

ROLA ALERGII POKARMOWEJ IgG-ZALEŻNEJ W PATOGENEZIE ZMIAN SKÓRNYCH

The role of IgG-dependent food allergy in the pathogenesis of skin lesions

Streszczenie

Częstość występowania chorób alergicznych systematycznie rośnie. Manifestacją alergii może być atopowe zapalenie skóry, szczególnie często diagnozowane w populacji pediatrycznej. Atopowe zapalenie skóry jest jednostką uwarunkowaną genetycznie, niemniej jednak czynniki środowiskowe odgrywają istotną rolę w aktywacji/modyfikacji przebiegu choroby. U części pacjentów obserwuje się powiązania pomiędzy alergią IgE-zależną (najczęściej pokarmową) a wypryskiem atopowym. Standardem leczenia u tego typu pacjentów, obok farmakoterapii i leczenia miejscowego, jest dieta eliminacyjna. Coraz większa liczba doniesień naukowych wskazuje jednak, iż istotnym czynnikiem, mogącym nasilać istniejące zmiany atopowe, jest nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna, zwana także alergią IgG-zależną (typu III). Wykonanie specjalistycznych testów z krwi i wdrożenie odpowiedniej diety eliminacyjnej na podstawie uzyskanych wyników przyczynia się niejednokrotnie do znacznego złagodzenia zmian skórnych u pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry czy przewlekłą pokrzywkę. Celem niniejszej pracy jest prezentacja mechanizmu rozwoju alergii pokarmowej IgG-zależnej i doniesień naukowych odnośnie do jej znaczenia w chorobach skóry i innych jednostkach chorobowych.

Słowa kluczowe:

alergia IgG-zależna, nadwrażliwość pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, dieta eliminacyjna

Key words:

IgG-allergy-dependent, food hypersensitivity, atopic dermatitis, an elimination diet

Alergia bywa nazywana chorobą cywilizacyjną XXI wieku, a częstość jej występowania systematycznie rośnie. Według danych literaturowych problem alergii dotyczy aktualnie nawet 40% populacji osób dorosłych [1]. Szczególnie miejsce wśród reakcji alergicznych odgrywają alergie pokarmowe. Pokarmy coraz częściej są bowiem przyczyną reakcji niepożądanych, o zróżnicowanej manifestacji klinicznej. Szczególnie często obserwuje się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty), układu oddechowego (kaszel alergiczny, uczucie duszności, obrzęk krtani), lecz także skóry (pokrzywka, swędzenie, wysypka skórna), możliwy jest także, będący bezpośrednim zagrożeniem życia, wstrząs anafilaktyczny. Szczególnie intensywny wzrost częstości występowania niepożądanych objawów na pokarm – nadwrażliwości pokarmowych – zaobserwowano w ciągu ostatnich 20 lat. Zaliczyć tu można zarówno objawy wywołane aktywacją układu immunologicznego (alergie), jak i reakcje o podłożu nieimmunologicznym (nietolerancje pokarmowe, pseudoalergie).

Mirosława **Gałęcka**

Patrycja **Szachta**

Institut Mikrobiologii w Poznaniu

Alergią nazywamy nieprawidłową aktywację układu immunologicznego, przebiegającą w mechanizmie reakcji IgE-zależnej (reakcje nagłe, ostre) lub IgE-niezależnej. Według podziału Gella i Coombsa reakcją alergiczną IgE-niezależną jest reakcja typu 2 (IgG/IgM), typu 3 (IgG) i typu 4 (limfocyty T, makrofagi i IgG). Szczegółowy podział nadwrażliwości pokarmowych zaprezentowano na rycinie 1 [2].

ROLA ALERGII IgE-ZALEŻNEJ W PATOGENEZIE CHOROBY SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry jest jednostką uwarunkowaną genetycznie, niemniej czynniki zewnętrzne – takie jak alergia na pokarmy – są czynnikami aktywującymi i/lub nasilającymi proces chorobowy. Możliwy współdziałanie alergii pokarmowej IgE-zależnej w patogenezie chorób skóry, zwłaszcza atopowego zapalenia skóry (AZS) czy przewlekłej pokrzywki, był postulowany w licznych badaniach naukowych.

