

Zespoły kliniczne alergii krzyżowej

Cross-reactivity syndromes

ADAM WAWRZEŃCZYK, ZBIGNIEW BARTUZI

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

W ostatnich 10-15 latach mamy do czynienia z „drugą falą” epidemii chorób alergicznych wywołaną uczuleniem na pokarmy. 60% przypadków alergii pokarmowej u osób dorosłych i dzieci związane jest z współwystępowaniem alergii wziewnej. Strukturalne podobieństwo białek, nawet tych o odmiennym pochodzeniu, jest głównym czynnikiem determinującym występowanie reakcji krzyżowych. W artykule dokonano przeglądu istotnych klinicznych aspektów alergii pokarmowej związanych z zespołami klinicznymi alergii krzyżowej.

Słowa kluczowe: *alergia pokarmowa, nadwrażliwość na pokarm, komponenty alergenowe, reakcje krzyżowe*

Summary

In the last 10-15 years, we have been dealing with a “second wave” of allergic disease outbreaks caused by food allergies. 60% of cases of food allergy in adults and children are associated with the co-occurrence of inhaled allergy. The structural similarity of proteins, even those of a different origin, is the main factor determining the occurrence of cross-reactions. The article reviews important clinical aspects of food allergy related to cross-reactivity syndromes.

Keywords: *food allergy, food hypersensitivity, allergenic components, cross-reactivity*

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (2): 64-66

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. Adam Wawrzeniec

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel.: 602531231; e-mail: adanw23@gmail.com

Wstęp

Według danych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) 60% przypadków alergii pokarmowej u osób dorosłych i dzieci związane jest z współwystępowaniem alergii wziewnej [1]. Według ostatnich badań epidemiologicznych, odsetek ten w samej grupie dorosłych sięga ponad 80%. Odpowiadają za to reakcje krzyżowe, które definiuje się jako uczulenie na wspólne epitopy różnych alergenów. W oparciu o kryteria immunologiczne definicja alergii krzyżowej zakłada, że przeciwciała klasy IgE wytworzone przeciwko jednemu alergenowi łączą się z podobnym alergenem ale z innego źródła. Reakcje krzyżowe są wysoce prawdopodobne gdy homologia białek epitopów sięga 70% [2]. Zjawisko reaktywności krzyżowej zostało po raz pierwszy zaobserwowane i opisane w latach 40. XX wieku przez szwedzkiego badacza Carla Juhlina-Dannfelta [3]. Najczęściej reakcje krzyżowe zachodzą pomiędzy alergenami pyłków roślin, a pokarmami pochodzenia roślinnego zaliczanymi do tej samej rodziny białek. W związku z mechanizmem powstawania alergii krzyżowej większość objawów jest typowa dla reakcji IgE zależnych. W przypadku alergii krzyżowej objawy pojawiają się, w odróżnieniu od alergii prawdziwej, po pierwszym kontakcie z alergenem [4]. Ze strony układu oddechowego mogą pojawić się: katar, kaszel, uczucie duszności, natomiast ze strony układu pokarmowego: świąd, obrzęk w jamie ustnej

oraz gardle, nudności, wymioty, dolegliwości bólowe brzucha, wzdęcia oraz biegunka. Stosunkowo często pojawiają się zmiany skórne pod postacią pokrzywki oraz atopowego zapalenia skóry. Najgroźniejsze dla pacjentów są reakcje uogólnione takie jak obrzęk naczynioruchowy, napad astmy oskrzelowej, a przede wszystkim wstrząs anafilaktyczny. Dodatkowo, poza typowymi objawami klinicznymi wymienionymi wyżej, alergia krzyżowa dla wybranych alergenów może manifestować się klinicznymi zespołami alergii, które opisano poniżej [5].

Zespół pyłkowo-pokarmowy (zespół alergii jamy ustnej, zespół Amlot-Lessofo, *Oral Allergy Syndrome, OAS*)

Jest to zespół objawów klinicznych zlokalizowanych głównie w jamie ustnej, występujący u pacjentów z alergią wziewną IgE-zależną, po spożyciu pokarmów. OAS po raz pierwszy został opisany w 1942 roku przez Tufta i Blumsteina. Przedstawili oni przypadek kliniczny 4 pacjentów chorujących na katar sienny, u których po spożyciu świeżych owoców występował świąd oraz obrzęk w jamie ustnej [6]. W 1987 r. Amlot oraz Lessof wyjaśnili jego patofizjologię oraz nadali mu nazwę, którą używamy do dnia dzisiejszego [7]. W czasach obecnych zespół alergii jamy ustnej jest problemem ogólnościatowym i przypuszcza się, że może on stanowić najczęstszą postać alergii pokarmowej u osób dorosłych. Spekulacje te wynikają między innymi z tego, iż OAS

