

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Analiza przesiewowa występowania
swoistych przeciwciał E w surowicach dzieci
i dorosłych w Polsce**

Emilia Majsiak

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko

Klinika Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2016

1. STRESZCZENIE

Dynamicznie rosnąca ilość występowania chorób alergicznych wymaga podjęcia działań prewencyjnych w odniesieniu do osób z grup ryzyka. W tym celu prowadzi się lokalny monitoring realnych zagrożeń, tworzy mapy zachorowań i najczęściej uczulających alergenów. Jedną z metod, klasyfikującą osoby potencjalnie zagrożone wystąpieniem alergii lub narażone na działanie czynnika alergizującego są wieloparametrowe testy używane do diagnozowania alergii IgE-zależnych. Jakkolwiek, obecność sIgE (swoistych immunoglobulin E) świadczy o uczuleniu, nadwrażliwości typu I według klasyfikacji Gell'a i Coombs'a, to nie u wszystkich osób manifestuje się ono klinicznie. Dotychczasowe badania występowania IgE wobec alergenów wziewnych i pokarmowych (w tym mleka) przeprowadzone w Polsce były nieliczne i oparte na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów. Najczęściej dotyczyły jednego regionu geograficznego.

Celem badania była ocena częstości występowania sIgE wobec alergenów wziewnych i pokarmowych u dzieci i dorosłych* z potencjalną alergią w populacji polskiej i ocena uzyskanych danych pod kątem ewentualnych różnic geograficznych (*z uwzględnieniem wieku podeszłego). Oddzielnym aspektem była analiza współwystępowania dodatnich wyników sIgE dla poszczególnych frakcji białek mleka krowiego.

Analizie poddano ponad 418 tysięcy wyników stężeń immunoglobuliny E wobec 88 antygenów oznaczonych u 18 788 pacjentów za pomocą paneli wieloalergenowych Polycheck® (Biocheck GmbH, Niemcy, Münster). Proporcje płci były zbliżone. Najliczniejszą grupę wśród badanych stanowiły dzieci w wieku do 3 lat (42%). Podczas analizy występowania sIgE względem wieku, z ogólnej liczby pacjentów zostały wykluczone osoby (n = 4 431), u których nie było możliwości prawidłowego zweryfikowania daty urodzin. Zebrane wyniki zostały przyporządkowane według województw i podzielone na siedem grup porównawczych pod względem wieku. Typowa grupa „kontrolna”, (czyli bez objawów IgE- zależnej alergii) nie została utworzona. Za grupę kontrolną uznano osoby, u których wyniki oznaczeń swoistych IgE były negatywne. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu

STRESZCZENIE

Medycznego w Łodzi z dnia 19 maja 2015. Dane do analizy, dotyczące stężeń sIgE, zostały zebrane ze ścisłym zachowaniem prawa pacjentów do ochrony danych osobowych po uzyskaniu pisemnej zgody z laboratoriów, które wykonywały multiparametrowe testy immunoenzymatyczne. Przy użyciu programu statystycznego Statistica 10 (StatSoft Polska) poddano ocenie 46 alergenów wziewnych oraz 42 pokarmowe. Dla oszacowania z dokładnością statystyczną 0,01 (1%) na typowym poziomie ufności, przeanalizowano alergeny, wobec których sIgE zostało oznaczone minimum u 7 203 osób.

Wśród swoistych IgE przeciw alergenom wziewnym u dzieci i dorosłych, wyniki dodanie najczęściej odnotowano wobec alergenów *Dermatophagoides farinae* (25%), *Dermatophagoides pteronyssinus* (23%), olchy (23%), psa (22%), leszczyny (22%), żyta (19%), brzozy (19%), kota (18%), tymotki łąkowej (18%), dębu (13%), babki lancetowatej (9%), *Alternaria tenuis* (9%), bylicy (7%), konia (7%), *Penicilium notatum*, *Cladosporium herbarum* oraz *Aspergillus fumigatus* (po 5%). Natomiast oznaczenia swoistych IgE przeciw antygenom pokarmowym wykazały uczulenia na alergeny jabłka (8%), orzecha ziemnego (7%), białka jaja kurzego (7%), soi (6%), mąki pszennej (5%), żółtka jaja kurzego (4%), marchwi (4%), mleka (3%) i dorsza (1%).

