

# Występowanie alergenowo-swoistych przeciwciał IgE i IgG-4 przeciwko alergenom pokarmowym u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Allergen-specific IgE and IgG-4 to food allergens in patients with ulcerative colitis

ŻAK-NEJMARK T.<sup>1/</sup>, MAŁOLEPSZY J.<sup>1/</sup>, WRZYSZCZ M.<sup>1/</sup>, JUTEL M.<sup>1/</sup>, NADOBNA G.<sup>1/</sup>, RĄCZKA A.<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

<sup>2/</sup> Klinika Chorób Zakaźnych Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

Wśród czynników branych pod uwagę w etiopatogenezie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozważany jest udział mechanizmów immunologicznych, w tym rola przeciwciał przeciwko alergenom pokarmowym. U 16 osób chorych i 7 osób zdrowych wykonano badania stężeń alergenowo-swoistych przeciwciał IgE i IgG-4 w surowicy krwi przeciwko 8 powszechnym alergenom pokarmowym oraz punktowe testy skórne z odpowiednimi alergenami. U części osób zarówno z grupy kontrolnej, jak i badanej stwierdzono obecność swoistych-alergenowo przeciwciał IgE i IgG-4 oraz dodatnie testy skórne w odpowiedzi na niektóre alergeny. Ze względu na występowanie alergenowo-swoistych przeciwciał IgE i IgG-4 również w surowicy osób zdrowych przydatność tych parametrów w diagnozowaniu alergii pokarmowej towarzyszącej wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego budzi wątpliwości. Natomiast punktowe testy skórne, które były bardziej nasilone i występowały u większego odsetka osób chorych, mogą stanowić wskazówkę odnośnie udziału odpowiedzi immunologicznej na swoisty antygen w etiopatogenezie tego schorzenia.

*Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(4), 263-266*

**Słowa kluczowe:** wrzodziejące zapalenie jelita grubego, etiopatogeneza, alergia pokarmowa, swoiste IgE, swoiste IgG-4, punktowe testy skórne

Immune response against common food allergens is considered to play a role in the pathogenesis of ulcerative colitis. Serum specific IgE and IgG4 levels against 8 common food allergens as well as skin prick tests (SPT) were performed in 16 patients with ulcerative colitis and 7 healthy controls. In some subjects from both groups serum specific IgE and IgG4 against food allergens and positive skin prick tests were found. The incidence of positive results and levels of serum specific IgE and IgG4 were similar in both groups. However positive SPT were clearly more often to be found and weal areas were generally larger in colitis patients. These results show that SPT, but not serum specific IgE and IgG4, might prove the involvement of specific immune response against common food allergens in the pathogenesis of ulcerative colitis.

*Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(4), 263-266*

**Key words:** ulcerative colitis, etiopathogenesis, food allergy, specific IgE, specific IgG-4, prick tests

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (wzjg) należy do przewlekłych, przebiegających z okresami remisji schorzeń zapalnych jelita grubego o dotychczas nie poznanej etiopatogenezie, w której spośród wielu różnorodnych czynników rozważany jest udział nadwrażliwości na pokarmy [1,2]. Sprawna, nieuszkodzona bariera śluzówkowa jelita chroni miejscowy układ immunologiczny przewodu pokarmowego przed zetknięciem się z niezliczoną ilością antygenów - potencjalnych alergenów - pochodzących z pokarmów, a także drobnoustrojów i pasożytów jelitowych. Uszkodzenie bariery śluzówkowej z różnych powodów prowadzi do przenikania antygenów ze światła jelita do miejscowego układu limfatycznego i do krążenia,

w następstwie czego zostaje uruchomiona odpowiedź immunologiczna [3,4]. Przejawem humoralnej odpowiedzi immunologicznej jest pojawienie się w surowicy krwi przeciwciał, w tym klasy IgE i IgG-4. Obecności tych przeciwciał towarzyszy reakcja nadwrażliwości. Cytofilne przeciwciała IgE odgrywają podstawową rolę w degranulacji komórek tucznych, które są bogato reprezentowane w stanach zapalnych jelita grubego [5].