jest bezpośrednio związany z alergicznym nieżytem nosa, a ten występuje u 10-30% dorosłych i aż u 40% dzieci. Jednakże prawdziwa częstość występowania zespołu alergii jamy ustnej nie jest jeszcze ustalona [8]. Typowe objawy zespołu OAS są izolowane w obrębie błony śluzowej jamy ustnej oraz gardła. Zwykle obejmują obrzęk, świąd i/lub pieczenie i/lub mrowienie warg, podniebienia, dziąseł, języka oraz tylnej ściany gardła. U dzieci dodatkowo często występuje rumień oraz wysypka wokół ust. Wyżej wymienione objawy występują bardzo krótko po zetknięciu się uczulającego pokarmu z błoną śluzową. Najczęściej uczulające pokarmy to świeże owoce (jabłko, brzoskwinia, wiśnia), warzywa (seler, marchew, ziemniak) oraz orzechy (orzech laskowy, orzeszek ziemny, migdały). Na początku choroby pacjenci dobrze tolerują pokarmy przetworzone (obróbka termiczna, pozabawienie owoców skórki), a objawy występują tylko po spożyciu świeżych pokarmów. Zazwyczaj, wraz z czasem trwania choroby, dołącza się nietolerancja kolejnych pokarmów, a także pokarmów przetworzonych [8]. U niektórych pacjentów mogą dodatkowo (poza symptomami ze strony jamy ustnej) pojawić się objawy ze strony innych narządów. Zjawisko to zostało początkowo zaobserwowane przez Amlota i Lessofa [7], a następnie potwierdzone przez Ortolaniego i Ma [9, 10]. W swoich badaniach dowiedli oni, iż oprócz typowych dolegliwości ze strony jamy ustnej i gardła 8,7% pacjentów doświadcza objawów ogólnoustrojowych takich jak: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy twarzy, zaostrzenie astmy oskrzelowej, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka oraz alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Zaobserwowali także, że u 3% pacjentów objawy ogólnoustrojowe mogą wystąpić bez dolegliwości ze strony jamy ustnej i gardła, a 1,7% pacjentów jest zagrożonych wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego [9, 10]. Za występowanie zespołu alergii jamy ustnej odpowiedzialne są reakcje krzyżowe pomiędzy alergenami należącymi do homologów Bet v 1, profilin oraz LTP [8].

Zespół lateksowo-owocowy („*latex-fruit syndrome*”)

Zespół lateksowo-owocowy to zjawisko polegające na nietolerancji produktów spożywczych u pacjentów uczulonych na lateks. Naturalny lateks (*natural rubber latex*, NRL) uzyskuje się poprzez nacinanie roślin kauczukodajnych (głównie *Hevea brasiliensis*) i obróbkę przemysłową soku mlecznego zawierającego 2% białek, które są silnymi alergenami. Naturalny lateks wykorzystuje się głównie do produkcji rękawic lateksowych używanych w ochronie zdrowia; spotykany jest również w produktach użytku codziennego takich jak smoczki dziecięce, kalosze, balony czy prezerwatywy [11]. Alergia na lateks może dotyczyć od 0 do 2,3% społeczeństwa, jednak zapadalność na tę chorobę jest zdecydowanie wyższa w niektórych grupach społecznych. U pracowników służby zdrowia dotyczy do 30% osób, u dawców krwi do 6%, a u dzieci z rozszczeniem kręgosłupa od 25 do 72%. Szczyt epidemii uczulenia na lateks przypada na połowę lat 90. XX wieku. Od tamtej pory częstość występowania tej alergii stale maleje, a wiąże się to z zastępowaniem lateksu naturalnego przez gumy syntetyczne np. neopren. Według różnych źródeł u 30-50% osób uczulonych na lateks występują niepożądane objawy po spożyciu niektórych pokarmów [12]. U pacjentów z zespołem lateksowo-owocowym nie ma jednych charakterystycznych objawów. Mogą występować zmiany skórne (głównie w miejscu kontaktu z owocem - usta, dłonie), dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (duszność, kaszel oraz

wstrząs anafilaktyczny). Klasycznie zespół ten występuje po spożyciu owoców takich jak: banan, awokado, kiwi oraz kasztany jadalne. Opisywano również przypadki występowania zespołu po spożyciu: melona, mango, ananasa, papaji, brzoskwini, figi, ziemniaka oraz pomidora. Zazwyczaj uczulenie na lateks wyprzedza uczulenie na owoce, jednak odwrotna sytuacja również bywa spotykana. U pacjentów, którzy dodatkowo są uczuleni na pyłki roślin objawy po spożyciu pokarmów są częstsze. Głównymi alergenami odpowiedzialnymi za występowanie zespołu lateksowo-owocowego są chitynazy klasy I takie jak: Hev b 2, Hev b 6.02, Hev b 7, Hev b12 oraz profiliny Hev b 8 [11, 12].

