

Alergia na ryby

Fish allergy

AGNIESZKA DREWNIAK, MAREK L. KOWALSKI

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Alergia na ryby choć nie jest częsta, może być przyczyną ciężkich zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych po przypadkowym narażeniu na alergeny ryb. Białko parwalbumina jest głównym alergenem ryb wywołującym reakcje niepożądane i jest odpowiedzialna za reakcje u 96-100% pacjentów. Do chwili obecnej nie ma leczenia przyczynowego a jedynym sposobem postępowania jest unikanie alergenów. Prawidłowa diagnostyka jest warunkiem dalszego postępowania oraz skutecznego unikania narażenia. Obecnie w ramach europejskiego Projektu FAST prowadzone jest pierwsze badanie hipoaergicznego szczepionki w alergii na ryby.

Słowa kluczowe: *alergia na ryby, parwalbumina, immunoterapia*

Summary

Fish allergy, although not common, may result in severe life-threatening anaphylactic reactions after accidental exposure to fish allergens. The protein called parvalbumin is the major fish allergen responsible for adverse reactions occurring in 96-100% of fish-allergic patients. Up to now no causal treatment has been available, and allergen avoidance is the only way to prevent hypersensitivity reactions. Proper diagnosis is critical for efficient fish allergen avoidance. Currently, within the framework of the European Project FAST the first study of hypoallergenic vaccine to fish allergy is being conducted.

Keywords: *fish allergy, parvalbumin, immunotherapy*

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (2): 88-95

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Marek L. Kowalski

Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii,
Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej
i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. (042) 675 73 09, fax (042) 678 22 92
e-mail: marek.kowalski@csk.umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Objawy nadwrażliwości na mięso ryb stwierdza się zarówno u dorosłych jak i u dzieci, częściej stwierdza się ją w krajach, w których spożywa się więcej mięsa ryb. W większości przypadków ma ona mechanizm IgE-zależny, stąd właściwe jest określenie jej jako nadwrażliwość immunologiczna czyli alergia. Głównym alergenem ryb jest białko parwalbumina, która znajduje się w białej tkance mięśniowej ryb. Alergia na ryby ma szerokie spektrum objawów od łagodnych takich jak zespół OAS czy pokrzywka do ciężkich reakcji w postaci obrzęku naczynioruchowego, astmy oskrzelowej lub wstrząsu anafilaktycznego. Bardzo często występują objawy żołądkowo-jelitowe. U niektórych osób bardzo silne objawy nadwrażliwości wywoływane są poprzez kontakt ryby ze skórą a nawet tylko przez jej zapach.

Celem tego artykułu jest omówienie współczesnej wiedzy na temat epidemiologii, kliniki, diagnostyki oraz postępowania w alergii na ryby.

Epidemiologia alergii na ryby

Ryba stanowi cenne źródło niezbędnych aminokwasów, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, jodu oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Spożycie ryb w krajach

europejskich jest dość stabilne, ale światowy popyt na ryby i produkty rybne zwiększa się systematycznie [1,2]. Większość badań dotyczących częstości alergii na ryby opartych jest na zgłaszanych przez osoby uczulone objawach alergii pokarmowych [1,3]. Szacuje się, że około 1% ogólnej populacji cierpi na alergię na ryby [4].

Alergia na owoce morza, w tym na ryby i skorupiaki, to zazwyczaj alergia trwająca całe życie, dotycząca około 5% dzieci i 2% ze wszystkich osób dorosłych. Choć niekiedy alergii na skorupiaki i na ryby są omawiane jednocześnie, prawdopodobnie ze względu na zwyczaje kulinarne, to alergeny powodujące nadwrażliwość alergiczną na ryby są zupełnie inne niż alergeny skorupiaków i nie wykazują reakcji krzyżowych.

Częstość występowania objawów alergii na ryby różni się znacząco pomiędzy regionami świata, a także między dziećmi i osobami dorosłymi. Bardzo ważnym czynnikiem jest także ekspozycja na ryby: częstość alergii jest większa w krajach o wysokiej konsumpcji ryb oraz posiadających rozwinięty przemysł przetwórstwa ryb, takich jak: Norwegia, Szwecja, Dania, Hiszpania, Portugalia, Islandia, Chiny, Peru, Chile, Japonia, Rosja, Stany Zjednoczone [5].

Alergia na ryby wśród dzieci

Alergia na ryby ma istotny negatywny wpływ na samopoczucie dzieci: wywołuje niepokój oraz stres w rodzinach dotkniętych nią dzieci. Przestrzeganie przez rodziców zaleceń dietetycznych jest niedostateczne i wielu z nich ma tendencje do wprowadzania bardziej rygorystycznych diet eliminacyjnych niż to jest zalecane. Z drugiej strony często stwierdza się kolejne przypadkowe reakcje alergii – można je wykazać u ponad 20% zdiagnozowanych dzieci [6].

W Europie większość badań populacyjnych dotyczących rozpowszechnienia tej alergii pochodzi z Hiszpanii, Portugalii i krajów skandynawskich (tab. I). Wśród 355 dzieci z Hiszpanii z rozpoznaną już IgE-zależną alergią pokarmową wykazano, że alergia na ryby zaczyna się przeważnie przed 2. rokiem życia. W Norwegii, niepożądane reakcje pokarmowe odnotowano w badaniu populacyjnym wśród 3623 dzieci i prawie 3% wszystkich reakcji u dzieci do 2. roku życia przypisywano rybom. Badania te wykazały, że wśród dzieci w Norwegii alergia na ryby jest prawie tak częsta jak alergia na jajka [7,8].

