

# Alergia na mięso ryby – opis pięciu przypadków

## Allergy to fish meat – report of five cases

AGNIESZKA DREWNIK<sup>1</sup>, ANNA LEWANDOWSKA-POLAK<sup>2</sup>, MAREK L. KOWALSKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Badania wykonano częściowo w ramach projektu FAST (201871) finansowanego z 7. Programu Ramowego Unii Europejskiej oraz w ramach grantu Uniwersytetu Medycznego Nr 502-03/1-137-01/502-14-295.

### Streszczenie

W pracy przedstawiamy opisy pięciu pacjentów z alergią na ryby. Rozpoznanie zostało oparte na wywiadzie alergologicznym, wykonanych testach skórnych z alergenami 5 gatunków ryb (dorsz, łosoś, morszczuk, tuńczyk, sola) oraz oznaczeniu stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenowi dorsza (Gad c 1) i zmodyfikowanemu alergenowi karpia (mCyp c 1). Alergię potwierdzono w doustnej próbie prowokacyjnej. Czterech pacjentów zostało zakwalifikowanych do badania klinicznego szczepionki alergenowej opracowanej w ramach projektu FAST (EU FP7).

**Słowa kluczowe:** *alergia pokarmowa, alergia na ryby, testy skórne, swoiste IgE*

### Summary

We are presenting five patients with fish allergy. The diagnosis was based on clear history, positive skin prick tests with fish allergens (cod, salmon, tuna, hake, sole) and presence of specific IgE against cod allergen (Gad c 1) and modified carp allergen (mCyp c 1). Allergy was confirmed with DBPCFD with fish. Four of five patients had been selected for clinical trial of fish-allergen immunotherapy with vaccine developed within the FAST project (EU FP7).

**Keywords:** *food allergy, fish allergy, skin prick tests, specific IgE*

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (4): 000-000

[www.alergia-astma-immunologia.pl](http://www.alergia-astma-immunologia.pl)

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Agnieszka Drewnik  
Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Pomorska 251 bud. C-5, 92-213 Łódź  
tel. 42 6757309

### WSTĘP

Alergia na ryby najczęściej występuje u osób dorosłych, ale pierwsze objawy mogą pojawiać się już w dzieciństwie. U dzieci objawy pojawiają się w momencie rozszerzania diety i wprowadzanie pokarmów rybnych. Obecnie alergię na ryby coraz częściej rozpoznaje się w różnych grupach wiekowych, co może wynikać ze wzrastającego spożycia ryb [1]. Szacuje się, przy dużym zróżnicowaniu regionalnym, że częstość alergii na ryby wynosi około 1% populacji ogólnej [2]. Na całym świecie występuje ok. 20 000 gatunków ryb jadalnych, z tego najczęściej alergizującymi rybami w Europie są: dorsz bałtycki, flądra, karp, łosoś atlantycki, śledź i tuńczyk [3,4]. Osoba uczulona na ryby, zazwyczaj ma objawy po spożyciu ryb różnych gatunków, co wynika z obecności w mięsie ryb panalergenu - parwalbuminy. Reakcje wywołane przez parwalbuminę mają zwykle ciężki, uogólniony przebieg i występują w kontakcie z niewielką ilością ryby. Nakłada to na lekarza trudne zadanie potwierdzenia alergii oraz podjęcia odpowiedniego postępowania prewencyjnego.

### OPISY PRZYPADKÓW

#### Przypadek 1

Pacjentka A.C., lat 28, przyjęta do Kliniki Immunologii Reumatologii i Alergii z powodu występujących od kilku lat objawów nadwrażliwości na rybę. Z zawodu kucharka, ma codzienny kontakt z mięsem ryby w pracy podczas przygotowywania potraw. Zgłasza wielokrotne reakcje nadwrażliwości głównie ze strony układu pokarmowego po różnorodnym kontakcie z rybą (spożycie, inhalacja, dotyk).

Po raz pierwszy 5 lat temu, po zjedzeniu surowego i wędzonego łososia, wystąpiły u niej: nudności, wymioty, ból brzucha i biegunka. Ostatni raz spróbowała kęs ryby 2 lata temu (nie pamięta jaki gatunek), po czym pojawiły się wymioty oraz ból brzucha. Wcześniej chora jadła rybę tylko raz w roku bez objawów niepożądanych. Reakcje zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych 5 minut po spożyciu. Także zapach i kontakt ze skórą wywołuje reakcję alergiczną pod postacią nieżyty nosa, pokrzywki i wyprysku. Pacjentka dotychczas miała objawy po kontakcie z następującymi gatunkami ryb: makrela, śledź, halibut, anchois, łosoś, karp, dorsz.

