

Food allergy – pathogenesis

Irena Nedelea, Diana Deleanu

First published: 25 martie 2019

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.3.1.2019.2263

Abstract

Food allergy is a condition with significant social and economic impact, and a topic of intense concern for scientists and clinicians alike. Worldwide, over 220 million people suffer from some form of food allergy. According to estimates by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the prevalence of food allergy has doubled in the last ten years, and in Europe the number of people suffering from food allergies currently exceeds 17 million. Furthermore, an increasing number of severe life-threatening reactions in children have been linked to food allergies. Elucidating incriminated immunological mechanisms of food hypersensitivity reactions ensures an accurate diagnostic and therapeutic approach of food allergy.

This paper summarizes the pathological mechanisms involved in food allergy pathogenesis, along with hypotheses that could explain the increased prevalence of food allergy.

Keywords

food allergy, oral tolerance, allergen sensitization

Rezumat

Alergia alimentară este o afecțiune cu impact socioeconomic semnificativ și reprezintă un subiect de interes pentru clinicieni și pacienți deopotrivă. La nivel mondial, peste 220 de milioane de persoane suferă de alergie alimentară. Conform estimărilor Academiei Europene de Alergologie și Imunologie Clinică, prevalența alergiei alimentare s-a dublat în ultimul deceniu, iar numărul de persoane cu alergie alimentară depășește actualmente 17 milioane. Totodată, un număr tot mai mare de reacții sistemice severe la copii este asociat alergiilor alimentare. Elucidarea mecanismelor imunologice incriminate în reacțiile de hipersensibilitate la alimente constituie premisa unei abordări diagnostice și terapeutice eficiente a alergiilor alimentare.

Lucrarea de față expune mecanismele patologice ale alergiei alimentare și discută ipoteze ale prevalenței ridicate a acesteia.

Introducere

În condiții fiziologice, expunerea la antigene alimentare conduce către lipsa răspunsului imun local sau sistemic, respectiv către toleranță imunologică.

Reacțiile de hipersensibilitate la alimente au la bază alterarea mecanismelor de toleranță imună. Termenul de hipersensibilitate la alimente cuprinde orice reacție adversă cauzată de expunerea la alimente.

Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI) definește drept alergie alimentară (AA) subgrupul de reacții mediate imunologic, IgE, non-IgE sau combinate, IgE și non-IgE mediate, față de alergene alimentare (tabelul 1)(1).

Tabelul 1 Alergia alimentară – mecanisme și exprimare clinică⁽¹⁾

Mecanisme patologice	Tablou clinic
IgE-mediate	Reacții generalizate: anafilaxie la alimente, anafilaxie indusă de exercițiul fizic, dependentă de alimente. Manifestări cutaneo-mucoase: urticarie ± angioedem, urticarie de contact. Manifestări digestive: sindromul alergic oral. Manifestări respiratorii: rinită alergică, astm. Altele: anafilaxia la indivizi sensibilizați la alfa-gal.
non-IgE-mediate sau mediate celular	Manifestări digestive: sindromul enterocolitei induse de proteine alimentare, proctocolita indusă de proteine alimentare. Manifestări respiratorii: sindromul Heiner.
combinate, IgE-mediate și celulare	Manifestări cutanate: dermatita atopică. Manifestări digestive: esofagita eozinofilică, gastroenteropatiile eozinofilice.

Tabelul 1. Alergia alimentară – mecanisme și exprimare clinică(1)

Alergia alimentară – mecanisme imunologice

Factorii care conduc la pierderea toleranței orale și la instalarea alergiei alimentare la o parte din indivizii sensibilizați sunt imprecis definiți în prezent. Se admite însă că eșecul instalării sau pierderea toleranței imunologice are la bază mai multe căi biologice, inflamația mediata de limfocitele T helper 2 (Th2) reprezentând elementul-cheie în alergia alimentară. AA apare ca urmare a dezvoltării unui răspuns imun anormal față de antigene alimentare și presupune o primă etapă a sensibilizării la alergen(2).

Sensibilizarea poate să aibă loc la nivelul tractului digestiv, al tegumentului sau se poate exprima clinic ca reacție de tip încrucișat la indivizi sensibilizați în prealabil la alergene inhalatorii(2). În prezent, ipoteza sensibilizării in utero este insuficient argumentată(3,4).

