

Uczulenie na LTP czy anafilaksja zależna od posiłku indukowana wysiłkiem fizycznym?

LTP allergy or food-dependent exercise-induced anaphylaxis?

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA^{1/}, ROBERT ZACNIEWSKI^{1/}, JACEK GOCKI^{1/}, MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ^{1/}, KINGA LIS^{1/}, ŁUKASZ SOKOŁOWSKI^{2/}, ZBIGNIEW BARTUZI^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

^{2/} Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Wstęp. Badanie stężeń IgE swoistych dla komponent alergenowych jest wskazane u chorych z anafilaksją o niejasnej przyczynie.

Opis przypadku. Mężczyzna, lat 27, został poddany diagnostyce z powodu nawracających reakcji alergicznych występujących wyłącznie po wysiłku fizycznym bez uchwytnej dla pacjenta przyczyny. Anafilaksja u chorego wystąpiła 3 razy w ciągu ostatnich 3 lat, zawsze w związku z pokarmem i wysiłkiem fizycznym. Pierwsza reakcja wystąpiła po spożyciu kiwi, druga i trzecia po posiłkach, które chory spożywał regularnie bez objawów niepożądanych.

Metody. W trakcie diagnostyki u chorego wykonano testy skórne punktowe z wybranymi alergenami inhalacyjnymi i pokarmowymi, testy punktowo-punktowe z wybranymi owocami i warzywami, badanie poziomów IgE swoistych dla komponent alergenowych metodą ImmunoCap ISAC. Wykonano także próbę prowokacji wysiłkiem fizycznym bez obciążenia alergenem i po obciążeniu wybranymi alergenami.

Wyniki. Testy skórne punktowe były dodatnie w przypadku alergenów chwastów, topoli, olchy, brzozy, bylicy, pomidora, banana. Testy natywne były dodatnie w przypadku brzoskwini. W badaniu ImmunoCap ISAC stwierdzono podwyższony poziom IgE dla Bet v 1 brzozy, alergenów należących do rodziny LTP (Ara h1, Cor a 8, Jug r 3, Pru p 3, Art v 3, Pla a 3), a także Mal d 1, Pru p 1 i Act d 2. Próby prowokacji wysiłkiem fizycznym, zarówno bez jak i z obciążeniem alergenem były ujemne.

Wnioski. Obraz kliniczny choroby alergicznej, jej niejednorodny przebieg i współudział kofaktora w reakcji może sugerować, że za objawy anafilaksji u chorego odpowiada uczulenie na LTP.

Słowa kluczowe: anafilaksja, alergja, diagnostyka oparta o komponenty alergenowe, białka transportujące lipidy

Summary

Introduction. Examination of IgE levels specific to allergen components is indicated in patients with anaphylaxis of unclear cause.

Case report. A 27 year old male underwent diagnosis because of recurrent allergic reactions, occurring only after physical exertion, without any specific cause. Patient had 3 episodes of anaphylaxis in the last 3 years, always due to food and physical exercise. The first reaction occurred after consumption of kiwi, the second and third after meals, which were consumed by the patient regularly, without any side effects.

Methods. During the diagnostics, the patient underwent skin prick tests (SPT) with selected inhaled and food allergens, prick by prick tests with selected fruits and vegetables. IgE levels specific to allergen components were determined using ImmunoCap ISAC. Patient performed exercise provocation test, with and without proceeding food challenge.

Results. SPT were positive with the following allergens: weed, poplar, alder, birch, *Artemisia vulgaris*, tomato, banana. Prick by prick tests were positive for peach. In the ImmunoCap ISAC we found elevated IgE levels specific to birch Bet v 1, allergens belonging to the LTP family (Ara h1, Cor 8, Jug r 3, Pru p 3, Art v 3, Pla 3) and Mal d 1, Pru p 1, and Act d 2. Food-exercise challenges, both without and with suspected allergen consumption, were negative.

Conclusions. The clinical pattern of allergic disease, its heterogeneous course, and co-occurrence of cofactors necessary to induce anaphylaxis may suggest that in this case LTP-allergy is the source of symptoms.

