

Próby prowokacji syntetycznymi dodatkami spożywczymi i aspiryną w programie diagnostycznym przewlekłej pokrzywki

MICHAŁ KUREK¹, ELŻBIETA GRUBSKA-SUCHANEK², ALEKSANDRA WILKOWSKA²

¹ Samodzielna Pracownia Alergologii Akademii Medycznej, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

² Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Dodatki spożywcze i leki wywołują objawy u 15-20% chorych z przewlekłą pokrzywką. Rozpoznanie ułatwiają podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, próby prowokacji (DBPCFC). Próba, polega na doustnym podawaniu wybranych dodatków spożywczych i leków u chorych, u których osiągnięto bezobjawowy stan skóry. Do badań zakwalifikowano 27 chorych z przewlekłą pokrzywką. DBPCFC przeprowadzono u 13 chorych, u których objawy pokrzywki ustąpiły pod wpływem diety ubogiej w alergeny i wolnej od syntetycznych dodatków. Dodatni wynik próby stwierdzono u 6 chorych. W 3 przypadkach, objawy pokrzywki wystąpiły po podaniu glutaminianu sodu i aspiryny. Odnotowano 1 dodatnią reakcję na benzoesanu sodu i 1 na aspirynę. W jednym przypadku, pokrzywka była reakcją na podanie benzoesanu sodu, estru metylowego kwasu p-hydroksybenzoesowego, dwusiarczynu sodu i glutaminianu sodu. Prowokacje dodatkami spożywczymi są postępowaniem uzupełniającym rutynowy program rozpoznawania przyczyn przewlekłej pokrzywki.

Wstęp

Złożony patomechanizm i długa lista czynników wywołujących sprawiają, że przewlekła pokrzywka jest częstym problemem diagnostycznym dla dermatologa i alergologa. Poprawa możliwości diagnostycznych wydaje się celowa w przypadkach, w których czynnikiem wywołującym objawy są syntetyczne dodatki spożywcze i leki przyjmowane doustnie. Uczulające pokarmy są odpowiedzialne zaledwie za 5-10% przypadków przewlekłej pokrzywki. Znacznie częściej, za objawy odpowiedzialne są syntetyczne dodatki spożywcze i leki (15-20%) [1]. Diagnostyczne próby prowokacji aspiryną są w naszym kraju stosowane powszechnie. Nierozwiązany pozostaje problem syntetycznych dodatków spożywczych, które wywołują lub nasilają objawy u 5-10% chorych z przewlekłą pokrzywką. W 1994 roku wprowadzono w Polsce przepisy zmuszające producentów żywności do oznaczania obecności dodatków na opakowaniach. Uzasadnia to wprowadzenie podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby prowokacji (DBPCFC) dodatkami spożywczymi do programu diagnostycznego przewlekłej pokrzywki [2].

MATERIAŁ I METODY

Do badań zakwalifikowano 20 kobiet i 7 mężczyzn z przewlekłą pokrzywką, w wieku od 14 do 70 lat, której objawy utrzymywały się przez okres od 6 miesięcy do 27 lat. W wywiadzie uwzględniono rolę pokarmów, środków spożywczych i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) w wywołaniu lub nasilaniu objawów pokrzywki. Zwracano uwagę na przebieg i stopień nasilenia objawów, z uwzględnieniem obrzęku Quincke'go, cech atopii oraz schorzenia współistniejące. Badanie przedmiotowe i rutynowy zestaw badań laboratoryjnych poszerzono o przesiewowe próby punktowe skóry z wyciągami diagnostycznymi roztoczy kurzu domowego, piór, alergenów kota i psa, pyłków roślin, białka jaja kurzego, mleka krowiego, mięsa dorsza (Allergopharma). Obecność swoistych IgE (sIgE) w surowicy oznaczano stosując zestaw pospolitych alergenów wziewnych Phadiatop i pokarmowych F5x (CAP System Pharmacia). Cechy atopii rozpoznawano na podstawie dodatnich wyników prób skórnych punktowych i obecności sIgE w surowicy. Objawy alergii IgE - zależnej rozpoznawano u chorych, u których wywiad wskazywał na związek między ekspozycją na alergeny, uwzględnione w badaniach przesiewowych i występowaniem objawów. W celach poznawczych wykonano próby skórne punktowe i płatkowe z dodatkami spożywczymi stosowanymi do prób prowokacji.

