



Potravinová alergie a intolerance

MUDr. Ivana Šetinová

IMMUNIA

Nežádoucí reakce na potraviny

imunologicky podmíněná

neimunologicky podmíněná

potravinová alergie

potravinová intolerance

IgE mediovaná

non-IgE mediovaná

enzymová porucha
laktózová intolerance, HIT

žírné buňky, bazofily

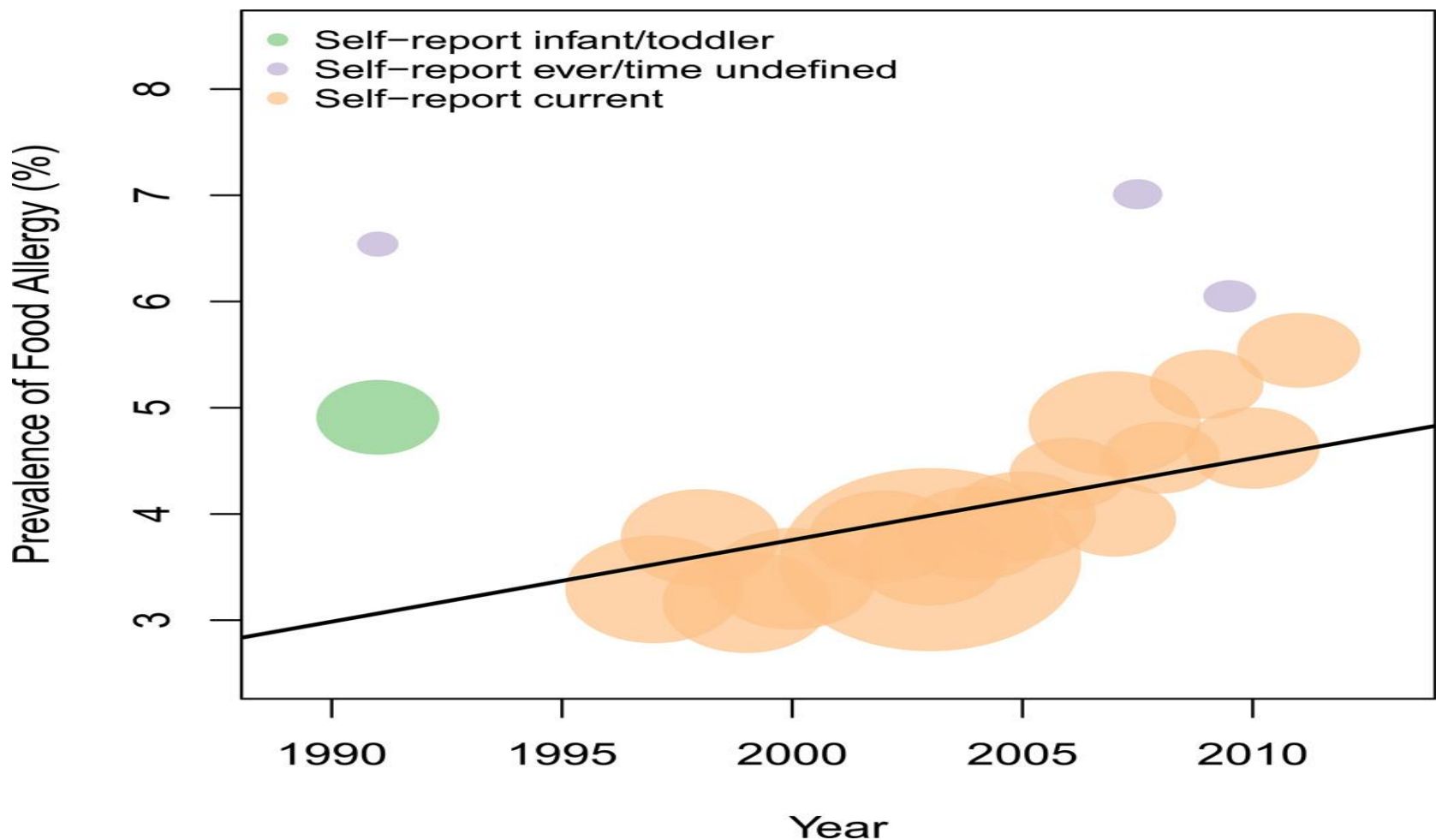
antigen specifické T lymfocyty,
eozinofily