Adres do korespondencji:

dr n. biol. **Patrycja Szachta**

Institut Mikrobiologii w Poznaniu

ul. Sielska 10

60-129 Poznań

e-mail:

pszachta@instytut-mikrobiologii.pl

W grupie niemowląt i mniejszych dzieci zmiany atopowe są często objawem alergii pokarmowej, a najczęstszym alergenem jest białko mleka krowiego. Szacuje się, iż u 10-20% pacjentów, zwłaszcza pediatrycznych (dzieci poniżej 2. r.ż.), alergię pokarmową odgrywać mogą istotną rolę. Ich znaczenie jest z reguły najistotniejsze w grupie chorych z silnym wypryskiem atopowym [3, 4]. Gdy testy prowokacyjne potwierdzą związek pomiędzy nadwrażliwością pokarmową a zmianami skórными, terapia bazuje na wdrożeniu diety eliminacyjnej wraz z celowaną farmakoterapią i odpowiednim leczeniem miejscowym [5]. Według danych z piśmiennictwa, częstość występowania alergii pokarmowej IgE-zależnej wynosi do 8% w grupie dzieci i do 3% w grupie osób dorosłych [6].

NADWRAŻLIWOŚĆ POKARMOWA NIEALERGICZNA – ALERGIA POKARMOWA IgG-ZALEŻNA

Wiodącym tematem niniejszej pracy jest z kolei ocena ewentualnej roli i/lub współdziałania alergii IgG-zależnej w patomechanizmie chorób skórnych. Według ustaleń World Allergy Organization, alergia ta powinna być określana terminem „nadwrażliwości pokarmowej niealergicznej”, w odróżnieniu od alergii IgE-zależnej, nazywanej „nadwrażliwością pokarmową alergiczną”. Zaznaczyć należy jednak, iż w odniesieniu do opisywanej reakcji w powszechnym stosowaniu używany jest przede wszystkim termin „nadwrażliwość pokarmowa” czy też „alergia pokarmowa IgG-zależna” [2, 7].

Nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna rozwija się najprawdopodobniej w następstwie uszkodzenia ścisłych połączeń (*tight junction*) pomiędzy enterocytami. W konsekwencji obserwuje się wzrost przepuszczalności jelitowej, co generuje silny wzrost wchłaniania niecałkowicie strawionych białek pokarmowych w jelicie cienkim. Białka pokarmowe, jako alergeny, powodują aktywację elementów układu immunologicznego – limfocytów T pomocniczych i komórek B. W następstwie zwiększa się miano swoistych przeciwciał IgG, łączących się w kompleksy z określonymi antygenami pokarmowymi. Obserwuje się również aktywację układu dopełniacza i wytworzenie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α). Ponieważ bariera jelitowa jest selektywnie przepuszczalna, u konkretnych pacjentów obserwuje się podwyższenie miana przeciwciał swoistych względem

