

Alergia na owoc kaki u 72-letniej pacjentki

Allergy to kaki fruit in 72 year-old patient

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, EWA GAWROŃSKA-UKLEJA, MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im J. Bizuela

Streszczenie

Istnieje tylko kilka opisanych przypadków pacjentów uczulonych na owoc kaki. Do tej pory zidentyfikowane alergeny to: profilina Dio k 4, białko o masie 17 kDa - homologiczne z Bet v 1, alergen pokarmowy związany z Bet v 6.

Pacjentka lat 74 doświadczyła rozległych zmian skórnych pod postacią pokrzywki polimorficznej na kończynach górnych, dolnych, szyi, oraz obrzęku obu powiek. Następnie u chorej wystąpiły nudności, wymioty i biegunka. Objawy wystąpiły 10 minut po zażyciu drugiej połowy owocu kaki. Pierwszą połowę pacjentka spożyła dzień wcześniej bez żadnych skutków ubocznych. Pacjentka do tej pory nie leczyla się z powodu chorób alergicznych, a wywiad rodzinny był ujemny. Objawy ustąpiły po dożylnym podaniu sterydów i leków przeciwhistaminowych. W trakcie diagnostyki chorej wykonano testy skórne punktowe (SPT) z alergenami pokarmowymi. Nie wykonano testu skórno-ekstraktem alergenowym kaki, gdyż nie był on dostępny. Wykonano test natywny prick by prick ze świeżym owocem kaki. Wykonano także szczegółową diagnostykę przy użyciu metody immunoblotting.

Punktowe testy skórne (SPT) z alergenami pokarmowymi były ujemne. Wynik dodatni otrzymano w przypadku testu punktowego ze świeżym owocem kaki (histamina 6 / 15mm, kaki 15 / 15mm). W immunoblottingu nie uzyskano pozytywnego sygnału.

Testy prick by prick umożliwiły obiektywne potwierdzenie źródła objawów u pacjenta.

Brak sygnału w immunoblottingu nie wyklucza obecności alergenów swoistych przeciwciał przeciwko białkom badanego ekstraktu kaki, a uzyskane wyniki mogą być konsekwencją ich niskich stężeń w badanej surowicy oraz częściowej zmiany cząstek antygeny podczas denaturacji.

Słowa kluczowe: kaki, alergia pokarmowa, reakcja IgE zależna

Summary

There are only few described cases of patients allergic to kaki. Kaki is the fruit of the Persimmon tree. Kaki allergens identified so far include: profilin Dio k 4, a protein, 17 kDa (homologous to Bet v 1), food-related allergen Bet v 6.

A 74 year-old female experienced extensive skin lesions in the form of polymorphous urticaria on the upper extremities, lower extremities and neck, and oedema of both eyelids. The symptoms were followed by vomiting and diarrhea. Symptoms occurred 10 minutes after ingestion of the second half of a kaki fruit. The first half was consumed on the previous day without any side effects. Patient never experienced any symptoms of allergy and the family history of allergic diseases was negative. Symptoms resolved after steroids i.v. and antihistamine drugs.

Skin prick tests (SPT) were performed with food allergens. The skin prick test using a standardized kaki allergen was not performed since the standardized allergen extract was not available. Prick by prick test with fresh kaki fruit was performed. The patient underwent detailed diagnostic testing using the immunoblotting method.

Skin prick tests (SPT) with food allergens were negative. The prick by prick test with fresh kaki fruit was positive (Histamine 6/15mm, kaki 15/15mm). There was no positive signal obtained in immunoblotting.

The prick by prick test enabled to objectively confirm the source of symptoms in our patient. Although there was no signal in immunoblotting, we presume that it did not exclude the presence of specific antibodies against kaki protein extract and the results may be a consequence of their low concentrations in the blood serum tested and partial change in allergen particles due to protein denaturation.

Keywords: kaki, food allergy, IgE-dependent reaction

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (1): 53-56

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 03.11.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej

i Chorób Wewnętrznych,

Collegium Medicum w Bydgoszczy

ul. Ujejskiego 75, 85 - 168 Bydgoszcz

tel. 691973969; ukleja@10g.pl

WSTĘP

Coraz więcej owoców egzotycznych trafia na nasze stoły. Nic więc dziwnego, że co roku wzrasta ilość alergenów owoców wywołujących objawy typowe dla chorób atopowych. Alergia na owoce egzotyczne może pojawić się nawet u osób w wieku starszym.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku alergii na owoc kaki, który wystąpił u 74-letniej chorej, która uprzednio nie leczyla się z powodu chorób alergicznych.