tvorba spec. IgE protilátek
degranulace žírných buněk

porucha orální tolerance vlivem
buněčných mechanismů

Prevalence potravinové alergie roste

v Evropě a USA 3 – 6 % populace, v kojeneckém věku 6 – 8 %



Příčiny PA

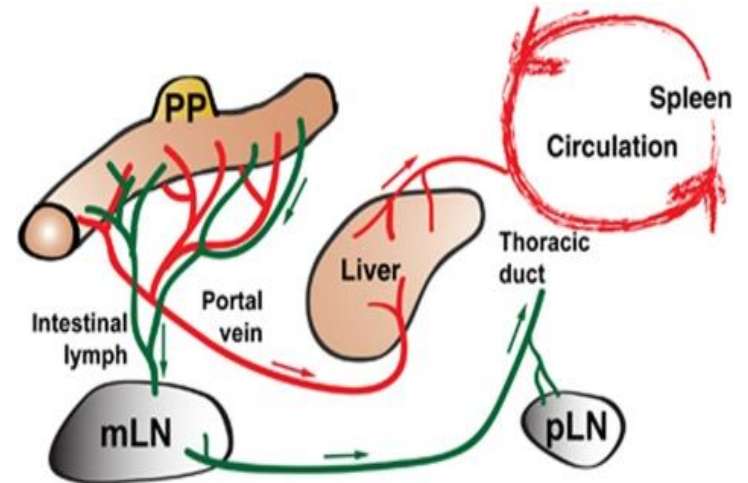
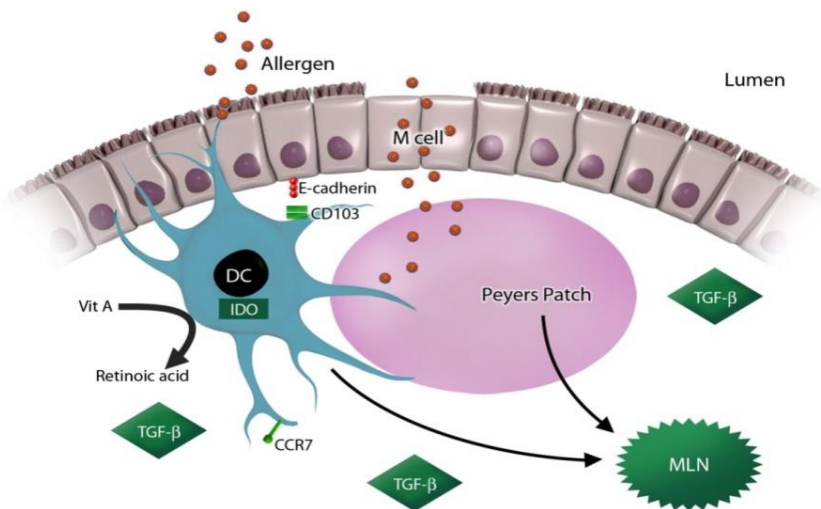
negativní vlivy
na orální toleranci

Neschopnost navození orální tolerance

porucha indukce Treg lymfocytů antigenem přijatým p.o.

Ztráta již získané orální tolerance

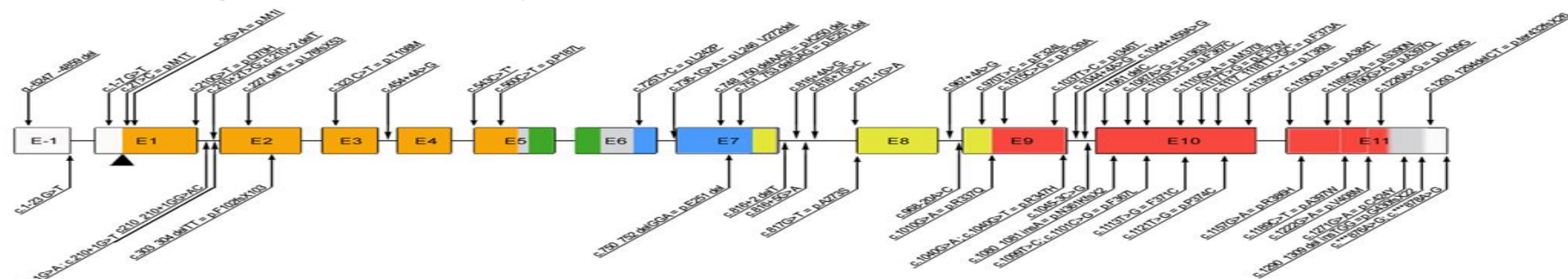
prolomení epitelové bariéry (patogeny)
např.: vzplanutí ABKM po rotavirové infekci



