

# Obilné zrno trochu inak

MUDr. Zuzana Abaffyová<sup>1</sup>, MUDr. Zuzana Rennerová<sup>2</sup>, doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Imuline, s. r. o., Bratislava

<sup>2</sup>Pneumo-Alergo Centrum, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu, UK JLF a UNM, Martin

Alergia na múku je klasickou potravinovou alergiou, ktorá postihuje kožu, gastrointestinálny systém, respiračný systém. Zaraďujeme sem tiež ponámahovú, na požitie múky viazanú anafylaxiu, astmu a rinitídu pekárov, kontaktnú urtikáriu. Pri týchto klinických prejavoch hlavnú úlohu v patogenéze zohrávajú IgE protilátky. V článku sú rozdelené ochorenia súvisiace s požívaním lepku, ale podrobnejšie je rozobraná len časť z nich, ktorých podkladom je práve alergická reakcia. Jej diagnostika je veľmi náročná, závisí od typu alergickej reakcie. Článok pojednáva o súčasných diagnostických možnostiach in vitro a in vivo testov.

**Kľúčové slová:** potravinová alergia, alergia na múku, laboratórna diagnostika alergie na múku, skin prick testy, patch testy, eliminačno-expozičné testy.

## Cereal grain a little different

Wheat allergy is classified into classic food allergy affecting the skin, gastrointestinal tract or respiratory tract, wheat-dependent, exercise induced anaphylaxis (WDEIA), bakers asthma and rhinitis and contact urticaria. IgE antibodies play a central role in the pathogenesis of these diseases. In this article are mentioned diseases which are connected with wheat consumption, but more focused on wheat allergy. The diagnosis of allergic diseases is difficult and this article shows diagnostic possibilities in vitro and vivo tests, which cannot be interpreted separately without clinical symptoms.

**Key words:** food allergy, wheat allergy, laboratory tests of wheat allergy, skin prick tests, atopy patch tests, elimination-exposition test.

Pediatr. prax, 2015, 16(4): 140–146

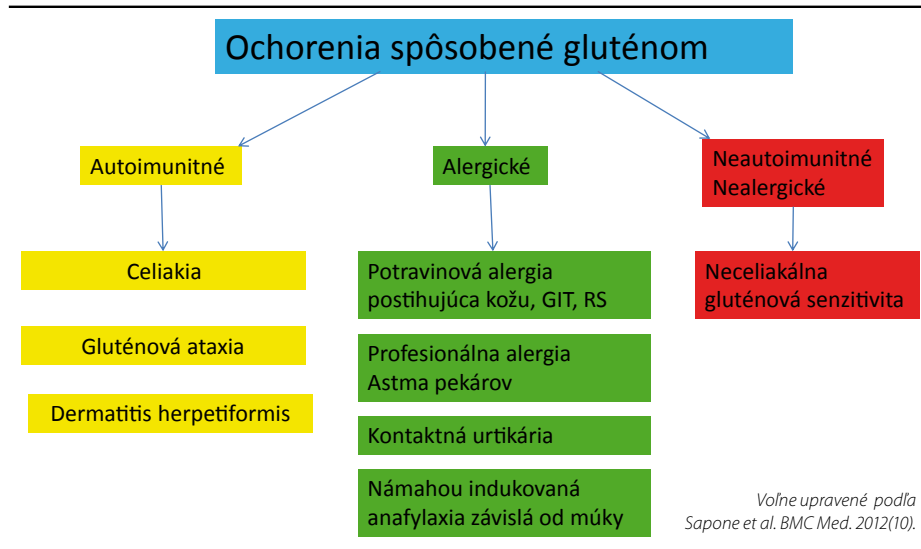
## Úvod

Obilniny sú základnou zložkou našej stravy. Sú veľmi dobrým zdrojom minerálnych látok, vitamínov a vlákniny. Pšenica, ryža a kukurica predstavujú najčastejšie konzumované obilniny vo svete. Pšenica je najviac pestovanou plodinou a existuje viac ako 25 000 rôznych kultivarov. Konzumácia obilnín môže byť spojená s rôznymi ochoreniami, rozdeľujeme ich na autoimunitné, neautoimunitné nealergické a alergické ochorenia. Medzi autoimunitné ochorenia patrí celiakia, gluténová ataxia a herpetiformná dermatitída. Do druhej skupiny, medzi neautoimunitné nealergické ochorenia, patrí gluténová neceliakálna hypersenzitivita. Do tretej skupiny, medzi alergické ochorenia, zaraďujeme potravinovú alergiu, astmu pekárov, kontaktnú urtikáriu a anafylaxiu zapríčinenú konzumáciou múky a následnou fyzickou námahou (obrázok 1) (17).

## Bielkoviny obilného zrna

Obilniny patria do skupiny tráv (*Gramineae*). Tie sa delia na štyri podskupiny *Bambusoideae* (sem patrí ryža), *Chloridoideae* (napríklad tef), *Panicoideae* (kukurica) a *Pooideae*. *Pooideae* sa delia na *Triticeae* (pšenica, jačmeň, raž) a *Aveneae* (ovos). Tieto dve čeľade spôsobujú ťažkosti pacientom s celiakiou a alergiou na obilniny. Prolamíny ryže nie sú blízke prolamínom ostatných cereálií, zatiaľ čo prolamíny *Panicoideae* a *Chloridoideae* sú si navzájom príbuzné. Čeľade

Obrázok 1. Ochorenia spôsobené gluténom



spôsobujúce ťažkosti pacientom s celiakiou a alergiou na obilniny sú označené červenou farbou (tabuľka 1).

## Klasifikácia gluténových proteínov

Analýza proteínov pšenice siaha do dávnej histórie. Glutén zo pšenice bol izolovaný a opísaný v odbornej literatúre už v roku 1745. Neskôr to bol Osborne, ktorý na prelome devätnásteho a dvadsiateho storočia definoval štyri proteínové frakcie pšenice.

Bielkoviny tvoriace obilné zrno sa rozdeľujú na albumíny (extrahovateľné vo vode), globulíny

(extrahovateľné v soli), gluteníny (extrahovateľné v kyseline) a prolamíny (extrahovateľné v alkohole/vode).

Lepok (glutén) sa skladá z gliadínu (alfa, beta, gama a omega-gliadínu) a z glutenínu v pomere 2 : 3. Gliadín sa nachádza v pšenici. Lepok sa vyskytuje aj v iných obilninách, ale pod inými názvami, v raži je to sekalín, v jačmeni hordeín a v ovse avenín.