Sensibilizarea la nivel cutanat

Celulele epiteliale de la nivel cutanat, precum și cele de la nivelul tractului digestiv răspund la injurie tisulară, inflamație sau activare a răspunsului imun înăscut, prin secreția unei rețele de citokine care promovează inflamația alergică. Date recente sugerează că sensibilizarea la trofialergene la nivel cutanat ar putea fi evenimentul central în inabilitatea obținerii sau în pierderea toleranței orale. Pierderea integrității celulelor epiteliale tegumentare predispune la sensibilizare. Se pare că sensibilizarea la nivel cutanat împiedică dezvoltarea toleranței orale, prin inducerea unui răspuns Th2. Astfel poate fi explicată prevalența ridicată a AA în rândul copiilor cu dermatită atopică. S-a observat că subtipuri de celule dendritice (CD) de la nivel cutanat sunt similare CD de la nivelul laminei propria(5,6,7).

Sensibilizarea la nivelul tractului digestiv

Tractul gastrointestinal (GI) este cel mai adesea sediul sensibilizării la alergenele alimentare, atât în reacțiile IgE-mediate, cât și în cele non-IgE mediate. În condiții fiziologice, sistemul imunitar de la acest nivel este tolerogen față de proteinele nepatogene. Tractul GI are o suprafață amplă, estimată la peste 300 m²(8), care este expusă la o colecție impresionată de antigene non-self (>30 kg de proteine anual)(9), precum și la producții a peste 1000 de specii de bacterii care îl colonizează(10).

Tractul GI intervine în răspunsul față de antigenele alimentare prin:

factori luminali

structuri limfoide asociate tractului digestiv

alte structuri (structurile vasculare, care permit circulația celulelor imune, organe implicate în răspunsul imun).

În registrul factorilor luminali sunt incluși acidul gastric, sucul intestinal și enzimele pancreatice, care degradează proteinele alimentare potențial alergice, mucusul și epitelul intestinal, ca bariere împotriva proteinelor străine și IgA din lumenul intestinal, care leagă proteinele străine și previne preluarea acestora de către celulele imune.

Țesutul limfoid asociat tractului GI conține peste 10¹² celule limfoide/metru liniar și cuprinde:

limfocite intraepiteliale

limfocitele T (LT) din lamina propria, care colonizează submucoasa

plăcile Peyer, respectiv aglomerări de celule imune (limfocite T, plasmocite, macrofage, mastocite, eozinofile, bazofile)

celulele M, situate la polul apical al plăcilor Peyer; aceste celule sunt enterocite care exprimă complexul major de histocompatibilitate (MHC) de clasa a II-a și endocitează antigenele particulate, pe care le transportă către celulele prezentatoare de antigen (APC)(11).

La răspunsul imun de la nivelul tractului GI participă și alte elemente. Ficatul și splina participă la edificarea răspunsului imun față de trofialergene. Rolul ficatului de rezervor de memorie imunologică față de alergenele alimentare este susținut de documentarea dezvoltării alergiei alimentare la indivizi transplantați hepatic de la donatori alergici la alimente(12).

Odată ajunse la nivelul tractului GI, proteinele alimentare sunt degradate în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi. În majoritatea cazurilor, proteinele digerate își pierd imunogenitatea sau abilitatea de a declanșa un răspuns imun specific. În plus, IgA secretor leagă proteinele alimentare și previne preluarea acestora. Cu toate acestea, anumite proteine intacte sau epitopi imunogeni depășesc aceste bariere și devin vizibile sistemului imunitar(2).

De la nivelul tractului GI, antigenele orale pot fi preluate astfel:

Antigenele solubile traversează celulele epitelului intestinal, transcelular prin endocitoză, prin microvilii membranari, sau paracelular. Proteinele nedigerate ajung astfel direct în circulația portală. Se apreciază că aproximativ 2% dintre proteine traversează epitelul intestinal sub formă intactă, de unde sunt transportate direct către ficat sau către alte organe limfoide secundare, de unde sunt prezentate celulelor imunității adaptative(13).

Celulele dendritice trimit prelungiri în lumenul intestinal, prin intermediul cărora preiau direct antigenul.

Celulele M preiau antigenele particulate, pe care le predau APC.

Ganglionii limfatici mezenterici sunt considerați prima stație de drenaj a antigenelor alimentare absorbite de la nivelul tractului GI(2).

Expunerea la antigenele alimentare conduce către toleranță imunologică sau către sensibilizare. Diferențe notabile în ce privește tiparul răspunsului imun au fost documentate în fiecare dintre aceste două situații.

Răspunsul inflamator față de antigenele orale

La unii indivizi, expunerea la antigene alimentare conduce la activarea cascadei inflamației alergice, la care participă numeroase celule imune și mediatori solubili. Lezarea sau inflamația epiteliului intestinal și/sau a tegumentului permite pătrunderea antigenelor și secreția de citokine derivate din epiteliu, precum IL-25, IL-33 și limfopoietina timică stromală (TLSP). Acestea reglează pozitiv sinteza de citokine Th2, infiltratul eozinofilic și sensibilizarea, prin comutarea de clasă către izotipul E. În plus, TLSP favorizează diferențierea CD către fenotipuri care promovează răspunsul imun LTh2(14).