Faktory ovlivňující orální toleranci

Genetické faktory

Mutace genu transkripčního faktoru FoxP3

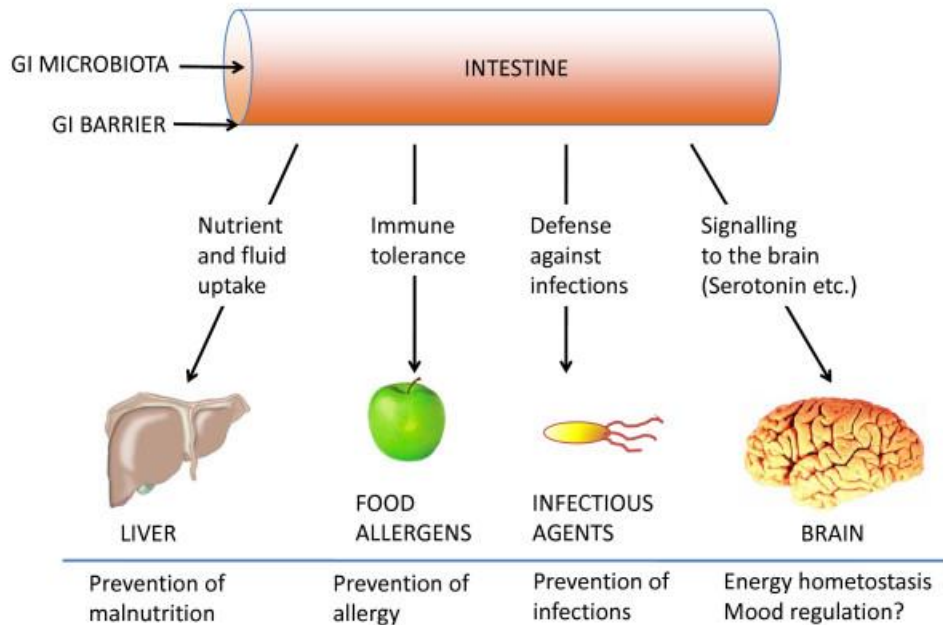


Exprese FoxP3 je klíčová pro aktivaci T reg ly

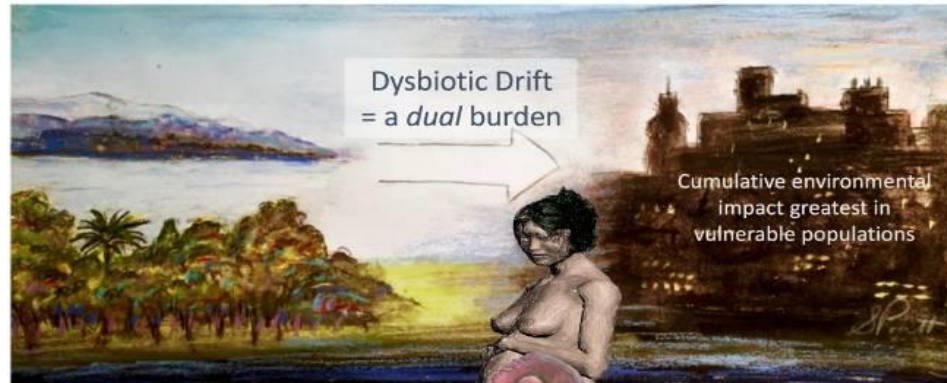
Epigenetické faktory

- Otevírání genů (methylace DNA)
- Vliv mikrobioty, dietní vlivy (tučná strava), stres
- Stabilita exprese genu FoxP3 se řídí demethylací regionu DNA pro T reg ly

Střevní mikrobiom



Dealing with a compounding dual burden:
Shift traditional lifestyles to westernization not a zero-sum game