Keywords: anaphylaxis, allergy, component resolved diagnosis, lipid transfer protein

WSTĘP

Diagnostyka anafilaksji, zwłaszcza powiązanej z kofaktorem jest niejednokrotnie bardzo trudna. Pacjenci często mają problem z określeniem związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem anafilaksji i spożyciem określonego pokarmu ze względu na fakt, że reakcja występuje tylko w określonych okolicznościach, a przy braku dodatkowego czynnika (stres, infekcja, wysiłek fizyczny, zażywanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, picie alkoholu) dany pokarm może być spożywany bez przeszkód. W przypadku wątpliwości diagnostycznych u chorego z podwyższonym ryzykiem anafilaksji wskazana jest diagnostyka oparta o komponenty alergenowe (ang. *component resolved diagnosis*) [1].

Białka transportujące lipidy (ang. *lipid transfer proteins*, LTPs) są panalergenami roślinnymi, klinicznie istotnymi głównie jako alergeny pokarmowe, ale opisywane także w pyłku roślinnym. Alergia na LTP jest szczególnie istotnym problemem w basenie Morza Śródziemnego. Najczęściej uczulającym owocem obecnie w tym rejonie jest brzoskwinia, a obecność IgE swoistego dla LTP brzoskwini, Pru p 3, jest uznawane za immunologiczny marker zespołu LTP. Manifestacje kliniczne zespołu LTP charakteryzują się zmiennym przebiegiem: od łagodnych objawów miejscowych, ograniczonych do jamy ustnej, skóry czy układu pokarmowego, aż do wstrząsu anafilaktycznego [2].

Diagnostyka oparta o komponenty alergenowe (ang. *component-resolved diagnosis*, CRD) jest podstawowym narzędziem w diagnostyce zespołu LTP. W trakcie tego typu diagnostyki stosuje się naturalne lub rekombinowane białka, aby ocenić indywidualny profil immunologiczny chorego. Dzięki temu istnieje możliwość wyodrębnienia przypadków chorych, u których występuje podwyższone ryzyko reakcji anafilaktycznych. Obecnie istnieje kilka systemów umożliwiających ocenę występowania u danego chorego przeciwciał IgE swoistych dla wielu białek w trakcie jednego oznaczenia. Do najbardziej popularnych metod należy ImmunoCap ISAC, umożliwiający jednoczesne oznaczenie występowania IgE swoistych dla 112 komponent alergenowych z 51 źródeł oraz FABER, umożliwiający jednoczesne oznaczenie występowania IgE swoistych dla 122 komponent alergenowych oraz 122 wyciągów alergenowych w trakcie jednego badania [3, 4]. Nowym testem, który z pewnością będzie zyskiwał na popularności w Europie, jest wprowadzony ostatnio przez MacroArray Diagnostics GmbH test ALEX, który umożliwia ocenę poziomów IgE swoistych dla 280 komponent i ekstraktów alergenowych w trakcie jednego badania [5].

Obecna wiedza na temat zespołu LTP

Białka transportujące lipidy są panalergenami roślinnymi, uznawanymi za alergeny typowo pokarmowe, zdolne do wywoływania uczulenia pierwotnie przez układ pokarmowy. Mechanizm uczulenia u chorego jest inny niż u pacjentów z zespołem alergii jamy ustnej, u których alergenem pierwotnym jest pyłek roślinny. U tych ostatnich typowo uczulenie zachodzi drogą inhalacyjną, a objawy mają charakter wtórny, zależny od alergii krzyżowej z homologicznymi białkami owoców i warzyw [6].

W 1994 roku Pastorello i wsp. opisali alergen brzoskwini o masie 13 kDa, który wiązał się z IgE zawartym w surowicy 90% pacjentów uczulonych na brzoskwinie. Badaczy

zainteresował fakt, że to właśnie białko uczulało wszystkich pacjentów, u których nie współwystępowało uczulenie na brzozę. Co więcej białko to było homologiczne do innych białek zawartych w owocach z rodziny Różowatych (łac. *Prunoideae*) – np. morela, wiśnia i śliwka [7]. W 1999 roku Pastorello i wsp. udowodnili, że opisane wcześniej białko brzoskwini to białko transportujące lipidy [8].