Celem pracy były badania porównawcze występowania alergenowo-swoistych przeciwciał klas IgE i IgG-4 w surowicy krwi oraz skórnej reaktywności na alergeny niektórych powszechnie spożywanych pokarmów u osób zdrowych i chorych na wzjg.

## PACJENCI I METODY

Badania przeprowadzono u 16 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (8 kobiet, 8 mężczyzn w wieku 27-63 lat, czas trwania choroby 3,5-12 lat) w okresie remisji oraz u 7 osób zdrowych, bez objawów alergii lub nietolerancji pokarmowej (4 kobiety, 3 mężczyzn w wieku 21-24 lat). Pacjenci w okresie remisji choroby otrzymywali sulfosalazynę EN 2 razy po 0,5g/dobę. W rutynowych badaniach nie stwierdzano zaburzeń funkcji nerek, w tym białkomoczu.

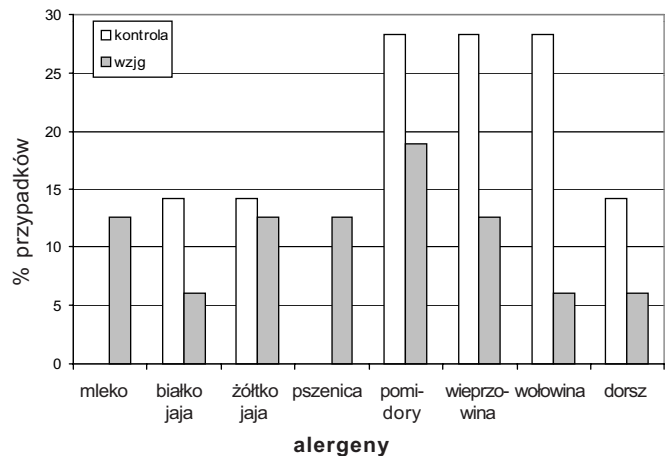
U wszystkich badanych wykonano punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi firmy Allergopharma. Wynik testu skórniego oceniano przez pomiar najdłuższej średnicy bąbla. Skórną reakcję uznawano za dodatnią jeżeli średnica bąbla była większa od 3mm przy negatywnej próbie kontrolnej. Stężenia alergenowo-swoistych przeciwciał sIgE i sIgG4 przeciwko alergenom pokarmowym: mleka, białka i żółtka jaja, pszenicy, pomidorów, wieprzowiny, wołowiny i dorsza oznaczano posługując się zestawem FAST (Fluorescence Allergosorbent Test 3 M Diagnostic System, USA), postępując zgodnie z instrukcją producenta.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono przy pomocy testu  $\chi$ . Przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

## WYNIKI

### Alergenowo-swoiste IgE

Ryc.1 przedstawia występowanie alergenowo-swoistych przeciwciał IgE przeciwko wybranym alergenom pokarmowym. W grupie osób zdrowych stwierdziliśmy występowanie dodatnich wyników sIgE (klasa 2 i 3) przeciwko alergenom: białka (14,2%) i żółtka (14,2%) jaja, pomidorów, wieprzowiny i wołowiny u 28,5% i dorsza (14,2%). Natomiast ujemne lub wątpliwe wyniki (klasa 0 i 1) stwierdziliśmy w przypadku alergenów mleka i pszenicy. W grupie osób chorych na wzjg obserwowaliśmy wyniki dodatnie wobec wszystkich badanych alergenów; mleka (12,5%), białka (6,2%) i żółtka (12,5%) jaja, pszenicy (12,5%), pomidorów (18,7%), wieprzowiny (12,5%) oraz wołowiny i dorsza (6,2%), Odsetek osób z dodatnimi wynikami sIgE przeciwko badanym alergenom pokarmowym w grupie osób zdrowych oraz chorych był zbliżony. Nie stwierdzono różnicy statystycznie znamiennej w częstości występowania sIgE pomiędzy badanymi grupami. Jedynie wobec alergenów mleka i pszenicy nie stwierdziliśmy dodatnich wyników w grupie osób zdrowych, przy obecności sIgE (klasa 2, 3) przeciwko tym alergenom w grupie osób chorych na wzjg.