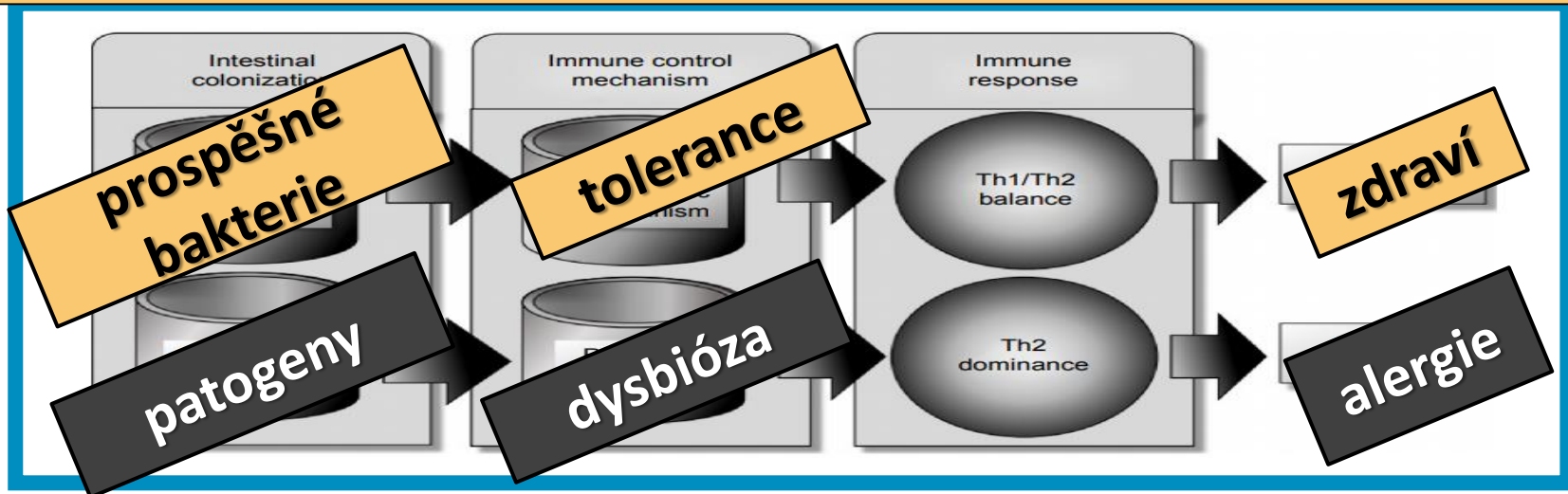


Increasing ABSENCE of traditional lifestyle

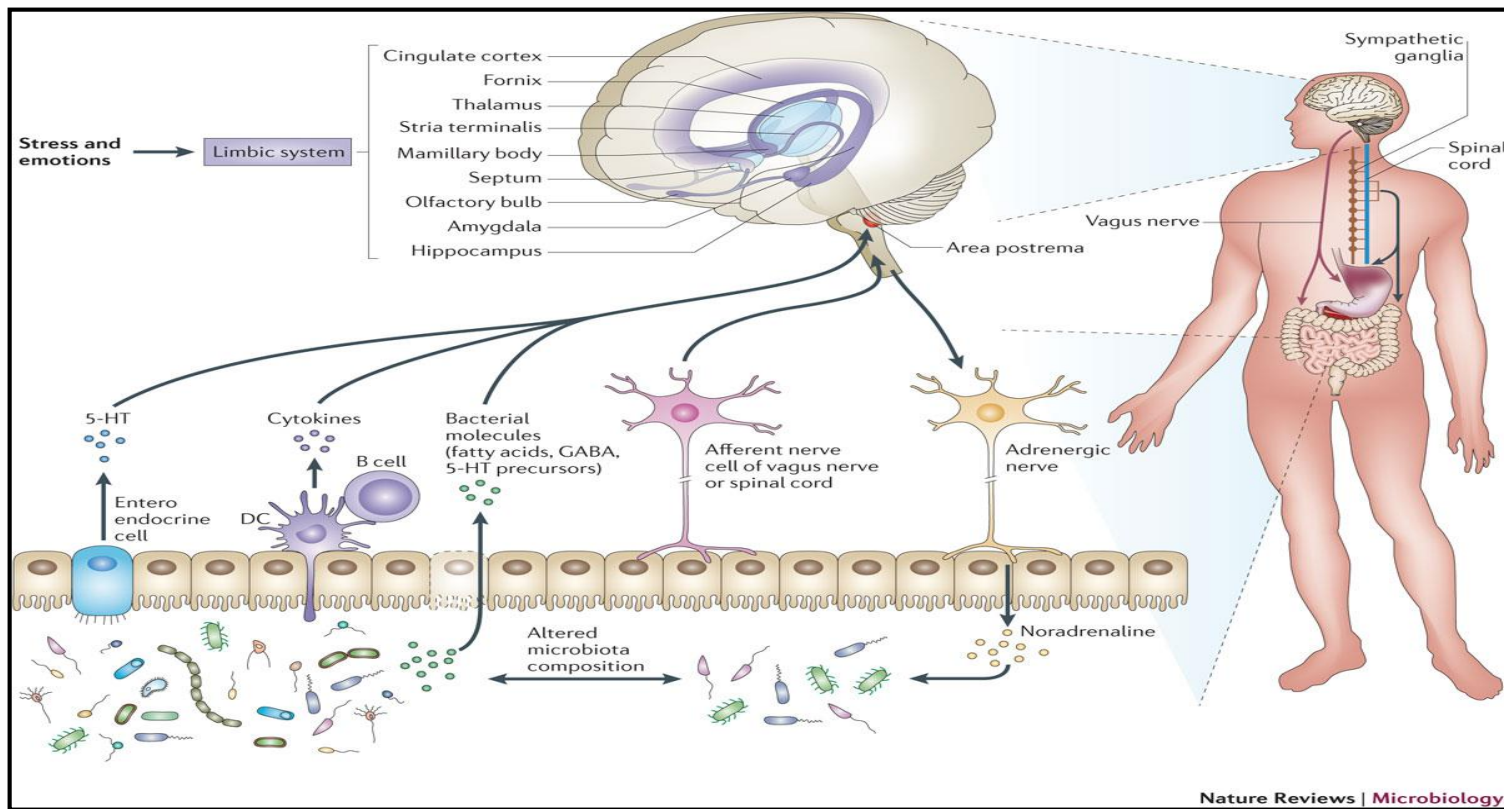
Commercial forces and absence of policy drive inequity and dysbiosis by default

Increasing PRESENCE of detrimental exposures

Vliv v raném věku na dozrávání imunitního systému, navození tolerance



Obousměrná osa: střevní mikrobiom ↔ mozek



Stres - stresové hormony, noradrenalin → snížená aktivita a diverzita
mikrobioty → absence stimulů, zvýšená permeabilita
Mikrobiom → CNS (slizniční hormony, cytokiny, aferentní vlákna n. vagus)
snížení tvorby serotoninu – deprese, únava, vliv na motilitu a senzitivitu GIT
snížení antiinflamatorního efektu n. vagus

Stres

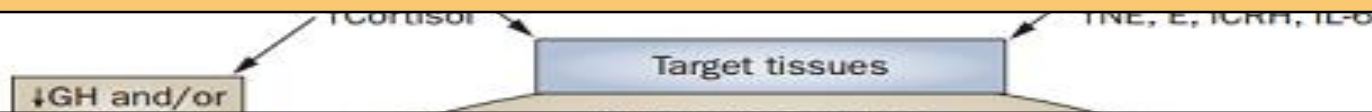
Akutní stres

iCRH - immune corticotropin releasing hormone

Uvolnění IL-6: aktivace žírných buněk

alergická reakce

střevo, plíce, kůže



Chronický stres

Uvolňování IL-6 - zánětlivá odpověď

chronický únavový syndrom

somnolence, deprese, únava, dysfunkce orgánů
(kardiovaskulární, metabolický sy, reprodukční)

Cardiovascular and neurovascular disease

Význam bariér

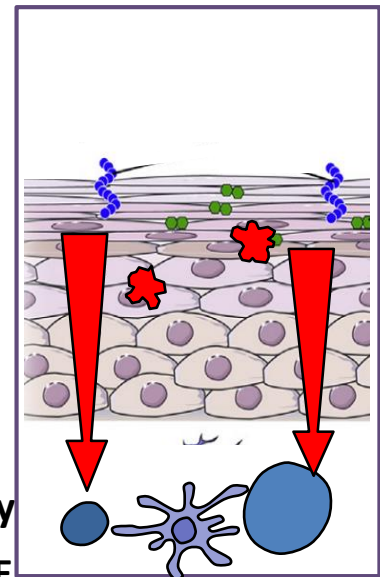
Intestinální bariéra: netěsnost epitelu (junkční spoje):
zvýšená propustnost alergenů, toxinů