Leczenie objawów nadwrażliwości ograniczało się jedynie do okresowego stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych oraz łagodnych maści sterydowych.

Pacjentka podaje także reakcje nadwrażliwości w postaci kataru i zapalenia spojówek po innych pokarmach (owoce kiwi i skorupiaki) oraz w kontakcie z alergenami wziewnymi: trawy/zboża, lipa, pleśń i roztocza kurzu domowego. Wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych był ujemny.

### Badania dodatkowe

Punktowe testy skórne z alergenami ryb potwierdziły uczulenie na 4 spośród 5 gatunków ryb wykorzystanych w punktowych testach skórnych (PTS): łososia, morszczuka, dorsza, solę. PTS były dodatnie także z alergenami wziewnymi: trawy, brzoza oraz roztocza kurzu domowego i pleśń. W surowicy pacjentki stwierdzono swoiste IgE skierowane przeciwko alergenom dorsza (klasa 3) oraz zmodyfikowanej parwalbuminie karpia (klasa 3) (tab. I).

### Postępowanie

Wobec objawów IgE-zależnej, potwierdzonej w próbie prowokacji pokarmowej (DBPCFC) alergii na mięso ryb oraz stałej ekspozycji zawodowej i braku możliwości unikania alergenu u pacjentki rozpoczęto immunoterapię szczepionką FAST.

### **Przypadek 2**

Pacjent W.B., 27-letni pracownik umysłowy, przyjęty do Kliniki z podejrzeniem nadwrażliwości na ryby. Pierwsze objawy po zjedzeniu ryby wystąpiły w dzieciństwie ok. 1. roku życia. Według relacji matki, pacjent w trakcie rozszerzania diety zjadł kawałek smażonego karpia. Po około 5 minutach wystąpiły: obrzęk warg i podniebienia, pieczenie warg, duszność, świszczący oddech i kaszel. Objawy utrzymywały się do 1 godziny. Od tego momentu pacjent przestrzegał diety bez mięsa ryb i nie miał objawów alergii. Kilka lat temu chcąc sprawdzić czy toleruje mięso ryb, spożył kilkakrotnie różne gatunki ryb, po których po kilku minutach od spożycia pojawiły się objawy świądu w obrębie jamy ustnej. W tym czasie pacjent zauważył także reakcje niepożądane w kontakcie z zapachem ryb, głównie przetworzonych, tj. smażonych, wędzonych (opary tłuszczów, pieczenia i gotowania). Występowało pieczenie i świąd oczu, pieczenie twarzy, zaczerwienie skóry twarzy, szyi, duszności, świszczący oddech (ciężkie oddychanie, skurcz oskrzeli), swędząca pokrzywka na przedramionach. Objawy pojawiały się w ciągu pierwszych 5 minut i utrzymywały się do 1 godziny. Nie przyjmował żadnych leków doraźnie w celu kontrolowania reakcji.

Od około 20 lat pacjent choruje na astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa z uczuleniem na pyłki traw, zbóż oraz brzozy. Objawy pyłkowicy nasilają się od czerwca do początku września. W razie duszności przyjmuje 1x wdech Ventolinu (100mcg/dawkę). Wywiad rodzinny pacjenta nie był obciążony atopią.

### Badania dodatkowe

PTS z alergenami ryb wykazały cechy uczulenia na wszystkie 5 badanych gatunków ryb: łososia, morszczuka, dorsza, solę i tuńczyka. PTS z alergenami wziewnymi potwierdziły cechy uczulenia na trawy, brzozę, oliwkę, sierść kota, roztocza kurzu domowego i pleśń.

W surowicy wykryto swoiste IgE skierowane przeciwko alergenom dorsza (klasa 3) oraz zmodyfikowanej parwalbuminie karpia (klasa 3) (tab. I).

### Postępowanie

Alergię na mięso ryb potwierdzono w próbie prowokacji pokarmowej (DBPCFC). Wobec braku możliwości unikania alergenu u pacjenta rozpoczęto immunoterapię szczepionką FAST.