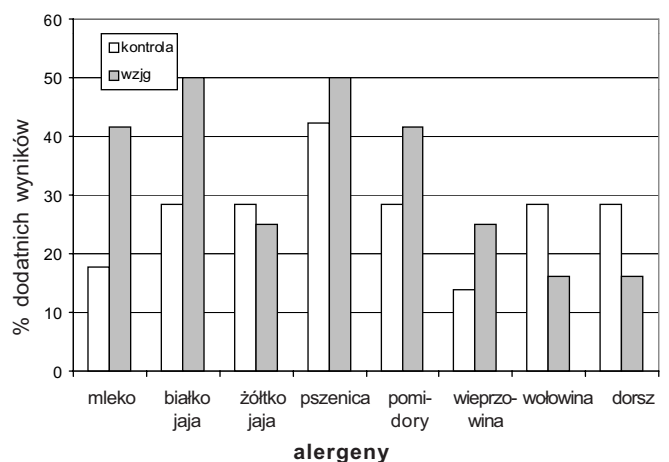


Ryc. 1. Odsetek osób zdrowych i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których stwierdzono obecność swoistych przeciwciał IgE w zakresie stężeń 0,76-17,5 IU/ml (klasa 2 i 3) przeciwko wybranym alergenom pokarmowym

### Testy skórne z alergenami pokarmowymi

Na ryc. 2 przedstawiono porównanie dodatnich wyników punktowych testów skórnych. W grupie kontrolnej u części osób obserwowaliśmy dodatnie (powyżej 3mm) reakcje na wszystkie badane alergeny, jednakże w żadnym przypadku bąbel nie przekraczał średnicy 4 mm.

Również w grupie osób chorych stwierdziliśmy dodatnie wyniki w odpowiedzi na wszystkie badane przez nas alergeny. U 50% badanych chorych dodatnie testy występowały wobec alergenów białka jaja i pszenicy a u 41,6% na alergeny mleka i pomidorów. Na uwagę zasługuje fakt, że u osób chorych średnice bąbli przekraczały 5 mm wobec alergenów białka i żółtka jaja oraz pszenicy i mleka, a u dwóch osób 9 mm wobec alergenów mleka i pomidorów. Różnice częstości występowania dodatnich punktowych testów skórnych pomiędzy badanymi grupami nie były statystycznie znamienne.



Ryc. 2. Porównanie punktowych testów skórnych z wybranymi alergenami pokarmowymi u osób zdrowych i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tabela 1. Odsetek osób zdrowych i chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których stwierdzono alergenowo-swoiste przeciwciała IgG4 przeciwko wybranym alergenom pokarmowym

Alergeny	Zakres stężeń IgG <sub>4</sub>					
	> 2 µg/ml		> 5 µg/ml		> 5-10 µg/ml	
	kontrola [%]	wzjg [%]	kontrola [%]	wzjg [%]	kontrola [%]	wzjg [%]
mleko	28,5	12,5	0	12,5	0	12,5
białko jaja	0	12,5	14,2	12,5	28,3	56,2
żółtko jaja	14,2	12,5	14,2	15,5	0	18,7
pszenica	14,2	18,7	0	6,2	0	0
pomidory	0	6,2	0	0	0	12,5
wieprzowina	0	6,2	0	0	0	0
wołowina	0	6,2	0	0	0	0
dorsz	0	0	0	0	0	0

### Alergenowo-swoiste IgG-4

W tabeli 1 przedstawiono uzyskane wyniki stężeń alergenowo-swoistych przeciwciał IgG-4 przeciwko badanym alergenom w obu grupach w przedziałach stężeń: powyżej 2 µg/ml, 5 µg/ml i 10 µg/ml sIgG-4.