Kožní bariéra: narušení u AD - defekt genu pro filaggrin 

 senzibilizace kožní cestou:

- kontaminací povrchů
- kosmetikou (arašídový olej),
- arašídy, vejce, mléko, mořské plody

Dysfunkční kožní bariéra:



Langerhansovy buňky
Th2 lymfocyty - sIgE

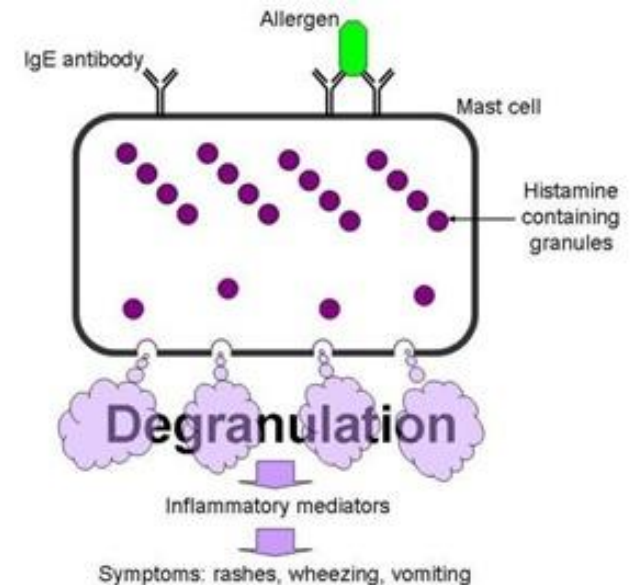
IgE - mediovaná PA



alergenní bílkovina stimuluje produkci sIgE protilátek:
senzibilizace

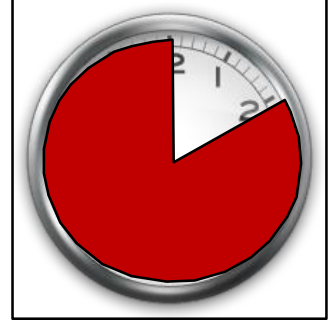
opakovaná expozice - vazba sIgE na žírné buňky a bazofily
s uvolněním mediátorů - klinické příznaky (alergie) časně
do 2 hodin po požití:

- urtika, angioedém
- bronchospasmus
- GIT příznaky
- anafylaktická reakce



do 14 let jsou potraviny nejčastější příčinou anafylaxí

Non-IgE mediovaná potravinová alergie



Eosinofilní proctocolitis: břišní koliky, krev ve stolici –
kravské mléko, sója - vymizí do 2 let věku.

Protein-indukovaná enteropatie: zvracení, průjem,
hypotenze a kolapsový stav 2-5 hod po požití potravy.

Kombinace non-IgE a IgE mechanismu:

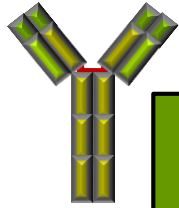
Eosinofilní esophagitis:

děti (5-15): nauzea, zvracení, GERD, neprospívání

dospělí (30-40): dysfagie, retrosternální bolest

Dg: biopsie esophagu >15 eo/zorné pole

Atopický ekzém



specifické
IgE

Diagnostika IgE mediované PA

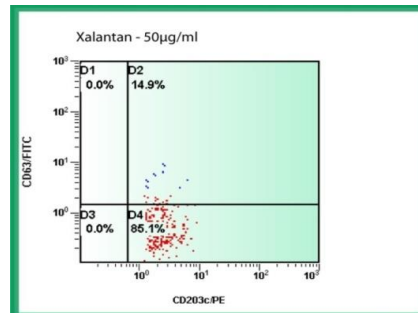
Anamnéza: klinické příznaky časně (do 2 hod)

Kožní prick testy: čerstvé potraviny

Stanovení sIgE protilátek: potravinový
extrakt, molekulární alergeny



Test aktivace bazofilů



Informují o přítomnosti sIgE protilátek, tedy o senzibilizaci (riziku alergie), ale ne o klinické alergii.

Eliminačně-expoziční test

Stanovení sIgE protilátek

Hodnota sIgE nekoreluje se stupněm alergické reakce.

**Prediktivní hodnota sIgE pro hlavní potravinové alergeny
(pravděpodobnost klinické reakce)**

95% PPV

slgE kr. mléko	děti do 2 let	5 IU/ml	nad 2 roky	15 IU/ml
slgE vaj. bílek		2 IU/ml		7 IU/ml
slgE arašíd		14 IU/ml		
slgE stromové ořechy		15 IU/ml		

**Výpovědní hodnotu zvýší diagnostika pomocí molekulárních
alergenů (CRD).**

Stanovuje sIgE protilátky proti jednotlivým molekulám/alergenům.