Alergia na ryby jest powszechna nie tylko w krajach europejskich, ale i azjatyckich, gdzie reakcje alergiczne na ryby są znaczące wśród dzieci i dorosłych [9] (tab. II).

Australijskie badanie retrospektywne przeprowadzone wśród 2999 dzieci z alergią na pokarmy będących pod opieką uniwersyteckiej kliniki wykazało objawy alergii w kontakcie z rybami u 5,6% badanych; najczęściej podawane gatunki uczulających ryb to tuńczyk i łosoś [10].

W USA alergię na owoce morza (ryby i skorupiaki) zgłaszało 5,9% z 14948 badanych w ramach ankiety telefonicznej dotyczącej alergii pokarmowych, z czego około 0,4% dotyczyła tylko alergii na ryby. Najczęściej zgłaszanymi gatunkami ryb, które wywołały reakcje alergiczne były: łosoś, tuńczyk, sum, dorsz, ale także flądra, halibut, pstrąg i okoń. Większość osób z nadwrażliwością na ryby reaguje na kilka gatunków ryb (67%) [11].

Alergia na ryby wśród dorosłych

W Europie alergia na ryby zdarza się częściej w krajach, gdzie spożycie ryb jest wyższe (kraje skandynawskie, kraje

Tabela I. Częstość alergii na ryby w Europie (zmod. na podstawie Sharp MF, Lopata AL, Clinics Rev Allerg Immunol, 2014)

| Europa | | | | | | |
|----------|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------|----------|-------------|
| Państwo | Wiek | Badana populacja | Liczba | Własne badania (%) | slgE (%) | Gatunki ryb |
| Dania | 0,1-22 | Kohorta urodzeniowa i krewni | 936 | | 0,52 | ryba, dorsz |
| | 22-60 | | 898 | | 0,67 | |
| | Wszystkie przedziały wiekowe | | 1834 | | 0,6 | |
| Francja | 2-14 | Badanie populacyjne | 2716 | 0,7 | | |
| Norwegia | 0-2 | Kohorta urodzeniowa | 2803 | 3,0 | | |
| Szwecja | 0-4 | Kohorta urodzeniowa | 2614 | | 0,69 | |
| Turcja | 6-9 | Badanie populacyjne | 2739 | 0,33 | 0,18 | |

Tabela II. Częstość alergii na ryby w Azji (zmod. na podstawie Sharp MF, Lopata AL, Clinics Rev Allerg Immunol, 2014)

| Azja | | | | | | |
|-----------|-------|---------------------|--------|--------------------|----------|--------------------------------|
| Państwo | Wiek | Badana populacja | Liczba | Własne badania (%) | slgE (%) | Gatunki ryb |
| Chiny | <1 | Badanie populacyjne | 477 | | 0,21 | węgorz tuńczyk |
| Hong Kong | 2-7 | Badanie populacyjne | 3677 | 0,32 | | makrela ikra ryb anchois |
| Filipiny | 14-16 | Badanie populacyjne | 11434 | 2,29 | | ryby ościste |
| Singapur | 14-16 | Badanie populacyjne | 6498 | 0,26 | | |
| Tajlandia | 14-16 | Badanie populacyjne | 2034 | 0,29 | | |

Europy północnej) niż obserwowane przeciętnie w pozostałych państwach, i gdzie jest dobrze rozwinięty przemysł przetwórstwa ryb i owoców morza.

W badaniu ankietowym dotyczącym alergii pokarmowych przeprowadzonym w 17 klinikach w 5 państwach w Europie (Dania, Szwecja, Estonia, Litwa i Rosja) wśród 1139 osób, alergię na ryby zgłosiło 19% ankietowanych. W wieku ≥ 16 lat było 908 pacjentów, 175 osób w wieku od 8-15 lat i 56 dzieci w wieku od 1-7 lat. Odpowiednio nadwrażliwość na ryby zgłaszało 11% osób w Danii, 12% w Szwecji, 22% na Litwie, 26% w Estonii i 39% w Rosji. W Estonii, Rosji i Litwie ryby były podawane jako jedna z najczęstszych przyczyn nadwrażliwości pokarmowych, obok takich pokarmów jak: owoce cytrusowe, czekolada, miód, jabłka, orzechy laskowe, truskawki, pomidory, jajka i mleko [12].

