in tripsina, aglutinini), morda pa gre tudi samo za odziv na vlaknine v žitih (FODMAP). Nekatere študija pa tudi v teh primerih kažejo na možnost neIgE posredovane reakcije na pšenico v prebavilih (17), žal pa

zaradi odsotnosti značilnih laboratorijskih biomarkerjev in dolgotrajne diagnostike takšni primeri dostikrat ostanejo nepotrjeni.

### **Nepotrjene oblike prehranske preobčutljivosti: z IgG protitelesi posredovana “intoleranca”**

Že vrsto let se v medijih agresivno promovira diagnostika “intolerance na hrano” z določanjem specifičnih IgG (IgG4) protiteles. Žal v vseh teh letih še niso bila objavljene kake kvalitetne študije, ki bi z dokazi podprle utemeljenost takšne diagnostike. Mnenje strokovnih alergoloških organizacij zato ostaja, da je raven IgG oz. IgG4 odraz fiziološkega odgovora imunskega sistema na stik s hrano in predstavlja kazalec imunološke tolerance, ne pa znak prehranske preobčutljivosti. (18)

### **ZAKLJUČEK**

Alergijske in nealergijske oblike neželenih reakcij na hrano v prebavilih so pogoste in povzročajo pestro klinično sliko. Diagnostika temelji na podrobnih anamnestičnih podatkih, ki jih je treba po možnosti potrditi z ustreznimi testi in na koncu ovrednotiti glede na uspeh izločitvene diete in načrtovane provokacije.

## Literatura

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
2. Johansson SG et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
3. Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;10(3):246-51.
4. Wang J. Oral allergy syndrome. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy. Adverse reactions to foods and food additives*. 4th ed. Blackwell Publishing; 2008. p.133-143.
5. Turnbull, J. L., Adams, H. N. and Gorard, D. A. (2015), Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther*, 41: 3–25.
6. Rothenberg ME, Haberman Y. Eosinophilic Disorders of the Gastrointestinal Tract. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th Ed. Chapter 29, 454-463.
7. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;15(11):1733-1741.
8. Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;32(1):64-72.
9. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Apr;50(2):175-88.
10. Zubrinich C, Hew M, O'Hehir R. Egg provoked food protein-induced enterocolitis-like syndrome in an adult. *Clin Case Rep*. 2016 Aug 17;4(9):899-901.
11. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 May-Jun;2(3):355-7.
12. Nowak-Węgrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1111-1126.
13. Michelet M, Schluckebier D, Petit LM, Caubet JC. Food protein-induced enterocolitis syndrome - a review of the literature with focus on clinical management. *J Asthma Allergy*. 2017 Jun 27;10:197-207.
14. Vila Sexto L. Latest Insights on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: An Emerging Medical Condition. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(1):13-23.
15. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zevallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013 Sep 26;5(10):3839-53.
16. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-4977. doi:10.3390/nu7064966.
17. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;15(3):339-348.
18. 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.