

Alergia na cytrusy

Citrus allergy

JAGODA KARCZEWSKA, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Popularność cytrusów zarówno jako produktów spożywczych jak i dodatków do kosmetyków i środków czystości przyczynia się do wzrostu liczby osób uczulonych na cytrusy. Alergeny owoców cytrusowych mogą powodować objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu oddechowego, a także objawy w postaci zmian skórnych.

Liczne reakcje krzyżowe alergenów cytrusów z alergenami z innych źródeł utrudniają diagnostykę oraz określenie źródła alergenów odpowiedzialnych za powstawanie objawów alergii. Niniejsza praca ma na celu zebranie i usystematyzowanie informacji dostępnych w literaturze na temat alergenów cytrusów, objawów klinicznych alergii na cytrusy oraz diagnostyki i związanych z nią problemów.

Słowa kluczowe: cytrusy, alergen, alergia krzyżowa, diagnostyka oparta o komponenty alergenowe

Summary

Commonness of citrus fruits as food products and additives for cosmetics and cleaning products contribute to the increase of the number of people suffering from citrus allergy. Citrus allergens can cause gastrointestinal, respiratory and skin symptoms.

Citrus allergens are cross-reactive with many allergens from different sources. This makes diagnostics of citrus allergy problematical and determination of the allergen responsible for allergy symptoms is difficult. The purpose of this article is systematization of information available in literature on citrus allergens, clinical symptoms of citrus allergy, its diagnostics and diagnostics-related problems.

Keywords: citrus fruit, allergen, cross-allergy, component resolved allergy

© Alergia Astma Immunologia 2018, 23 (3): 215-220

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
e-mail: ukleja@10g.pl

Wstęp

Alergia i związane z nią choroby są coraz większym problemem niezależnie od położenia geograficznego. Ostatnie badania epidemiologiczne szacują, że liczba alergii stale wzrasta i dotyka milionów ludzi. Na alergię pokarmową cierpi 1-2% światowej populacji. W przypadku alergii kontaktowej jest to 1-3% dorosłych oraz 10-20% dzieci w wieku do 7 roku życia [1-3]. Alergeny owoców cytrusowych mogą wywoływać objawy kliniczne zarówno ze strony układu pokarmowego jak i skóry, ale także ze względu na zjawisko reaktywności krzyżowej również układu oddechowego [2].

Cytrusy są jedną z najczęściej uprawianych i spożywanych roślin na całym świecie. Owoce cytrusowe są bogate w kwas askorbinowy oraz inne biologicznie aktywne substancje (takie jak karotenoidy, flawonoidy, czy kumaryny) wykazujące działanie przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwbólowe i przeciwzapalne oraz działanie antyoksydacyjne [4].

Cytrusy stanowią grupę roślin z rodziny rutowatych (łac. *Rutaceae* Juss.). Zalicza się do nich około 20-25 gatunków [5]. Niemniej dokładne ustalenie klasyfikacji tej grupy jest trudne ze względu na łatwość mieszania się poszczególnych gatunków ze sobą i rozmnażania się. Pozycja cytrusów w taksonomii według aktualnie obowiązującego systemu

klasyfikacji roślin okrytonasiennych z 2009 roku - Systemu APG III została przedstawiona w tabeli I.

Cytrusy występują powszechnie i są uprawiane w Azji i Australii, a także w ciepłych krajach Ameryki Północnej i Południowej oraz Europy [5-7]. Głównym przedstawicielem cytrusów jest cytron (łac. *Citrus medica* L.), który wraz z pomarańczą olbrzymią (łac. *Citrus Maxima* Merr) i mandarynką (łac. *Citrus reticulata* Blanco) uważany jest za gatunek rodzicielski [5, 8].