Interesującym zagadnieniem jest alergia krzyżowa między alergenami owoców. W przypadku rzadkich alergenów, takich jak kaki, przydatną metodą w diagnostyce alergii krzyżowej jest immunoblotting. Jest to metoda stosowana jak dotąd wyłącznie w celach naukowych. Immunoblotting składa się z trzech następujących po sobie etapów: elektroforyzy, elektrotransferu i immunodetekcji z użyciem znakowanych przeciwciał. W pierwszym etapie białka rozdzielane są w kolejności zależnej od ich mas cząsteczkowych.

Następnie rozdzielone białka są przenoszone na matrycę o dużych zdolnościach absorpcyjnych. Następnie konkretne białka wykrywa się za pomocą swoistych pierwszorzędowych obecnych w surowicy przeciwciał i przeciwciał drugorzędowych antyimmunoglobulinowych, które są znakowane. Ograniczeniem immunoblottingu jest proces denaturacji białka zachodzący w pierwszym etapie testu. Mimo ograniczeń immunoblotting pozwala wykryć przeciwciała skierowane przeciwko białkom i epitopom niewrażliwym na proces denaturacji np. LTP (*Lipid Transfer Protein*) [1].

Alergia na owoc kaki

Owoce kaki (szaron, persymona, jabłko orientu) są owocami drzewa Hurma (hebanowca wschodniego). Drzewo to wyglądem przypomina karłowatą jabłoń. Okres owocowania trwa od sierpnia do końca października. Owoce kaki mają kolor pomarańczowy, czerwony lub żółty i wielkość 1,5-9 cm. Występują w dwóch odmianach:

- z dużą ilością taniny, zawierające 8 jadalnych pestek,
- bez taniny, nie zawierające pestek [2].

Owoce kaki zawierają znaczne ilości witaminy A, C, cukru, karotenu, żelaza, potasu, fosforu i wapnia. Ich wadą jest wysoka kaloryczność – 100g owocu ma 73 kcal.

W Japonii owoc kaki jest symbolem życia i przetrwania, bowiem drzewa Hurma jako jedyne przetrwały wybuch jądrowy w Nagasaki w 1945r. Owoce te do Europy przywieźli krzyżowcy w XII wieku.

Dotychczas poznano następujące alergeny kaki:

- a) profilina Dio k 4
- b) białko o masie 17 kDa, homolog Bet v 1,
- c) alergen pokarmowy związany z Bet v 6 – będący reduktazą izoflawonową (IFR) [3,4].

Alergeny kaki reagują krzyżowo zarówno z alergenami wziewnymi jak i pokarmowymi. Alergia krzyżowa z alergenami wziewnymi głównie dotyczy alergenów brzozy. Jest ona wynikiem obecności profiliny i alergenów podobnych do Bet v 1 i Bet v 6 [3]. Przy czym większość reakcji krzyżowych jest związana z czterema reagującymi krzyżowo strukturami obecnymi w pyłku brzozy: Bet v1, profilina, reagujące krzyżowo determinanty wodorowęglanowe (CCDs) i Bet v6. Z uwagi na fakt, iż alergeny podobne do Bet v 6 znaleziono także w jabłku, brzoskwini, pomarańczy, liczi, truskawce, ogórku i marchwi, nie można wykluczyć występowania pomiędzy nimi alergii krzyżowej [5].

Najczęstszą manifestacją kliniczną alergii na kaki są typowe objawy ze strony skóry pod postacią pokrzywki oraz świądu. Często spotykane są objawy ze strony dróg oddechowych, takie jak alergiczny nieżyt nosa, duszność, napady astmy. Inne objawy to alergiczne zapalenie spojówek, nudności i wymioty, bóle brzucha, obrzęk penisa [6].