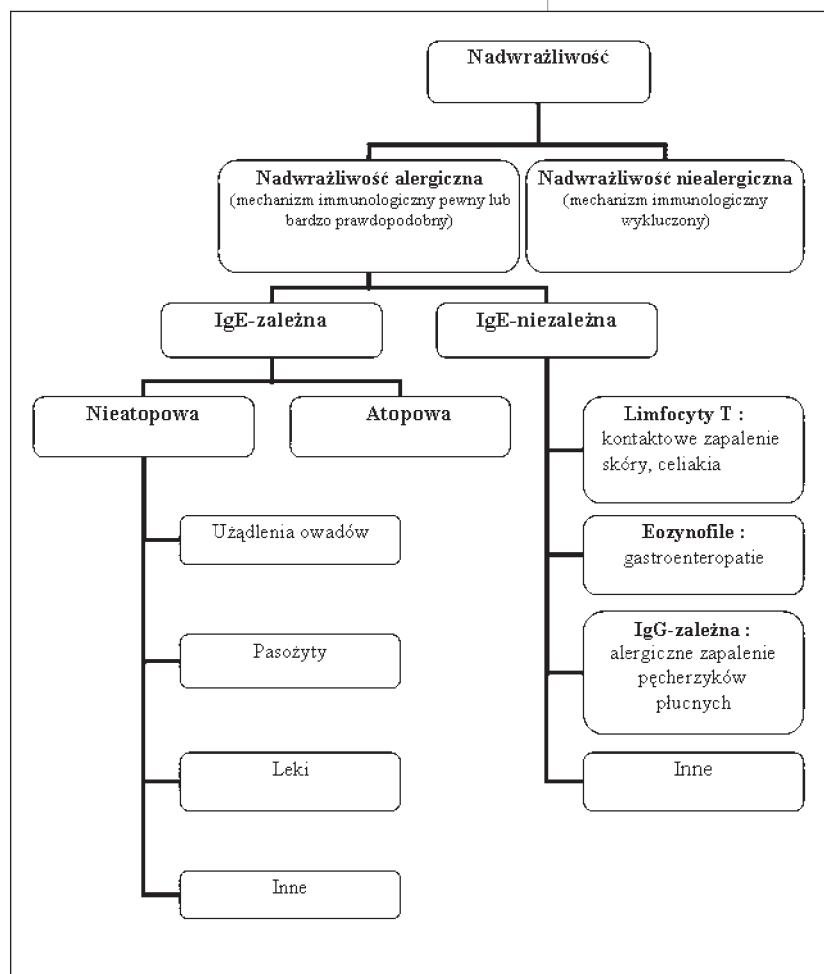
Abstract

The prevalence of allergic diseases is steadily growing. One of the allergy manifestation may be atopic dermatitis, especially often diagnosed in the pediatric population. Atopic dermatitis is a genetic disease, however, that environmental factors plays an important role in the activation/modification of the disease courses. In some patients relationship between IgE-dependent allergy (mostly food allergy) and atopic eczema are observed. Generally accepted standard of treatment in this group is an elimination diet, in addition to pharmacotherapy and topical treatment. An increasing number of scientific papers indicate, that an important factor, which may aggravate atopic change, is IgG-dependent food hypersensitivity, called also IgG-dependent allergy (type III). Performance of specialized blood tests (IgG-dependent allergy food panel) and implementation of elimination diet on the basis of the test's results, often contributes to a significant amelioration of skin lesions in atopic dermatitis and chronic urticaria patients. In this paper we want to present the mechanism of the IgG-dependent allergy development and scientific reports relating to this allergy importance in skin diseases and other illnesses.

określonych pokarmów, nie zaś wszystkich spożywanych przez chorego [8]. Ciągła produkcja swoistych IgG, wywołana spożywaniem alergizujących pokarmów, prowadzi do przewlekłej aktywacji immunologicznej. Skuteczność diety eliminacyjnej, opartej na wynikach oceny miana swoistych IgG, świadczyć może o tym, iż opisywana nadwrażliwość pokarmowa może

Ryc. 1. Podział reakcji nadwrażliwości pokarmowych.

Fig. 1. Food hypersensitivity classification.



stanowią przyczynę i/lub czynnik podtrzymujący rozwój licznych stanów chorobowych.

Częstość występowania alergii IgG-zależnej (typu III) w populacji była dotychczas oceniana w zaledwie jednej analizie. Wyniki tego badania sugerują, że opisywana nadwrażliwość pokarmowa dotyczyć może nawet powyżej 40% populacji wysoko uprzemysłowionych krajów Europy oraz Stanów Zjednoczonych [9]. Rzeczywiste oszacowanie częstości występowania alergii IgG-zależnej wymaga jednakże przeprowadzenia znacznie większej liczby prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań populacyjnych. Postępowanie takie jest o tyle istotne, iż coraz większa liczba analiz wskazuje na skuteczność diety eliminacyjnej opartej na wynikach IgG-zależnej nadwrażliwości pokarmowej w licznych jednostkach chorobowych. Regres objawów chorobowych i poprawa stanu pacjenta obserwowana była chociażby u chorych z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, zarówno o charakterze czynnościowym, jak i organicznym [10-18]. Pacjenci przestrzegający zaleceń dietetycznych raportowali zmniejszenie częstotliwości wypróżnień, redukcję odczuwanego bólu oraz poprawę jakości życia. Należy jednak podkreślić, iż w analizie Zuo i wsp. podwyższone miano swoistych przeciwciał IgG względem składników pokarmowych u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS) (w porównaniu z grupą kontrolną) i wdrożona na tej podstawie dieta nie przyniosła poprawy klinicznej [19]. Rozbieżności w efektywności uzyskiwanych wyników diety z pewnością wymagają rozstrzygnięcia. Wysoka skuteczność diety eliminacyjnej, opartej na ocenie miana swoistych przeciwciał IgG względem pokarmów, została potwierdzona również w grupie pacjentów chorujących na migreny [20, 21].