Białka transportujące lipidy należą do rodziny prolamin. Mają niską masę cząsteczkową, a jednym ze stałych elementów ich budowy jest 6-8 cząsteczek cystyny, które tworzą 3-4 mostki dwusiarczkowe [9]. Struktura LTP jest spowodowana jego rolą funkcjonalną: tworzy przestrzeń hydrofobową, która umożliwia łączenie fosfolipidów i ich transfer przez błony komórkowe. Ta trójwymiarowa struktura najprawdopodobniej tłumaczy wysoką odporność LTP na czynniki fizyczne i chemiczne [6, 8].

LTP zostało zidentyfikowane w wielu owocach i warzywach, w szczególności należących do rodziny różowatych – brzoskwinia (Pru p 3), jabłko (Mal d 3), ale także rodziny leszczyna (łac. *Corylus*) np. w orzechach laskowych (Cor a 8); rodziny orzechowatych np. w orzechach włoskich (Jug r 3); rodziny bobowatych (łac. *Fabaceae*) np. orzeszki ziemne (Ara h 9) i wielu innych [6].

Wysoka odporność na temperaturę, procesy przetworzenia i trawienie w przewodzie pokarmowym [10] powoduje, że w gotowanych jabłkach, dzemie, soku brzoskwiniowym, a nawet winie i piwie można wykazać istotne ilości LTP [11-13].

LTP obecne jest głównie w skórcie owoców i warzyw. Istnieją pacjenci, u których spożywanie owoców po obraniu powoduje redukcję objawów klinicznych [10, 14].

Co szczególnie interesujące objawy po spożyciu pokarmów zawierających LTP mogą mieć różne nasilenie nawet u tego samego pacjenta. Sancho i wsp. w 2006 wykazali, że stężenie LTP zależy od dojrzałości, warunków przechowywania i uprawy jabłek [15].

Zespół LTP to relatywnie nowe określenie obrazu klinicznego i przebiegu naturalnego alergii na ten panalergen. Obecnie wiemy, że są różne typy zespołu LTP. Pierwszy opisywany typ dotyczy uczulenia na owoce wywodzące się z rodziny Różowatych, np. jabłkiem i brzoskwinia – wówczas uznaje się za marker obecność w surowicy IgE swoistego dla Pru p 3. Drugi typ jest związany z uczuleniem na szeroki wachlarz niespokrewnionych ze sobą pokarmów, takich jak orzechy włoskie czy orzeszki ziemne – w tym przypadku za marker uznaje się obecność IgE swoistego dla LTP bylicy – Art v 3 [16, 17].

Obraz kliniczny choroby jest charakterystyczny. Pierwotnie do uczulenia dochodzi na drodze pokarmowej, choć kontakt alergenu ze skórą może także doprowadzić do wystąpienia reakcji alergicznej. Objawy mogą mieć różne nasilenie, a przebieg odpowiedzi alergicznej jest zmienny, od łagodnego zespołu alergii jamy ustnej do wstrząsu anafilaktycznego włącznie [6, 10]. Część pacjentów toleruje owoce i warzywa po obraniu, jednak reakcje alergiczne u tych chorych mogą nadal wystąpić, w szczególności w obecności kofaktora reakcji alergicznej (tzw. zespół nakładania bodźców) – wysiłek fizyczny, menstruacja, spożycie alkoholu, przyjmowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, infekcja [18, 19].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, mężczyzna 27-letni, został przyjęty do Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych w maju 2017 roku z powodu nawracających reakcji alergicznych występujących wyłącznie po wysiłku fizycznym bez uchwytnej dla chorego przyczyny. Pacjent dotychczas nie był leczony z powodu chorób przewlekłych, nie przyjmował leków na stałe. Wywiad rodzinny chorego nie był obciążony chorobami alergicznymi. Pacjent pracuje zawodowo – praca biurowa przy komputerze. Jest osobą sprawną fizycznie, rekreacyjnie uprawia sport – regularnie gra w piłkę nożną.

Pierwszy incydent w życiu chorego o charakterze sugerującym alergię wystąpił 3 lata temu. Wówczas po spożyciu kiwi wystąpiła u pacjenta ostra pokrzywka uogólniona oraz duszność z towarzyszącym świszczącym oddechem. Objawy ustąpiły po podaniu cetyryzyny i salbutamolu wziewnie.