Zkřížená potravinová alergie CR

Protilátka se váže na antigen (epitop), který nestimuloval její produkci v důsledku podobnosti bílkovin (alergenů)
Každá potravina – směsí bílkovin (alergenů)

Seskupování do tzv. rodin s podobnou biochemickou charakteristikou, zkříženou reaktivitou a labilitou/stabilitou

CR druhově nespecifická



CR druhově specifická



Zkřížená reakce druhově nespecifická

Bet v 1 homologie s hl. alergenem pylu břízy
syndrom ovoce – zelenina – ořechy
termolabilní, projevy OAS (v dutině ústní)



Profilin, vedlejší alergen pylů – ovoce,
zelenina, termolabilní, projevy OAS



Lipid transfer protein mnoha druhů ovoce,
zeleniny, koření – termostabilní, celkové alergické
reakce



Zkřížená potravinová alergie druhově specifická

**Parvalbumin ryb, vysoce stabilní,
celkové alergické reakce**



Tropomyosin korýšů, stabilní



**Zásobní proteiny ořechů, stabilní,
proanafylaktické, závažné celkové reakce**



**Kasein (mléko savců), termostabilní
marker perzistující alergie**



Molekulární diagnostika

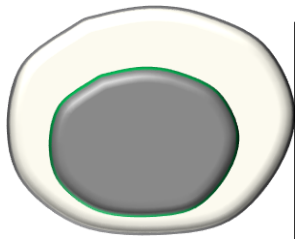
**alergeny pravé
klinicky relevantní**

**alergeny zkříženě reagující
laboratorní senzibilizace**

arašíd	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3	Ara h 8, Ara h 5
lísk.ořech	Cor a 9, Cor a 14, Cor a 8	Cor a 1
soja	Gly m 5, Gly m 6	Gly m 3, Gly m 4
pšenice	Tri a 19, Tri a 14	Tri a 1
broskev	Pru p 3	Pru p 1, Pru p 4
KM	kasein	
vaj.bílek	ovomukoid	

Senzibilizace i na alergeny asociované s rizikem závažnější klinické reakce může být asymptomatická (LTP, zásobní proteiny).

Vliv kofaktorů hlavně u dospělých (NSA, námaha, infekce, stres, hormonální vlivy).



antigen
specifické
lymfocyty,
eosinofily

Diagnostika non-IgE mediované PA

Anamnéza: opožděné klinické příznaky.

Atopy patch testy s čerstvými potravinami

Test blastické transformace lymfocytů

chybí standardizace potravinových alergenů

Eliminačně - expoziční test: možno provádět doma, sIgE negat,
není podezření na protein-indukovanou enteropatii

Endoskopické vyšetření s biopsií



Potravinový alergen

Každá bílkovinná složka v potravine

Velká osma: kravské mléko, vejce, arašidy, stromové ořechy, korýši, ryby, pšenice a sója: 90% všech PA

PA u dětí do 1 roku: BKM, vejce, pšeničná mouka, arašidy (přes 50 % non-IgE mediované)

U dospělých převažuje pyl asociovaný syndrom: zkřížená reakce pyl - rostlinná potravina, arašidy, stromové ořechy, ryby a mořské plody, semena (specifikum v ČR - mák)

Nové alergie: pohanka, hořčice, makadam...

Pyly asociovaná PA - pollen food syndrom

Bet v 1

Stromy
bříza, líska
olše

jablko, mrkev,
lískový ořech, sója

Phl p 1
Phl p 2
Phl p 5

Trávy
bojínek

rajské jablko
cereálie, hrách

Art v 1

Byliny
pelyněk

celer, mrkev
heřmánek, koření

Alergie na pšeničnou mouku

Děti: atopický ekzém, ale i anafylaxe
u 50% dětí s AE se prokáže PA na pšeničnou mouku
na 3. místě PA u dětí

Dospělí: anafylaxe vyvolaná fyzickou námahou 4 - 5 hodin po požití
pšeničné potraviny (WDEIA)

Anafylaktické reakce na pšenici Meripro 711
(přímé mísení s olejem)
- modifikovaný pšeničný alergen HMW Tri a 26



Pšeničná mouka

cukry (nejen škroby)

až 75 %

bílkoviny

až

12 %

tuky

1-2 %

vláknina

1-2 %

voda

až 15 %

albuminy

globuliny

gluten 90 %

gliadin

50 %

tažnost

glutenin

50 %

pružnost

Alergie na pšeničnou mouku

IgE

**urtikaria
angioedém**

**anafylaxe
včetně WDEIA**

**astma/rýma
pekařů**

non-IgE

**atopický
ekzém**

**eozinofilní
ezofagitida
gastritida
enterokolitida**

Alergeny pšeničné mouky

celiakie

gluten

gliadin

glutenin

alfa

b

senzibilizovat dokáže
až 30 bílkovin

soko
kulární
teniny

WDEIA

Wheat-dependent exercise-induced
anaphylaxis

ekzém,
kopřivka
AB, anafylaxe

EoE,
enteropatie

LTP (lipid transfer proteiny)
serin proteáza inhibitory

ochranné a zásobní
bílkoviny (expanziny)

inhibitory alfa amyláz
inhibitory trypsinu

WDEIA

**Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis
(anafylaxe vyvolaná fyzickou námahou)**

až v 80 % pozitivita
sIgE omega 5-gliadin



za 4 až 5 hod.



15 min.

aktivace **tkáňové transglutaminázy**
při námaze
spojení 2 molekul gliadinu
vznik stabilního komplexu s vyšší afinitou
sIgE protilátek

anafylaxe

Neceliatická citlivost na lepek (non-celiac gluten sensitivity, NCGS)



Syndrom charakterizovaný **intestinálními**
a **extra-intestinálními příznaky** spojenými s **konzumací lepku**

Diagnosa per exlusionem:
po vyloučení celiakie i alergie na pšenici

Zvýšený počet intraepiteliálních Iy, chybí cytotoxické IEL
(Marsh 0-1), snížení FoxP3 na Treg Iy!!

aktivace vrozené imunity?