Doniesienia o efektywności interwencji dietetycznej opisano również w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. U pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit miano swoistych przeciwciał IgG względem pokarmów jest znacznie wyższe, niż w populacji kontrolnej. Wdrożenie odpowiedniej diety eliminacyjnej wydaje się skutkować zmniejszeniem dolegliwości bólowych i częstości wypróżnień. Pojawiają się głosy, że opisywana terapia żywieniowa jest celowym uzupełnieniem leczenia farmakologicznego w chorobie Leśniowskiego-Crohna [22]. Znaczenie alergii IgG-zależnej jest aktualnie intensywnie podnoszone także w zaburzeniach ze spektrum autystycznego oraz u pacjentów z depresją [23-26].

Zdolność swoistych przeciwciał IgG do wywoływania niepożądanych reakcji na pokarm jest doskonale udowodniona w chorobie trzewnej, czyli stałej nadwrażliwości pokarmowej na gluten, skutkującej zanikiem kosmków jelitowych [27, 28]. Przytoczone w prezentowanej pracy badania, wskazujące na rolę alergii IgG-zależnej w innych jednostkach chorobowych, sugerują podobny mechanizm rozwoju i oddziaływania nadwrażliwości pokarmowej w zespole jelita nadwrażliwego, migrenie, chorobach ze spektrum autyzmu [10-18, 22-26].

Doniesienia kazuistyczne wskazują również na potencjalny udział nadwrażliwości pokarmowej IgG-zależnej w rozwoju i/lub zaostrzeniu problemów skórnych.

Z tego względu celowe jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego powiązania chorób dermatologicznych i alergii pokarmowej IgG-zależnej.

ROLA SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ IgG W CHOROBAH ALERGICZNYCH I ATOPOWYCH – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Pierwsze doniesienia o prawdopodobnej roli swoistych przeciwciał IgG w patogenezie niepożądanych reakcji na pokarm pojawiły się w latach 70-80. XX wieku, na podstawie obserwacji podwyższonych poziomów przeciwciał IgG w surowicy krwi osób z objawami alergicznymi. Jednocześnie u pacjentów tych nie wykryto podwyższonego stężenia przeciwciał klasy IgE, co sugerowało, iż za niepożądane reakcje odpowiadać muszą właśnie przeciwciała klasy IgG. Potwierdzeniem tych obserwacji była ocena właściwości czystej frakcji przeciwciał IgG, wyizolowanych z ludzkiej surowicy. Wykazano bowiem, iż charakteryzują się one właściwościami uczulającymi, wywołując reakcje skórne. Zachodząca reakcja była zależna od aktywacji układu dopełniacza, lecz nie od aktywacji neutrofilii. Autorzy wykazali, iż przeciwciała IgG najprawdopodobniej nie biorą udziału w reakcjach anafilaktycznych, lecz ich zdolność do aktywacji immunologicznej może się przyczyniać do chorobowych zmian w obrębie tkanek, związanych z tworzeniem precypitynow (nierozpuszczalnych agregatów) [29, 30]. Obecność przeciwciał klasy IgG w surowicy pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami alergicznymi raportowana była wielokrotnie [31-35]. Co więcej, raport opublikowany przez Multicentre Allergy Study Group