Zespół wieprzowina-sierść kota („*pork-cat syndrome*”)

Zespół wieprzowina-sierść kota po raz pierwszy został opisany w 1994 r. przez Droueta i Sabbaha [13]. Jest to stosunkowo rzadka patologia występująca u pacjentów, u których uczulenie na sierść kota jest pierwotne, a nadwrażliwość na mięso wieprzowe wynika z reakcji krzyżowej. Układ immunologiczny pacjentów produkuje specyficzne przeciwciała IgE przeciwko albuminie surowiczej kota Fel d 2, które następnie reagują krzyżowo z albuminą surowiczą świni Sus s 1, wywołując nietolerancję wieprzowiny. Dotyczy to głównie dorosłych oraz nastolatków. Niepożądane objawy pojawiają się zaraz po spożyciu wieprzowiny, co odróżnia ten zespół od uczulenia na mięso związanego z przeciwciałami IgE przeciwko alpha-gal (galactose-alpha-1,3-galactose), gdzie objawy występują po kilku godzinach. Nie każde spożycie mięsa wieprzowego wywołuje u pacjentów niepożądane objawy. Zdecydowanie częściej występują one po spożyciu mięsa surowego, suszonego oraz wędzonego, niż po spożyciu mięsa dobrze ugotowanego. Pacjenci mogą manifestować różne objawy takie jak: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, bóle brzucha, nudności czy wstrząs anafilaktyczny. U części pacjentów niepożądane objawy mogą wystąpić nie tylko po spożyciu mięsa wieprzowego, ale również mięsa innych ssaków. Większość chorych wykazuje również alergię na sierść innych zwierząt, m.in. psa, konia oraz świnki morskiej [14, 15].

Zespół ptak-jajo (zespół jajo-mięso ptaka, „*bird-egg syndrome*”)

Zespół ptak-jajo występuje u pacjentów uczulonych na pierze, u których dołączają się niepożądane objawy po spożyciu żółtka jaj i/lub mięsa drobiowego. Częstość występowania nie jest dokładnie poznana. Sugeruje się, że jest on stosunkowo rzadki, w literaturze opisywane są pojedyncze przypadki i występuje głównie u osób dorosłych. Alergenem odpowiedzialnym za występowanie zespołu jest albumina surowicza - alfa liwetyna (α -livetina) Gal d 5 występująca w pierzu, mięśniach oraz żółtkach jaj ptaków. Pierwotne uczulenie nabywane jest drogą wziewną podczas kontaktu z pierzem ptaków lub u dzieci drogą pokarmową po spożyciu jaj. Niepożądane objawy pojawiają się po zjedzeniu surowego lub ugotowanego na miękko żółtka jaja. Najczęściej występują dolegliwości ze strony jamy ustnej oraz ze strony przewodu pokarmowego, rzadziej umiarkowane reakcje systemowe takie jak: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz zaostrzenie astmy oskrzelowej. Albuminy surowicze są białkami wrażliwymi na obróbkę termiczną, dlatego pacjenci dobrze tolerują ugotowane na twardo oraz pieczone żółtka jaj. Większość pacjentów z zespołem ptak-jajo miało dodatnie testy skórne oraz dodatnie testy *in vitro* na mięso kurczaka. Reakcje alergiczne po spożyciu mięsa występo-

wały jednak nieczęsto i miały łagodny przebieg, głównie był to zespół alergii jamy ustnej. Uważa się, że przyczyną rzadkich reakcji alergicznych po spożyciu mięsa kurczaka, jest fakt, iż mięso to praktycznie nie jest spożywane surowe, natomiast każda obróbka cieplna niszczy strukturę alfa liwetyny zapobiegając alergii [16].

