

Διαγνωστική προσπάθεια της τροφικής αλλεργίας

Κωνσταντίνος Πίτσιος, MD, PhD
Αλλεργιολόγος

Επιστημονικός συνεργάτης Τμήματος
Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

Περίληψη: Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (skin prick tests, SPT) αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της τροφικής αλλεργίας. Χάρης στην πολλή υψηλή αρνητική τους διαγνωστική αξία ένα αρνητικό SPT σημαίνει πως δεν υπάρχει αλλεργία, ενώ έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία, οπότε ένα θετικό SPT συνήθως επιβεβαιώνεται στο εργαστήριο με τη μέτρηση ειδικής IgE (sIgE). Στις σπάνιες περιπτώσεις, που ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος δεν συμβαδίζει με το ατομικό ιστορικό, η τροφική πρόκληση θέτει τη σίγουρη διάγνωση. Οι προκλήσεις πρέπει να γίνονται πάντα από έμπειρο προσωπικό και σε καλά εξοπλισμένο χώρο, είτε είναι «ανοιχτές», «μονές-τυφλές, placebo-ελεγχόμενες», ή «διπλές-τυφλές, placebo-ελεγχόμενες». Οι διαγνωστικές μέθοδοι διέγερσης βασεόφιλων και μικροακολουθίας είναι συμπληρωματικές εργαστηριακές εξετάσεις, που χρησιμοποιούνται για την τροφική αλλεργία. Η διάγνωση των κυτταρο-μεσολαβούμενων είναι τελείως διαφορετική και βασίζεται κυρίως στις δίαιτες αποκλεισμού, ενώ το “atopy patch test” είναι επίσης μία υποσχόμενη μέθοδος.

Κάποιες φορές τα τρόφιμα προκαλούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον οργανισμό, όπως αλλεργία. Υπάρχει αρκετή σύγχυση σχετικά με το τι είναι αλλεργία, όπως και στη χρήση των όρων υπερευαισθησία, δυσανεξία, ατοπία και αναφυλαξία. Υπερευαισθησία είναι ένας γενικός όρος, που περιγράφει την αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα με συμπτώματα, που αναπαράγονται κάθε φορά, που ο οργανισμός έρχεται σε επαφή με αυτό, σε δόση που είναι ανεκτή από τα υπόλοιπα άτομα¹.

Αλλεργία είναι μία αντίδραση υπερευαισθησίας, που μεσολαβείται πάντα από ανοσολογικό μηχανισμό¹. Η αλλεργία σε τροφές εκδηλώνεται συνήθως άμεσα, μέσα σε λιγότερο από δύο ώρες. Οι αντιδράσεις ποικίλουν σε έκταση και βαρύτητα μπορεί να εκδηλωθούν αποκλειστικά στο δέρμα (όπως στην οξεία κνίδωση) ή να προσβάλλουν πολλά όργανα ταυτόχρονα και να γίνουν ακόμη και απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς. Σε αυτή τη δεύτερη περίπτωση, που είναι σαφώς πιο σοβαρή, μιλάμε για αναφυλαξία.

Οι ασθενείς, που έχουν βιώσει δυσάρεστες αντιδράσεις, ενοχοποιούν πολύ εύκολα κάποιο τρόφιμο, ακόμη κι αν η αντίδραση δεν οφειλόταν σε αυτό. Για το λόγο αυτό μελέτες επιπολασμού της τροφικής αλλεργίας, που βασίζονται στη συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τον ασθενή, χωρίς να συμπεριλαμβάνουν αλλεργιολογικό έλεγχο, υπερεκτιμούν το πρόβλημα². Ο αποκλεισμός από τη διατροφή του ασθενούς ενός τροφίμου, χωρίς να υπάρχει λόγος, είναι ένα λάθος, που, ειδικά στα παιδιά, μπορεί να βλάψει την υγεία. Απαραίτητη λοιπόν η σωστή διάγνωση (επιβεβαίωσης ή αποκλεισμού) της τροφικής αλλεργίας.

Η διάγνωση της τροφικής αλλεργίας αποτελεί πολλές φορές πρόκληση για τον αλλεργιολόγο, που καλείται να επιβεβαιώσει, αν ήταν όντως αλλεργική αντίδραση ή μία άλλη αντίδραση υπερευαισθησίας και να υποδείξει την «ένοχη τροφή». Ακρογωνιαίος λίθος στη διάγνωση είναι η λήψη ενός λεπτομερούς ατομικού ιστορικού, που δεν περιορίζεται στο ποια τρόφιμα είχε φάει ο ασθενής πριν από την αντίδραση, αλλά στην ώρα, που μεσολάβησε από τη βρώση έως την αντίδραση, στη διάρκεια της αντίδρασης, στο αν είχε προηγηθεί άσκηση, στο αν αυτοϋφέθηκαν τα συμπτώματα ή χρειάστηκε η λήψη φαρμάκων, αν το έχει έκτοτε ξαναφάει κ.ά.