Dane Vierk i wsp. dotyczące częstości występowania alergii wśród dorosłych Amerykanów (ponad 4400 osób) pochodzą z ankiet zebranych w trakcie badań nad bezpieczeństwem żywności [13]. Alergię na ryby samodzielnie zgłaszało 0,7% ankietowanych a 0,6% miało alergię rozpoznaną przez lekarza. Ogólnie nie było istotnych różnic w częstości występowania nadwrażliwości na ryby między osobami w różnym wieku czy należących do różnych ras/grup etnicznych. Podobnie zaobserwowano w badaniu telefonicznym przeprowadzonym przez Sicherer i wsp., gdzie wśród 14948 osób częstość występowania alergii na ryby wyniosła około 0,4% [11]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w Kanadzie wśród 9667 osób 0,51% podawało występowanie alergii na ryby [14]. W Azji, alergia na ryby wydaje się być także duża. Udokumentowano to w badaniu z Singapuru, przeprowadzonym wśród 74 osób dorosłych z IgE-zależną alergią pokarmową, gdzie 4,1% badanych miało alergię na ryby. Jednakże w tym badaniu alergię na skorupiaki stwierdzano znacznie częściej, bo aż u 33,8% pacjentów z alergią pokarmową [15]. W Afryce Południowej wśród 594 osób dorosłych (25-46 lat) pracujących w przetwórstwie rybnym, 6% podawało występowanie alergii na ryby [16].

Wśród osób dorosłych szczególne znaczenie ma alergologia zawodowa na ryby. Ekspozycja zawodowa na wysokie stężenia alergenów ryb, w szczególności ryb przetworzonych termicznie w różnych warunkach roboczych, wiąże się z wysoką częstością alergii na rybę. Zawodowe uczulenie na ryby po raz pierwszy zostało opisane w 1937 roku przez De Besche, u rybaka, który rozwinął objawy alergii podczas połowu dorsza [17]. Lopata i wsp. wykazali, że zarówno w Australii jak i Afryce Południowej wśród osób pracujących w przetwórstwie ryb i owoców morza, najczęściej zgłaszanym problemem zdrowotnym była wysypka na skórze (78-81%), a następnie objawy astmatyczne (7-10%) [18].

Zawodowa ekspozycja skóry najczęściej jest wynikiem niezabezpieczonej obsługi przy owocach morza i ich produktach ubocznych. Alergie zawodowe opisywano u pracowników narażonych na ekspozycje: stawonogów (skorupiaki, mięczaki), ryb (ościstych) i innych czynników pochodzących z owoców morza. Częstość występowania astmy zawodowej wśród pracowników przemysłu przetwórstwa ryb i owoców morza waha się od 7-36% a zawodowego kontaktowego zapalenia skóry od 3-11%. Te negatywne efekty zdrowotne są spowodowane wysoką masą cząsteczkową białek (> 10 kDa) zawartych w owocach morza, które podczas bezpośredniego kontaktu skóry lub inhalacji wywołują reakcje IgE-zależne. Od tego czasu wykazano, że wiele

gatunków ryb może spowodować alergię zawodową oraz astmę, m.in.: pstrąg, łosoś, sardynki, anchois, gładzica, morskiczek, tuńczyk, płamiak, dorsz i mintaj [19].

Alergeny ryb

Alergia na ryby najczęściej związana jest z reakcją IgE-zależną przeciw parwalbuminie będącej glikoproteiną. Ponad 95% osób uczulonych na ryby reaguje na parwalbuminę, która jest panalergenem – występuje ona u wszystkich praktycznie gatunków ryb. Jest to białko termostabilne i odporne na procesy proteolityczne, należy do rodziny białek wiążących wapń *EF-hand CBPs* i bierze udział w skurczach mięśni ryby.

Sekwencja aminokwasów w parwalbuminach u różnych gatunków ryb jest bardzo podobna. Dlatego alergicy reagują zazwyczaj na wiele różnych gatunków [20]. Większość parwalbumin ryb należy do podtypu beta, podczas gdy podtyp alfa jest stwierdzany przede wszystkim w innych organizmach. Beta parwalbuminę zidentyfikowano najpierw jako alergen ryby dorsza bałtyckiego [21]. Później znaczenie tego białka jako panalergenu ryb zostało potwierdzone w wielu powszechnie spożywanych gatunkach, takich jak: łosoś, karp, makrela, tuńczyk oraz sardynki [22-26]. Parwalbumina dorsza bałtyckiego (*Gadus callarias*) Gad c 1 i parwalbumina karpia (*Cyprinus carpio*) Cyp c 1 zostały opisane u wielu innych gatunków ryb i stanowią swoisty marker alergii na pozostałe gatunki ryb [27]. Obecnie zidentyfikowano parwalbuminy specyficzne dla danych gatunków, np.: Lat c1 - barramundi, Seb m1 - karmazyn, The c1 - mintaj, Xip g1 - miecznik, Onc m1 - pstrąg tęczowy, Sar sa1 - sardynka pacyficzna, Lep w1 - skarp wielkogołęb (tab. III).

Ryby zawierają alergeny swoiste gatunkowo oraz wspólne wszystkim rydom. Na wszystkie gatunki ryb reaguje 50% osób z alergią, pozostałe osoby tylko na 1 gatunek. Problem reakcji krzyżowych jest związany z obecnością alergenów powszechnych (np. główny alergen dorsza Gad c1). Alergeny powszechne mają także różną aktywność alergenową – występują w różnych ilościach w zależności od gatunków ryb. Wynika z tego, że jedne ryby bardziej uczulają a drugie mniej. Już w 1937 r. de Besche wykazał, że osoby nadwrażliwe na jeden gatunek ryb (dorsz), mogą tolerować inne gatunki ryb (łosoś, pstrąg) [28]. Aas dowiódł, że część dzieci uczulonych na rybę reaguje na swoiste gatunkowo antygeny ryb, a pozostałe na alergeny różnych gatunków ryb [29]. W swoim badaniu opisał reakcje krzyżowe między gatunkami ryb u tych dzieci, które były uczulone na dorsza, ale tolerowały np. łososa. Hansen i wsp. opisali istnienie reakcji krzyżowej pomiędzy dorszem, makrelą, płastugą i śledziem. Silniejsze są reakcje krzyżowe dorsza z płastugą i śledziem [30].