wykazał, iż u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami alergicznymi wzrósł miana IgE towarzyszy wzrost swoistych przeciwciał IgG. Ponieważ liczba receptorów dla immunoglobulin wszystkich klas jest znaczna, przeciwciała IgG może wiązać się z receptorem swoistym dla IgE na zasadzie kompetycji [31]. Przeciwciała IgG wiązać się mogą również z receptorami na powierzchni makrofagów i komórek dendrytycznych, wpływając na aktywację i modulację stanów zapalnych oraz reakcji alergicznej typu komórkowego. Istotny jest fakt, iż swoiste IgG mogą zarówno nasilać, jak i redukować nasilenie procesu zapalnego, przy czym pierwsza aktywność obserwowana jest w procesach adaptacyjnych, druga zaś w mechanizmach o podłożu genetycznym [31]. Podobnie na kierunek działania swoistych przeciwciał IgG wpływa wielkość ich stężenia we krwi pacjenta. Stymulacja ich produkcji wynika przede wszystkim z zadziałania niekorzystnych warunków środowiskowych, chorób współistniejących czy też predyspozycji genetycznej i jest właściwością obciążającą organizm i aktywującą proces alergiczny. Z kolei niskie miana swoistych IgG we krwi hamują opisywany proces. Kolejnych dowodów, wskazujących na udział i istotną rolę swoistych przeciwciał IgG w chorobach atopowych i alergicznych, dostarcza praca Oxelius i wsp. [35]. Wykazano w niej, iż u pacjentów pediatrycznych z określonym genotypem mechanizm rozwoju astmy oskrzelowej może być nie IgE, lecz IgG-zależny. W przytoczonej analizie u dzieci z astmą oskrzelową, z dwoma różnymi genotypami (genotyp G3m(b/b)-G1m(f/f)-G2m(n/n) oraz (genotyp G3m(g/g)-G1m(a/a)-G2m(-n/-n) oceniano poziom całkowitego IgE, poziomy swoistych IgE, stężenie wszystkich podklas IgG, allotyp ciężkich łańcuchów IgG (allotyp Gm), poziom IgA i IgM, IL-4 oraz INF- γ . Porównanie wartości tych parametrów w obu badanych grupach wykazało, iż pacjenci z genotypem G3m(b/b)-G1m(f/f)-G2m(n/n) mieli podwyższone poziomy całkowitego IgE i swoistych IgE, eozynofili we krwi obwodowej oraz swoistych przeciwciał IgG1-IgG3, a także obniżony poziom limfocytów CD8. Z kolei u pacjentów z genotypem G3m(g/g)-G1m(a/a)-G2m(-n/-n) wykazano niski poziom całkowitego IgE, praktycznie brak swoistych IgE, niski poziom eozynofili we krwi obwodowej, niski poziom IgG1-IgG3 i podwyższony poziom limfocytów CD8. Uzyskane wyniki wskazują, iż geny kodujące poszczególne przeciwciała klasy IgG1, IgG2, IgG3 są zaangażowane w rozwój zarówno

Tabela 1. Wybrane różnice pomiędzy alergią pokarmową IgE-zależną i IgG-zależną.

Table 1. Selected differences between IgE-dependent and IgG-dependent food allergy.

Alergia pokarmowa IgE-zależna	Alergia pokarmowa IgG-zależna
Stymulacja mastocytów	Nabyta; wynika ze zwiększonej przepiękliwości bariery jelitowej
Uwolnienie histaminy	Aktywacja immunologiczna
Reakcja nagła	Reakcja opóźniona do kilkudziesięciu godzin
Niewielka liczba alergenów pokarmowych	Znaczna liczba składników alergizujących
Dodatni test skórny	Test skórny ujemny
Często poprawnie zidentyfikowana samodzielnie przez pacjenta	Bardzo trudna/nieosiągalna do samodzielnej identyfikacji (opóźnienie objawów)
Najczęstsza manifestacja: skóra i śluzówki	Zróznicowana manifestacja kliniczna
Przewlekła lub przejściowa	Miejscowy lub ogólnorozwojowy przewlekły stan zapalny

atopowego, jak i nieatopowego fenotypu astmy oskrzelowej.