Tabela I. Syntetyczne dodatki spożywcze stosowane do testów punktowych i płatkowych

Substancja	test punktowy w 0.9% NaCl	test płatkowy
tartrazyna	0.01 M.	1% wazelina
ester metylowy PHB	0.1%	3% wazelina
benzoesan sodu	0.2 M	2% wazelina
barwniki nieazowe:		
czerń brylantowa	0.01 M.	1% wazelina
żółcień chinolinowa	0.01 M.	0.1% wazelina
dwusiarczyn sodu	0.01 M	1% wazelina, 2%, 10% woda

Kontrolowana placebo próba prowokacji pokarmowej

U wszystkich chorych odstawiano leki przeciwhistaminowe, uwzględniając okres czasu niezbędny do wykluczenia wpływu leku na objawy pokrzywki i odczynowość skóry. Chorych hospitalizowano i wdrażano dietę ubogą w potencjalne alergeny oraz wolną od syntetycznych dodatków spożywczych (alergeny) (woda, ryż, ziemniaki, sól, cukier). Do prób prowokacji dodatkami i aspiryną zakwalifikowano 13 chorych, u których uzyskano bezobjawowy stan skóry. Jako placebo stosowano naprzemiennie kapsułki wypełnione skrobią i laktozą (w celu wykluczenia ew. nietolerancji laktozy). Do prowokacji stosowano tartrazynę, ester metylowy PHB, benzoesan sodu, barwniki, glutaminian, dwusiarczyn, kwas acetylosalicylowy w kilku dawkach w identycznych kapsułkach jak placebo (Zakład Bromatologii Collegium Medicum UJ w Krakowie). Harmonogram prowokacji przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Tygodniowy program prowokacji dodatkami spożywczymi i aspiryną stosowany u chorych z przewlekłą pokrzywką

dzień	substancja [mg]	godz 8 ⁰⁰	godz 10 ⁰⁰	godz 12 ⁰⁰
1	tartrazyna	10	placebo	50
2	ester metylowy PHB	200	placebo	400
3	benzoesan sodu	50	200	500
4	barwniki nieazowe	5 + 5	placebo	10 + 10
5	glutaminian sodu	placebo	100	500
6	dwusiarczyn sodu	10	50	100
7	kwas acetylosalicylowy	50	250	500

W razie potrzeby harmonogram DBPCFC modyfikowano, podejmując kolejną próbę po 24 godzinach, od chwili samoistnego ustąpienia objawów pokrzywki. Próby powtarzano w przypadkach reakcji, których interpretacja budziła wątpliwości. Objawy subiektywne oceniano w oparciu o ankietę wypełnianą przez chorego. Objawy obiektywne oceniał lekarz prowadzący próbę.

WYNIKI

Informacje uzyskane z wywiadów wskazywały, że objawy pokrzywki u 13 chorych występowały lub nasilały się po spożyciu pokarmów lub aspiryny. Objawy alergii IgE-zależnej stwierdzono w 2 przypadkach, w których rozpoznano pyłkowicę i alergię pokarmową na białko jaja kurzego. W 3 przypadkach rozpoznano cechy atopii bez typowych objawów alergii i wyraźnego związku z przewlekłą pokrzywką. Wyniki prób punktowych z dodatkami spożywczymi były ujemne u wszystkich 27 badanych. W jednym przypadku, w próbie płatkowej, odnotowano odczyn na syntetyczny dodatek spożywczy po 24 godzinach. Był to odczyn rumieniowo-bąblowy na dwusiarczyn sodu, który potwierdzono wynikiem testu płatkowego „otwartego”, we wszystkich zastosowanych zakresach stężeń. Odstawienie leków i 7-dniowa dieta restrykcyjna, pozwoliły osiągnąć bezobjawowy stan skóry, u 13 osób.

Osoby te poddano próbom prowokacji. Dodatkowo wyniki testu prowokacji uzyskano u 6 badanych, u których stwierdzono wystąpienie objawów pokrzywki w 1-4 godzin po prowokacji. Wyniki prowokacji przedstawiono w tabeli III.