Wykazano również, że nie występują reakcje krzyżowe ryb ze skorupiakami i pokarmami spoza grupy ryb [31].

Objawy kliniczne

Alergia na ryby najczęściej ma mechanizm IgE-zależny i związana jest z obecnością u pacjenta swoistych immunoglobulin klasy IgE wobec konkretnych białek zawartych w mięsie ryb. Główną drogę uczulenia stanowi droga pokarmowa, ale uczulić można się również za pośrednictwem układu oddechowego podczas wdychania alergenów wziewnych ryb lub w wyniku kontaktu ryb ze skórą [32-35]. Najczęściej obserwowane objawy kliniczne to: zespół alergii ze strony jamy ustnej (OAS), zapalenie błony śluzowej

nosa, bóle brzucha, biegunka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, astma oraz zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny [36-38]. Objawy alergii typu I występują już po kilku minutach od spożycia. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić z opóźnieniem, w czasie 1-2 godzin po spożyciu ryby. Alergeny wziewne ryb mogą być ważnymi czynnikami, które wywołują atopowe zapalenie skóry [39].

Do tej pory istnieje tylko kilka badań klinicznych, które zajmowały się wpływem minimalnej dawki alergenów ryb

koniecznej dla wyzwolenia objawów alergicznych. Już niewielkie ilości ryby (miligramy), wydają się być wystarczające, aby wywołać objawy alergiczne u uczulonych pacjentów [40].

Często obserwuje się również reakcje krzyżowe między różnymi gatunkami ryb [37,41,42]. Kliniczne reakcje krzyżowe jeszcze bardziej widoczne są pomiędzy rybami należącymi do bliskich gatunków. Z drugiej strony, pacjenci nawet z wysokim stopniem nadwrażliwości na jedne gatunki ryb

Tabela III. Alergeny występujące w powszechnie spożywanych gatunkach ryb na świecie (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee www.allergen.org)

| Gatunek ryby | Nazwa naukowa | Parwalbumina |
|------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Anszowetka indyjska | <i>Trachurus japonicus</i> | Tra j 1 |
| Danio pręgowany | <i>Danio rerio</i> | Dan r 1 |
| Dorsz atlantycki | <i>Gadus morhua</i> | Gad m 1 |
| Dorsz atlantycki | <i>Gadus callarias</i> | Gad c 1 |
| Flądra/Stornia | <i>Platichthys flesus</i> | Pla f 1 |
| Flądra japońska | <i>Paralichthys olivaceus</i> | Par ol 1 |
| Halibut | <i>Hippoglossus hippoglossus</i> | Hip h 1 |
| Karp | <i>Cyprinus carpio</i> | Cyp c 1 |
| Łosoś szlachetny/atlantyczny | <i>Salmo salar</i> | Sal s 1 |
| Makrela atlantycka | <i>Scomber scombrus</i> | Sco s 1 |
| | <i>Scomber australasicus</i> | Sco a 1 |
| | <i>Scomberomorus guttatus</i> | Sco g 1 |
| | <i>Scomber japonicus</i> | Sco j 1 |
| Mintaj | <i>Stolephorus indicus</i> | Sto i 1 |
| Ostrobok japoński | <i>Thunnus thynnus</i> | Thu t 1 |
| Pagrus czerwony | <i>Pagrus major</i> | Pag m 1 |
| Sandacz pospolity | <i>Stizostedion lucioperca</i> | Sti l 1 |
| Sardynka japońska | <i>Sardinops melanostictus</i> | Sar m 1 |
| Seriola | <i>Seriola quinqueradiata</i> | Ser q 1 |
| Sumik kanałowy | <i>Ictalurus punctatus</i> | Ict p 1 |
| Śledź oceaniczny | <i>Clupea harengus</i> | Clu h 1 |
| Tilapia mozambijska | <i>Oreochromis mossambicus</i> | Ore m 1 |
| Tilapia złota | <i>Oreochromis aurea</i> | Ore a 1 |
| Tuńczyk | <i>Thunnus obesus</i> | Thu o 1 |
| Tuńczyk pasiasty/Bonito | <i>Katsuwonus pelamis</i> | Kat p 1 |
| Tuńczyk wielkooki | <i>Thunnus albacares</i> | Thu a 1 |
| Tuńczyk żółtopłetwy | <i>Theragra chalcogramma</i> | The c 1 |
| Węgorz europejski | <i>Anguilla anguilla</i> | Ang a 1 |
| Węgorz japoński | <i>Anguilla japonica</i> | Ang j 1 |
| Zębacz pasiasty | <i>Anarhichas lupus</i> | Ana l 1 |

mogą tolerować inne gatunki ryb [43,44]. Nie stwierdza się reakcji krzyżowej między alergenami ryb a owocami morza, podczas gdy w niektórych przypadkach może być obecne niezależne uczulenie zarówno na ryby jak i owoce morza [45].