Przeciwciała sIgG-4 przeciwko alergenom mleka, białka i żółtka jaja oraz pszenicy występowały w obu badanych grupach. Różnice pomiędzy grupami były statystycznie nieistotne. Natomiast sIgG-4 przeciwko alergenom pomidorów, wieprzowiny i wołowiny występowały wyłącznie w grupie chorych, sIgG-4 przeciwko alergenom dorsza nie występowały u żadnej z badanych osób.

### DYSKUSJA

Immunologiczny mechanizm nadwrażliwości na pokarmy obejmuje procesy zarówno IgE-zależne, na które wskazują dodatnie testy skórne i obecność sIgE w surowicy w wysokich stężeniach; IgE częściowo zależne tzw. forma mieszana; oraz IgE-niezależne – wyłącznie nadwrażliwość typu komórkowego – testy skórne negatywne.

W przeprowadzonych badaniach obserwowaliśmy obecność w surowicy krwi swoistych-alergenowo przeciwciał IgE i IgG-4 przeciwko alergenom pokarmowym, zarówno u osób zdrowych nie zgłaszających żadnych niepożądanych reakcji na pokarmy, jak i u osób chorych na wzjg. Różnice w częstości występowania swoistych przeciwciał obu klas pomiędzy badanymi grupami nie były statystycznie znamienne.

W obu badanych grupach stwierdziliśmy dodatnie wyniki punktowych testów skórnych, przy czym wobec większości alergenów odsetek dodatnich wyników był wyższy w grupie chorych na wzjg. Ponadto średnice bąbli alergenowych w tej grupie były większe. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Podobnie jak Peters i wsp. [6] nie obserwowaliśmy w poszczególnych przypadkach zgodności pomiędzy nasileniem testu skórniego a stężeniem sIgE i sIgG-4 w su-

rowicy wobec badanych alergenów pokarmowych. Majamaa i wsp. [7] w 72 przypadkach udokumentowanej alergii pokarmowej na mleko (dodatnia próba prowokacyjna) stwierdzili podwyższony poziom sIgE u 26% badanych. Dodatni punktowy test skórny stwierdzono jedynie u 14%, natomiast dodatni płatkowy test skórny obserwowano u 44% osób.

W zapalnych schorzeniach jelita grubego Levo i wsp. [8] stwierdzili wyższe, statystycznie znamienne, stężenia całkowitych IgE w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast Świątkowski i wsp. [9] u chorych na wzjg nie obserwowali statystycznie istotnej różnicy stężeń całkowitych IgE w odniesieniu do grupy kontrolnej. W badaniach tych autorzy stwierdzili występowanie sIgE wobec alergenów pokarmowych (mleko, pszenica, białko jaja, ryby, kurczak, pomidor i ziemniak) u 17% osób, wyłącznie w grupie chorych. Dodatnie testy – śródskórne – z wymienionymi alergenami obserwowano u 68% chorych i 27% osób z grupy kontrolnej.

Obecnie zaleca się, aby w przypadkach negatywnych wyników testów skórnych z alergenami komercyjnymi wykonywać je z naturalnymi ekstraktami z tych samych produktów [10,11].

Ostatnio Sporik i wsp. [12] w badaniach wykonanych na licznej grupie (467 dzieci do 16 roku życia) stwierdzili, że z testem prowokacji pokarmowej korelowały przypadki, w których średnica bąbla w punktowym teście skórny dla alergenów mleka i orzeszków ziemnych wynosiła 8 mm, a alergenów jajka 7 mm. Z tego powodu, w celu zwiększenia przydatności diagnostycznej w alergii pokarmowej punktowego testu skórniego zaproponowano, aby zamiast powszechnie dotychczas zalecanej jako wartości dodatniej średnicy bąbla 3 mm (przy ujemnej kontroli) przyjąć jako znamienne wielkości podane powyżej [13].