Prolamíny pšenice, jačmeňa, raže majú vysoký obsah glutamínu (viac ako 30 %) a prolínu (viac ako 15 %). To sú aminokyseliny s významným podielom v imunogénnych epitopoch.

Ovos obsahuje len cca 5 – 15 % prolamínov oproti 40 – 50 % prolamínov z celkového obsahu bielkovín v pšenici, raži, jačmeni (19) (obrázok 2).

Medzi najznámejšie bielkoviny pšenice patrí Tri a 19 omega-5 gliadín (prolamín). Ide o zásobnú bielkovinu s výrazným proanafylaktogénnym účinkom. Ďalej je to Tri a 26 (glutenín), Tri a 1 (expanzín), Tri a 14 (LTP-lipidtransferproteín). Medzi ďalšie pšeničné bielkoviny patria napríklad Tri a 4 (pektinázy, ribonukleázy), Tri a 21 (alfa/beta gliadín), Tri a aA/1I (inhibítory alfa-amylázy) a ďalšie (tabuľka 2).

V raži sú najznámejšie bielkoviny Sec c 20 (sekalín) – je to prolamín, Sec c 1 (expanzín), Sec c 4, Sec c 5 (pektinázy, ribonukleázy).

V jačmeni je to napríklad Hor v 21 (hordeín – patrí medzi prolamíny). Je zodpovedný za alergickú reakciu na pivo. Hor v 14 (LTP) podlieha karamelizácii, čo vysvetľuje, že pacienti alergickí na jačmeň lepšie znášajú čierne pivo. Ďalej je to Hor v 1 (expanzín), Hor v 4, Hor v 5, ktoré patria medzi pektinázy, ribonukleázy. Medzi bielkoviny ovsu Ave s 1 (prolamín, avenín, expanzín) a Ave s 4, ktorý patrí medzi pektinázy a ribonukleázy.

Expanzíny sú proteíny, ktoré sú zodpovedné za skříženú alergickú reakciu medzi obilninami a lipnicovitými trávami (18, 19).

Spôsob spracovania potravy môže zvýšiť alebo znížiť alergenicitu bielkovín. V literatúre sú práce, ktoré zistili, že varením sa môže zvýšiť alergenicita gluténového proteínu v pšenici. Pečenie zvyšuje rezistenciu alergénu na trávenie in vivo, čím sa alergén v nezmenenej forme dostane do tenkého čreva. Existujú aj enzymatické metódy, vďaka ktorým sa skúša výroba hypoalergénnej múky. Ani spracovaním ovsu a jačmeňa v pive sa nestráca ich alergenicita, nakoľko hlavný alergén jačmeňa spôsobujúci reakciu na pivo je lipid transfer proteín LTP1 a serpínproteínázový inhibítor, čo sú bielkoviny odolné varu.

### Ochorenia spôsobené gluténom

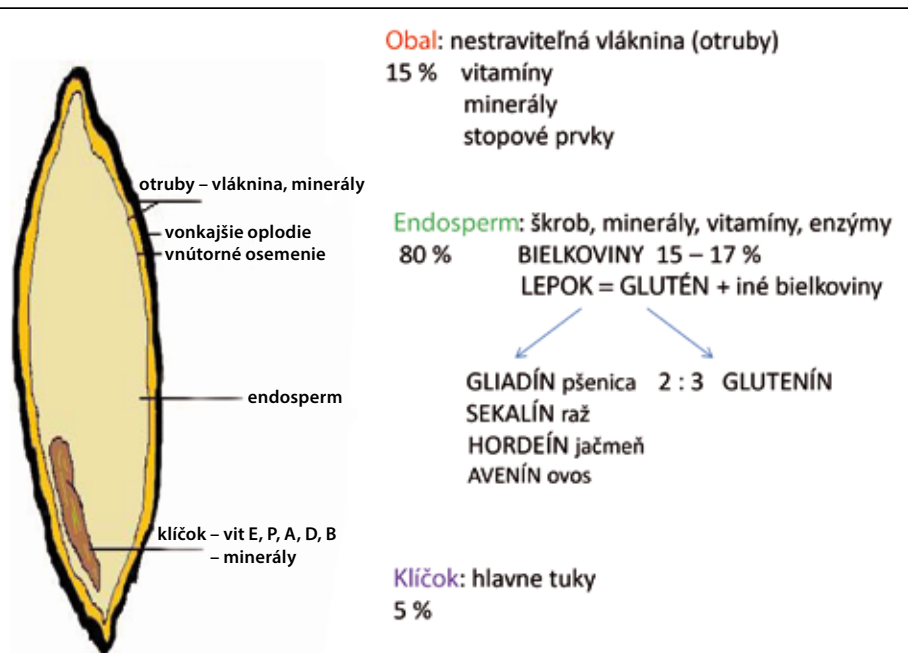
Celiakia predstavuje imunitne sprostredkované systémové ochorenie vyvolané gluténom a príbuznými prolamínmi u geneticky predisponovaných jedincov, charakterizované variabilnou kombináciou klinických príznakov, prítomnosťou špecifických protilátok, HLA-DQ2/DQ8 haplotypom a enteropatiou. Zápalový proces na sliznici tenkého čreva spôsobuje atrofiu klkov, hyperpláziu krypt a lymfocytárnu infiltráciu (16, 11).

Neceliakálna gluténová enteropatia (NCGS) predstavuje rôznorodé imunologické, morfológické alebo symptomatické manifestácie (bolesti brucha, hnačky, ekzém, únava, bo-

Tabuľka 1. Klasifikácia gluténových proteínov

RODINA	PODRODINA	ČEĽAĎ	OBILNINA	PROLAMÍN
Poaceae Trávová rodina	Pooideae	Triticeae	Triticum aestivum (pšenica)	Gliadín glutenín
			Hordeum vulgare (jačmeň)	Hordeín Glutelín
			Secale cereale (raž)	Sekalín Glutelín
	Bambusoideae	Oryzeae	Avena sativa (ovos)	Avenín Glutelín
			Oryza sativa (ryža)	Orzeín
	Panicoideae	Andropogoneae	Zea mais (kukurica)	Zeín
			Sorghum bicolor (sorghum)	Kafirín
			Eleusine coracana	Setarín
	Chloridoideae	Chloridae	Eragrostis (teff)	

Obrázok 2. Zloženie obilného zrna



lesti hlavy, bolesti kĺbov) vyvolané gluténom u pacientov, u ktorých bola vylúčená celiakia a iné zápalové ochorenia čreva. Negatívne sú sérologické testy na celiakiu, ako aj na alergiu a je normálny histologický nález. V histologickom náleze môže byť prítomnosť zvýšeného množstva intraepiteliálnych lymfocytov v sliznici tenkého čreva. Pacienti sa klinicky zlepšia po vylúčení gluténu zo stravy. Toto ochorenie nemá hereditárny podklad a nie je asociované s malabsorpciou a výskytom zvýšeného rizika komplikácií. V posledných rokoch je tejto klinickej jednotke venovaných množstvo odborných publikácií (2).