Tabela I. Taksonomia cytrusów [2]

Rodzina	rutowate (<i>Rutaceae</i> Juss)
Rząd	mydleńcowce (<i>Sapindales</i>) Dumort
Kład	różowe (<i>rosids</i>)
Podrodzina	<i>Aurantioideae</i>
Plemię	<i>Citreae</i>
Podplemię	<i>Citrinae</i>

Epidemiologia

W badaniach Schäfer i wsp. z 2001 roku wykazano występowanie niepożądanych reakcji po spożyciu owoców cytrusowych u 5,9% osób. Częściej objawy te dotyczyły kobiet (9,7% badanych kobiet), niż mężczyzn (2% badanych mężczyzn) [9]. Ahrazem i wsp. wykazali, że 30-45% osób z reakcjami po spożyciu owoców cytrusowych wykazuje reakcję alergiczną (potwierdzoną w testach *in vitro* i *in vivo*) na alergen Cit s 3 [10]. Podobne wyniki uzyskano wśród grupy pacjentów z Hiszpanii, w której 45-50% osób w testach *in vitro* wykazało reakcję na alergen Cit s 3 i 27-37% w testach *in vivo* (SPT) [11]. Przeanalizowano wyniki 100 dorosłych pacjentów z OAS (zespołem alergii jamy ustnej; ang. *oral allergy syndrome*) i stwierdzono u 17% IgE-zależną alergię na owoce cytrusowe [2].

Wyniki analizy składu perfum pokazują, że cytral (78%) i cytronelol (75%) są jednymi z częściej występujących (odpowiednio 3. i 4. miejsce) substancji zapachowych o działaniu alergizującym w wodach toaletowych zarówno męskich jak i damskich [12]. W 2016 roku w badaniach nad alergią wywołaną przez substancje zapachowe u 2% osób uzyskano pozytywne wyniki testów płatkowych w reakcji na substancje zapachowe obecne w pomarańczy [13].

Alergeny owoców cytrusowych

Alergeny pokarmowe cytrusów to białka i glikoproteiny, których spożycie w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe wywołuje nieprawidłową odpowiedź immunologiczną organizmu u alergików. Owoce cytrusowe posiadają alergeny wspólne dla całej rodziny botanicznej przez co często mogą występować reakcje krzyżowe. Dotychczas opisano takie białka jak: profiliny, niespecyficzne białka wiążące lipidy (ang. *Lipid transfer protein*, nsLTP), germino podobne białka (ang. *germin like proteins*, GLP) oraz białko regulowane przez giberelinę (ang. *gibberellin regulated protein*) [1, 14, 15]. Ponadto w owocach cytrusowych występują liczne substancje zapachowe o działaniu alergizującym takie jak: cytral, cytronelol, limonen czy hydroksycytronellal [12].

Profiliny są małowcząsteczkowymi (12-15 kDa) białkami występującymi w cytozolu wszystkich komórek eukariotycznych. Wiążą się z białkami mięśniowymi, głównie z aktyną. Regulują dynamikę polimeryzacji mikrowłókien aktyny w czasie takich procesów jak ruch komórek, cytokineza czy sygnalizacja. Wykazano, że IgE specyficzne dla profilin reagują krzyżowo z homologami pochodzącymi z wielu roślin, nawet tych odległych taksonomicznie. Uczulenie na te alergeny było uważane za czynnik ryzyka alergii pokarmowej związanej z pyłkami. Uczulenie na profilinę wynosi od 5 do 40% wśród osób uczulonych [16-19].

Alergenem cytrusów należącym do rodziny profilin jest alergen Cit s 2 występujący w pomarańczy chińskiej zwanej także słodką (łac. *Citrus sinensis* L.) [15].

Niespecyficzne białka transportujące lipidy (nsLTP) zawdzięczają swoją nazwę pełnionej funkcji jaką jest wiązanie i przenoszenie wielu rodzajów cząsteczek lipidowych pomiędzy błonami komórkowymi. Są to białka roślinne związane z patogenezą (ang. *pathogenesis-related*, PR) aktywowane przede wszystkim w odpowiedzi obronnej roślin na atak patogenów, działanie przez szkodniki, a także czynniki abiotyczne [16, 20, 21]. Wśród nsLTP można wyróżnić dwa typy: typ 1 to białka o masie 7 kDa oraz typ 2 - białka