W ocenie współwystępowania sIgE wobec mleka krowiego i jego frakcji u 2 120 pacjentów odnotowano 98 osób (5%) z dodatnim wynikiem oznaczeń tych immunoglobulin przeciw alergenowi mleka (f 02). Najczęściej oznaczaną frakcją była β -laktoglobulina i α -laktoalbumina (33% i 17%). Natomiast u osób z wynikiem ujemnym w kierunku uczulenia na alergen mleka u ponad 1/3 z nich, obserwowano pozytywny wynik przynajmniej dla jednej z jego frakcji.

Analiza występowania sIgE wobec antygenów pokarmowych w odniesieniu do dzieci, pokazała wysoki odsetek oznaczeń pozytywnych wobec mleka i białka jaja kurzego, który spadał wraz z wiekiem. Zaobserwowano wzrost przeciwciał wobec żółtka jaja kurzego i mleka w grupie najstarszych osób w porównaniu do dorosłych w grupie 40-60 lat.

Zestawienie dodatnich wyników wobec 10 alergenów wziewnych analizowanych w 13 województwach, pokazało różnice w poszczególnych regionach Polski. Najwięcej

STRESZCZENIE

dotatnich wyników sIgE odnotowano w województwie lubuskim i dolnośląskim, a najmniej w lubelskim i małopolskim.

Częstość występowania dodatnich wyników swoistych IgE w surowicy krwi wobec alergenów powietrznych pochodzących u dzieci i dorosłych z podejrzeniem alergii w populacji polskiej wyniosła 49,5%. Najczęściej uczulającymi alergenami wziewnymi są *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* oraz pyłek olchy, sierść psa, pyłek leszczyny, żyta, brzozy, sierść kota, pyłek tymotki łąkowej i dębu. Częstość występowania sIgE wobec alergenów pokarmowych wyniosła 27,2%. Wśród antygenów pokarmowych najczęściej pozytywne wyniki odnotowano wobec jabłka, orzecha ziemnego, białka jaja kurzego, soi i mąki pszennej. Analiza porównawcza 2 120 oznaczeń sIgE wobec klasycznego alergenu mleka (f02) wobec jego frakcji ujawniła u ponad 1/3 badanych dodatni wynik wobec którejkolwiek frakcji mleka, mimo ujemnego oznaczenia wobec antygeny mleka, jako mieszaniny białek o kodzie f02. Natomiast β -laktoglobulina była najczęstszą frakcją towarzyszącą dodatnim wynikom sIgE wobec f02. U dzieci obserwowano wysoki odsetek dodatnich wyników sIgE wobec alergenów białek mleka krowiego i jaja kurzego oraz zmniejszenie się liczby dodatnich wyników tych oznaczeń z wiekiem. Wobec alergenu mleka (f02), żółtka oraz białka jaja kurzego procent uczuleń u osób starszych (powyżej 61 lat) był istotnie wyższy w porównaniu do dorosłych w wieku 19-60 lat. Uzyskane dane wskazały na różnice w występowaniu sIgE wobec alergenów wziewnych w różnych regionach Polski. W województwie lubuskim, a także dolnośląskim oraz śląskim istotnie więcej badanych było uczulonych na aeroalergeny, w porównaniu do województwa lubelskiego.

2. SUMMARY

The number of allergic diseases has grown dynamically, which requires preventive action in relation to individuals from all risk groups. To that end, local control of real threats has been conducted and disease maps as well as maps of most frequent sensitizers have been drawn up. One method used to classify individuals potentially at risk of developing an allergy or exposed to allergenic agent have been the multi parameter tests used to diagnose IgE-mediated allergies. Although the presence of specific IgE points to type I hypersensitivity according to the classification of Gell and Coombs, not all individuals present clinical manifestations. Previous studies on the prevalence of IgE in relation to inhalant and food allergens (including milk) conducted in Poland have been scarce and based on relatively small groups of patients, and data were usually recorded for a single geographical region.

The aim of this study was to assess the prevalence of specific IgE in relation to inhalant and food allergens in a Polish population of children and adults* likely to be allergic, and evaluating the obtained data for potential geographical differences (*with consideration of old age). A separate issue was the analysis of co-existence of positive results for individual cow's milk protein fractions.