Kolejny incydent wystąpił we wrześniu 2016 roku. Po pierwszej połowie meczu piłki nożnej (30 minut intensywnego wysiłku fizycznego), w przerwie meczu, pacjent poczuł nasilony świąd oczu i dłoni. Następnie na skórze brzucha pojawiły się zmiany skórne o charakterze bąbli pokrzywkowych. Pacjent usiłował zniwelować objawy poprzez zimny prysznic – bez efektu. W ciągu kilku minut wystąpił nasilony obrzęk twarzy, szczególnie w okolicy oczu ust, pokrzywka uogólniona i świąd skóry całego ciała. U pacjenta następnie pojawił się świszczący oddech i duszność. Wezwano pogotowie ratunkowe, chory w karetce otrzymał adrenalinę domięśniowo, sterydy, nawodnienie dożylnie i leki przeciwhistaminowe z dobrym efektem. Chory był poddany obserwacji szpitalnej przez 48 godzin. Pacjent został wówczas poinformowany o konieczności noszenia ze sobą zestawu ratunkowego zawierającego adrenalinę w ampułkostrzykawce.

W kwietniu 2017 roku, po rozegraniu całego meczu piłkarskiego (około 60 minut intensywnego wysiłku) u pacjenta wystąpił nagły i silny świąd oczu z towarzyszącym łzawieniem, a po paru minutach na skórze całego ciała wystąpiły zmiany skórne o charakterze bąbli pokrzywkowych. Pacjent przyjął adrenalinę domięśniowo z poprawą, wezwano także pomoc medyczną – choremu podano sterydy i leki przeciwhistaminowe z dobrym efektem.

W przypadku 2 ostatnich reakcji anafilaktycznych pacjent nie był w stanie podać jaki alergen mógłby ewentualnie być czynnikiem wyzwalającym reakcje. Przed wysiłkiem w obu przypadkach pacjent spożywał posiłki, które w innych okolicznościach nie wywoływały reakcji. W trakcie wywiadu pacjent nie był w stanie przypomnieć sobie dokładnie spożywanych wówczas potraw, jednak zdecydowanie negował, aby były to jakieś nietypowe, rzadko spożywane dania. Negował też przyjmowanie leków, a także narażenia na czynniki środowiskowe inne, niż zwykle.

Zastosowana diagnostyka

W trakcie diagnostyki w Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych u pacjenta wykonano testy skórne z zestawem alergenów wziewnych (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, trawy/zboża, chwasty, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, sierść kota, topola, leszczyna, olcha, brzoza, bylica, babka lancetowata) i pokarmowych (jajo kurze, mleko krowie, pomidor, karp, banan, mąka żytnia, mąka pszenna, orzeszki ziemne, orzech laskowy, wieprzowina, mięso

kurze, pomarańcza) firmy Allergopharma-Nexter Sp. z o.o., a także testy skórne natywne z zastosowaniem świeżych produktów spożywczych (orzeczki ziemne, orzechy laskowe, orzechy włoskie, brzoskwinia, jabłko). Przeprowadzono także próbę prowokacji wysiłkiem fizycznym bez prowokacji pokarmem, a także po spożyciu pomidora i brzoskwini. Diagnostykę poszerzono o oznaczenie poziomów IgE swoistych dla komponent alergenowych metodą ImmunoCap ISAC.

Próba prowokacji wysiłkiem fizycznym

Próba prowokacji wysiłkiem fizycznym została przeprowadzona z podziałem na dwie fazy aktywności ruchowej o podwyższonym obciążeniu organizmu. W celu wykonania badania wykonano procedurę dwukrotnie z przerwą między wysiłkami trwającą 24h. Pierwsza próba została wykonana na czczo natomiast kolejne wykonywano po prowokacji potencjalnym alergenem. W dostępnej literaturze w trakcie próby prowokacji wysiłkiem fizycznym stosowane są różne modele wysiłku, a częstość maksymalna skurczów serca (HRmax) oceniana jest różnymi metodami [20, 21].