o masie 9 kDa. Pierwotnie zlokalizowane są w cytozolu, a następnie są wydalane i akumulowane w skórce owoców. Wyjaśnia to brak objawów u niektórych pacjentów po spożyciu obranych owoców. Niemniej jest to także przyczyną wystąpienia uczulenia już przy kontakcie owocu z powierzchnią skóry człowieka [16, 22]. Ponadto wykazują wysoką odporność na obróbkę termiczną i enzymatyczną, w związku z czym nawet przetworzone cieplnie pokarmy zawierające nsLTP mogą powodować ciężkie reakcje uczuleniowe [16]. Niespecyficzne białka transportujące lipidy występujące w owocach cytrusowych, takich jak cytryna zwyczajna (*Citrus limon* L.) - alergen Cit l 3, mandarynka (*Citrus reticulata* Blanco) - alergen Cit r 3 oraz pomarańcza chińska (*Citrus sinensis* L.) - Cit s 3, należą do typu 1 nsLTP [15].

Germino podobne białka (GLP) są glikozylowanymi białkami występującymi zarówno u roślin jednoliściennych i dwuliściennych nago- i okrytozalążkowych [23]. Alergenem należącym do tej rodziny jest Cit s 1, którego źródłem jest pomarańcza chińska (łac. *Citrus sinensis* L.) [15].

Białka regulowane przez giberelinę (ang. *Gibberellin regulated proteins*, GRP) są hormonami roślinnymi odpowiedzialnymi za koordynację wzrostu tkanek. Pełnią ważną rolę w procesach wzrostu i rozwoju roślin, takich jak kiełkowanie nasion, wydłużanie łodygi oraz rozwój kwiatów i owoców [24]. GRP po raz pierwszy zostało zidentyfikowane w 2013 roku jako jeden z alergenów brzoskwini (Pru p 7, nazwa alergenu: peamakantyna). Białka te mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne z obrzękiem naczynioruchowym twarzy, w tym również obrzękiem powiek, pokrzywką skórną, niedrożnością nosa, kaszlem i dusznością [25]. Wśród cytrusów alergen należący do tej grupy protein znajdziemy w pomarańczy chińskiej Cit s 7 (łac. *Citrus sinensis* L.) [15].

Substancje zapachowe są związkami lotnymi, których już niewielkie stężenie powoduje pobudzenie receptorów nabłonka węchowego. Każda substancja zapachowa posiada osmoformową grupę funkcyjną aktywną zapachowo, dzięki której dana substancja jest nośnikiem określonego zapachu. Związki te możemy podzielić ze względu na źródło na naturalne i syntetyczne. Aktualnie coraz częściej ze względu na obniżenie kosztów produkcji (kosmetyków, środków czystości, produktów spożywczych) sięga się po syntetyczne związki zapachowe występujące także w naturalnych źródłach (na przykład limonen - monoterpen o zapachu pomarańczy, który występuje naturalnie w cytrusach, pozyskiwany jest głównie syntetycznie) [26]. Zidentyfikowane do tej pory alergeny cytrusów przedstawiono w tabeli II.

Ponadto w owocach cytrusowych znajdują się substancje zapachowe o udokumentowanym działaniu alergizującym takie jak:

- Hydroksycytronellal (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*, INCI: Hydroxycitronellal) - występujący w olejku z trawy cytrynowej, pomarańczowym, lawendowym, geranium, ylangowym;
- Cytral (INCI: Citral) - acykliczny aldehyd monoterpenowy, mieszanina izomerów α -cytralu (Geranial) i β -cytralu (Neral) występująca w olejku cytrynowym, pomarańczowym i z melisy lekarskiej;
- Cytronelol (INCI: Citronellol) - w olejku pomarańczowym, cytrynowym, z melisy lekarskiej, różanym;
- Limonen (INCI: Limonene) - monoterpen występujący w olejku pomarańczowym (do 90%) oraz kminkowym (do 30%) [12, 26, 27].