Η κλινική εξέταση γίνεται, ακόμη κι αν ο ασθενής βρίσκεται σε πλήρη ίαση, για να διαπιστωθεί, αν πάσχει από άλλα ατοπικά νοσήματα, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα. Ατοπικά νοσήματα είναι αυτά, που προκαλούνται από την ύπαρξη στον οργανισμό ανοσοσφαιρίνης E (IgE) έναντι φυσικών αλλεργιογόνων, δηλαδή ουσιών, που υπάρχουν στο φυσικό μας περιβάλλον. Υπάρχει σύνδεση μεταξύ των διαφόρων ατοπικών νοσημάτων και για παράδειγμα το 35% των παιδιών με σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα έχουν και τροφική αλλεργία³.

Οι «δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού» (ΔΔ) αποτελούν τη βασική εξέταση διερεύνησης των αλλεργιών, που μεσολαβούνται από τον IgE μηχανισμό. Οι ΔΔ γίνονται με εμπορικά εκχυλίσματα τροφών. Μία σταγόνα από το κάθε εκχύλισμα τοποθετείται στους πήχεις, σε απόσταση τουλάχιστον 2 εκατοστών από τις άλλες και με μια ακίδα γίνεται ένας μικρός σκαριφισμός, χωρίς να αιμορραγήσει το δέρμα. Η διαδικασία είναι ανώδυνη και οι σταγόνες παραμένουν για 15 λεπτά, οπότε και γίνεται η

«ανάγνωση» τους και η διάγνωση με τη βοήθεια θετικού και αρνητικού μάρτυρα. Εάν υπάρχει ειδική IgE στα μαστοκύτταρα του δέρματος, τότε η επαφή με το τροφικό αλλεργιογόνο, που περιέχει η σταγόνα, θα προκαλέσει τοπικά μία αντίδραση ερυθήματος-πομφού με κνησμό⁴.

Για τη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία το μέγεθος του πομφού, που λαμβάνουμε κατά τη διεξαγωγή των ΔΔ. Θετική είναι μια αντίδραση πομφού με διάμετρο μεγαλύτερη από 3mm, αφού έχει αφαιρεθεί η διάμετρος της σταγόνας του αρνητικού μάρτυρα, που στο συντριπτικό ποσοστό ασθενών είναι αμελητέα⁵. Όσο πιο μεγάλη είναι η διάμετρος πομφού, που λαμβάνουμε από μία θετική απάντηση (ειδικά αν φτάνει τα 8-10mm), τόσο πιο μεγάλη είναι η θετική προγνωστική αξία της απάντησης, κάνοντας βέβαιη τη διάγνωση τροφικής αλλεργίας⁶.

Υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις στις οποίες ο δερματικός έλεγχος επιτελείται με αυτούσιο το φρέσκο τρόφιμο, όπως όταν θέλουμε να εξετάσουμε διαφορετικά είδη του ίδιου τροφίμου (π.χ. κόκκινο και λευκό σταφύλι), όταν δεν διαθέτουμε εκχυλίσματα για το συγκεκριμένο τρόφιμο, όταν θέλουμε να εξετάσουμε ξεχωριστά τη φλούδα από τον καρπό ενός φρούτου κ.λ.π. Η εξέταση αυτή ονομάζεται prick-to-prick, που σημαίνει νυγμός της τροφής, για να ακολουθήσει νυγμός του δέρματος. Αν και εξετάζει αυτούσια και φρέσκα τα αλλεργιογόνα, η διαγνωστική της αξία δεν υπερέρχει πάντα των δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού¹⁵.

Οι ΔΔ μπορεί να θέσουν τη διάγνωση μέσα σε λίγα λεπτά, με πολλή υψηλή ευαισθησία (σπάνια παρατηρούνται ψευδώς αρνητικές ΔΔ) και με αρκετά υψηλή ειδικότητα. Έτσι ένα αρνητικό τεστ έχει μεγαλύτερη από 95% αρνητική προγνωστική αξία, οπότε μπορεί να απελευθερώσει ένα τρόφιμο με υψηλή ασφάλεια, ενώ το θετικό τεστ έχει περίπου 50% θετική προγνωστική αξία, οπότε χρησιμοποιείται περαιτέρω έλεγχος για την επιβεβαίωση της αλλεργίας⁷.