### **Przypadek 3**

Pacjent M.K., 29-letni, pracownik umysłowy przyjęty do Kliniki z rozpoznaniem alergii na ryby. Pierwsze objawy niepożądane wystąpiły w drugim lub trzecim roku życia, gdy pacjent spróbował karpia oraz dorsza. Innych gatunków ryb nigdy nie spożywał. Od dzieciństwa pod wpływem zapachu ryby, np. podczas smażenia miewa uczucie duszności i obrzęku gardła -objawy pojawiają się w ciągu 5 min. Duszność oraz niewielki obrzęk gardła występowały u chorego wielokrotnie w trakcie przypadkowego kontaktu z rybami. Ostatnia poważniejsza reakcja wystąpiła w ubiegłym roku podczas spotkania towarzyskiego, po przypadkowym użyciu kubka osoby, która jadła wcześniej rybę: w ciągu 5 min. pojawił się obrzęk warg. W przeszłości u pacjenta rozpoznano astmę z uczuleniem na pyłki. Obecnie stosuje flutikazon donosowo.

Matka ma objawy alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na roztocza kurzu domowego oraz sierść kota.

### Badania dodatkowe

PTS dodatnie na wszystkie pięć testowanych gatunków ryb: łososia, morszczuka, dorsza, tuńczyka i solę. Potwierdzono uczulenie na trawy, brzozę i roztocza kurzu domowego.

W surowicy stwierdzono obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom dorsza (klasa 4) oraz zmodyfikowanej parwalbuminie karpia (klasa 5) (tab. I).

### Postępowanie

W próbie prowokacji pokarmowej (DBPCFC) potwierdzono alergię na mięso ryb. Wobec braku możliwości unikania alergenu u pacjenta rozpoczęto immunoterapię szczepionką FAST.

### **Przypadek 4**

Pacjentka K.K., lat 28, nauczycielka w szkole podstawowej przyjęta do Kliniki z rozpoznaniem alergii na ryby. W wieku 2 lat została poczęstowana przez matkę kawałkiem smażonego sumy i po około 30 minutach wystąpiło u niej zaczerwienienie wokół ust i świąd. Przez kolejne 4 lata matka pacjentki stosowała u niej dietę z eliminacją pokarmów rybnych. W wieku 6 lat chora została ponownie poczęstowana kęsem wędzonej makreli. Po 15 minutach pojawił się u obrzęk warg, mrowienie ust, świąd i opuchlizna powiek. Przez kolejne lata pacjentka konsekwentnie przestrzegała eliminacji mięsa ryb ze swojej diety. W wieku 18 lat postanowiła ponownie spróbować mięsa ryby, tym razem był to smażony łosoś. Po 5 min. pojawiła się u niej duszność, drapanie w gardle, obrzęk warg i gardła oraz uczucie podwyższonej temperatury ciała. Kolejny taki epizod miał miejsce w wieku 21 lat, gdy po zjedzeniu kęsa

surowego śledzia, po 5 min. wystąpiła u chorej duszność, drapanie w gardle, obrzęk warg i gardła. Leczenie ograniczało się do stosowania leków przeciwhistaminowych w okresie występowania objawów.

Przy kontakcie skóry z rybą pacjentka ma również objawy niepożądane, tj. zaczerwienienie skóry i świąd w miejscu zetknięcia. Reaguje także na zapach ryby i wówczas występuje u niej: katar, kaszel, świszczący oddech, zaczerwienie/rumień skóry, świąd, obrzęk gardła.

U chorej w dzieciństwie rozpoznano objawy alergicznego nieżytu nosa wywołanego uczuleniem na trawy i zboża, astmę z uczuleniem na pyłki oraz atopowe zapalenie skóry. Wywiad rodzinny w kierunku atopii ujemny.

### Badania dodatkowe

PTS z alergenami ryb wykazały uczulenie na 5 gatunków ryb: łososa, morszczuka, dorsza, tuńczyka i solę. Stwierdzono dodatkowo punktowe testy skórne z alergenami traw, brzozy oraz oliwki, sierści kota, psa, roztoczy i *Alternaria alternata*.

W surowicy stwierdzono obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom dorsza (klasa 3) oraz zmodyfikowanej parwalbuminie karpia (klasa 3) (tab. I).

### Postępowanie

Po potwierdzeniu w próbie prowokacji pokarmowej (DBPCFC) alergii na mięso ryb i wobec braku możliwości unikania alergenu u pacjentki rozpoczęto immunoterapię szczepionką FAST.

### Przypadek 5

Pacjentka A.S., lat 33, z zawodu geodeta i instruktorka żeglarskiego przyjęta do Kliniki z rozpoznaniem alergii na

ryby. W wieku 15 miesięcy podczas Wigilii zjadła kawałek smażonego karpia i początkowo po około 10 minutach wystąpił u niej rumień na twarzy, obrzęk warg, obrzęk gardła a reakcja rozwijała się dalej. Pacjentka odczuwała ucisk w klatce piersiowej, zaczęła się dusić i straciła przytomność. W takim stanie wezwane przez rodzinę pogotowie przewiozło ją do szpitala, gdzie otrzymała iniekcję z adrenaliną i sterydów. Chora przez długie lata stosowała dietę eliminacyjną oraz była wyposażona w adrenalinę w ampułkostrzykawce, którą miała użyć w razie konieczności.