Tretou skupinou sú alergické ochorenia. Tie sa môžu prejavovať symptómami zo strany respiračného a gastrointestinálneho traktu, kožnými prejavmi. V ďalšej časti článku sa im budeme venovať podrobnejšie.

### Alergia na múku

Prevalencia alergických prejavov na múku sa líši podľa rôznych zdrojov od 2 – 9 % (14, 21). V najnovšej publikácii o potravinovej alergii vydané v roku 2014 sa udáva výskyt klinických prejavov alergie na múku u 3 – 9 % pacientov. Pozitivita kožných prick testov je u 0,7 % pacientov, pozitivita špecifických IgE na múku

**Tabuľka 2.** Nomenklatúra alergénov múky

	Nomenklatúra	Skřížená alergia	Poznámka
Expanzíny Prvá trávová Skupina	Tri a 1	timotejka Phl p 1, raž Sec c 1 jačmeň Hor v 1, ovos Ave s 1 ryža Ory s 1, kukurica Zea m 1	
Expanzíny Druhá trávová skupina	Tri a 2	timotejka Phl p 2, raž Sec c 2 jačmeň Hor v 2, ovos Ave s 2 ryža Ory s 2, kukurica Zea m 2	
Štvrtá trávová skupina	Tri a 3	bielkovina	
Piata trávová skupina	Tri a 5	timotejka Phl p 5, jačmeň Hor v 5, ovos Ave s 5	Homológia s Tri a 1
CBP Calcium binding protein	Tri a 7	timotejka Phl 7, breza Bet 4	Existuje 220 CBP
Profilín	Tri a 12	breza Bet v 1	
Trinásta trávová skupina	Tri a 13	timotejka Phl p 13, raž Sec c 13 jačmeň Hor v 13, ovos Ave s 13 ryža Ory s 13, kukurica Zea m 13	
<b>LTP Lipid transfer protein</b>	<b>Tri a 14</b>	jačmeň Hor v 14, ryža Ory s 14, ku- kुरica Zea m 1 4, slnečnica Hel a 3, arašid Ara h 9, lieskový orech Cor a 8, latex Hev b 12	Viac ako 130 LTP obil- nín, zeleniny, ovocia orechov, fazuloviny
<b>Inhibitor alfa-amylázy</b>	Tri a 15 Tri a 28 Tri a 29 Tri a 30	raž Sec c 28, jačmeň Hor v 15, Hor v 28	<b>Profesionálna astma</b>
Hevein-like	Tri a 18	banán MusxP 2, latex Hev b 6, avokádo Hev b 11, gaštan, hrozno	Hlavný alergén latexu – latex-fruit syn.
<b>Omega-5 gliadín</b>	Tri a 19		FDEIA <b>Proanafylaktická frakcia gliadínu</b>
Alfa/beta gliadín	Tri a 21		Celiakia Atopický ekzém
Glutenín	Tri a 26, Tri a 36		S gliadínom tvorí lepok
Serpín	Tri a 33	pohánka Fag e T1	Trypsín inhibitor

sa vyskytuje u 3,9 % pacientov, ale pozitivita expozičných testov je len u 0,3 % z týchto pacientov. Vyšší výskyt je u dospelaj populácie. Na základe klinických prejavov je vyššia prevalencia v severnej Európe, ale na základe pozitivity kožných prick testov v južnej Európe, na základe pozitivity špecifických IgE v západnej Európe (13).

Spôsoby senzibilizácie potravinou sú rozmanité. Malé dojča sa môže senzibilizovať už cez materské mlieko, ďalšou možnosťou senzibilizácie je inhalačná cesta z výparov potravín. Alergén môže prechádzať aj cez pokožku dieťaťa, napríklad používaním rôznych olejov. Najčastejším spôsobom je priamo požitie danej potraviny.

Klinické prejavy alergie na múku zahŕňujú respiračné symptómy (náchda, upchatie nosa, konjunktivitída, kašeľ, dyspnoe, piskoty), gastrointestinálne symptómy (bolesti brucha, hnačky, vracanie, obstipácie, neprospievanie, koliky), kožné prejavy (urtikária, atopický ekzém, kontaktná urtikária). Prejavy atopickej dermatitídy predstavujú neskorú formu reakcie na múku a väčšinou sa objavujú 24 – 48 hodín po jej ingestii.

Anafylaktická reakcia predstavuje najťažšiu závažnú život ohrozujúcu generalizovanú systémovú hypersenzitívnu reakciu. Je spôsobená

rýchlym uvoľnením mediátorov z mastocytov a bazofilov. Niekedy je na spustenie uvoľnenia mediátorov nutná prítomnosť aj iných kofaktorov ako interkurentná infekcia, lieky, fyzická námaha a iné. Jednou z foriem anafylaxie je s potravinami asociovaná, cvičením indukovaná anafylaxia. Rozdeľujeme ju na špecifickú a nešpecifickú anafylaktickú reakciu. Špecifická je viazaná na konkrétny potravinový alergén a zaraďujeme sem aj postprandiálnu múkou a cvičením aktivovanú anafylaxiu: WDEIA (wheat-dependent exercise induced anaphylaxis), ktorej spúšťačom je fyzická námaha a vzniká po konzumácii múky (7, 8).

Alergické reakcie viazané na fyzickú námahu rozdeľujeme na:

1. cvičením indukovanú astmu (EIA – Exercise induced asthma),
2. cvičením indukovanú urtikáriu (EIU – Exercise induced urticaria),
3. cvičením indukovanú anafylaxiu (EIA – Exercise induced anaphylaxis).

Najčastejšou fyzickou námahou, pri ktorej sa môžeme stretnúť s anafylaxiou indukovanou námahou, je beh, rýchla chôdza, aerobik, plávanie, tenis, tanec, bicyklovanie, basketbal, jazda na koni, futbal, lyžovanie, ale môžu to byť aj menej

náročné aktivity, ako napríklad práca v záhrade, odhadzovanie snehu.