Tak jak znaczenie przeciwciał IgE w alergii na pokarmy jest niewątpliwe [2,14,15] tak rola IgG-4 budzi kontrowersje. Liczne badania u ludzi zdrowych wykazały występowanie alergenowo-swoistych IgG-4 również prze-

ciwko alergenom pokarmowym, nawet w wysokich stężeniach [16,17,18]. Można sądzić, że czynniki środowiskowe, takie jak nasilone i długotrwałe ekspozycje na określony antygen, wywierają wpływ na zwiększoną produkcję swoistych przeciwciał, zwłaszcza IgG-4. Zjawisku temu nie towarzyszą kliniczne objawy alergii [19].

Według obecnie przyjętych poglądów właściwa diagnostyka alergii na pokarmy wymaga przeprowadzenia podwójnie ślepej próby prowokacyjnej kontrolowanej placebo [20,21]. Zalecany jest również test prowokacji endoskopowej [22].

Wartość diagnostyczna testów skórnych, jak i oznaczenie sIgE są ograniczone jedynie do reakcji IgE-zależnych.

W naszych badaniach obserwowaliśmy również występowanie u części osób chorych bąbli o średnicy przekraczającej 6, a nawet 9 mm.

Przedstawione przez nas obserwacje wskazują, że jedynie wybitnie dodatnie wyniki testów skórnych mogą świadczyć o roli swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko alergenom pokarmowym. Wykonanie testów może być użyteczne we wstępnej diagnostyce, przed podjęciem uciążliwych badań prowokacyjnych celem ustalenia czynnika sprawczego.

## Piśmiennictwo

- Sandberg D. Gastrointestinal complaints related to diet. *Int Pediatr* 1990; 5: 23-29.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-728.
- Hansen WE, Classen M. Colitis ulcerosa. *Medwelt* 1985; 36: 1062-1067.
- Schultz C i wsp. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 1999; 117: 1089-1097.
- Nolte M i wsp. Histamine release from gut mast cells from patients with inflammatory bowel diseases. *Gut* 1990; 31: 791-794.
- Peters SM i wsp. IgG4 FAST test in food allergic individuals: preliminary results. *N Engl J Allergy Proc* 1988; 9: 75-80.
- Majamaa H i wsp. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-351.
- Levo Y i wsp. Serum IgE levels in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Allergy* 1986; 56: 85-87.
- Świątkowski M, Kłopotcka M, Suppan K. Alergia typu I oraz wskaźniki odpowiedzi immunologicznej u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. *Wiad Lek* 1993; 46: 496-501.
- Rosen JP. i wsp. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068-1070.
- Terho EO, Savolainen J. Diagnosis of food hypersensitivity. *Eur J Clin Nutrition* 1996; 50: 1-5.
- Sporik R, Hill D, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1539-1545.
- Roberts G, Lack G. Food allergy-getting more out of your skin prick tests. *Clin Exper Allergy* 2000; 30: 1495-1498.
- Sampson HA. IgE-mediated food intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 495-504.
- Sasai K i wsp. IgE levels in faecal extracts of patients with food allergy. *Allergy* 1992; 47: 594-598.
- Kruszewski J i wsp. Występowanie alergenowo swoistych IgG-4 przeciwko alergenom pokarmowym u dawców krwi. *Pneumonol Alerg Pol* 1991; 59(supp.2): 3.
- Aalberse RC i wsp. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48: 559-569.
- Kruszewski J i wsp. High serum levels of allergen specific IgG-4(asIgG-4) for common food allergens in healthy blood donors. *Arch Immunol Ther Exper* 1994; 42: 259-261.
- Kruszewski J i wsp. Allergen specific IgG-4(as IgG-4) for common food allergens in patients with food allergy, food intolerance and/or suspected food allergy, and in healthy people, and its dependence on diet. *Int Rev Allergology Clin Immunol* 1995; 1: 24-32.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2. Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-989.
- Ortolani C i wsp. Kontrowersje dotyczące niepożądanych reakcji na pokarmy. *Alergia Astma Immunol* 1999; 4: 143-161.
- Bischoff SC, Mayer JM, Manus MP. Allergy and the gut. In *Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 270-283.