Tabela II. Poznane do tej pory alergeny występujące w owocach cytrusowych (zredagowane na podstawie www.allergen.org)

Źródło	Rodzina	Alergen
Cytryna zwyczajna (łac. <i>Citrus limon</i>)	Non-specific lipid-transfer protein type 1	Cit l 3
Mandarynka (łac. <i>Citrus reticulata</i>)	Non-specific lipid-transfer protein type 1	Cit r 3
Pomarańcza chińska (łac. <i>Citrus sinensis</i>)	Germin-like protein	Cit s 1
	Profilin 14	Cit s 2
	Non specific lipid-transfer protein type 1	Cit s 3
	Gibberellin regulated protein	Cit s 7
Nasiona/ziarna cytryny (ang. <i>Lemon seed</i>)	Globulin	11S globulin
		7S globulin
	Albumin	2S albumin

Tabela III. Cytrusy – przykładowe reakcje krzyżowe [2, 29-31]

Źródła alergenów cytrusów	Reakcje krzyżowe
Pomarańcza, cytryna	Brzoskwinia (łac. <i>Prunus persica</i> L.) tymotka łąkowa (łac. <i>Phleum pratense</i> L.)
Pomarańcza	Olej z oliwek (łac. <i>Oleum Olivarum</i>), cyprys (łac. <i>Cupressus</i> L.)
Nasiona pomarańczy	Orzeszki ziemne (łac. <i>Arachis hypogaea</i> L.)
Nasiona i miąższ pomarańczy	Nerkowce (łac. <i>Anacardium occidentale</i> L.)

Reakcje krzyżowe alergenów owoców cytrusowych

Alergeny cytrusów wykazują duże podobieństwo strukturalne do innych alergenów pokarmowych, kontaktowych i inhalacyjnych z rodzin takich jak: profiliny, niespecyficzne białka transportujące lipidy, germino-podobne białka. W badaniach przeprowadzonych przez Ahrazem i wsp. [10] wykazano 67% podobieństwo rekombinowanej izoformy pomarańczy (rCit s 3) oraz 75% podobieństwo profiliny Cit s 2 do nsLTP brzoskwini (rPru p 3) i alergenu traw - tymotki łąkowej (rPhl p 12). Wyjaśnia to częste występowanie alergii na cytrusy, u której podstaw leży pyłkowica wywoływana alergenami traw. Inomata i wsp. przeprowadzili badania, w których ponad 75% pacjentów z alergią na brzoskwinie (nPru p 7) wykazywało reaktywność z innymi owocami w tym z pomarańczą [28]. W innych badaniach pokazano, że osoby z alergią IgE zależną na alergeny Cit s 1 i Cit s 2 wykazują pozytywną odpowiedź w testach skórnych odpowiednio na oliwę (Ole e 2) i cyprys (Cup a 1, Cup s 3) [2, 29]. W badaniach Glaspole I.N. i wsp.[30] udowodniono występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy ziarnami pomarańczy i orzeszków ziemnych. IgE w surowicy pacjenta uczulonego na ziarna cytrusów wykazywały aktywność w stosunku do białek obecnych w ekstrakcie z pomarańczy. W publikacji z 2016 roku przedstawiono przypadki pacjentów z alergią na nerkowce, którzy reagowali pojawieniem się objawów na nasiona cytrusów. Ponadto obserwowano u nich pozytywną reakcję skórną w testach prick-test oraz dodatnie wyniki ImmunoCAP. Przy tym wszystkie przypadki wykazywały niższe poziomy IgE na miąższ cytryny i pomarańczy w porównaniu z nasionami tych owoców [31].

Objawy kliniczne

Alergeny cytrusów mogą być przyczyną zarówno alergii pokarmowej, kontaktowej, jak i wziewnej.

Najczęstszą kliniczną manifestacją alergii kontaktowej jest alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Obserwuje się charakterystyczne objawy, takie jak gąbczasty obrzęk naskórka, zmiany rumieniowe, pęcherzykowe i grudkowe. Zwiększona przepuszczalność naczyń sprzyja tworzeniu się nacieku zapalnego [1, 32, 33].