W wieku 18 lat przebywała nad jeziorem ze znajomymi, i przy posiłku skorzystała z widelca, którego wcześniej ktoś używał do jedzenia ryby. Po kilku minutach zaczęła odczuwać ucisk w klatce piersiowej i duszności. Zażyła Entocorton, który miała w swojej apteczce. Duszność ustąpiła po kilku godzinach. W 19. r.ż. podczas wakacji na Mazurach przypadkowo napiła się z kubka, z którego wcześniej prawdopodobnie pił ktoś kto jadł rybę. W przeciągu 10 minut wystąpił obrzęk wargi i języka. Objawy ustąpiły po 2 godzinach. Kilka razy zdarzyło się jej także wytrzeć ręce w ręcznik, który został prawdopodobnie użyty przez kogoś kto wcześniej miał kontakt z rybą. Po 5 minutach pojawiła się u niej swędząca wysypka na dłoniach.

Przy kontakcie skóry z rybą pacjentka ma swędzące czerwone plamy w miejscu zetknięcia. Reaguje także na zapach ryby i wówczas występuje u niej katar, świszczący oddech, kaszel, duszność oraz zaczerwienienie/rumień twarzy.

Chora w dzieciństwie miała wykonane PTS, które wyszły dodatnio na sierść kota i psa oraz trawy. Nikt w rodzinie pacjentki nie ma alergii.

### Badania dodatkowe

PTS z alergenami ryb wykazały uczulenie na 5 gatunków ryb: łososa, morszczuka, dorsza, tuńczyka i solę. Stwier-

Tabela I. Stężenia w surowicy swoistych IgE [kU/l] przeciwko alergenom dorsza i zmodyfikowanej parwalbuminie karpia oraz obecność dodatnich punktowych testów skórnych (PTS) z alergenami ryby i alergenami wziewnymi

Pacjent	as-IgE Gad c 1 [kU/l]	Klasa	as-IgE mCyp c 1 [kU/l]	Klasa	PTS (+) alergeny ryb	PTS (+) alergeny wziewne
AC	17,2	3	13	3	dorsz, łosoś, morszczuk, sola	trawy, brzoza, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Alternaria alternata</i>
WB	11,3	3	11,2	3	dorsz, łosoś, morszczuk, sola, tuńczyk	trawy, brzoza, oliwka, sierść kota, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Alternaria alternata</i>
MK	37,8	4	66	5	dorsz, łosoś, morszczuk, sola, tuńczyk	trawy, brzoza, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
KK	10,9	3	14,3	3	dorsz, łosoś, morszczuk, sola, tuńczyk	trawy, brzoza, oliwka, sierść kota, sierść psa, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Alternaria alternata</i>
AS	3,54	3	4,66	3	dorsz, łosoś, morszczuk, sola, tuńczyk	trawy, brzoza, sierść psa, parietaria, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>

dzono dodatnie punktowe testy skórne z alergenami traw, brzozy oraz sierści psa, roztoczy i Parietaria.

W surowicy stwierdzono obecność swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom dorsza (klasa 3) oraz zmodyfikowanej parwalbuminie karpia (klasa 3) (tab. I).

### Postępowanie

Podczas próby prowokacji pokarmowej (DBPCFC) u pacjentki wystąpiły subiektywne objawy zespołu alergii jamy ustnej: świąd warg i gardła oraz rumień twarzy zarówno w dniu, w którym podano zaślepioną dawkę ryby jak i w dniu, w którym podawano kotlet bez alergenu ryby. Zgodnie z protokołem badania klinicznego FAST chorej nie zakwalifikowano do immunoterapii. Chora jest zaopatrzona w adrenalinę - zalecono kontynuację unikania alergenu.

### DYSKUSJA

Reakcje alergiczne u osób uczulonych na ryby występują zarówno po spożyciu ryby, jak i pod wpływem zapachu ryby, a także kontaktu ze skórą. Epizody objawów niepożądanych jakie występowały u większości pacjentów we wczesnym dzieciństwie sugerowały alergiczne tło obserwowanych dolegliwości. Jednak nie przeprowadzono wówczas odpowiedniej diagnostyki. Reakcje jakie nastąpiły po spożyciu ryb przyczyniły się do unikania spożywania mięsa ryb u tych pacjentów, ale w większości przypadków nie uświadomiły im ryzyka, jakie może nastąpić przy częstszym i długotrwałym kontakcie z alergenem ryby (anafilaksja). Późniejsze epizody związane ze spożywaniem, inhalacją lub przypadkowym dotykiem z rybą, stanowiły kolejny argument, który świadczył o alergicznym tle obserwowanych dolegliwości.