W przypadku omawianego chorego w pierwszej fazie wykonano rozgrzewkę na ergometrze rowerowym w czasie 10 minut uzyskując częstość skurczów serca na poziomie 120 uderzeń na minutę po 4. minucie wysiłku. Obciążenie określone w watach było modulowane w celu uzyskania wymaganej częstości skurczów serca przy zachowaniu kadencji na poziomie 60 obrotów na minutę. Przed wykonaniem właściwej próby wysiłkowej ponownie zostały zmierzone parametry: ciśnienie tętnicze i częstość skurczów serca. Próbę wysiłkiem wykonano na bieżni ruchomej z ciągłym monitorowaniem częstości skurczów serca. Pacjenta poddano obciążeniu w przedziale między 80% a 90% HRmax w czasie 10 minut. Maksymalna częstość skurczów serca została określona metodą pośrednią z wykorzystaniem wzoru Sally Edwards. Zrezygnowano ze wzoru na tętno maksymalne wg Foxa i Haskell'sa w związku z dużym błędem szacunkowym. Po wykonanym wysiłku zakończono próbę przez zmniejszenie obciążenia wysiłku określanego parametrem HR w czasie 3 minut [22].

WYNIKI

Testy skórne punktowe były dodatnie w przypadku następujących ekstraktów alergenowych (bąbel/rumień w milimetrach): chwasty: 3/20 ; topola: 2/4 ; olcha: 3/5 ; brzoza: 3/7 ; bylica: 3/20 ; pomidor: 4/25 ; banan: 3/3; (histamina 5/25mm, kontrola ujemna 0/0mm, wynik interpretowano jako dodatni w przypadku bąbla ≥ 3 mm). W przypadku pozostałych badanych ekstraktów alergenowych nie stwierdzono wystąpienia reakcji skóry chorego po wykonaniu testu.

Wykonano opisaną powyżej próbę prowokacji wysiłkiem fizycznym bez obciążenia alergenem – bez objawów niepożądanych.

Ze względu na to, że wśród badanych ekstraktów alergenów pokarmowych najwyższa reaktywność skóry występowała w przypadku alergenów pomidora wykonano próbę prowokacji połówką pomidora – bez objawów niepożądanych – oraz opisaną powyżej próbę prowokacji wysiłkiem fizycznym – wynik w granicach normy, bez objawów niepożądanych w trakcie badania i w okresie 24 godzinnej obserwacji.

Diagnostykę kontynuowano po otrzymaniu wyników badania ImmunoCap ISAC (ryc. 1). Pacjent został ponownie przyjęty do Kliniki na początku sierpnia 2017 roku. Wykonano, w oparciu o wyniki badania komponent alergenowych, testy skórne natywne z orzeszkami ziemnymi 0/0; orzechami laskowymi 0/0; orzechami włoskimi 2/3 mm, **brzoskwinia 8/30 mm**, jabłko 2/3 mm (histamina 4/20 mm; kontrola ujemna 0/0 mm).

Wykonano próbę prowokacji połówką brzoskwini (ze względu na to, że uczulenie na LTP brzoskwini jest markerem zespołu LTP, a u chorego występował ewidentnie dodatni test skórny ze świeżą brzoskwinia) – bez objawów niepożądanych – a następnie opisaną powyżej próbę prowokacji wysiłkiem fizycznym – wynik w granicach normy, bez objawów niepożądanych w trakcie badania i w okresie 24 godzinnej obserwacji.

DYSKUSJA

Prezentowany przypadek dowodzi jak trudna i złożona jest diagnostyka alergii pokarmowej, zwłaszcza indukowanej kofaktorem – w tym przypadku wysiłkiem fizycznym.

Na podstawie wyników badań immunologicznych oraz testów skórnych z wyciągami alergenowymi i alergenami w postaci natywnej stwierdzono, że pacjent jest uczulony na alergeny brzoskwini, zarówno w zakresie Pru p 1 (białko z rodziny PR-10) jak i Pru p 3 (LTP). Ponadto wykazano uczulenie na alergeny pomidora, banana, a także pyłku bylicy, brzozy i olchy. Pacjent spożywa wymienione alergeny pokarmowe bez objawów niepożądanych, neguje także objawy alergicznego nieżyty nosa.