Οι ΔΔ είναι μία ασφαλής μέθοδος διερεύνησης της αλλεργίας. Δε λείπουν βέβαια οι σπάνιες αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διεξαγωγή τους, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες^{8,9}. Παράγοντες, που κάνουν πιθανότερη μια τέτοια ανεπιθύμητη αντίδραση, είναι το ιστορικό σοβαρής αντίδρασης αναφυλαξίας στο υπό εξέταση τρόφιμο, η συνύπαρξη σοβαρού μη-ελεγχόμενου άσθματος και η εκτεταμένη σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα. Οι ΔΔ πρέπει να γίνονται από εξειδικευμένο προσωπικό και σε εξοπλισμένο ιατρείο, ώστε να μπορεί να αντιμετωπιστεί η –ευτυχώς σπάνια– αλλεργική αντίδραση.

Η εργαστηριακή διερεύνηση ειδικής ανοσοσφαιρίνης IgE (sIgE) στο αίμα, γνωστή με τον ατυχή όρο RAST, είναι ουσιαστικά μία συμπληρωματική στις δερματικές δοκιμασίες εξέταση. Γίνεται για την επιβεβαίωση μιας θετικής ΔΔ και την ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας στο συγκεκριμένο τρόφιμο. Είναι μία εξέταση πολύ χρήσιμη, ειδικά σε ασθενείς που θέλουμε να επανεισάγουμε

ένα τρόφιμο, που στο παρελθόν είχαμε απαγορεύσει και αποκλείσει από τη δίαιτα τους, αλλά τις περισσότερες φορές αποτελεί μία συμπληρωματική εξέταση στις ΔΔ και σπάνια μπορεί να τις αντικαταστήσει. Η sIgE αντικαθιστά τις ΔΔ μόνο σε περιπτώσεις, που ο ασθενής βρίσκεται σε χρόνια λήψη αντιισταμινικών, έχει εκτεταμένες δερματικές βλάβες, έντονο δερμογραφισμό ή δεν συνεργάζεται για τη διεξαγωγή των ΔΔ.

Σε ασθενείς που τα αποτελέσματα του κλινικοεργαστηριακού έλεγχου (ΔΔ και sIgE) δε συμβαδίζουν με το ιστορικό, η δοκιμασία πρόκλησης θέτει την απόλυτη διάγνωση. Κατά τη δοκιμασία αυτή ο ασθενής, υπό ιατρική παρακολούθηση, τρώει σταδιακά αυξανόμενη ποσότητα του τροφίμου κι εφόσον δεν παρατηρηθεί αντίδραση η τροφή απελευθερώνεται. Η δοκιμασία πρόκλησης αποτελεί το «golden standard» και με τον όρο αυτό περιγράφεται μια μέθοδος, που δεν αμφισβητείται.

Δοκιμασία πρόκλησης μπορεί να γίνει «ανοιχτή» και ο ασθενής να φάει το τρόφιμο, που έχει ο ίδιος φέρει. Συνιστάται για τις περιπτώσεις που ο γιατρός είναι πεπεισμένος πως δεν τίθεται θέμα αλλεργίας, αλλά θέλει να επιβεβαιώσει τον ισχυρισμό του. Συνήθως οι προκλήσεις γίνονται «τυφλές», ελεγχόμενες με placebo, προετοιμάζοντας ένα τρόφιμο πανομοιότυπο σε γεύση και εμφάνιση με αυτό που περιέχει το αλλεργιογόνο, ώστε ο ασθενής να μη γνωρίζει τι τρώει και να αποκλειστούν οι υποκειμενικές αντιδράσεις βαγοτονίας.

Η πιο αξιόπιστη διεξαγωγή τροφικών προκλήσεων γίνεται με τη μέθοδο «διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo», κατά την οποία ούτε καν ο αλλεργιολόγος γνωρίζει τι χορηγεί ανά πάσα στιγμή στον ασθενή¹⁰. Αυτές γίνονται σε αλλεργιολογικά τμήματα και κάποιος από το προσωπικό (διαιτολόγος, νοσηλεύτης, άλλος ιατρός) ετοιμάζει δύο πανομοιότυπα τρόφιμα. Όλες οι δοκιμασίες πρόκλησης απαιτούν πλήρως εξοπλισμένο χώρο και προσωπικό για να αντιμετωπιστεί μία πιθανή αναφυλαξία, ενώ είναι χρονοβόρες, αφού ο ασθενής παραμένει πολύ χρόνο για την ολοκλήρωση της εξέτασης.