W wielu przypadkach klinicznych opisano nadwrażliwość jedynie na pojedyncze gatunki ryb, tj.: sola, miecznik, pangga/tilapia, tuńczyk/marlin oraz na łososia i ryby należące do rodziny łososiowatych [46-53].

Diagnostyka w alergii na ryby

Postępowanie diagnostyczne, jak w innych postaciach alergii na pokarmy, oparte jest na wywiadzie klinicznym, który powinien pozwolić na ustalenie związku przyczynowego pomiędzy ekspozycją na pokarm.

Wywiad. U osób po spożyciu ryby mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego: zespół alergii jamy ustnej (OAS), nudności, wymioty, biegunki i bóle brzucha; zmiany skórne: pokrzywka, pieczenie i/lub świąd skóry, obrzęk naczyń ruchomy oraz ze strony układu oddechowego: duszność o charakterze astmatycznym, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świsty oddechowe, a także nieżyt nosa i spojówek. Część osób przy kontakcie ryby ze skórą, głównie rąk może rozwijać objawy *protein contact dermatitis* (PCD). Pojawia się zaczerwienienie, świąd i/lub pieczenie skóry, pokrzywka oraz obrzęk. U osób wrażliwych po inhalacji zapachu ryby, najczęściej gotowanej lub pieczonej, dochodzi do nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, tj.: nieżyt nosa, zapalenie spojówek, duszność, ucisk w klatce piersiowej, świsty oddechowe [31].

Wywiad nie przesądza jednak o istnieniu nadwrażliwości alergicznej. Następnym krokiem jest potwierdzenie uczulenia poprzez wykazanie obecności u pacjenta swoistych IgE wobec alergenów ryb w skórze (testy skórne) lub w surowicy (metody immunoenzymatyczne).

Testy skórne z alergenami ryb. Dostępne są komercyjne wyciągi alergenów ryb do wykonywania testów skórnych metodą nakłucia naskórka (SPT), tj.: węgorz, pstrąg, halibut, dorsz, karp, łosoś, sola, tuńczyk. Mimo dużej liczby gatunków ryb spożywanych na całym świecie, tylko ograniczona liczba ekstraktów z alergenami ryb jest dostępna do punktowych testów skórnych. W związku z tym obok ekstraktów komercyjnych, także świeże lub przetworzone ryby są powszechnie wykorzystywane do analizy w testach skórnych. Testy typu *prick-to-prick* z natywnym alergenem istotnie zwiększyły możliwości i poprawiły jakość diagnostyki klinicznej. Charakteryzują się one doskonałą swoistością i wartością predykcyjną wyniku ujemnego (NPV) [54]. W badaniu Rosen i wsp. obejmującym dzieci i dorosłych, którzy przebyli reakcję anafilaktyczną wywołaną konkretnym pokarmem, punktowe testy skórne (SPT) ze standardowymi zestawami alergenów pokarmowych były ujemne, natomiast testy z alergenami natywnymi, gdzie alergen wybrano na podstawie danych z wywiadu, były dodatnie [55]. Wśród zastosowanych/wybranych alergenów były m.in. alergeny ryb i owoców morza oraz warzyw, owoców, mleka krowiego i jaja kurzego.

Należy zauważyć, że ujemne wyniki punktowych testów skórnych z alergenami dostępnymi komercyjnie nie wykluczają możliwości uzyskania dodatnich wyników prób prowokacyjnych. Natomiast ujemny wynik testów punktowych z alergenami natywnymi w bardzo dużym stopniu wyklucza możliwość dodatniego wyniku próby prowokacyjnej [54,56].

Diagnostyka *in vitro*. W praktyce alergologicznej do oznaczeń swoistych IgE wobec ryb wykorzystuje się metody immunoenzymatyczne, umożliwiające oznaczenie stężenia IgE dla pojedynczych alergenów. Równie popularne są metody radioimmunologiczne (np. UniCAP, Phadia). Powszechnie dostępne są testy wieloalergenowe IgE, np. Polycheck/Biocheck, Euroline/Euroimmun, Allergodip/Omega (metoda immunoenzymatyczna) oraz AllergyScreen/Mediwiss (metoda immunoblot) [57].

Wprowadzony w 2009 r. do użytku laboratoryjnego test Immuno-CAP ISAC (Phadia) wykorzystujący technikę microarray, umożliwia oznaczenia alergenowo-swoistych przeciwciał IgE jednorazowo dla 112 alergenów naturalnych i rekombinowanych. Pozwala to na uzyskanie profilu uczulenia u każdego pacjenta. Ułatwia również wyjaśnienie niektórych reakcji krzyżowych i umożliwia oszacowanie ryzyka groźnych dla zdrowia i życia reakcji, zwłaszcza u pacjentów z wieloważnym uczuleniem [57,58].

Prowokacje z alergenem ryb. W przypadku wątpliwości co do związku przyczynowego lub rozbieżności wywiadu i badań alergologicznych uczulenia, konieczne może być wykonanie próby prowokacji pokarmowej (DBPCFC, OFC). Pozostają złotym standardem, potwierdzającym związek przyczynowo-skutkowy między występowaniem objawów klinicznych i odpowiedzialnych za nie alergenów pokarmowych. Dzięki nim możemy ustalić lub wykluczyć nadwrażliwość na pokarmy, zarówno o podłożu alergicznym, jak i niealergicznym. Próby prowokacyjne z pokarmami można wykonywać metodą: otwartą (OFC) – pacjent zna przyjmowany pokarm, jednostronnie ślepią – pacjent nie zna przyjmowanego pokarmu i podwójnie ślepią kontrolowaną placebo (DBPCFC) – ani pacjent, ani lekarz nie zna przyjmowanego pokarmu [59].