Warto zauważyć, że u chorego występują niskie, jednak wykrywalne poziomy IgE swoistego dla LTP orzechów laskowych, włoskich i orzeszków ziemnych, wspomnianej powyżej brzoskwini, bylicy i platana. Obraz kliniczny choroby alergicznej, jej niejednorodny przebieg i współdziałanie kofaktora w reakcji może sugerować, że mamy w tym przypadku do czynienia z uczuleniem na LTP. Uczulenie na alergeny z rodziny PR-10 zwykle związane jest z alergią krzyżową na owoce i warzywa u pacjenta uczulonego na pyłki roślinne, ma łagodny przebieg, zwykle pod postacią zespołu alergii jamy ustnej [20].

Może być kilka powodów niskiego stężenia IgE swoistego dla białek transportujących lipidy. Wiadomo, że stężenie IgE swoistego w surowicy krwi jest zmienne i zależy od czasu jaki minął od ekspozycji na określone produkty [21]. Ciekawe są w tym kontekście także obserwacje Asero i wsp., którzy w 2011 roku przebadali 100 pacjentów uczulonych na brzoskwinie i dokonali analizy ich profilu immunologicznego. Okazało się, że stężenie IgE swoistego tylko w ograniczonym zakresie może pomóc w przewidywaniu klinicznego przebiegu alergii [22]. Pascal i wsp. w 2012 roku opublikowali ciekawy artykuł dotyczący 45 przypadków chorych z rozpoznaniem zespołem LTP, w którym dowodzili, że nie występuje korelacja pomiędzy stężeniem IgE swoistego dla LTP oraz nasileniem objawów klinicznych. U 40% pacjentów kofaktory były niezbędne do wywołania reakcji alergicznej [2].

U opisanego pacjenta jedynym kofaktorem reakcji alergicznej, który deklarował pacjent, był wysiłek fizyczny. Jedną z teorii, która wyjaśnia, dlaczego pod wpływem wysiłku może dochodzić do nasilenia odpowiedzi immunologicznej

Główne komponenty aeroalergenów swoiste gatunkowo

Pyłki drzew




Brzoza	rBet v 1	PR-10 protein	1,2 ISU-E	
Cedr japoński	nCry j 1	Pectate lyase	2,6 ISU-E	
Cypys	nCup a 1	Pectate lyase	3,4 ISU-E	
Platan	nPla a 2	Polygalacturonase	2,4 ISU-E	

Komponenty alergenów o ograniczonym zakresie reakcji krzyżowych.


Lipid transfer protein (nsLTP)

Orzech ziemny	rAra h 9	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,5 ISU-E	
Orzech laskowy	rCor a 8	Lipid transfer protein (nsLTP)	1,3 ISU-E	
Orzech włoski	nJug r 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,8 ISU-E	
Brzoskwinia	rPru p 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,8 ISU-E	
Bylica	nArt v 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Platan	rPla a 3	Lipid transfer protein (nsLTP)	0,6 ISU-E	

Białka PR-10

Brzoza	rBet v 1	PR-10 protein	1,2 ISU-E	
Jabłko	rMal d 1	PR-10 protein	1,9 ISU-E	
Brzoskwinia	rPru p 1	PR-10 protein	1,1 ISU-E	

Białka thaumatino-pochodne

Kiwi	nAct d 2	Thaumatococcus-like protein	0,6 ISU-E	
------	----------	-----------------------------	-----------	---

Ryc. 1. Wyniki badania ImmunoCap ISAC. W przypadku pozostałych komponent alergenowych znajdujących się w teście ImmunoCap nie stwierdzono podwyższonych stężeń alergenowo swoistego IgE

w kontakcie z alergenem jest teoria wzrostu przepuszczalności błony śluzowej jelit, co w efekcie prowadzi do zwiększonej absorpcji alergenu [23]. Inne teorie obejmują wpływ powysiłkowej kwasicy na degranulację komórki tucznej i wtórny do wysiłku wzrost osmolarności osocza, który indukuje uwolnienie histaminy z bazofilów [24].

Interesujące jest także to, że w trakcie prowokacji wysiłkiem fizycznym, po obciążeniu alergenem, nie udało się wzbudzić u chorego reakcji alergicznej. Należy pokreślić, że w warunkach sali gimnastycznej nie udało się uzyskać takiej samej temperatury otoczenia, składu powietrza, które mogło być np. wzbogacone w uczulające chorego alergeny wziewne, a także warunków prowokacji takich jak w sytuacjach, w których u chorego pojawiła się anafilaksja, np. stresu psychicznego i emocji, które niewątpliwie występują w trakcie meczu piłkarskiego.