Vyskytuje sa hlavne u mladých dospelých ľudí vo veku 25 – 30 rokov. Jej prevalencia sa v posledných rokoch zvyšuje, čo jednak súvisí so zvýšenou popularitou cvičenia, ako aj so zvýšenou prevalenciou rôznych foriem potravinovej alergie. Prvýkrát bola táto klinická jednotka opísaná v roku 1979 Maulitzom u človeka po vytrvalostnom behu, ktorý pred fyzickou aktivitou požil mäkkýše. Medzi najčastejšie príznaky FDEIA patria:

- pruritus, urtikária, angioedém;
- stridor, laryngospasmus, dyfónia, dyspnoe, bolesť na hrudníku;
- GIT príznaky: kolika, nauzea, vracanie, hnačka;
- cefalea, strata vedomia;
- hypotenzia (1, 12).

Patofyziológia anafylaktickej reakcie je veľmi komplexná a zložitá. Kľúčový význam v patofyziológii anafylaxie provokovanej námahou po požití obilnín má jedna z množstva bielkovín, ktorá sa v obilninách nachádza. Je to **omega-5 gliadín**. Patrí medzi zásobné bielkoviny obilného zrna, je to bielkovina stabilná na trávenie a na ohriatie. V práci Tathama a spoluautorov sa uvádza, že všetci pacienti s anafylaxiou alebo WDEIA a 55 % pacientov s urtikáriou malo pozitivitu na omega-5 gliadín (19).

Námaha zvyšuje prietok splachnickými cievami a následne dochádza k zvýšenému vstrebávaniu antigénov z potravy, dochádza k zvýšenej črevnej permeabilite (toto môže byť potencované liekmi, napríklad kyselinou acetylsalicylovou alebo NSAID). Dochádza k urýchlenému rozpoznaní epitopov. Zvýšená aktivita parasimpatika a znížená aktivita sympatika sa podieľajú na zvýšenom uvoľňovaní mediátorov z mastocytov.

Ďalej sú to hyperosmolárne zmeny v sére počas cvičenia, ktoré spôsobujú aktiváciu bazofilov a následné uvoľnenie histamínu a iných mediátorov anafylaxie. Dochádza k uvoľneniu cytokínov počas cvičenia v priečne pruhovalých svaloch, najmä IL-6, IL-1 β, TNF-alfa.

Ďalšími faktormi sú faktory zvyšujúce alergénosť potravín. Medzi ne patrí vysoký obsah proteínov v danej potravine, mnohopočetné lineárne IgE-viažuce epitopy, odolnosť proteínov na trávenie a spracovanie v organizme.

Ďalšie spolupodieľajúce sa faktory sú stres, hormonálne zmeny, klimatické zmeny, sezóna, keď dochádza k väzbe preexistujúcich špecifických IgE voči inhalačným alergénom.

Námaha spôsobuje aktiváciu slizničnej tkanivovej transglutaminázy, následne dochádza

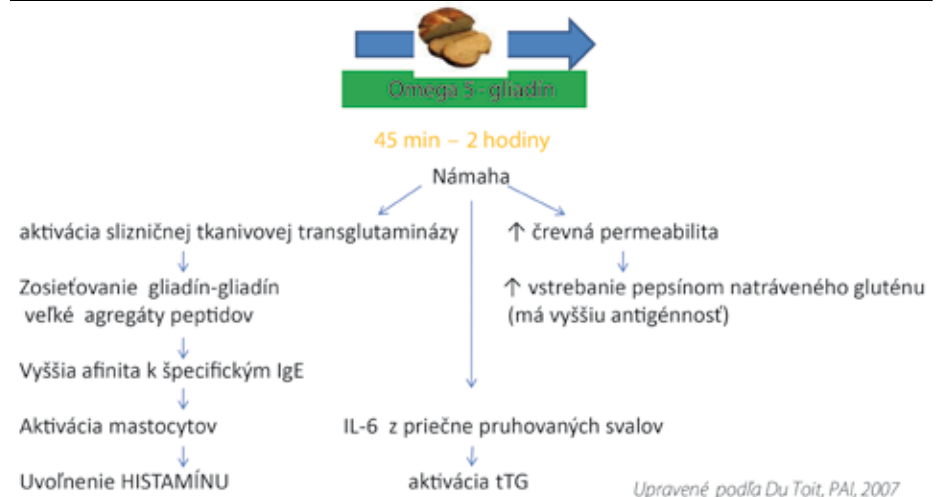
k zosieťovaniu molekúl gliadínu, čím vznikne vyššia afinita k špecifickým IgE a následná aktivácia mastocytov, výsledkom čoho je uvoľnenie histamínu.

Ďalej dochádza účinkom námahy k aktivácii a uvoľneniu IL-6 z priečne pruhovaných svalov, následne k aktivácii tkanivovej transglutaminázy. Námaha zvyšuje črevnú permeabilitu, čo spôsobuje zvýšené vstrebávanie pepsínom natráveného gluténu, ktorý má vyššiu antigénnosť (obrázok 3).

V manažmente pacienta po prekonaní anafylaxie indukovanej cvičením je dôležité minimálne 1 – 6 hodín pred fyzickou námahou nekonzumovať múčne jedlá, vyhýbať sa cvičeniu v extrémne vlhkom, teplom a chladnom prostredí, vynechať alkohol, vynechať lieky potenciujúce WDEIA ako ASA, NSAID. Dôležité je poučiť pacienta nosiť so sebou pohotovostný balíček a edukovať nielen pacienta, ale aj jeho okolie. Je veľmi dôležité pri akýchkoľvek aj nepatrných príznakoch alergickej reakcie počas cvičenia cvičenie ukončiť. V prípade objavenia sa príznakov anafylaxie postupovať podľa odporúčaní liečby anafylaxie. Každý pacient po prekonaní FDEIA, podobne ako ostatní pacienti s inými formami anafylaxie, musí mať tzv. pohotovostný balíček, ktorého súčasťou je adrenalin v autoinjektore, perorálne antihistaminikum s rýchlym nástupom účinku, inhalačné  $\beta_2$ -mimetikum a kortikosteroid.