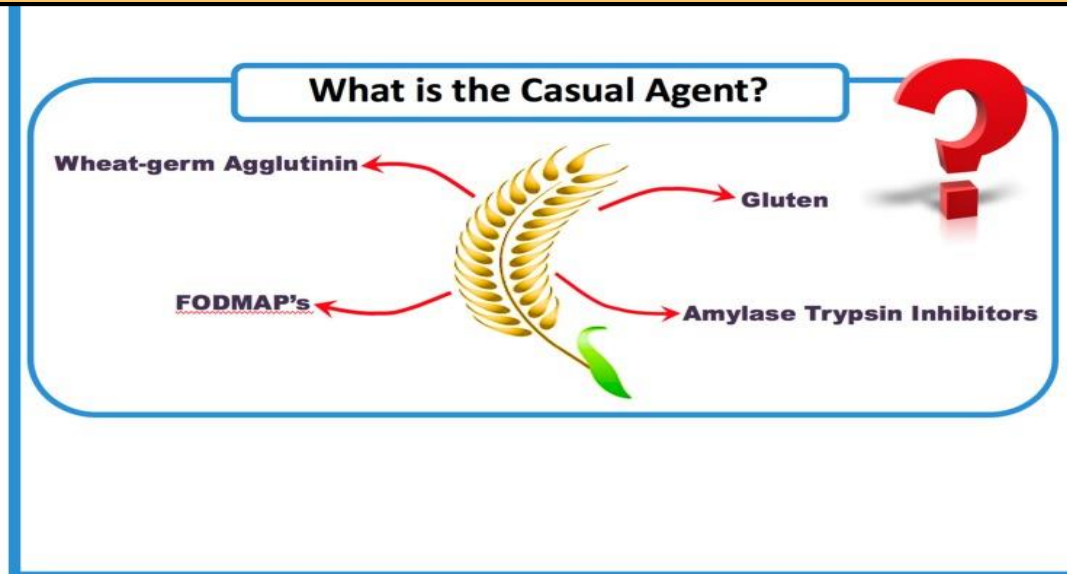
NCGS příčiny

lepek

amyláza/trypsin inhibitory ATIs

aglutininy pšeničných klíčků

Cukry : Oligo, Di, Monosacharidy a Polyoly - FODMAP



NCGS – příznaky

GIT

nadýmání
bolesti břicha

gastroezofageální reflux
průjem/zácpa
projevy dráždivého tračníku

extra GIT

ztráta „pocitu štěstí“
únava/bolesti hlavy

úzkost/mlhavá mysl
dermatitidy, porucha spánku,
deprese

leaky gut syndrome

... pšeničné proteiny proniknou
do krevního řečiště, překročí hematoencefalickou bariéru,
ovlivní neurotransmisní mechanismy, neuroinflamatorní úč.

Diagnostika

chybí biomarkery, vyloučení celiakie a alergie

eliminačně-expoziční test
zaslepený, v běžné praxi otevřený

3 týdny bezlepková dieta
zhodnocení zlepšení
VAS score >3

5,6 g lepku
denně za týden

1 porce špaget: 60g
2 krajíčky chleba

zhodnocení zhoršení
VAS score <3





Intolerance FODMAPs

- **fermentabilní oligo-, di-, monosacharidy a polyoly**
- špatně absorbovatelné sacharidy - substrátem pro bakteriální fermentaci ve střevě - zvýšení obsahu plynu, osmotický efekt - funkční GI obtíže - dráždivý tračník
- zdrojem strava bohatá na fruktózu, laktózu, fruktany, galaktany: lepkové obilniny, KM, luštěniny, sladidla, med, ovoce: peckoviny, mango, avokádo, meloun
zelenina: kapusta, brokolice, květák, česnek, cibule, zelí, řepa



Dieta s nízkým obsahem FODMAPs

**Vliv na mikrobiální složení střevní sliznice -
normalizace funkce střevních endokrinních buněk.**

**Vlivem interakce s autonomním nervovým
systémem - zlepšení senzitivity, motility a
vstřebávání u pacientů s dráždivým tračníkem.**

**obvykle i intolerance laktózy, fruktózy
+ střevní dysbióza**



Histaminová intolerance HIT

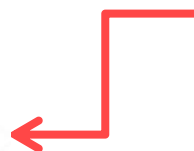
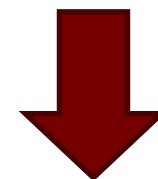
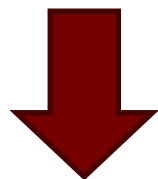
Enzymaticky způsobená neschopnost inaktivovat nahromadění exogenního histaminu

DAO- diaminooxidáza – degradace extracelulárního histaminu na metabolit imidazol-4(5)-kyseliny octové a vylučování močí