Alte celule implicate în patogenia AA sunt celulele Tuft, de la nivelul epiteliului intestinal, care secretă IL-25(15), celulele T gama delta, de la nivelul epiteliului intestinal și al laminei propria, care intervin în alterarea toleranței la modelele experimentale murine, și LTCD8+, al căror rol este în prezent incert(16). LTCD8+ par a fi supraexprimate în esofagita eozinofilică(17). LTh9 contribuie la inflamația alergică prin creșterea acumulării mastocitelor la nivel tisular(18), iar semnalele prin IL-4 promovează diferențierea LT reg în LTh2 și secreția de imunoglobuline izotipul E(2).

În AA intervin, de asemenea, o serie de molecule cu rol de receptori de domiciliere. Aceștia direcționează răspunsul imun către un organ-țintă. De exemplu, Ag limfocitar cutanat de la nivelul LT alergen-specific este supraexprimat la indivizii cu dermatită atopică și exacerbări eczematiforme induse de Ag alimentare. De asemenea, pacienții cu AA IgE-mediată prezintă un nivel ridicat de exprimare al alfa4beta7 integrinei de la suprafața LT. Alfa4beta7 integrina deține rol de receptor de domiciliere a LT la nivelul tractului GI(19).

În cazul AA non-IgE mediate, precum sindromul enterocolitei, proctocolitei sau al enteropatiei induse de proteine alimentare, mecanismele imunologice incriminate sunt insuficient elucidate. Se admite însă că inflamația este mediată predominant de LT(1).

Alte mecanisme care au la bază participarea altor celule imune, precum monocitele circulante, sau supraexprimarea TNF-alfa și scăderea densității receptorilor pentru TGF-beta la nivelul mucoasei intestinale promovează inflamația alergică(20).

Un procent redus dintre pacienții cu sindromul enteropatiei induse de proteine (FPIES) au sensibilizare la alergenele alimentare, ceea ce sugerează implicarea concomitentă a mecanismelor IgE-mediate(21).

Toleranța imunologică

La toleranța imunologică față de antigenele alimentare participă macrofagele CXCR1, care extind prelungiri printre celulele epiteliale și preiau antigenelor din lumenul intestinal, pe care le transferă apoi către CD. Acestea din urmă migrează la nivelul ganglionilor limfatici de drenaj, unde exprimă factorul de creștere și transformare beta (TGF-beta) și acid retinoic, semnale care inițiază diferențierea LT naive în celule T reglatoare. Prin secreția interleukinei-10 (IL-10), macrofagele promovează răspunsul imun mediat de limfocitele T reglatoare (LT reg)(2).

LT le-au fost atribuite o serie de roluri în raport cu modularea răspunsului imun la antigenele alimentare. Limfocitele intraepiteliale par să aibă rol tolerogen; acestea sunt implicate în supravegherea imună și în menținerea homeostaziei imune. Subpopulațiile de LT reg (dormante, efectoare și cu memorie), alături de LT reg 1 și LT helper 3 sunt asociate cu statusul de toleranță imunologică, prin secreția de IL-10 și TGF-beta.

Acidul retinoic induce de asemenea exprimarea LT a alfa4beta7 integrinei. LT din lamina propria sunt expuse la antigenele solubile care traversează epiteliul intestinal. Odată activate, acestea migrează în structurile limfoide asociate tractului GI și induc diferențierea LB în plasmocite secretante de IgA. La indivizii care tolerează ingestia de alimente, clonele limfocitare B secretă imunoglobuline A sau G specifice față de alimente. LT helper foliculare sunt implicate în recombinarea de clasă a anticorpilor, iar LT reglatoare foliculare inhibă răspunsul imun germinal. În ceea ce privește LT periferice, s-a observat că LT cu memorie față de Ag alimentare sunt întâlnite atât la indivizii care tolerează alimentele, cât și la cei cu alergii alimentare. Astfel, testele care evaluează proliferarea LT la antigen au specificitate redusă și nu au rol diagnostic(2).

Sensibilizare versus toleranță imunologică – teorii

Eforturi considerabile sunt depuse în scopul identificării factorilor care trasează granița dintre toleranță și sensibilizare la trofialergene. O serie de ipoteze, precum teoria igienei, regimul alimentar, antioxidanții, vitamina D sau expunerea duală la alergen, vin să explice predilecția unor indivizi către sensibilizare, însă rolul acestora în prevalența înaltă a alergiilor alimentare este dificil de apreciat.

Teoria igienei pornește de la observația că afecțiunile atopice au crescut în prevalență în paralel cu statusul socioeconomic, cu nivelul de igienă și cu scăderea consecutivă a expunerii la agenți microbieni. Astfel, expunerea precoce, în primii ani de viață, la agenți patogeni pare să polarizeze răspunsul imun în defavoarea celui mediat Th2(22).