Alergia na pasożyta *Anisakis simplex*

U niektórych pacjentów reakcje po spożyciu ryby nie są związane z uczuleniem na alergeny ryb, ale są wynikiem uczulenia na larwę pasożyta ssaków morskich *Anisakis simplex*, która zakaża ryby, głowonogi i skorupiaki. U tych chorych ostre objawy alergiczne spowodowane są IgE-zależną reakcją nadwrażliwości na alergeny *Anisakis* [45,60].

A. simplex jest obleńcem, pasożytującym zwykle u ryb i szeroko rozpowszechnionym na całym świecie. Ilość larwy w rybie jest zmienna i różni się w zależności od gatunku ryby, miejsca połowu, pory roku i części ryby, która została spożyta (fragment ogonowy jest wolny od larwy). Zakażona ryba ma najczęściej od 1-20 larw. Zakażone pasożytem są najczęściej: dorsze, łososie, makrele, sardele, sardynki, sole, śledzie i tuńczyki. Zakażonych jest 82,5% śledzi oraz 88,5% dorszy odławianych w północnych rejonach Oceanu Atlantyckiego [61-63].

Człowiek w wyniku spożycia świeżej, surowej lub niedogotowanej ryby zakażonej pasożytem, może połączyć trzecie stadium larwy (L3) *A. simplex*. U człowieka może ona spowodować pasożytniczą chorobę określaną jako anisakiasis. Larwa ta wywołuje reakcje zapalne podczas przechodzenia przez błonę śluzową przewodu pokarmowego. Jej wydzieliny i wydaliny mogą uczulać człowieka i zapoczątkować alergiczne reakcje IgE-zależne. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ostry ból nadbrzusza, niedrożność jelit) w przebiegu anisakiasis przypominają objawy „ostrego brzucha”, nowotworu trzustki lub żołądka, zapalenia wyrostka robaczkowego, uchyłków jeli-

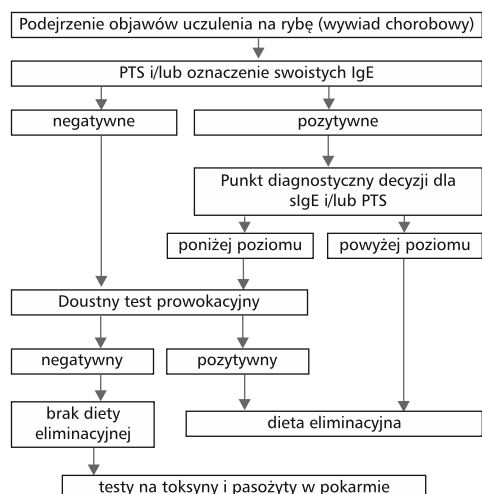
ta grubego lub pęcherzyka żółciowego. Może być też przyczyną uogólnionej reakcji anafilaktycznej [61,62,64]. Reakcje alergiczne na alergeny Anisakis mogą wystąpić podczas inhalacji lub bezpośredniego kontaktu podczas przygotowywania ryb w środowisku domowym lub w pracy. Mogą prowadzić do wystąpienia duszności astmatycznych, nieżyty nosa, zapalenia spojówek czy też zapalenia skóry [65].

Wśród ludności zamieszkującej obszar basenu Morza Śródziemnego stwierdzono występowanie wysokich stężeń swoistych IgE w surowicy przeciwko *Anisakis simplex*. Nadwrażliwość na *A. simplex* może być obecna u 6-56% osób dorosłych żyjących na tym obszarze. Wykazano, że 38% populacji hiszpańskiej z objawami pokrzywki ma obecne sIgE. Ponadto dzięki standaryzacji testów u 23% ludności w Hiszpanii wykryto uczulenie subkliniczne [62,64].

Zjawisko zakażenia człowieka larwą *A. simplex* jest szczególnie częste również w Japonii, ponieważ powszechne jest tam spożywanie potraw przyrządzonych ze świeżych, surowych ryb (sushi, sashimi) [66].

Postępowanie w alergii na ryby

Pacjenci uczuleni na rybę muszą unikać konsumpcji ryb, ale także być świadomi, że alergeny ryb mogą być ukryte w innych pokarmach i przetworach, np. w sosach do sałatek. Osoby uczulone muszą stale uważać na to co jedzą



Ryc. 1. Diagnostyczne drzewo decyzyjne - jak postępować w przypadku podejrzenia uczulenia na rybę? (zmodyfikowane na podstawie Sharp MF, Lopata AL, Clin Rev Allerg Immunol, 2014)