Ciekawa praca została opublikowana w 2017 roku przez Gaillard i wsp. Jak wiadomo, jednym z najczęstszych źródeł anafilaksji związanej z wysiłkiem fizycznym jest ω 5-gliadyna zawarta w pszenicy. Autorzy zwrócili uwagę, że prowokacja z zastosowaniem glutenu, niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i alkoholu etylowego może wywołać objawy anafilaksji skuteczniej niż prowokacja glutenem i wysiłkiem fizycznym [25]. Brockow i wsp. wykonywali próby prowokacyjne u 34 pacjentów, u których występowała w przeszłości anafilaksja związana z uczuleniem na ω 5-gliadynę indukowaną wysiłkiem fizycznym i u których występowało podwyższone stężenie IgE swoistego dla ω 5-gliadyny. Aby wywołać obiektywne objawy stosowali prowokacje samym alergenem lub z towarzyszącym wysiłkiem fizycznym, NLPZ lub alkoholem etylowym. Wykazali, że wysiłek fizyczny nie jest niezbędny do wywołania reakcji, a NLPZ lub alkohol mogą być bardzo skuteczne w roli kofaktora reakcji alergicznej [26].

Warto także zwrócić uwagę, że pierwszy incydent anafilaksji związanej z wysiłkiem fizycznym miał miejsce we wrześniu, a kolejny w kwietniu, co pokrywa się z sezonem pylenia odpowiednio brzozy i bylicy. Pacjent miał dodatnie testy skórne oraz wykrywalny poziom swoistego IgE dla alergenów pyłku tych roślin, co może także mieć wpływ na indukcję reakcji alergicznej u chorego (tzw. „sumowanie bodźców”) [27].

Przypadek pacjenta budzi pewne kontrowersje. Pomimo ujemnej próby prowokacji, niskich stężeń IgE swoistego dla LTP, ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny i brak możliwości ustalenia rozpoznania, które lepiej charakteryzowałoby nawracające anafilaksje u chorego, wysunięto podejrzenie zespołu LTP, z towarzyszącym uczuleniem na alergeny wziewne (brzoza, bylica). Jednak w opisanym przypadku trudno taką teorię udowodnić ze 100 procentową pewnością. Diagnostyki nie kontynuowano (np. wykonując kolejne próby prowokacji) gdyż w naszym przekonaniu nie przyniosłyby one w omawianym przypadku pacjentowi korzyści i nie wpłynęłyby na zalecenia dotyczące dalszego postępowania.

Piśmiennictwo

1. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 28.
2. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1529-39.
3. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 843-9.
4. <https://www.caam-allergy.com/en/faber>; [data pobrania 3.08.2017 r].

Po zakończeniu diagnostyki wyjaśniono choremu naturę zespołu LTP, ryzyko nawracających reakcji anafilaktycznych po różnych pokarmach oraz konieczność noszenia ze sobą zestawu ratunkowego pod postacią adrenaliny w ampułkostrzykawce, sterydów i leków przeciwhistaminowych. Wyjaśniono także, że około 1/3 pacjentów, u których występuje uczulenie na LTP, dobrze toleruje warzywa i owoce po obraniu, ze względu na większą dystrybucję alergenu w skórze. Jednak ryzyko anafilaksji nadal istnieje, nawet w tej grupie chorych, zwłaszcza w przypadku współwystępowania kofaktorów reakcji alergicznych, więc spożywanie obranych warzyw i owoców nie może być uznane za całkowicie bezpieczne [2].