Anafilaksja na czerwone mięso po ukłuciu przez kleszcza

Anafilaksja na czerwone mięso po ukłuciu przez kleszcza po raz pierwszy została opisana w 2007 roku przez Nunena i wsp. [17]. Autorzy przedstawili 25 pacjentów z dodatnimi testami skórnymi i/lub obecnością swoistych przeciwciał IgE w surowicy przeciwko czerwonemu mięsu. U 23 pacjentów wystąpiły reakcje alergiczne po spożyciu czerwonego mięsa (u 14 z 23 wystąpiła silna anafilaksja). 24 z 25 pacjentów było w przeszłości ukłutych przez kleszcza. Autorzy postulowali występowanie korelacji pomiędzy ukłuciem przez kleszcza, a alergią na mięso czerwone [17]. Późniejsze badania potwierdziły słuszność tej hipotezy. Za występowanie tej reakcji krzyżowej odpowiedzialny jest węglowodan α -gal (galactose- α -1,3-galactose) wchodzący w skład błon komórkowych większości ssaków, pierwotniaków oraz bakterii. Nie występuje on jednak u naczelnych, w tym u ludzi. Postuluje się, iż ukąszenie przez kleszcza wprowadza α -gal do krwi pacjenta indukując odpowiedź immunologiczną - wytwarzanie swoistych przeciwciał IgE przeciwko α -gal. U tak uczulonych pacjentów po spożyciu czerwonego mięsa zawierającego α -gal dochodzi do wystąpienia krzyżowej reakcji alergicznej. Anafilaksja na czerwone mięso po ukłuciu przez kleszcza dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci. Najwięcej przypadków zanotowano w Australii (na terenach endemicznego występowania kleszcza *Ixodes holocyclus*, częstość występowania tej alergii szacuje się na 1/550) oraz w południowo-wschodnich Stanach Zjednoczonych, w mniejszym stopniu w Europie, Azji, Ameryce Środkowej i Afryce. U uczulonych pacjentów niepożądane ob-

jawy występują zazwyczaj po 2-10 godzinach od spożycia czerwonego mięsa. U 66% pacjentów wystąpił wstrząs anafilaktyczny, u pozostałych chorych odnotowano pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Opisywano również reakcje krzyżowe pomiędzy czerwonym mięsem a lekiem Cetuximab związane z węglowodanem α -gal [18].

Reaktywność krzyżowa pomiędzy roztoczem kurzu domowego a skorupiakami

W ostatnich latach zaobserwowano wzrost zachorowalności na alergię wywołaną przez krewetki oraz inne skorupiaki. Dotyczy to głównie krajów Azji południowo-wschodniej, gdzie w niektórych rejonach (Filipiny, Singapur) może dotyczyć ok. 5% pacjentów z alergią, a ostatnio stała się również powszechna w innych częściach świata. Białkiem wywołującym alergię na skorupiaki jest tropomiozyna, wykazująca wysoką homologię wśród bezkręgowców, sięgającą ponad 70%. Wykazano, że główną przyczyną uczulenia na skorupiaki jest wcześniejsza alergja wziewna na roztocza kurzu domowego oraz karaluchy. Podobieństwo pomiędzy alergenem krewetki Pen a 1 a alergenem roztocza kurzu domowego Der p 10 wynosi aż 71%, co umożliwia występowanie reakcji krzyżowych. Objawy niepożądane po spożyciu krewetek mogą być różne, najczęściej są to reakcje ogólnoustrojowe takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy oraz wstrząs anafilaktyczny [19].

Podsumowanie

W powyższym artykule opisano najważniejsze zespoły kliniczne alergii krzyżowej. Wobec wzrostu częstości występowania nietolerancji pokarmowej, znajomość patomechanizmów, źródła uczulenia oraz objawów reaktywności krzyżowej ma wpływ na diagnozowanie i leczenie alergii pokarmowej.

Piśmiennictwo

- Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079-90.
- Pałgan K, Bartuzi Z. Czynniki genetyczne i środowiskowe w rozwoju alergii pokarmowej. *Postępy Hig Med Dosw* 2012; 66: 385-91.
- Juhlin-Dannfelt C. About the occurrence of various forms of pollen allergy in Sweden. *Acta Med Scand* 1948; 131(Suppl 206): 563-77.
- Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M, et al. Position paper of Food Allergy section the Polish Society of Allergology on the diagnosis and management of food allergies. *Alergol Pol - Pol J Allergol* 2017; 4: 109-22.
- Javier Moreno F, Clemente A. 2S Albumin Storage Proteins: What Makes them Food Allergens? *The Open Biochem J* 2008; 2: 16-28.
- Tuft L, Blumstein G. Studies in food allergy- sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* 1942; 13: 574-8.
- Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
- Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 101-8.
- Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993; 71: 470-6.
- Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 784-8.
- Rudzki E, Parapura K, Rebandel P. Zespół lateksowo-owocowy. *Alergia Astma Immunol* 2011; 6: 186-90.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 23: 1-250.
- Drouet M, Sabbah A. The pork/cat syndrome or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat. *Monogr Allergy* 1996; 32: 164-73.
- Ukleja-Sokołowska N, Bartuzi Z. Nowoczesna diagnostyka alergii na psa i kota. *Alergia Astma Immunol* 2016; 21: 81-7.
- Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 923-5.
- Hemmer W, Klug C, Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int* 2016; 25: 68-75.
- van Nunen S, Fernando SL, Clarke LR, et al. The association between *Ixodes holocyclus* tick bite reactions and red meat allergy [abstract]. *Intern Med J* 2007; 37(Suppl 5): A132.
- van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 2015; 5: 3-16.
- Wong L, Hui Huang C, Lee BW. Shellfish and House Dust Mite Allergies: Is the Link Tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 101-6.