DYSKUSJA

Opisanie przez Lockey'a w 1959 r. pokrzywki, wywołanej spożyciem żółtego barwnika spożywczego tartrazyny sprawiło, że syntetyczne dodatki spożywcze znalazły się w centrum uwagi dermatologów i alergologów [3]. W latach 70. Juhlin, uzyskiwał dodatnie wyniki otwartych prób prowokacji tymi dodatkami u 31% chorych z przewlekłą pokrzywką [4]. Doprowadziło to do zakazu stosowania tartrazyny przez przemysł spożywczy w większości krajów europejskich. Wprowadzenie techniki DBPCFC sprawiło, że w następnej dekadzie, dodatnie wyniki opisywano zaledwie u 5-10% chorych z przewlekłą pokrzywką [5]. Warto zaznaczyć, że 5-10% chorych reagujących na aspirynę, reaguje także na dodatki spożywcze [6]. Aż 13 spośród 27 badanych przez nas chorych, wykazywało zależność między spożywaniem pokarmów i aspiryny a objawami pokrzywki (tab. IV). Współistnienie cech pokarmowej alergii IgE - zależnej na jajo kurze, z dodatnim wynikiem DBPCFC na aspirynę, stwierdzono tylko w jednym przypadku. Przyczynową rolę pokarmów i aspiryny, potwierdziły wstępnie wyniki stosowania diety, służącej uwolnieniu chorego od objawów przed prowokacją. Stan bezobjawowy skóry uzyskano u 11 spośród 13 chorych, wskazujących w wywiadzie na przyczynową rolę pokarmów i aspiryny, a także 2 chorych nieświadomych takiej zależności. Ostatecznie, dodatnie wyniki DBPCFC uzyskano u 6 osób z wywiadem wskazującym na znaczenie pokarmów i leków. Stwierdzone przez nas, współistnienie reakcji na aspirynę i glutaminian, znajduje

Tabela III. Dodatnie prób prowokacji uzyskane u 6 spośród 13 chorych, u których uzyskano bezobjawowy stan skóry pod wpływem stosowania diety

Chory	DBPCFC	dawka [mg]	pierwsze objawy reakcji	charakter objawów	czas trwania	podane leki
4	aspiryna	500	60 min.	świąd, pojedyncze bąble	16 godz. *	
	glutaminian sodu	100	60 min.	“mrowienie” języka		
		500		liczne bąble	16 godz. *	
5	aspiryna	500	2 godz.	liczne bąble	16 godz. *	
	glutaminian sodu	500	4 godz.	liczne bąble	16 godz. *	
6	aspiryna	500	15 min.	pojedyncze bąble	1 godz. *	
8	benzoesan sodu	200	4 godz.	pojedyncze bąble	16 godz. *	
10	benzoesan sodu	200	60 min.	pojedyncze bąble	16 godz. *	
		500	4 godz.	liczne bąble	16 godz. *	
	ester PHB	200	120 min.	pojedyncze bąble		
		400	120 min.	liczne bąble	24 godz.	
	dwusiarczyn sodu	50	60 min.	pojedyncze bąble		
		100	60 min.	liczne bąble	8 godz.	
	glutaminian sodu	500				
11	aspiryna	250	5 min.	“ucisk” w gardle	kilka	
		500	5 min.	obrzęk warg, stridor	minut	Fenicort
	glutaminian sodu	500	60 min.	pojedyncze bąble	40 min.	

16 godz. * – przyjęto szacunkowo u chorych, u których objawów nie stwierdzono nazajutrz po przebudzeniu

Tabela IV. Dane z wywiadów, o możliwym związku pokarmów i leków z objawami pokrzywki zestawiono z wynikami DBPCFC dodatkami spożywczymi i aspiryną. Uwzględniono wyłącznie chorych, u których uzyskano stan bezobjawowy skóry i przeprowadzono próby prowokacji

Lp	Wywiad wskazujący na pokarmy i leki	Stan bezobjawowy skóry	Wynik DBPCFC	Cechy atopii: „prick” lub / i sIgE Objawy alergii IgE
1	niektóre warzywa	tak	ujemny	pyłkowica
2	nieokreśl. pokarmy	tak	ujemny	-
3	aspiryna	tak	ujemny	-
4	aspiryna, owoce	tak	aspiryna, glutaminian	-
5	konserwy, wina	tak	aspiryna, glutaminian	+
6	aspiryna, jajo kurze	tak	aspiryna	alergia pokarmowa
7	nieokreśl. pokarmy	tak	ujemny	+
8	konserwy	tak	benzoesan	-
9	konserwy	tak	ujemny	-
10	konserwy, Vegeta	tak	benzoesan, ester PHB	
	nieokreślone pokarmy		siarczyn, glutaminian	-
11	nieokreślone pokarmy	tak	aspiryna, glutaminian	-