Rozpoznanie alergii na ryby jest oparte na przeprowadzonym wywiadzie (historia kliniczna), PTS, testom *in vitro* (metody immunoenzymatyczne, metody radioimmunologiczne). Jednakże wykonanie podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby prowokacji pokarmowej (DBPCFC) jest najbardziej wiarygodną metodą potwierdzenia alergii na ryby i identyfikowania domniemyanych gatunków ryb ją powodujących [5]. Pozostaje ona złotym standardem, który potwierdza związek przyczynowo-skutkowy między objawami klinicznymi i odpowiedzialnymi za nie alergenami pokarmowymi.

Przeprowadzona u opisanych pacjentów diagnostyka alergologiczna, obejmująca punktowe testy skórne z alergenami wybranych gatunków ryb oraz oznaczenie stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom biał-

ka ryb w surowicy, pozwoliły na potwierdzenie uczulenia na alergeny ryby. U wszystkich pięciu pacjentów wykonano próbę prowokacyjną z alergenami ryby (DBPCFC) i we wszystkich przypadkach stwierdzono reakcję dodatnią (u jednej pacjentki reakcja wystąpiła także po placebo). Chorem zalecono wykluczenie z diety wszystkich gatunków ryb.

Jak dotąd nie ma dostępnych powszechnie szczepionek w alergii na ryby. Podejmowane wcześniej próby okazały się nieskuteczne i związane były z wysokim ryzykiem reakcji systemowych. Od 2009 roku Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii wraz z kilkoma europejskimi zespołami badawczymi, pod kierunkiem profesora Ronalda van Ree z Amsterdamu uczestniczy w programie „Food Allergy Specific Immunotherapy” (FAST), finansowanym przez 7. Program Ramowy Unii Europejskiej, a mającym na celu przygotowanie i wdrożenie do praktyki klinicznej hypoalergicznego szczepionki na mięso ryb. Opracowano 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 [6]. Od roku 2015 w ośrodkach europejskich biorących udział w projekcie (w tym w naszej Klinice) rozpoczęto badanie skuteczności i bezpieczeństwa opracowanej szczepionki do podskórnej immunoterapii w alergii na ryby. Dzięki temu czterem opisanym pacjentom mogliśmy zaproponować udział w ww. badaniu. Sześcioletnie leczenie zostało już ukończone i w najbliższym czasie będziemy mogli ocenić skuteczność nowej szczepionki w całej badanej grupie. U piątego z opisanych pacjentów, mimo jednoznacznej historii i obecności immunologicznych wykładników uczulenia na rybę, nie mogliśmy podjąć immunoterapii, gdyż w czasie próby prowokacyjnej pacjent zareagował objawami nadwrażliwości zarówno na rybę jak i na placebo. Protokół badania klinicznego szczepionki FAST nie pozwalał na włączenie pacjenta z reakcją na placebo do badania. W innej sytuacji (przy pełnej dostępności szczepionki) z pewnością i ten pacjent zostałby zakwalifikowany do immunoterapii alergenem ryby.

Przedstawione przypadki wskazują na konieczność przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki alergologicznej u wszystkich pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nadwrażliwości lub nietolerancji na ryby [4]. Wobec pierwszych doświadczeń z nową szczepionką alergenową badaną w programie FAST można mieć nadzieję, że w niedalekiej przyszłości większości pacjentów z alergią na ryby będzie można zaproponować immunoterapię swoistą.

### Piśmiennictwo

1. Khan F, Orson F, Ogawa Y i wsp. Adult seafood allergy in the Texas medical Center: A 13-year experience. *Allergy Rhinol (Providence)* 2011; 2: 71-7.
2. Drewnik A, Kowalski ML. Alergia na ryby. *Alergia Astma Immunologia* 2016; 21: 88-95.
3. Lopata AL, O'Hehir RE, Lehrer SB. Shellfish allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 850-8.
4. Rymarczyk B, Glück J, Rogala B. Alergia na mięso ryb-opis przypadku. *Alergia Astma Immunologia* 2014; 19: 46-8.
5. O'Neil C, Helbing AA, Lehrer SB. Allergic Reactions to Fish. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 183-200.
6. Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I i wsp. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 41-51.