Kaki jest owocem, którego spożycie może spowodować objawy niepożądane o etiologii innej niż alergiczna, np. uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i wzdęcie – objawy te mogą być związane z nietolerancją fruktozy. Owoce kaki mogą być również źródłem bezoarów ze względu na ich specyficzną konsystencję. Takie objawy mogą wystąpić szczególnie po spożyciu nieobronionych owoców i spowodować niedrożność przewodu pokarmowego, zwłaszcza u dzieci [7,8].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 74 została przyjęta do Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych z powodu rozległych zmian skórnych pod postacią wielopostaciowej pokrzywki na kończynach górnych, dolnych i na dekolcie. Dolegliwościom tym towarzyszyły obrzęki obu powiek. Chora skarżyła się również na wymioty i luźne stolce.

Dolegliwości wystąpiły 10 min. po spożyciu drugiej połowy owocu kaki. Pierwszą połowę pacjentka spożyła w dniu poprzednim i wówczas nie wystąpiły u niej żadne objawy niepożądane.

Chora dotychczas nie była leczona z powodu chorób o podłożu alergicznym. Wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznymi także był ujemny. Pacjentka była leczona jedynie z powodu hipercholesterolemii.

Dolegliwości ustąpiły po leczeniu sterydami i.v. oraz lekami antyhistaminowymi. Diagnostykę alergologiczną u ww. pacjentki przeprowadzono miesiąc po wystąpieniu objawów.

Przy przyjęciu stwierdzono brak odchylenia od normy w badaniu przedmiotowym. U chorej wykonano punktowe testy skórne pokarmowe z użyciem zestawu alergenów firmy Allergoopharma na jajo kurze, mleko krowie, kakao, pomidory, karpia, jabłka, banany, truskawkę, mąkę żytnią, mąkę pszenną, orzeszki ziemne, orzechy laskowe, seler, wieprzowinę, drób, cytrusy – które dały wynik ujemny oraz z pospolitymi alergenami wziewnymi, m. in. brzozy (która może reagować krzyżowo z kaki) – wynik ujemny. Testu punktowego z użyciem standaryzowanego alergenu kaki nie wykonywano ze względu na brak dostępnego ekstraktu alergenu. Wykonano natomiast test natywny (*prick by prick*) z użyciem świeżego owocu kaki – test wybitnie dodatni (histamina 6 mm/15 mm, kontrola ujemna 0 mm/0 mm, kaki 15 mm/15 mm). U chorej wykonano także testy natywne ze świeżym jabłkiem, brzoskwinia, pomarańczę, liczi, ogórkiem i marchwią uzyskując wyniki ujemne. Wykonano również liczne badania immunologiczne metodą enzymatyczną firmy Hycor Biomedical Technic EIA (zgodnie ze standardami WHO wynik przedstawiono w kU/l). U badanej pacjentki nie stwierdzono podwyższonego stężenia alergenowo swoistego IgE na brzozę, pyłki traw, drzew wczesnych i późnych, bylicę, roztocza, grzyby pleśniowe, mix. przypraw, banana, lateks. Oznaczone metodą immunoenzymatyczną IgE całkowite wynosiło 60 IU/ml. U chorej szczegółową diagnostykę poszerzono o metodę immunoblottingu, nie uzyskując dodatniego sygnału.

DYSKUSJA

Opisany przez nas przypadek jest interesujący między innymi dlatego, że reakcja alergiczna pojawiła się po raz pierwszy u chorej w wieku 74 lat.

Badania wskazują, że wraz z wiekiem funkcja limfocytów T jest osłabiona, zmniejsza się ilość przeciwciał IgE, IgG4, a wzrasta produkcja autoprzeciwciał. Zdarza się jednak, że objawy alergiczne, które rozpoczęły się w okresie dzieciństwa ulegają złagodzeniu w wieku średnim, by ponownie nasilić się w wieku starszym. Może to mieć związek z dominacją odpowiedzi Th2 u dzieci, Th1 u ludzi dorosłych i powrotem przewagi odpowiedzi Th2 wraz ze starzeniem się [9,10].

Interesujący przypadek reakcji anafilaktycznej po spożyciu owocu kaki opisał Martinez i wsp. w 2001 roku. Dotyczył on 33-letniego mężczyzny u którego 15 minut po zjedzeniu owocu szaron wystąpiła typowa natychmiastowa reakcja anafilaktyczna pod postacią pokrzywki, obrzęku twarzy, napadu astmy, wymiotów i spadku ciśnienia. Przeprowadzono diagnostykę alergologiczną. W wykonanych badaniach dodatkowych test skórny ze świeżym owocem kaki (15 mm średnicy) był dodatni, natomiast wynik testu immunoblotting był niespecyficzny. Poziom swoistego IgE przeciwko kaki był w I klasie [2].