Podwyższone miano przeciwciał klasy IgG u pacjentów z astmą oskrzelową, w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi ochotnikami zostało także wykazane w badaniu Out i wsp. [31].

Również u pacjentów z wypryskiem atopowym rola swoistych przeciwciał IgG została wykazana w wielu badaniach. Podwyższone miano swoistych IgG może pełnić rolę czynnika predykcyjnego fenotypu i nasilenia atopowego zapalenia skóry. W badaniu Ercan i wsp. określano wpływ wybranych parametrów, w tym poziomu IgG atopii czy towarzyszących chorób alergicznych na nasilenie atopowego zapalenia skóry u dzieci [36]. Oceniane parametry analizowano także w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. Wykazano, że poziom swoistych IgG jest statystycznie istotnie wyższy u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, w porównaniu z dziećmi zdrowymi (grupa kontrolna), na poziomie istotności $p = 0,026$. Co więcej, wykryto dodatnią korelację pomiędzy mianem przeciwciał swoistych IgG, a nasileniem zmian atopowych. Ciekawe jest spostrzeżenie, iż u pacjentów z grupy badanej niższe miano IgG i IgA korelowały z niższym wskaźnikiem atopii i łagodniejszą postacią atopowego zapalenia skóry. Autorzy konkludują, iż podwyższone poziomy IgG i IgA mogą odgrywać rolę w kształtowaniu fenotypu atopowego zapalenia skóry, w aspekcie nasilenia choroby i alergicznego jej charakteru.

Przytoczyć należy również analizę Hon i wsp., w której oceniano poziom swoistych przeciwciał IgA i IgG przeciwko 96 powszechnie spożywanym pokarmom u 30 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Na podstawie uzyskiwanych wyników wdrażano dietę eliminacyjną w celu wycofania z jadłospisu pacjenta produktów, w przypadku których stwierdzono podwyższone miano IgG i IgA.

W momencie kwalifikacji do badania oceniano stopień aktywności choroby (skala SCORAD, ang. *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*), nasilenie wyprysku atopowego według skali Nottingham (NESS, ang. *Nottingham Eczema Severity Score*), jakość życia u pacjentów pediatrycznych z chorobami dermatologicznymi (CDLQI, ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), uwodnienie skóry, naskórkową utratę wody, liczbę i rodzaj stosowanych miejscowo leków kortykosteroidowych oraz leków antyhistaminowych. Ogólna akceptacja interwencji dietetycznej przez pacjentów była bardzo dobra lub dobra. Nie odnotowano korelacji pomiędzy stopniem alergizacji w klasie IgA i IgG a nasileniem zmian skórnych. Pomimo tego zastosowana dieta została przez pacjentów oceniona jako wysoce efektywna (bardzo dobre efekty/dobre efekty) w łagodzeniu atopowego zapalenia skóry. Wykazano także wpływ zastosowanej diety eliminacyjnej na kilka z oznaczanych parametrów klinicznych. Konkludując, u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry występują znacznie podwyższone poziomy swoistych IgG i IgA, a interwencja żywieniowa oparta na eliminacji uczulających pokarmów wydaje się przynosić pożądane efekty lecznicze [37]. Autorzy prezentowanego badania podkreślają jednak, iż oceniana nadwrażliwość pokarmowa w klasie IgG i IgA nie może być utożsamiana z alergią pokarmową, w powszechnie uznanym znaczeniu tego słowa (IgE-zależna).

Konkludując, rola podwyższonego stężenia swoistych przeciwciał IgG w chorobach alergicznych, atopowych, jest coraz intensywniej analizowana. W świetle przytoczonych badań uznać należy, iż nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna może modulować przebieg choroby, wpływając dodatkowo na nasilenie istniejących zmian, a niewykluczone również, iż ma współdziałać w patogenezie chorób skóry o charakterze alergicznym. Korelacja pomiędzy podwyższonym poziomem swoistych przeciwciał IgG a cięższym przebiegiem chorób atopowych obserwowana jest coraz częściej przez lekarzy praktyków. Coraz częściej miano IgG oceniane

jest w grupie pacjentów atopowych jednocześnie z IgE.