Piśmiennictwo

1. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K i wsp. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014; 5: 1-8.
2. Failler P, Van der Walle G, Lecrivain N i wsp. Future Prospects for Fish and Fishery Products, European Overview. *FAO Fisheries Circular* 2007; 1: 204.
3. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009; 58: 457-66.
4. Moonesinghe HR, Kilburn S, Mackenzie H i wsp. Prevalence Of Fish and Shellfish Allergy - A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: AB202.
5. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2014; 46: 258-71.
6. Ng IE, Turner PJ, Kemp AS i wsp. Parental perceptions and dietary adherence in children with seafood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 720-8.
7. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 122-32.
8. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C i wsp. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-61.
9. Turner P, Ng I, Kemp AS, Campbell DE. Seafood allergy in children. *Clin Trans Allergy* 2011; 106: 494-501.
10. Chiang WC, Kidon MI, Liew WK i wsp. The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1055-61.

czy w spożywanych pokarmach nie ma alergenów ryb, co powoduje istotny dyskomfort i pogarsza jakość życia. Aby uniknąć poważnych reakcji, prowadzenie leczenia u osób z alergią na ryby opiera się na eliminacji produktów zawierających ryby i ryb z diety osób z nadwrażliwością (ryc. 1). W niektórych przypadkach, doniesiono, że pacjenci mogą zmniejszyć nadwrażliwość w momencie wyeliminowania wszystkich produktów z rybą [67,68].

Pacjenci z wywiadem reakcji systemowych powinni być zaopatrzeni w adrenalinę w autostrzykawce do zastosowania w razie przypadkowego narażenia na alergeny ryb.

Obecne zalecenia Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii sugerują, że opóźnione wprowadzenie pokarmów stałych, zwłaszcza silnie alergizujących pokarmów (tj. mleko krowie, soja, jajka, pszenica, orzeszki ziemne oraz ryby i owoce morza), może zwiększyć ryzyko wystąpienia alergii pokarmowej lub wyprysku.

Pojawiające się dane sugerują również, że wczesne wprowadzenie silnie alergizujących pokarmów może zapobiegać wystąpieniu alergii pokarmowej u niemowląt i dzieci [69].

Immunoterapia w alergii na ryby

W przeszłości były podejmowane próby immunoterapii w alergii pokarmowej, w tym alergii na ryby, jednak nie było to leczenie skuteczne i bezpieczne z uwagi na reakcje systemowe występujące po podaniu nieoczyszczonego alergenu ryb.

W roku 2009 kilka europejskich zespołów badawczych pod kierunkiem profesora RONALDA VAN REE z Amsterdamu w ramach projektu *Food Allergy Specific Immunotherapy (FAST)* finansowanego przez 7. Program Ramowy Unii Europejskiej rozpoczęło prace nad przygotowaniem i wdrożeniem do praktyki klinicznej hypoalergicznego szczepionki w alergii na ryby. Biochemicy z Wiednia opracowali technologię produkcji zmodyfikowanego alergenu parwalbuminy - mCyp c 1, który w badaniach *in vitro* wykazał właściwości hypoalergiczne (nie aktywuje komórek tucznych), zachowując właściwości immunogenne, w tym zdolność do wywoływania tolerancji immunologicznej. Bezpieczeństwo tak przygotowanego hypoalergenu potwierdzone zostało we wstępnych badaniach klinicznych. W roku 2015 w sześciu ośrodkach europejskich biorących udział w projekcie (w tym w Klinice Immunologii, Reumatologii i Alergii UM w Łodzi) rozpoczęto badanie skuteczności i bezpieczeństwa opracowanej szczepionki do podskórnej immunoterapii w alergii na ryby.

11. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 159-65.
12. Eriksson NE, Möller C, Werner S i wsp. Self-Reported Food Hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 70-9.
13. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1504-10.
14. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L i wsp. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1327-35.
15. Thong BY, Cheng YK, Leong KP i wsp. Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2007; 48: 236-40.
16. Zinn C, Lopata A, Visser M, Potter PC. The spectrum of allergy to South African bony fish (Teleostei). Evaluation by double-blind, placebo-controlled challenge. *S Afr Med J* 1997; 87: 146-52.
17. BaagØE KH. First Northern Congress of Allergy. *Allergy* 1948; 1: 123-6.
18. Lopata AL, Baatjies R, Thrower SJ, Jeebhay MF. Occupational allergies in the seafood industry-a comparative study of Australian and South African workplaces. *Int Marit Health* 2004; 55: 61-73.
19. Jeebhay MF, Robins TG, Lehrer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy: a review. *Occup Environ Med* 2001; 58: 553-62.
20. Monti G, Bonfante G, Muratore MC i wsp. Kiss-induced facial urticaria and angioedema in a child allergic to fish. *Allergy* 2003; 58: 684-5.
21. Aas K, Elsayed SM. Characterization of a major allergen (cod). Effect of enzymic hydrolysis on the allergenic activity. *J Allergy* 1969; 44: 333-43.
22. Beale JE, Jeebhay MF, Lopata AL. Characterisation of purified parvalbumin from five fish species and nucleotide sequencing of this major allergen from Pacific pilchard, *Sardinops sagax*. *Mol Immunol* 2009; 46: 2985-93.
23. Bugajska-Schretter A, Pastore A, Vangelista L i wsp. Molecular and immunological characterization of carp parvalbumin, a major fish allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 306-8.
24. Hamada Y, Tanaka H, Ishizaki S i wsp. Purification, reactivity with IgE and cDNA cloning of parvalbumin as the major allergen of mackerels. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1149-56.
25. Lim DL, Neo KH, Goh DL i wsp. Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 874-5.
26. Lindstrom CD, van Do T, Hordvik I i wsp. Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Scand J Immunol* 1996; 44: 335-44.
27. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M i wsp. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 883-8.
28. de Besche A. On asthma bronchiale in provoked by cat, dog and different other animals. *Acta Medica Scandinavica* 1937; 42: 237-55.
29. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. *Int Arch Allergy* 1966; 30: 257-67.
30. Hansen TK, Binslev-Jensen C, Stahl Skov P i wsp. Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 187-94.
31. Kopacz-Ciesielska N, Rogala B. Alergia na ryby. *Przegląd Alergologiczny* 2005; 1: 27-9.
32. Jeebhay MF, Robins TG, Seixas N i wsp. Environmental exposure characterization of fish processing workers. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 423-37.
33. Pascual CY, Crespo JF, Dominguez Noche C i wsp. IgE-binding proteins in fish and fish steam. *Monogr Allergy* 1996; 32: 174-80.
34. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Occupational allergy due to seafood delivery: case report. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3: 11-13.
35. Taylor SL, Gendel SM, Houben GF, Julien E. The key events dose-response framework: a foundation for examining variability in elicitation thresholds for food allergens. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 729-39.
36. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
37. Helbling A, Haydet R, McCants ML i wsp. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo controlled food challenge studies of fish-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 517-23.
38. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 582-6.
39. Molckhou P. La dermatite atopique (DA) et l'allergie alimentaire (AA) en 2008. *J Pédiatr Pueric* 2008; 22: 5-13.
40. Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ i wsp. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 711-17.
41. De Martino M, Novembre E, Galli L i wsp. Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 909-14.
42. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-25.
43. Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity. II. Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 622-9.
44. Pascual CY, Reche M, Fiandor A i wsp. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 573-9.
45. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 270-7.
46. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D i wsp. True monosensitivity to a tropical sole. *Allergy* 1999; 54: 1228-9.
47. Ebo DG, Kuehn A, Bridts CH i wsp. Monosensitivity to pangasius and tilapia caused by allergens other than parvalbumin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 84-8.
48. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Monospecific allergy to swordfish. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 227-8.
49. Kondo Y, Komatsubara N, Nakajima Y i wsp. Parvalbumin is not responsible for cross-reactivity between tuna and marlin: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1382-3.
50. Kuehn A, Hutt-Kempf E, Hilger C, Hentges F. Clinical monosensitivity to salmonid fish linked to specific IgE-epitopes on salmon and trout beta-parvalbumins. *Allergy* 2011; 66: 299-301.
51. Peñas E, Uberti F, Baviera G i wsp. Clinical monosensitivity to salmon and rainbow trout: a case report. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 25: 98-100.
52. Perez-Gordo M, Lin J, Bardina L i wsp. Epitope mapping of Atlantic salmon major allergen by peptide microarray immunoassay. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 31-40.
53. Vázquez-Cortés S, Nuñez-Acevedo B, Jimeno-Nogales L i wsp. Selective allergy to the Salmonidae fish family: a selective parvalbumin epitope? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 62-3.
54. Glück J. Wykrywanie swoistych IgE - in vivo czy in vitro? *Alergia Astma Immunologia* 2012; 17: 51-6.

55. Rosen J, Selcow J, Mendelson L i wsp.; Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: Is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068-70.
56. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Comparison between skin prick tests with commercial extracts and fresh foods specific IgE and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031-5.
57. Bojarska-Junak A. Oznaczenie alergenowo swoistych IgE. *Alergia* 2013; 2: 21-5.
58. Gawęł J, Kurzawa R, Błażowski Ł i wsp. Częstość występowania wybranych epitopów reakcji alergenowych u dzieci z objawami alergii. *Alergia Astma Immunologia* 2013; 18: 241-50.
59. Krogulska A, Wąsowska-Królikowska K. Przydatność prób prowokacyjnych z pokarmami u dzieci z alergią na pokarmy. *Alergologia Współczesna* 2007; 1: 4-7.
60. Valls A, Pascual CY, Martín Esteban M. Anisakis allergy: an update. *Rev Fr Allergol* 2005; 45: 108-13.
61. Danek K, Rogala B. Anisakis simplex - ukryty alergen ryb. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 1-5.
62. Baeza ML, Zubeldia JM, Rubio M. Anisakis simplex allergy. *Allergy Clin Immunol International* 2001; 13: 242-9.
63. Audicana MT, de Corres LF, Munoz D i wsp. Recurrent anaphylaxis caused by Anisakis simplex parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 558-60.
64. Baeza ML, Rodriguez A, Matheu V i wsp. Characterization of allergens secreted by Anisakis simplex parasite: clinical relevance in comparison with somatic allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 296-302.
65. Nieuwenhuizen NE, Lopata AL. Allergic Reactions to Anisakis Found in Fish. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 455-60.
66. Valinas B, Lorenzo S, Eiras A i wsp. Prevalence of and risk factors for IgE sensitisation to Anisakis simplex in a Spanish population. *Allergy* 2001; 56: 667-71.
67. Pite H, Prates S, Borrego LM i wsp. Resolution of IgE - mediated fish allergy. *Allergol Immunopathol* 2012; 40: 195-7.
68. Solensky R. Resolution of fish allergy: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 411-12.
69. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions: Guidelines for Healthcare Professionals. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1: 29-36.