Nutná rovnováha mezi přísunem a degradací



Příčiny histaminové intolerance: snížená koncentrace nebo aktivita DAO

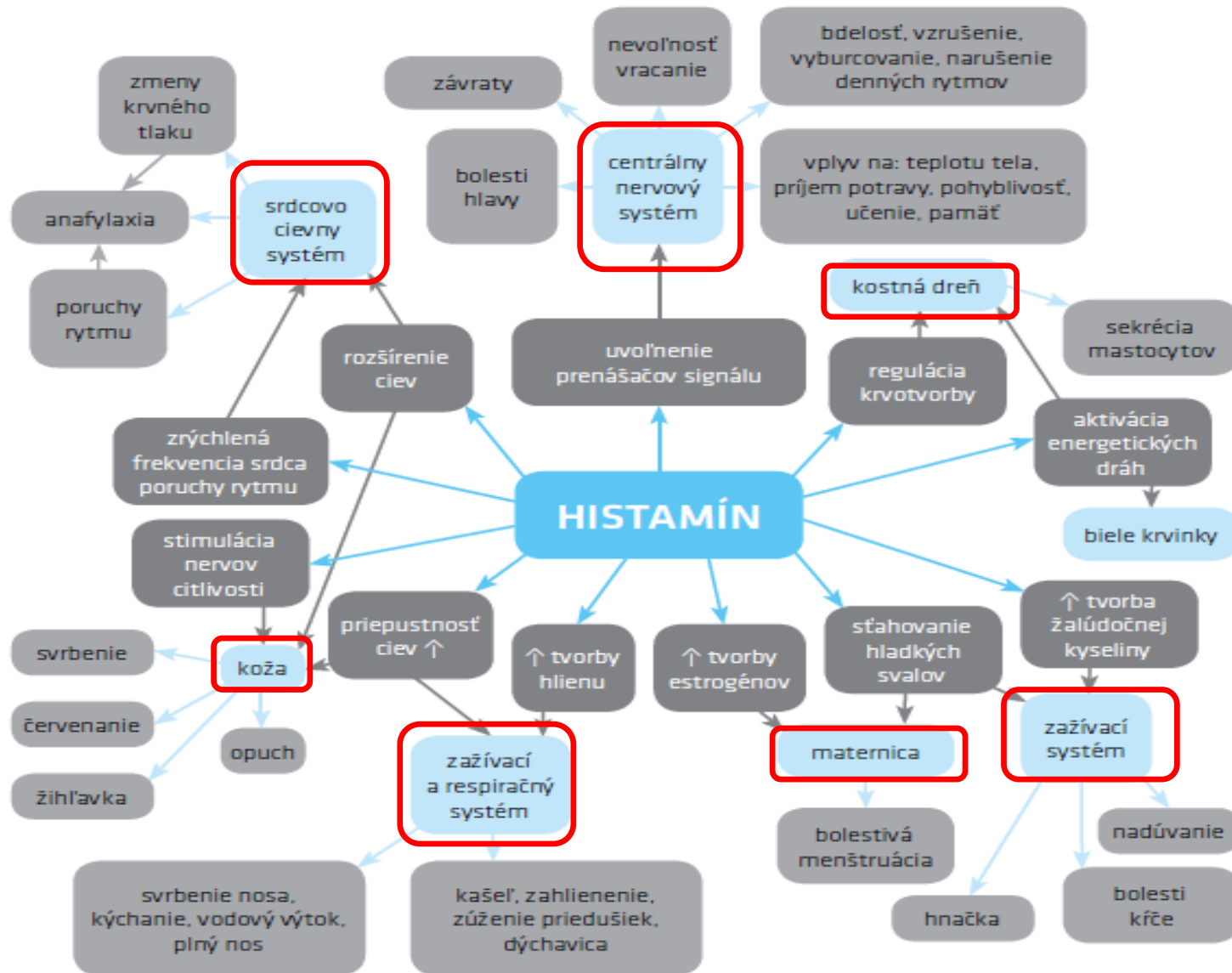


kombinace



obou

Nadměrné hromadění histaminu



HIT



Příjem potravin s vysokým obsahem histaminu nebo potravin uvolňujících histamin.

Podávání léků uvolňující histamin nebo inhibující aktivitu DAO.

Čím více orgánů postiženo, tím pravděpodobnější dg HIT.



Léky uvolňující histamin nebo inhibující aktivitu DAO

H2 blokátory (*cimetidin*)
bronchodilatancia (*aminofylin*)
antihypertenziva (*verapamil*)
antibiotika (*cefal, k. klavulanová*)

expektorancia (*ambroxol*)
analgetika (*ACP, NSAID*)
antiarytmika (*propafenon*)
antidepresiva (*amitriptylin*)



V důsledku silné inhibice DAO v zažívacím traktu není histamin řádně metabolizován a může vyvolat potíže: bolesti hlavy, rýma, kopřivka, průjem, hypotenze, srdeční arytmie nebo bronchiální astma.

Pacienti, kteří jsou léčeni těmito léky, by měli dodržovat nízkohistaminovou dietu jako prevenci nežádoucích účinků.

Diagnostická rozvaha

Anamnéza

symptomy histaminové intolerance?
spouštěč – potraviny bohaté na histamin?
léky uvolňující histamin nebo inhibující DAO?
alergie?
souběžná onemocnění, především GIT?



vyšetření DAO – koncentrace, aktivita
KT s histaminem, pupen > 3 mm
přetrvávající 50 min. po aplikaci



nízkohistaminová dieta
substituce DAO (Daosin)
antihistaminika
probiotika, vitamin B6





Martin Fuchs et al.

Potravinová alergie a intolerance



Potravinová alergie
a intolerance



Martin Fuchs et al.

Kazuistiky z potravinové alergie a intolerance



mladá fronta

Děkuji za pozornost.



„Necht' strava je Tvou medicínou.“

Brillat-Savarin JA. Fyziologie chuti (Physiologie du goût, 1825)

„Řekni mi, co jíš, a já ti povím, co jsi.“