Nadwrażliwość pokarmowa IgG-zależna może być potwierdzona jedynie za pomocą specjalistycznych testów – paneli pokarmowych IgG. W reakcji IgG-zależnej empiryczna identyfikacja potencjalnie alergizujących produktów przez lekarza lub pacjenta jest bowiem bardzo trudna lub wręcz niemożliwa. W alergii pokarmowej IgE-zależnej szybkość występowania objawów (po kilku, kilkunastu minutach od konsumpcji) jest czynnikiem znacznie ułatwiającym samodzielną identyfikację alergenu. Tymczasem z uwagi na czas niezbędny do wytworzenia swoistych przeciwciał IgG reakcje w opisywanej alergii typu III są opóźnione nawet o 24-72 godziny od momentu spożycia alergizującego pokarmu (tab. I).

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, zwłaszcza z ciężkim przebiegiem choroby, wykonanie testów na nadwrażliwość pokarmową IgG-zależną i wdrożenie celowanej diety eliminacyjnej może przyczynić się do znacznej poprawy stanu skóry.

Z obserwacji autorek (dane niepublikowane) wynika, że u znacznej grupy pacjentów z wypryskiem atopowym czy też przewlekłą pokrzywką, wdrożenie diety eliminacyjnej, opartej na wynikach paneli pokarmowych IgG-zależnych prowadzi do znacznego złagodzenia zmian skórnych, a niekiedy wręcz do remisji choroby.

Postulować można, iż leczenie żywieniowe, oparte na wynikach oceny alergii pokarmowej IgG-zależnej, może być przydatnym narzędziem w pracy lekarza dermatologa.

Ocenę nadwrażliwości pokarmowych IgG-zależnych należy zawsze prowadzić w oparciu o wiarygodne narzędzia badawcze, tj. testy immunoenzymatyczne (ELISA), w których antygeny pokarmowe wyprodukowane zostały zgodnie z zasadą dobrej praktyki produkcyjnej (GMP), a sam test posiada certyfikat zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości. Tylko takie postępowanie zapewnia powtarzalność i specyficzność uzyskiwanych wyników, będące gwarantem potencjalnie skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F.: WAO: White Book on Allergy. World Allergy Organization 2011.
2. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl T., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F. i wsp.: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature

Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.

3. Oranje A.P., de Waard-van der Spek F.B.: Atopic dermatitis: review 2000 to January 2001. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14 (4): 410-413.