Do osobitej klinickej jednotky alergických reakcií na múku patrí astma pekárov. Astmu pekárov poznali už starí Rimania a vyskytovala sa medzi otrokmi pracujúcimi s múkou. Bola opísaná Ramazzinom okolo roku 1700. Vyskytuje sa u 10 % pekárov a s dĺžkou práce s múkou sa jej výskyt zvyšuje. Podľa poľskej štúdie bol pozorovaný výskyt astmy u 4, 2 % pekárov len po roku práce a po dvoch rokoch práce s múkou až u 8,6 % pekárov (20). Senzibilizácia vzniká vdychovaním mikroskopických častíc múky, hlavne amylázy/trypsín inhibítora Tri a aA/TI, lipidtransferproteínu, peroxidázy (gliadín), Alfa-amylázy *Aspergillus oryzae* (Asp o21), ktorá má úlohu pri kvasení chleba. Veľký podiel môžu mať na jej vzniku aj plesne a skladové roztoče vyskytujúce sa v skladoch múky (19). Ako etiopatogenetický faktor astmy pekárov sa môžu spolupodieľať aj iné bielkoviny ako trypsininhibítora a lipoxygenáza nachádzajúce sa v sóji. Sójová múka sa často používa ako aditívum do chleba (0,7 %). Lipoxygenáza oxiduje karotenoidy múky, slúži na zvýšenie bielosti cesta, a tiež zlepšuje mixovanie cesta a objem. Taktiež je to sójový lecitín, ktorý sa používa ako emulzifikátor, a vaječný albumín, ktoré sa spolupodieľajú na astmatickej reakcii u predisponovaných pekárov (4, 6).

**Obrázok 3.** Anafylaxia indukovaná cvičením po požití lepku – WDEIA (wheat dependent exercise-induced anaphylaxis)



### Diagnostika potravinovej alergie

Ako v každom medicínskom odbore, aj napriek pokroku medicíny, hlavne v oblasti laboratórnych diagnostických možností, stále platí nenahraditeľnosť podrobnej anamnézy. Dôležitá je súvislosť klinických príznakov po požití potravy. Pýtame sa na časovú nadväznosť požitia potravy a časom objavenia sa klinických prejavov, na prejavy potravinovej alergie (svrbenie kože, pálenie slizníc, urtikária, opuchy, ekzém, kýchanie, nosová sekrécia, kašeľ, dýchavičnosť, vracanie, hnačka), dĺžku trvania, závažnosť klinických prejavov. Dôležitý je aj údaj, či sa klinické prejavy potravinovej alergie vyskytujú opakovane, či sa objavujú už aj pri minimálnych množstvách potravy (alergia), respektíve až pri väčšom množstve požitej potravy (intolerancia). Zisťujeme, či spôsob prípravy ovplyvňuje výskyt alergickej reakcie, či klinické príznaky vymiznú pri vynechaní danej potravy. Dôležité sú aj otázky týkajúce sa prítomnosti pridružených faktorov, ako je objavenie sa klinických prejavov v súvislosti s požitím potravy a následnou fyzickou námahou (WDEIA), u dospelých žien je dôležitý údaj v súvislosti s hormonálnym cyklom, ďalej je to prítomnosť infekcie, súčasné užitie iných liekov, alkoholu. Dôležitý je aj údaj, či pri objavení sa klinických prejavov potravinovej reakcie pomáhajú protialergické lieky. Niektorí pacienti udávajú prejavy kontaktnej alergickej reakcie pri práci s múkou. Zameriavame sa aj na netypické klinické prejavy (neprospievanie, nechutenstvo, nepokoj, nauzea, vracanie, bolesti brucha, hnačky, únava), ktoré nemožno vysvetliť inou klinickou jednotkou, môžu byť prejavom potravinovej alergie. Dôležité je, aby si pacient, u ktorého sa snažíme nájsť súvislosť jeho klinických prejavov s konkrétnou potravinou, viedol potravinový denník.

V diagnostike anafylaxie indukovanej cvičením po požití jedla je veľmi dôležitá anamnéza. Väčšinou časový interval medzi požitím múčného jedla a cvičením je od 45 minút do 2 hodín. Dôležité je pýtať sa pacienta na spôsob expozície, nakoľko okrem ingescie je možná aj inhalačná expozícia alebo expozícia kožou. Treba myslieť aj na iné možné potenciujúce faktory ako lieky, najmä salicyláty, NSAID, ACE-inhibítory,  $\beta$ -blokátory, blokátory kalciových kanálov.

### Laboratórna diagnostika potravinovej alergie

Na diagnostiku skorej reakcie využívame vyšetrenie špecifických IgE (sIgE) rôznymi metodikami (ELISA, RIA, FEIA, FEIA-CAP). Základným princípom týchto analytických metód je, že k alergénu viazanému na určitý nosič sa pridá vyšetované sérum a v prípade prítomnosti sIgE proti danému alergénu dôjde k ich viazaniu. Výhodou tohto vyšetrenia je ľahká dostupnosť, nie je vekové obmedzenie, môžeme ich vykonať aj u nespolupracujúceho pacienta, nemá kontraindikácie, nie je nutná príprava pacienta, pri správnej indikácii máme reprodukovateľný výsledok. Význam vyšetrenia špecifických IgE je aj pri monitoringu priebehu potravinovej alergie, respektíve v čase, keď zisťujeme jej vyhasnutie, pred uskutočnením reexpozície. Treba si uvedomiť, že v prípade vykonania vyšetrenia špecifických IgE bezprostredne po akútnej reakcii na potravinu vyjde toto vyšetrenie v tzv. refraktérnej fáze negatívne. Preto by sa vyšetrenie špecifických IgE malo indikovať až 4 – 6 týždňov po reakcii. Vyšetrenie špecifických IgE má však aj svoje limity. Je to predovšetkým cena vyšetrenia, ide o pomerne finančne náročné vyšetrenie, preto jeho indikácia by mala byť racionálna. U pacientov s vysokými hodnotami celkových



IgE v sére často nachádzame falošnú pozitivitu slgE aj bez klinickej relevancie. Dôležitým faktorom, na ktorý nesmieme zabúdať je, že **senzibilizácia ešte neznamená alergiu** (ak nie je zhoda s anamnestickými údajmi). Až 86 % dojčiat s atopickou dermatitídou má pozitívne špecifické IgE na niektorú potravinu. To znamená, že vyšetrenie špecifických IgE má nízku špecifitu (len pri 1/3 pozitívnych špecifických IgE je pozitívny DBPCFC). Preto odporúčenie diéty len na základe positivity špecifických IgE u dieťaťa s atopickou dermatitídou nie je vždy správne. Dôležité v prípade odporúčenej diéty je opakované prehodnotenie klinického stavu, zhodnotenie efektu navrhnutého diéty. Naopak, ani negatívna výsledku nevyklučuje závažné alergické prejavy (u pacientov s non IgE potravinovou alergiou). Taktiež **koncentrácia špecifických IgE neurčuje stupeň závažnosti reakcie**. Čiastočne môžu pomôcť hraničné hodnoty, pri ktorých je vysoká pravdepodobnosť alergických prejavov pre jednotlivé potraviny. Tieto hodnoty boli vypracované len pre niektoré potraviny. Pozitívna prediktívna hodnota pri špecifických IgE na múku je 26 IU/ml (senzitivita: 61 %, špecifita: 92 %).