Ipoteza depleției microbiomului, derivată din ipoteza igienei, corelează răspunsul imun cu diversitatea biomului uman. Aparent, pierderea diversității microbiomului se asociază cu alergii, afecțiuni autoimune și au-to--in-fla-ma-torii.

Ipoteza vitaminei D pornește de la efectele imunomodulatoare ale acesteia. Atât deficitul, cât și excesul de vitamină D sunt asociate cu sensibilizarea la alergen(24).

Ipoteza expunerii la alergen propune expunerea în doze mici și la nivel cutanat drept factori care promovează sensibilizarea, spre deosebire de expunerea în doze mari, la nivelul tractului GI, ca factori ce promovează toleranța(2).

Modul de procesare a alimentelor influențează alergenicitatea, ceea ce explică tiparele diferite de sensibilizare la alimente, raportat cu zona geografică și modul de viață. De exemplu, alergiile la arahide este mai puțin întâlnită în țările în care arahidele sunt consumate preponderent fierte. Din contră, arahidele prăjite sau emulsificate (unt de arahide) sunt mai intens alergice(25).

Conform raportărilor, la unii pacienți cu alergii alimentare, reacțiile alergice sunt mai severe în contextul suprapunerii cu anumiți factori, denumiți cofactori. EAACI definește cofactorii drept circumstanțe externe sau legate de pacient, care conduc către reacții alergice mai severe. În acest registru al cofactorilor sunt incluse unele medicamente (inhibitori de pompă de protoni, antiinflamatoare nesteroidiene, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei), exercițiul fizic, statusul menstrual, stresul emoțional, infecțiile, sau ingestia de alcool. Se apreciază că factorii adiționali sunt implicați în 25,6-39% dintre anafilaxiile alimentare la adult(26,27).

Concluzii

Alergia alimentară cuprinde reacțiile mediate imunologic la proteinele alimentare, la care participă numeroase celule imune și mediatori moleculari. Sensibilizarea la alergen, la nivel cutanat sau digestiv, conduce la eșecul instalării și al menținerii toleranței imune și reprezintă primum movens în dezvoltarea AA. Elucidarea mecanismelor patologice implicate în procesul sensibilizării constituie punctul de plecare în identificarea factorilor care determină toleranța imunologică susținută natural sau indusă prin tratament.

Bibliografie

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8): 1008-1025.

Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):984-997.

Gürbüz T, Karakol B, Önal ZE et al. Evaluation of in utero sensitization by screening antigen-specific immunoglobulin E levels in umbilical cord blood. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32(3): 184–188.

Bønnelykke K, Pipper CB, Bisgaard H et al. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):646-51.

Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, Karmaus W, Ewart SL, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134: 876-82.e4.

Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown SJ, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135:164-70.

Tordesillas L, Goswami R, Benede S, Grishina G, Dunkin D, Jarvinen KM, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest*. 2014;124:4965-75.

Moog F. The lining of the small intestine. *Sci Am*. 1981;245:154-8.

Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev*. 1998;56(suppl):S5-18.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220-30.

van der Heijden PJ, Stok W, Bianchi AT. Contribution of immunoglobulin-secreting cells in the murine small intestine to the total 'background' immunoglobulin production. *Immunology*. 1987;62:551-5.

Trotter JF, Everson GT, Bock SA. Transference of Peanut Allergy Through Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2001; 7(12):1088-1089.

Warshaw AL, Walker WA, Isselbacher KJ. Protein uptake by the intestine: evidence for absorption of intact macromolecules. *Gastroenterology*. 1974;66: 987-92.

Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015;43:29-40.

von Moltke J, Ji M, Liang HE, et al. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature*. 2016;529(7585):221–5.

Brandes M, Willimann K, Moser B. Professional antigen-presentation function by human gammadelta T Cells. *Science*. 2005;309(5732):264-8.

Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:1054.

Shik D, Tomar S, Lee JB. IL-9–producing cells in the development of IgE-mediated food allergy. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(1): 69–77.

Molenaar R, Greuter M, van der Marel AP, Roozendaal R, Martin SF, Edele F, et al. Lymph node stromal cells support dendritic cell-induced gut-homing of T cells. *J Immunol*. 2009;183:6395-402.

Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M, et al. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis*. 2006;38:732-6.

Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1): 4.

Gupta RS, Singh AM, Walkner M. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016; 37(6): e140–e146.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231.

Poole A, Song Y, Brown H et al. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(7): 3270–3277.

Mills EN, Mackie AR. The impact of processing on allergenicity of food.

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(3):249.

Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG et al. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis*. 2016; 4(4): 392–400.

Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017; 8: 1193.