Ciekawy przypadek został opisany przez Prandini i wsp. i dotyczył 20-letniego mężczyzny, u którego świąd, pokrzywka uogólniona, obrzęk twarzy, napad astmy, biegunka wystąpiły 10 minut po spożyciu kaki.

Badacze potwierdzili związek objawów ze spożytym owocem poprzez wykonanie testu natywnego i punktowego testu skórniego (wyniki obu testów były dodatnie). Swoiste IgE oznaczone metodą RAST było ujemne [11].

Po raz pierwszy reakcję anafilaktyczną po spożyciu kaki opisano dopiero w 2009 roku w Japonii u 13-miesięcznego chłopca, u którego bezpośrednio po spożyciu kaki pojawiła się pokrzywka oraz świąd twarzy i podeszew stóp. Dziecko po raz pierwszy spożywało kaki. Badacze uzyskali dodatni wynik testu natywnego ze świeżym owocem kaki (bąbel 18mm w porównaniu do kontroli dodatniej 6mm i 0mm kontrola ujemna). Rodzice pacjenta nie wyrazili zgody na próbę prowokacji, jednak diagnostyka immunologiczna (metodą fluoroenzymatyczną Immuno-CAP) potwierdziła nadwrażliwość na kaki. Pacjent wykazywał także nadwrażliwość na *Dermatophagoides farinae* (0,50 kU/L) i *D. pteronissinus* (3,14 kU/L), natomiast nie wykryto podniesionego poziomu alergenowo swoistego IgE na marchew, jabłko, kiwi, seler, melon, brzoskwinie, tymotkę, olchę, brzozę, dąb lub Alternarię. Nie stwierdzono dodatniego wyniku sIgE na rBet v1 i rBet v2.

Dyskusyjna pozostaje kwestia dlaczego przy pierwszym kontakcie z alergenem wystąpiła reakcja IgE zależna u dziecka. Autorzy postulowali, że prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest fakt, że matka będąc w ciąży spożywała kaki i doszło do wewnątrzmacicznego narażenia na antygeny kaki [12].

W 2013 roku Shehu i wsp przedstawił przypadek 41-letniej pacjentki, która doznała obrzęku naczynionerwowego i duszności po spożyciu kaki. Autorzy potwierdzili alergię za pomocą testu skórniego ze świeżym owocem kaki oraz otwartej próby prowokacji [13].

U badanej chorej ze względu na brak dostępności standaryzowanego wyciągu alergenowego z alergenem kaki wykorzystano do diagnostyki testy skórne natywne ze świeżym owocem. W literaturze podaje się, że np. testy skórne natywne zarówno ze skórką jak i mięszem owocu kiwi mają przewagę nad punktowymi testami skórnymi ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym [14].

Opisana pacjentka miała wybitnie dodatni test natywny. Wynik ten jest zgodny z danymi cytowanymi w literaturze, które podkreślają, że testy *prick by prick*, w których alergen nie jest poddany obróbce technologicznej wykazują dużą swoistość [15].

Interpretując wyniki badań alergologicznych wykonywanych w procesie diagnostycznym, należy zdawać sobie sprawę, że odczynowość skóry u dorosłych wraz z wiekiem maleje. Rozmiary dodatnich odczynów uzyskiwanych w trakcie testów skórnych z wyciągami alergenowymi u osób starszych są mniejsze o około 50% w stosunku do wykonywanych u ludzi młodych [16,17].

Złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej jest podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo (ang. *double-blind, placebo-controlled food challenge* – DBPCFC) [18]. Opisywana chora nie wyraziła zgody na wykonanie tego badania diagnostycznego ze względu na reakcję narządową po spożyciu kaki.

U chorej szczegółową diagnostykę poszerzono o metodę immunoblotingu. W tej metodzie nie uzyskano dodatniego sygnału. Brak sygnału w immunoblottingu nie wyklucza obecności alergenowo swoistych przeciwciał przeciwko białkom badanego ekstraktu kaki, a uzyskane wyniki mogą być konsekwencją ich niskich stężeń w badanej surowicy oraz częściowej zmiany cząstek antygeny podczas denaturacji. Podobnie w opisywanym w 2013 roku przypadku chorego wybitnie uczulonego na kiwi autorzy nie obserwowali dodatniego sygnału w immunoblotingu [18]. Również Martinez i wsp. diagnozując 33-letniego chorego z anafilaksją po spożyciu owocu szaron uzyskali niejednoznaczny wynik testu w metodzie immunoblottingu [2].