potwierdzenie w doświadczeniach innych autorów [7]. Badania czterech osób, wskazały na możliwy związek spożywania „konserw” a objawami pokrzywki. Dwie spośród nich, reagowały na benzoesan sodu a 4 na glutaminian. Uzasadnia to, zadawanie pytań o tolerancję dodatków spożywczych w konserwach (benzoesan i glutaminian sodu). Rozpoznane przez nas reakcje na dodatki spożywcze, należą do grupy reakcji niepożądanych, z kręgu nietolerancji pokarmowych [8]. Opisano jednak pojedyncze przypadki reakcji IgE-zależnych na syntetyczne barwniki spożywcze. Patomechanizm osobniczej nadwrażliwości na dwusiarczyn sodu, przypisywany jest wzmożonemu odruchowi cholinergicznemu. Nadwrażliwość na siarczyn wydaje się być problemem osób wykazujących deficyt oksydazy siarczynowej. Niejasny pozostaje

charakter opisanego przez nas odczynu rumieniowo-obrzękowego skóry na siarczyn sodu. Niewykluczony jest mechanizm IgE-zależny, na co wskazują opisy chorych z natychmiastowymi odczynami skóry na siarczyn i dodatnim wynikiem testu biernej skórnej anafilaksji [9] Przedstawione wyniki wskazują na praktyczne korzyści stosowania techniki DBPCFC (dodatki spożywcze, leki, uczulające pokarmy) w diagnostyce przewlekłej pokrzywki.

Podziękowanie:

Autorzy dziękują Paniom Prof. dr hab. farm. Zofii Zachwieji i dr n. przyr. Jadwidze Piotrowicz z Zakładu Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego za przygotowanie i udostępnienie kapsulek do prób prowokacji.

Piśmiennictwo

1. Kurek M.: Reakcje pseudoalergiczne (PAR). Reakcje opaczne na leki i substancje dodatkowe naśladujące objawy alergii. *Przegl. Dermatol.* 1996; 83: 381-389.
2. Kurek M.: Alergia pokarmowa i objawy ją naśladujące. W: Płusa T (red). *Postępy w alergologii II*, MEDPRESS Warszawa 1997: 130-147.
3. Lockey S.D.: Allergic reactions due to FD&C yellow no. 5 tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identyfiing agent in various steroids. *Ann Allergy* 1959; 17: 719-723.
4. Juhlin L.: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104: 369-381.
5. Frei P.C.: Changing habits in food and drug additives (Europe). W: Pichler W.L. i inni (red) *Progress in allergy and clinical immunology*. Hogrefe & Huber, Toronto 1989: 471-477.
6. Kellet J.K., August P.J., Beck M.H. Double-blind challenge tests with food additives in chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1984; 111(suppl): 32.
7. Stevenson D.D., Simon R.A.: Aspirin sensitivity: respiratory and cutaneous manifestations. W: Middleton i wsp. (red) *Allergy principles and practice*. The C.V. Mosby Company, St. Luis 1988: 1537-1554.
8. Kurek M.: Pokarmowe reakcje pseudoalergiczne (PAR): nietolerancje naturalnych i syntetycznych składników pożywienia naśladujące objawy alergii. *Ped. Pol.* 1986; 9: 743-753.
9. Simon R.A., Stevenson D.D.: Adverse reactions to sulfites. W: Middleton i wsp. (red) *Allergy principles and practice*. The C.V. Mosby Company, St. Luis 1988: 1555-1569.

Oral provocation tests with synthetic food additives and aspirin in the diagnostic program of chronic urticaria

MICHAŁ KUREK, ELŻBIETA GRUBSKA-SUCHANEK, ALEKSANDRA WILKOWSKA

Summary

Food additives and drugs are causal factors in 15 to 20% cases of chronic urticaria. Provocations tests can contribute to the diagnosis and elimination regime. The test consists of oral intake of selected additives and drugs given in progressive doses to a symptome-free subject following the principle of double blind, placebo controlled food challenge (DBPCFC) technique. We investigated 27 subjects with chronic urticaria and challenged 13 in the symptom-free period obtained after 7 - 14 days of an additive free and hypoallergenic diet regime. After challenge, urticaria clearly appear in 6 subjects. Tree tested persons were sensitive to both, natrium glutamate and aspirin. Two subjects were sensitive to aspirin or sodium benzoate only. In one case, urticaria symtoms were found after application of sodium benzoate, methyl-p-hydroxybenzoate, sodium bisulfite and monsodium glutamate. The causative role of food additives and aspirin in chronic urticaria can be evaluated according to the schedule based on DBPCFC principle.