Μία εργαστηριακή μέθοδος, που χρησιμοποιείται την τελευταία δεκαετία για τη διερεύνηση της IgE-μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας, είναι η εξέταση ενεργοποίησης βασεόφιλων, που γίνεται με κυτταρομετρία ροής και εξετάζει τη διέγερση των βασεόφιλων με έκφραση αντίστοιχων αντιγόνων στην επιφάνεια τους, μετά από καλλιέργεια τους με διάλυμα του τροφικού αλλεργιογόνου¹¹.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε και η μέθοδος Microarray (μικροακολουθίας) της IgE-ευαισθητοποίησης, που μοιάζει σε φιλοσοφία με αυτήν της sIgE, εξετάζοντας με μικρή ποσότητα αίματος μία σειρά αλλεργιογόνων και αλλεργιογονικών επιτόπων¹². Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη διασταυρούμενης τροφικής αλλεργίας, κατά την οποία ένα παναλλεργιογόνο, που περιέχεται σε πολλές τροφές, προκαλεί αντίδραση σε οποιαδή-

ποτε από αυτές καταναλωθεί.

Η προσέγγιση στις κυτταρομεσολαβούμενες τροφικές αλλεργίες είναι τελείως διαφορετική, με τη δίαιτα αποφυγής να αποτελεί μία βασική προσέγγιση. Αν μετά την αφαίρεση από τη διατροφή του ασθενούς παρατηρηθεί ύφεση των συμπτωμάτων, τότε είναι πολύ πιθανό να βρέθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας του προβλήματος. Στη συνέχεια η ανοιχτή δοκιμασία πρόκλησης και η καταγραφή των συμπτωμάτων κατά τις επόμενες ημέρες μπορεί να θέσει τη διάγνωση.

Εξετάσεις, όπως η βιοψία κατά τη γαστροσκόπηση, θεωρούνται απαραίτητες για τη διάγνωση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας και γαστρίτιδας. Η επιδερμидική δοκιμασία με τροφικά αλλεργιογόνα, γνωστή ως 'atopy patch test', γίνεται με το τρόφιμο, που επικολλάται στη ράχη του ασθενούς και αφαιρείται 2 ημέρες μετά. Η ανάγνωση των τοπικών αντιδράσεων του test γίνονται 48 και 72 ώρες μετά την αρχική επικόλληση. Αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για τη διερεύνηση της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά και για καταστάσεις, όπως η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, το σύνδρομο εντεροκολίτιδος μεσολαβούμενο από πρωτεΐνες^{13,14}. Αυτό φάνηκε αξιόπιστη εξέταση ακόμη και για τη διάγνωση χρόνιας δυσκοιλιότητας ανθεκτικής στα καθαρτικά¹⁶.

Να σημειωθεί τέλος πως υπάρχουν πολλές αναξιόπιστες μέθοδοι, που διαφημίζονται ως διαγνωστικές, όχι μόνο της τροφικής, αλλά και όλων των αλλεργιών. Ονομάζονται συνήθως «τεστ δυσανεξίας» και στερούνται οποιασδήποτε επιστημονικής βάσης¹⁷.

Summary

Diagnostic evaluation of food allergy

K. Pitsios.

Skin prick tests (SPT) are the cornerstone of IgE-mediated food allergy. Thanks to their very high negative predictive value a negative SPT can certainly be translated to non-allergy, while they have a lower positive predictive value so a positive test is usually confirmed at the laboratory with "specific IgE test" (sIgE). In the rare cases that the results of SPT and sIgE don't match with personal anamnesis a food challenge will set the final diagnosis. Food challenges can be "open", single-blind, placebo controlled" and "double-blind, placebo controlled" and must always be performed by experienced personnel under control. Basophil-activation assay and Microarray analysis are other complementary laboratory tests used for the diagnosis of food allergy. The diagnosis of cell-mediated food allergies is completely different and mainly based on elimination diets, while "atopy patch test" is also a promising method.

Βιβλιογραφία

1. Johansson SGO, Hourihane J O'B, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy*, 2001; 56: 813.
2. Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1247-51.
3. Eigenmann PA, Sicherer S, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*, 1998; 101: E8.
4. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 100: S1-148.
5. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 891-896.
6. Sporik R, Hill DJ, 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: 1540-1546.
7. Sampson HA. Comparative study of commercial food allergen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 82: 718-726.
8. Pitsios C, Dimitriou A, Stefanaki EC, et al. Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children. *Eur J Pediatr* 2009; 613-615.
9. Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2009; 41: 126-128.
10. Sicherer SH, Teuber S. Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 114: 1146-1150.
11. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008; 74: 201-210.
12. Lucas JM. Microarrays: molecular allergology and nanotechnology for personalized medicine (I). *Allergol Immunopathol*, 2010; 38: 153-161.
13. Kalach N, Soulaïnes P, de Boisseu et al. A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116: 1321-1326.
14. Fogg MI, Brown-Whitchorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006; 17: 351-355.
15. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007; 18: 583-588.
16. Syrigou E, Pitsios C, Panagiotou I, et al. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr*, 2011; 170: 1173-1178.