Ďalšou z možností diagnostiky, ktoré poskytujú laboratória, je **vyšetrenie rekombinantných alergénov (rlgE), tzv. komponentová diagnostika**. Rekombinantné alergény predstavujú čisté, stabilné alergény vytvorené DNA technológiami. Ide o presne definované alergénne bielkoviny (polypeptid, glykoproteín) v potravinovom alergéne, ktoré majú rôzne vlastnosti, funkcie a priestorové usporiadanie. Toto vyšetrenie v diagnostike potravinovej alergie pomáha určiť riziko perzistencie alergie, riziko závažnosti reakcie v závislosti od konkrétnej senzibilizácie, odhaľuje možnú skríženú reakciu (medzi rôznymi semenami, medzi peľmi rastlín a potravinami), v niektorých prípadoch znižuje počet nesprávne liečených pacientov, zabráni zbytočným reštrikčným diétam. Vďaka tejto diagnostike vieme na základe skupiny rekombinantných alergénov rozpoznať skríženú reaktivitu obilnín s trávami, alebo zistiť, či ide o tzv. stabilnú bielkovinu, ktorá je odolná varu, natráveniu a väčšinou spôsobuje závažné systémové reakcie. Z múčnych alergénov je to už v predchádzajúcom texte spomínaný Tri a 19 (omega-5 gliadín), ktorý je zodpovedný za systémové reakcie alebo Tri a 14 (Lipid transfer protein), ktorý je taktiež rizikovým pre klinicky významné reakcie, hlavne v spojitosti s vývojom anafylaxie za spoluúčasti ďalších kofaktorov. Ďalším dostupným komponentom je gliadín. Perzistencia IgE protilátok na gliadín

a Tri a 19 sú asociované so znížením vývoja tolerancie. Novozisteným múčnym alergénom, nie však ešte pre klinickú prax, nachádzajúcim sa v albumínovej/globulínovej frakcii je Tri a 37 alpha-purothionin, ktorý sa vyskytuje u pacientov s anafylaktickou reakciou na múku.

Menej často v klinickej praxi využívanou laboratórnou metodikou je vyšetrenie **CAST ELISA**. Toto vyšetrenie stanovuje leukotriény z bazofilov po ich stimulácii alergénom. Ďalším vyšetrením je **bazofilo-aktivačný test (BAT)**. Toto vyšetrenie zisťuje aktivačné markery na povrchu degranulovaných bazofilov (expresiu diferenciačného znaku CD 63 a CD203c). Ide o doplnkový test na diagnostiku IgE mediovanej reakcie. Výhoda tohto testu je i zisťovanie nadobudnutia tolerancie na danú potravinu, respektíve rozlišuje pacientov, ktorí tolerujú tepelne upravenú potravinu.

Vyšetrovanie protilátok v triede IgG, IgA, IgM na múku a gliadín nie sú považované za diagnostické testy. Na ich základe by nemala byť stanovená diagnóza alergie! Toto vyšetrenie neprináša pri diagnostike potravinovej alergie žiadne doplňujúce informácie, je zbytočné, zavádzajúce, nevedecké. Žiaľ, často práve na základe jeho positivity je pacientovi nesprávne odporučená zbytočná eliminačná diéta.

Na dôkaz prítomnosti skorej IgE mediovanej alergickej reakcie okrem laboratórných testov môžeme použiť **skin prick testy (SPT)**. Vykonávajú sa podobne ako skin prick testy pri vyšetrovaní inhalačnej alergie, hodnotia veľkosť vzniknutého pupenca. Tá ale nekoreluje so závažnosťou klinických prejavov. Komerčne vyrábané prick testy na múku majú však nízku senzitivitu, nakoľko ide o mix vo vode a soli rozpustných bielkovín, a obsahujú málo alergénov nesolubilnej gliadínovej frakcie.

V prípade použitia tzv. Prick testov s natívnym potravinovým alergénom – múkou, treba mať na pamäti, že pri trávových polinotikoch musíme počítať so skríženou alergiou na múku. Špecifita týchto testov na múku je menej ako 50 %, čo ich zaraďuje medzi najnižšie medzi potravinami. Pri vykonaní prick testov treba, podobne ako pri prick testoch inhalačnými alergénmi, dodržať isté zásady týkajúce sa vynechania niektorých typov liekov a kontraindikácií.

**Intradermálne testy** sú pre vysoké riziko anafylaxie kontraindikované.

Ďalšou možnosťou na diagnostiku neskorých alergických reakcií sú **patch testy (epikutánne testy)**. Sú založené na T bunkovej odpovedi. Alergén (múka vo vazelíne v pomere 3 : 1) sa aplikuje na hornú časť chrbta a ponechá 48 hodín. Po jeho odstránení sa odčíta lokálna

reakcia, ktorú je ešte po 24 hodinách potrebné prehodnotiť. Problémom týchto testov je ich štandardizácia, a preto sa využívajú viac v oblasti výskumu, nie na klinickú prax. Môžu sa však využiť v špecifických situáciách, ak predpokladáme u pacientov s atopickou dermatitídou potravinovú alergiu s negatívnymi špecifickými IgE a negatívnou SPT, v prípade ťažkej perzistujúcej atopickej dermatitídy s neznámym triggerom. Vo väčšine štúdií majú APT vyššiu špecifitu ako prick testy, ale nižšiu senzitivitu a negatívnu prediktívnu hodnotu.

V diagnostike potravinovej alergie majú svoje nezastupiteľné miesto **eliminačné testy**. Väčšinou tieto testy predchádzajú následný expozičný test. Eliminácia, v našom prípade múky, by mala byť aspoň 2 – 4 týždne, v prípade niektorých závažných gastrointestinálnych príznakov, kožných prejavov viac než 4 týždne. Eliminácia musí byť dôsledná, treba vylúčiť potraviny aj s malým obsahom múky.

Jednoznačne zlatým štandardom diagnostiky potravinovej alergie, a tým aj alergie na múku, sú **expozičné testy. Umožňujú odlišenie potravinovej alergie a senzibilizácie, zistenie nadobudnutia tolerancie, stanovenie individuálnej prahovej dávky a diagnostiku non IgE potravinovej alergie**, keď nemáme iné diagnostické možnosti, ako sú laboratórne testy. Rozdeľujeme ich na tzv. otvorené expozičné testy (OFC, open food challenge) a testy naslepo. Tie sa delia na jednoducho zaslepené expozičné testy (SBFC, single blind food challenge), keď pacient nevie, kedy je podané placebo a kedy testovaná potravina. Pri dvojito zaslepenom teste (DBPCFC, double blind placebo-controlled food challenge) nevie ani pacient ani lekár, kedy je podaná potravina a kedy placebo.