W przypadku alergii pokarmowej objawy kliniczne pojawiają się po spożyciu pokarmu w stanie surowym lub ugotowanym. Alergeny pokarmowe mogą wyzwać reakcje alergiczne w przeróżnych tkankach i narządach. Na podstawie licznych badań klasyfikacja najczęstszych objawów przedstawia się następująco:

- skóra i tkanka podskórna (25%-45% przypadków),
- układ oddechowy (8%-25% przypadków),
- przewód pokarmowy (20%-100% przypadków),
- układ sercowo-naczyniowy (3%-10% przypadków) [14, 34, 35].

Alergia pokarmowa manifestowana jest przez układ pokarmowy w postaci wymiotów, refluksu żołądkowo-przełykowego, biegunki lub zapań, zespołu alergii jamy ustnej, enteropatii, alergicznego eozynofilowego zapalenia przełyku, żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego, a u dzieci także kolką niemowlęcą [34-37].

Najczęściej spotykaną oddechową manifestacją alergii pokarmowej jest alergiczny nieżyt nosa oraz astma. Histaмина wydzielana z aktywowanych komórek efektorowych

powoduje skurcz dróg oddechowych. Ponadto pobudzenie zakończeń czuciowych nerwu trójdzielnego przez histaminę powoduje odruch nerwowy - świąd nosa, oczu, podniebienia i uszu oraz kichanie. W wyniku wniknięcia alergenu drogą inhalacyjną do organizmu osoby uczulonej może zostać zapoczątkowana wczesna odpowiedź astmatyczna, w której dochodzi do nagłego (w ciągu 10 do 15 minut) zwężenia dróg oddechowych ustępującego w czasie 1-3 godzin, lub późna odpowiedź astmatyczna, w której zwężenie dróg oddechowych następuje po 3-8 godzinach i nie jest poprzedzone symptomami wczesnej odpowiedzi astmatycznej [38]. W przypadku zmian w górnym odcinku dróg oddechowych wywołanych przez alergeny wziewne w obrazie klinicznym obserwuje się: blokadę nosa, kichanie, świąd a także wskutek rozszerzenia naczyń i wzrostu ich przepuszczalności, wytwarzanie wodnistej wydzieliny oraz obrzęk błony śluzowej powodując niedrożność nosa [33, 38].

Diagnostyka

Alergia na cytrusy jest złożona i może mieć etiologię zarówno IgE zależną jak i IgE-nie zależną. Alergeny mogą wywoływać reakcje na drodze pokarmowej, wziewnej i kontaktowej.

Podstawą diagnostyki pozostaje szczegółowy wywiad chorobowy, w którym należy zwrócić uwagę przede wszystkim na ilość produktu powodującego objawy, rodzaj produktu, okoliczności towarzyszące wystąpieniu objawów oraz czas po jakim następuje pojawienie się objawów.

Diagnostyka alergii na cytrusy obejmuje zarówno badania *in vivo* jak i badania laboratoryjne *in vitro*.

Najczęściej stosowane testy *in vivo* to:

- testy skórne punktowe,
- próby prowokacyjne.

W diagnostyce *in vivo* stosuje się testy skórne punktowe (ang. *Skin prick test*, SPT) z wykorzystaniem komercyjnych ekstraktów roślinnych oraz punktowo – punktowe testy skórne (ang. *prick-by-prick*) z zastosowaniem pokarmów w postaci natywnej. Testy punktowe to powszechnie stosowana metoda diagnostyki alergii IgE-zależnej. Na rynku polskim dostępne są ekstrakty alergenowe cytrusów (tab. IV)

Tabela IV. Ekstrakty alergenowe cytrusów dostępne w komercyjnych zestawach do wykonywania testów skórnych punktowych

Producent	Ekstrakt alergenowy
Allergopharma	pomarańcza, grapefruit, mandarynka klememtynka
GREER	cytryna, pomarańcza, grapefruit

Ponadto hydroksycytronellal znajduje się w mieszance „Fragrance mix I”, natomiast cytronelol i cytral w mieszance „Fragrance mix II” wykorzystywanych w testach naskórkowych w diagnostyce alergii kontaktowej [39-42].