More than 418,000 of IgE concentration results were analyzed for 88 antigens in over 23,000 of multiple allergen Polycheck[®] panels (Biocheck GmbH, Münster, Germany) identified for 18,788 patients. Gender proportions were approximately balanced. In the studied population, children aged up to 3 years (42%) comprised the largest group. While analyzing the prevalence of sIgE in relation to age, patients (n=4,431) in whom dates of birth could not be correctly determined were excluded from the total number of patients. Collected results were arranged according to provinces (voivodeships) and divided into 7 comparative age groups. A typical control (i.e. with no clinical symptoms of IgE-mediated allergy) was not formed. Persons, who had negative results for specific IgE were recognized as control group. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz via official consent of 19 May 2015. Data for analysis, related to sIgE concentrations, were collected in strict compliance with patient personal data

SUMMARY

protection rights upon obtained written consents from laboratories performing the multiparameter enzyme-linked immunosorbent assays. Using Statistica 10 (StatSoft Polska), 46 inhalant and 42 food allergens were tested. In order to make estimates with statistical accuracy 0.01 (1%) and typical confidence level, the analysis covered allergens tested in min. 7,203 patients.

Among the specific IgE against inhalant allergens in children and adults the most frequent were *Dermatophagoides farinae* (25%), *Dermatophagoides pteronyssinus* (23%), alder (23%), dog (22%), hazel (22%), rye (19%), birch (19%), cat (18%), Timothy grass (18%), oak (13%), *Plantago lanceolata* (9%), *Alternaria tenuis* (9%), *Artemisia vulgaris* (7%), horse (7%), *Penicylinum notatum*, *Cladosporium herbarum* and *Aspergillus fumigatus* (5% respectively). Whereas the indications specific IgE to food antigens showed allergy to following allergens like apple (8%), peanut (7%), egg white (7%), soy (6%), wheat flour (5%), egg yolk (4%), carrot (4%), milk (3%), cod (1%).

In the analysis of cow's milk fraction co-appearance, 98 out of 2,120 patients recorded a positive result for milk (f 02) (5%). The most often accompanied by the presence of beta-lactoglobulin and alpha-lactoalbumin (33% and 17%). On the other hand, nearly one-third of individuals with negative result for milk allergen recorded positive result for minimum one of milk fractions.

The analysis of the presence of sIgE compared to food antigens in relation to children showed a high percentage of positive markings for milk and hen's egg white, which decreased with age. Increases in antigens for chicken-egg yolk and milk were recorded in a group of the oldest patients as compared to adults in the 40-60 age group .

A comparison of positive test results for 10 inhalant allergens analysed in 13 provinces showed differences between individual regions of Poland. The highest number of positive test results was observed in the Lubuskie and Dolnośląskie provinces, and the lowest number in the Lubelskie and Małopolskie provinces.

The frequency of positive results of specific IgE in serum to airborne allergens in children and adults with a suspicion of allergy in the overall Polish population, amounted to

SUMMARY

49.5%. The most frequently inhaled allergens are *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and alder pollen, dog fur and the pollen of hazel, rye and birch, cat fur, timothy grass pollen and oak pollen. The frequency of the occurrence IgE to food allergens amounted to 27.2%. The most frequently positive test results were observed for apples, peanuts, hen's egg white, soya and wheat flour. A comparative analysis of 2120 sIgE test results for classic milk allergen (f02) against its fractions revealed positive test results for one of the milk fractions in nearly a third of the researched group, despite negative results for milk antigen as a mixture of proteins marked as f02. β -lactoglobuline was the most frequently occurring fraction yielding positive IgE results for f02. In children observed a high percentage of positive IgE results for cow's milk protein and hen's egg, with a noticeable decrease with age. In relation to milk allergen (f02), hen's egg white and yolk, the percentage of allergies in the case of elderly persons (61 years old or more) was considerably higher than in the case of adults aged 19-60. The collected data indicated differences in the occurrence of sIgE to inhalant allergens in various regions of Poland. In the Lubuskie, Dolnośląskie and Śląskie provinces the number of the researched with hypersensitivity to airborne allergens was considerably higher than in the Lubelskie Province.