Expozičné testy nám slúžia aj na zistenie nadobudnutia tolerancie, hlavne u detských pacientov, nakoľko časom dieťa začína danú potravinu tolerovať.

Pri IgE mediovanej reakciách na zistenie nadobudnutia tolerancie pomáhajú aj laboratórne vyšetrenia – pokles špecifických IgE, BAT. Pri non IgE reakcii je práve expozičný test jedinou možnosťou zistenia nadobudnutia tolerancie. Fínski autori sledovali deti s non IgE alergiou a ich toleranciu na múku. Vo veku štyroch rokov tolerovalo múku 59 % detí, vo veku 10 rokov 84 % detí a vo veku 16 rokov až 96 % detí. Menej tolerovali múku deti s vyššou pozitivitou SPT, ktorá bola viac ako > 5 mm (10). Veľmi podobné výsledky mali americkí autori, ktorí vyšetřovali 103 detí. Vo veku 4 rokov 29 % detí múku tolerovalo, v 8 rokoch to bolo 56 % a v 12 rokoch 65 % detí.

Deti s vyššími hodnotami špecifických IgE mali neskorší nástup vývoja tolerancie (9).

Vďaka expozičným testom môžeme zistiť aj individuálnu prahovú dávku u jednotlivých pacientov. Pacienti s rovnakými hodnotami špecifických IgE môžu reagovať na rôzne individuálne množstvá alergénu, niektorí alergici môžu reagovať aj na minimálne množstvá alergénu.

Expozičné testy sú kontraindikované v prípade známej anafylaxie po požití danej potravy. Ďalej je kontraindikáciou akútna infekcia, nekontrolovaná astma: FEV<sub>1</sub> < 70 %, sezónna alergia v sezóne, exacerbovaná atopická dermatitída, závažné kardiovaskulárne, hepatálne ochorenia (hepatitída), obličkové ochorenia (nefritída), pneumonitída, ďalej tehotenstvo, mastocytóza. Pred expozičnými testami musíme dodržať zásady vysadenia niektorých liekov. Postup pri expozičných testoch sa líši podľa jednotlivých pracovísk. Začína sa dávkou, ktorá by mala byť nižšia, ako je individuálna prahová dávka konkrétneho pacienta. Európska alergologická spoločnosť odporúča iniciálnu dávku 5 mg múky, celkovú dávku 20 g, čo zodpovedá 1,3 g proteínov (1 plátok chleba alebo 1 rožok). Celkový počet dávok sa pohybuje medzi 3 – 6. Sledujeme subjektívne a objektívne prejavy alergickej reakcie na potravinu. Zo subjektívnych ťažkostí sú to pocit obštrukcie nosa, svrbenie očí, pruritus, bolesti brucha, hlavy, bolesti kĺbov. Najčastejšie príznaky sú reakcie na sliznici dutiny ústnej (afy, erytém), nosa (sekrécia, kýchanie), očí (slzenie, začervenanie), opuchy úst, uší, kožné prejavy (erytém, urtikária), respiračné (chrapot, laryngospazmus, bronchospazmus, dyspnoe), gastrointestinálne (zvracanie, hnačka) a kardiovaskulárne (arytmie, hypotenzia).

DBPCFC sú označované za zlatý štandard v diagnostike potravinovej alergie. U detí do troch rokov postačuje prevedenie otvoreného expozičného testu. Limitom expozičného testu je, že stopercentne neodráža presnú situáciu, ktorá mohla byť pri potravinovej reakcii navodená aj spoluprítomnosťou ďalších kofaktorov ako použité lieky, stres, choroba, alkohol a iné. Žiaľ expozičné testy sa na našich pracoviskách využívajú veľmi zriedka. Je to jednak z dôvodu obavy lekárov a nedostatočného technického vybavenia. U rizikových pacientov by sa takéto testy mali uskutočňovať na lôžkovom pracovisku s dostupnosťou anesteziologicko-resuscitačného oddelenia.

Pri diagnostike anafylaktickej reakcie navodenej námahou z laboratórnych testov využívame okrem vyššie uvedených testov aj vyšetrenie tryptázy. Tryptáza má maximálny vzostup 30

minút po reakcii a mala by byť odobraná a vyšetrená do 3 hodín. Žiaľ, na toto laboratórne vyšetrenie sa však málo myslí a nie je v povedomí záchranárov. Zlatým diagnostickým testom sú fyzikálne záťažové testy s potravinami. Tieto však nemožno vykonávať v ambulantných podmienkach. Patrí sem OFEC (Open food exercise challenges – potravinový záťažový expozičný test), a najmä DBPCFC: dvojito zaslepený orálny záťažový expozičný test cvičením. Pozitívny DBPCFC potvrdzuje diagnózu WDEIA, ale negatívny výsledok nevylúči diagnózu na 100 %, nakoľko v reálnom živote sú prítomné aj iné kofaktory, ako napríklad lieky, stres, alkohol.

Veľmi dôležitá je správna interpretácia pojmov ako potravinová alergia a senzibilizácia. Potravinová alergia predstavuje klinické symptómy po požití potravy (kožné, respiračné, gastrointestinálne). Potravinová senzibilizácia znamená prítomnosť špecifických IgE alebo pozitívnu SPT. Táto senzibilizácia sa vyskytuje často u detí s atopickou dermatitídou. Preto preventívna diéta u senzibilizovaného pacienta by mala byť dôkladne a individuálne zvažovaná, opakovane prehodnocovaná vzhľadom na to, že zbytočné vylúčenie danej potravy znamená stres pre celú rodinu, vyraduje daného človeka z „normálneho života“, predstavuje nemalú finančnú záťaž, a samozrejme treba myslieť aj nutričné hladisko danej potravy. Treba pamätať aj na to, že opätovné zavedenie danej potravy, na ktorú bola senzibilizácia po prísnej eliminácii pri atopickej dermatitíde, predstavuje vyššie riziko ťažkej reakcie z dôvodu porušenia tolerancie.

V diferenciálnej diagnostike anafylaktickej reakcie navodenej námahou treba myslieť na iné ochorenia ako cholinergickú urtikária, HAE, mastocytóza, chronická urtikária, nádorové ochorenia (karcinoid, feochromocytóm, karcinóm štítnej žľazy, psychiatrické ochorenia, vazovagálna synkopa).