Przyszłością w diagnostyce alergii na owoce egzotyczne, takie jak kaki, jest zastosowanie do alergenów rekombinowanych uzyskanych metodą inżynierii genetycznej do diagnostyki *in vitro* i *in vivo*. Zastosowanie rekombinant alergenowych pozwoli na identyfikację konkretnych białek alergenowych rozpoznawanych przez alergenowo swoiste IgE pacjenta za pomocą testów skórnych lub testów prowokacji z alergenem [20]. Niestety metoda ta w chwili obecnej jest niedostępna dla alergenów kaki [21].

Piśmiennictwo

1. Żbikowska-Gotz M, Bartuzi Z. Diagnostyka alergii pokarmowej. *Alergologia Info* 2009; 4: 58-64.
2. Martinez JC, Armentia A, Bartolome B i wsp. Anaphylaxis after ingestion of sharon fruit. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 69-71.
3. Bolhaar ST, van Ree R, Ma Y i wsp. Severe allergy to sharon fruit caused by birch pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 136: 45-52.
4. Ciardiello MA, Tamburrini M, Tuppo L i wsp. Pectin methylesterase from kiwi and kaki fruits: purification, characterization, and role of pH in the enzyme regulation and interaction with the kiwi proteinaceous inhibitor. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 7700-3.
5. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 47-68.

6. Anliker MD, Reindl J, Vieths S i wsp. Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 718-23.
7. Mann NS, Cheung EC. Fructose-induced breath hydrogen in patients with fruit intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 157-9.
8. Zafar A, Ahmad S, Ghafoor A i wsp. Small bowel obstruction in children due to persimmon phytobezoars. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 443-5.
9. Chadwick SJ. Allergic rhinitis in the elderly. (w) *Geriatric otolaryngology*. Calhoun KH, Eibling DE (red.). Marcel Dekker 2006: 213-24.
10. Czarnobilska E, Czarnobilski K, Rusinek B i wsp. Choroby alergiczne wieku podeszłego. Część I. Alergiczny nieżyt nosa i zatok, astma oskrzelowa. *Gerontologia Polska* 2009; 17: 181-7.
11. Prandini M, Marchesi S. Anaphylaxis to persimmon. *Allergy* 1999; 54: 897.
12. Kitano A, Miyazaki T, Yoshioka K i wsp. Facial Rash and Palmo-plantar Pruritus in an Infant After First Contact With Kaki. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 237-52.
13. Shehu E, Hoxha M, Quama D. Angioedema after ingestion of persimmon fruit. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(Suppl 3): P156.
14. Novembre E, Bernardini R, Bertini G i wsp. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 511-13.
15. Castillo R, Delgado J, Quiralte J i wsp. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24: 93-7.
16. Bianchi J, Cameron J. Management of skin conditions in the older population. *Br J Comm Nurs* 2008; 13: 6-10.
17. Czarnobilska E, Czarnobilski K, Obtulowicz A i wsp. Choroby alergiczne wieku podeszłego. Część II. Alergiczne choroby skóry, alergia na leki. *Gerontologia Polska* 2010; 18: 57-65.
18. Rosińska-Więckowicz A, Czarnecka-Operacz M. Skórne testy z natywnymi alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej. *Post Dermatol Alergol* 2009; 24: 270-9.
19. Gawrońska-Ukleja E, Różalska A, Ukleja-Sokołowska N i wsp. Anaphylaxis after accidental ingestion of kiwi fruit. *Postępy Dermatol Alergol* 2013; 30: 192-4.
20. Jutel M. Alergeny rekombinowane, przełom w diagnostyce i terapii chorób alergicznych. *Alergologia Współczesna* 2004; 1: 2-8.
21. Ferreira FD, Mayer P, Sperr WR i wsp. Induction of IgE antibodies with predefined specificity in rhesus monkeys with recombinant birch pollen allergens, Bet v 1 and Bet v 2. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 95-103.