Odpowiadając na pytania chorego o bezpieczne dla niego produkty można zacytować Asero i wsp., którzy w 2007 roku poszukiwali warzyw i owoców bezpiecznych dla pacjentów z zespołem LTP i uznali, że marchew, banan, ziemniak i melon mają relatywnie najniższe stężenie LTP i mogą być tolerowane przez większość pacjentów [28]. Wyjaśniono także choremu, że po spożyciu potencjalnie uczulającego pokarmu wysiłek fizyczny może spowodować reakcję, jeżeli następuje 4-6 godzin po spożyciu znanego alergenu pokarmowego, a także jeśli poprzedza spożycie uczulającego produktu. W prewencji anafilaksji można wziąć pod uwagę ewentualne zmniejszenie intensywności ćwiczeń fizycznych, a także unikanie wysiłku w ekstremalnych warunkach pogodowych (wysoka wilgoć, mróz, upał) [29]. Na ten moment nie zaleca się profilaktycznych dawek leków antyhistaminowych lub sterydów przed wysiłkiem [30]. W 2012 roku opisano skuteczne zastosowanie omalizumabu (monoklonalnego przeciwciała anty-IgE) w prewencji anafilaksji indukowanej wysiłkiem fizycznym u 14-letniego chłopca [31] – jednak takie postępowanie pozostaje nadal formą eksperymentu medycznego.

Szansą dla pacjentów z zespołem LTP mogłoby się okazać zastosowanie immunoterapii swoistej z zastosowaniem niespecyficznego LTP lub białek doboranych indywidualnie, zależnie od profilu uczuleniowego chorego. Istnieją opisy przypadków skutecznego stosowania immunoterapii opartej na LTP brzoskwini (Pru p 3) [32]. Jednak w chwili obecnej nie ma jeszcze możliwości wdrożenia takiego postępowania w rutynowej praktyce klinicznej.

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek pokazuje jak trudna niejednokrotnie jest diagnostyka reakcji anafilaktycznej indukowanej wysiłkiem fizycznym. Badanie stężenia IgE swoistego dla komponent alergenowych stanowi skuteczne narzędzie, które umożliwia ocenę profilu uczuleniowego u chorych narażonych na anafilaksję, szczególnie w przypadku wątpliwości diagnostycznych. Jednak ostateczna diagnoza u chorego musi być budowana w oparciu o całokształt obrazu klinicznego przez doświadczonego klinicystę.

5. <http://www.macroarraydx.com/products-service> [data pobrania 28.10.2017].
6. Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 356-62.
7. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.
8. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 520-6.
9. Kader JC. Lipid-transfer proteins in plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627-54.
10. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 269-73.
11. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, et al. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-7.
12. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Analysis of the heat stability of lipid transfer protein from apple. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1009-11.
13. Schad SG, Trcka J, Vieths S, et al. Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 159-64.
14. Marzban G, Puehringer H, Dey R, et al. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. *Plant Sci* 2005; 169: 387-94.
15. Sancho AI, Foxall R, Rigby NM, et al. Maturity and storage influence on the apple (*Malus domestica*) allergen Mal d 3, a nonspecific lipid transfer protein. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 5098-104.
16. Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 115-22.
17. Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, de Durana DA. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 675-81.
18. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, et al. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med* 2007; 28: 722-6.
19. Babu BN, Venkatesh YP. Clinico-Immunological Analysis of Eggplant (*Solanum melongena*) Allergy Indicates Preponderance of Allergens in the Peel. *World Allergy Organ J* 2009; 2: 192-200.
20. Bass E., Mokronosova M., Clinical relevance of IgE-antibodies to PR-10 proteins in patients with syndrome of oral allergy, *Clin Transl Allergy* 2013; 3(Suppl 3): P90.
21. Amin MR, Khoury JC, Assa'ad AH. Food-specific serum immunoglobulin E measurements in children presenting with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 121-5.
22. Asero R, Arena A, Cecchi L, et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 149-54.
23. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, et al. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med* 2007; 28: 722-6.
24. Ansley L, Bonini M, Delgado L, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015; 70: 1212-21.
25. Gaillard J, Borgeat-Kaesler A, Buss G, Spertini F. [Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a stepwise diagnosis]. *Rev Med Suisse* 2017; 13: 734-8.
26. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 977-84.
27. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Detection of some safe plant-derived foods for LTP-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 57-63.
28. Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Alergia pokarmowa – sytuacja społeczna i prawna. *Alergia Astma Immunologia* 2015; 20: 88-93.
29. Soyer OU, Sekerel BE. Food dependent exercise induced anaphylaxis or exercise induced anaphylaxis? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36: 242-3.
30. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 45-51.
31. Bray SM, Fajit ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 281-2.
32. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009; 2: 6553.