### Terapia

Pacient, ktorý mal diagnostikovanú alergiu na múku, by mal vylúčiť múku zo svojho jedálnička. Pri jej vylúčení treba pamätať na chýbajúce mikronutrienty, ako sú tiamín, riboflavin, niacínolát, železo, magnézium a selén.

Je dôležité, aby pacient s alergiou na lepok vedel, kde všade sa môže nachádzať. Okrem pečiva, cestovín, krupice, je to kuskus, bulgur, krúpy, vložky, ale aj údeniny, polievky, omáčky, bujóny, dochucovadlá (kečup, majonézy, sójové omáčky), cukrovinky (lentilky, zmrzlina, žuvačky), jogurty, ale aj pivo, destiláty, likéry, lieky, škroby, sladidlá, farbivá. Dokonca sa nachádza aj v koz-

metike, ako sú balzamy na pery, rúže. Ďalej sú to kancelárske lepidlá, lepiace pásky, lepidlá na obálky. Bezkofeínová káva melta je pripravovaná zo špaldovej múky. Pacienti by mali byť poučení o možnostiach náhrady stravy. Sú to napríklad amarant, pohánka, zemiaky, maniok, ryža, kukurica, sójová múka, quinoa, tef, gaštany, proso, a iné.

V prípade diagnostiky alergie múku na základe klinického obrazu a pozitivity vyšetrení (špecifické IgE protilátok pomocou FEIA, RAST alebo ELISA metódy, pozitívna kožného prick testu (SPT), epikutánný patch test (APT) alebo eliminačno-expozičný test) môže imunoalergológ predpisovať bezpečkové potravinové výrobky v predpísanom množstve podľa veku pacienta. Bezpečkové potraviny sú tie, ktoré obsahujú < 20 mg gluténu/kg!

### Kedy možno lepok zaviesť do stravy dojčiat?

Podľa súčasných odporúčaní odborných spoločností zavedenie múky pred šiestym mesiacom života dojčťa má protektívny efekt na vývoj alergie na múku, oneskorené zavádzanie má, naopak, negatívny efekt. Ako optimálne obdobie zavádzania lepku je, podobne ako pri iných potravinách, medzi 4. – 6. mesiacom, najlepšie ešte v období, keď je dieťa dojčené. Materské mlieko svojím unikátnym zložením v pozitívnom zmysle ovplyvňuje tento zložitý proces. Sekrečný IgA v materskom mlieku zabraňuje up-regulácii kostimulačných molekúl, čím bráni príliš skoraj lokálnej aktivácii imunitného systému čreva. IL-10, TGF-beta majú imunosupresívny účinok v čreve a TGF-beta zlepšuje bariérovú funkciu epitelu čreva (15).

### Záver

V posledných rokoch zaznamenávame výrazný vzostup potravinovej alergie. Pacienti vyhľadávajú našu odbornú pomoc často až po „diagnostike alergie“ na rôzne potraviny alternatívnymi neštandardizovanými testami, často majú zbytočné neopodstatnené reštrikčné diéty, ktoré stresujú celú rodinu, zvyšujú rodinný rozpočet. Je na lekároch ich v tomto zvätku, priváse rôznych často mätúcich informácií, usmerniť. Vyžaduje to najmä čas a veľkú dávku trpezlivosti. Žiaľ, aj laboratória ponúkajú neštandardizované testy, ktoré sú využívané aj lekármi, pričom neprinášajú pri diagnostike potravinovej alergie žiadne doplňujúce informácie a sú zbytočné. Všetky, aj štandardizované testy by sa mali hodnotiť v kontexte s klinickými prejavmi a anamnézou, nakoľko senzibilizácia neznamená vždy aj klinickú reaktivitu. Niekedy v diagnostike

alergie na múku máme ešte určite rezervy, ide o komplexnú problematiku, ktorú musíme neustále študovať, skúmať a objavovať.

## Literatúra

1. Barg W, Wolanczyk-Medrała A, Obojski A, Wytrychowski K, Panaszek B, Medrała W. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: Possible Impact of Increased Basophil Histamine Releasability in Hyperosmolar Conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):312–315.
2. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causees gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:508–514.
3. Brown AC. Gluten Sensitivity. Problems of an Emerging Condition Separate From Celiac Disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(1):43–55.
4. De Masi JM. A unique case of asthma in a baker. *J Asthma*. 2006;43:333–334.
5. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(5):455–463.
6. Escuredo C, Quirce S, Fernandez-Nieto M, et al. Occupational asthma caused by egg white proteins in bakers. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S202.
7. Jeseňák M, Rennerová Z, Kryštofová J, Bánovčín P. Anafylaxia v detskom veku – cvičením indukovaná s potravinami asociovaná. *Pediatrica*. 2009;4(1):17–23.
8. Jeseňák M, Plameňová I, Šulaj M, Ďurdík P, Sániová B, Bánovčín P. Manažment anafylaktickej reakcie v detskom veku. *Pediatrica*. 2007;2(6):340–345.
9. Keet CA, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:410–415.
10. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartii T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *PAI*. 2010;21:421–428.
11. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43–52.
12. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Journal of Dermatological Science*. 2007;1–9.
13. Muraro A, Graham R. *EAAACI GUIDELINES Food Allergy and Anaphylaxis*. 2014.
14. Ostblom E, Wickman M, Van Hage M, Lilja G. Reporteted symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children. *Acta Paediatr*. 2008;38:1325–1332.
15. Poole JA, Barriga K, Leung DY, Hoffman M, Eisenbarthgs, Reweres M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics*. 2006;117:2175–2182.
16. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. AG clinical guidelines: diagnosis and management o celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;108(5):656–676.
17. Sapone A, Bai JC, Ciaci C, et al. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. Published online. 2012 February. 7-doi 10.1186/1741-7015-10-13.
18. Soichi T. Analysis of Food Allergen Structures and Development of Foods for Allergic Patients. *Biosc. Biotechnol. Biochem*. 2008;72(3):649–659.
19. Tatham AS, Shewry PR. Allergens in wheat and related cereals. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008;38:171–1726.
20. Walusiak J, Hanke W, Górski P, Palczynski C. Respiratory allergy in apprentice bakers do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy*. 2004;59:442–450.
21. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlsreom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, Mc Bride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies a systematic review. *J Allerg Clin Immunol*. 2008;38:1712–1726.

---

**MUDr. Zuzana Abaffyová**

Imuline, s. r. o.

Kudláková 7, 841 01 Bratislava

abaffyovaz@centrum.sk

---