4. Oranje A.P., de Waard-van der Spek F.B.: Rola alergii pokarmowej w atopowym zapaleniu skóry u dzieci. www.alergologia.org.pl
5. Czerwionka-Szaflarska M., Adamska I., Świątek K.: Rola alergii pokarmowej w atopowym zapaleniu skóry: metody leczenia dietetycznego i farmakologicznego. *Pediatrics Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2008; 10 (3): 117-121.
6. Sampson H.A.: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 803-805.
7. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T. i wsp.: A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
8. Frank M., Ignys I., Gałęcka M., Szachta P.: Alergia pokarmowa IgG-zależna i jej znaczenie w wybranych jednostkach chorobowych. *Ped Pol* 2013; 88 (4): 252-257.
9. Audit of the York Nutritional Laboratory survey, conducted by the Department of Health Studies, University of York, on behalf of the British Allergy Foundation. 2001, January.
10. Zar S., Benson M.J., Kumar D.: Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1550-1557.
11. Crowe S.E., Perdue M.H.: Gastrointestinal food hypersensitivity. Basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterol Nutr* 1992; 103: 1075-1095.
12. Isolauri E., Rautava S., Kalliomäki M.: Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. *Gut* 2004; 53: 1391-1393.
13. Whorwell P., Lea R.: Dietary treatment of the irritable bowel syndrome, current treatment options. *Gastroenterol* 2004; 7: 307-316.
14. Nanda R., James R., Smith H., Dudley C.R., Jewell D.P.: Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1099-1104.
15. Atkinson W., Sheldon T.A., Shaath N., Whorwell P.J.: Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464.
16. Høst A., Husby S., Gjesing B., Larsen J.N., Løwenstein H.: Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow's milk allergy. Levels of antibodies to whole milk protein, BLG and ovalbumin in relation to repeated milk challenge and clinical course of cow's milk allergy. *Allergy* 1992; 47: 218-229.
17. Hardman G., Hart G.: Dietary advice based on food-specific IgG results. *Nutrition and Food Science* 2007; 37: 16-23.
18. Yang C.M., Li Y.O.: The therapeutic effects of eliminating allergic foods according to food-specific IgG antibodies in irritable bowel syndrome. *Ahonghau Nei Ke Za Zhi* 2007; 46 (8): 641-643.
19. Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J., Guo Y.T., Lu X.F., Li J.M. i wsp.: Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin and Exper Allergy* 2007; 37: 823-830.
20. Millichap J.G., Yee M.M.: The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol* 2003; 28 (1): 9-15.
21. Alpay K., Ertas M., Orhan E.K., Ustay D.K., Lieners C., Baykan B.: Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalgia* 2010; 30 (7): 829-837.
22. Bentz S., Hausmann M., Piberger H., Kellermeier S., Paul S., Held L. i wsp.: Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's Disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion* 2010; 81: 252-264.
23. Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E., Kaczmarski M.: Patogeneza zaburzeń przewodu pokarmowego u dzieci z autyzmem. *Pol Merk Lek* 2009, XXVII, 157: 40.
24. Reichelt K.L., Knivsberg A.M.: The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism. *Ann Clin Psychiatri* 2009; 21: 205-211.
25. Hozyrasz K.K., Gryglicka H., Żółkowska J.: Dieta bezglutenowa a leczenie zaburzeń ze spektrum autyzmu – skrótywy przegląd piśmiennictwa. *Przegl Gastr* 2010; 5 (4): 195-201.
26. Rudzki L., Frank M., Szulc A., Gałęcka M., Szachta P., Barwinek D.: Od jelit do depresji – rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012; 7: 2.
27. Bruins M.J.: The clinical response to gluten challenge: a review of the literature. *Nutrients*. 2013 Nov 19; 5 (11): 4614-4641.
28. Vermeersch P., Geboes K., Mariën G., Hoffman I., Hiele M., Bossuyt X.: Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010 Jul 4; 411 (13-14): 931-935.
29. Parish W.: Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 1970; 7673: 591-592.
30. Berry J., Brighton W.: Familial human short-term sensitizing (IgG S-TS) antibody. *Clin Allergy* 1977; 5: 401-406.
31. Zawisza E.: Reakcje pokarmowe – nie mediowane IgE. *Alergia* 2013; 47-48.
32. Pepys J., Parish W.E., Stenius-Aarniala B., Wide L.: Clinical correlations between long-term (IgE) and short-term (IgG S-TS) anaphylactic antibodies in atopic and 'non-atopic' subjects with respiratory allergic disease. *Clin. Allergy* 1979; 9: 645-658.
33. Out T.A., van de Graaf E.A., van den Berg N.J., Jansen H.M.: IgG subclasses in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Scand. J. Immunol.* 1991; 33: 719-727.
34. Waserman S., Olivenstein R., Renzi P., Xu L.J., Martin J.G.: The relationship between late asthmatic responses and antigenspecific immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 661-669.
35. Oxelius V.A., Carlsson A.M., Aurivillius M.: Alternative G1m, G2m and G3m allotypes of IGHG genes correlate with atopic and nonatopic pathways of immune regulation in children with bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 215-219.
36. Ercan H., Ispir T., Kirac D., Baris S., Ozen A., Oztezcan S. i wsp.: Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013, Mar-Apr; 41 (2): 86-93.
37. Hon K.L., Poon T.C., Pong N.H., Wong Y.H., Leung S.S., Chow C.M., Leung T.F.: Specific IgG and IgA of common foods in Chinese children with eczema: Friend or foe. *J Dermatolog Treat* 2013, Nov 15.