Próby prowokacyjne wykorzystywane są w celu identyfikacji pokarmów uczulających będących przyczyną objawów alergii IgE-zależnej. Wyróżniamy próby prowokacyjne otwarte oraz zamknięte. Złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej pozostaje podwójnie ślepa, kontrolowana placebo próba prowokacji alergenem (ang. *double-blind, placebo controlled food challenge*, DBPCFC), w któ-

rej zarówno pacjent jak i osoba przeprowadzająca badanie nie zna pokarmu. Podwójnie ślepe próby prowokacyjne nierzadko są trudne technicznie do wykonania, ze względu na problem w maskowaniu właściwości organoleptycznych pokarmów wykorzystywanych w badaniu, czy doborze odpowiedniego nośnika placebo. Często stosowane kapsułki żelatynowe zawierające liofilizaty pokarmów ograniczają ocenę reakcji na alergen ze strony jamy ustnej czy dróg oddechowych. Próby prowokacyjne obarczone są również ryzykiem wystąpienia objawów alergii a nawet zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej. Z tych powodu próby prowokacyjne wykonuje się relatywnie rzadko [40, 43].

Diagnostyka *in vitro* obejmuje takie badania jak:

- oznaczenie całkowitego stężenia IgE (cIgE),
- oznaczenie stężenia IgE (asIgE) swoistego dla ekstraktów alergenowych,
- oznaczenie stężenia IgE (asIgE) swoistego dla komponent alergenowych,
- testów mikrooznaczeń (ImmunoCap ISAC, FABER, ALEX),
- test aktywacji bazofili.

Stężenie całkowitego IgE (cIgE) w surowicy jest różny w zależności między innymi od wieku i płci. Za prawidłowe u zdrowych osób dorosłych uznaje się wartości nieprzekraczające 100-130 IU/ml. Podwyższony poziom cIgE obserwuje się w stanach nie związanych z alergią takich jak choroby pasożytnicze, zespół hiperimmunoglobulinemii E, aspergillozie oskrzelowo-płucnej, pęcherzycy, polekowym śródmiąższowym zapaleniu nerek, zespole Wiskott-Aldricha, zespole nerczycowym, ziarnicy złośliwej.

Oznaczenie asIgE (swoistych IgE) w surowicy głównie metodą immunofluorescencyjną (np. ImmunoCap). Badanie to jest użyteczne przede wszystkim w diagnostyce alergii inhalacyjnej, mniejsze znaczenie ma w przypadku alergii pokarmowej. Ogólnie za dodatnie uznaje się, że stężenie alergenowo swoistych IgE w surowicy >0,35 kU/l [1, 14, 19, 33]. W chwili obecnej istnieje możliwość oznaczenia IgE swoistego dla ekstraktu alergenowego grapefruita, cytryny, limonki, mandarynki i pomarańczy. Zestawienie propozycji przygotowanych przez różnych producentów ekstraktów alergenowych przedstawiono w tabeli V.

W chwili obecnej duże znaczenie przypisuje się diagnostyce związanej z komponentami alergenowymi. Można je oznaczyć zarówno metodami ilościowymi jak i półilościowymi, stosując test mikrooznaczeń. Dostępne są w chwili obecnej 3 testy badające obecność IgE swoistych dla komponent alergenowych (ImmunoCap ISAC i FABER - testy półilościowe oraz ALEX – test ilościowy).

Tabela V. Alergeny cytrusów dostępne do oznaczenia asIgE [44-47, 50]

Producent	Ekstrakt alergenowy
ImmunoCap, Phadia	Grapefruit, cytryna, limonka, mandarynka, pomarańcza)
HYTEC	Pomarańcza
Polycheck	Mieszanka cytrusowa
FABER	Mandarynka, pomarańcza
ALEX	Pomarańcza

W metodzie ImmunoCAP ISAC (ang. *Immuno Solid-Phase Allergo Chip*) wykorzystuje się specjalne płytki, na których powierzchni znajduje się 112 molekuł (zarówno rekombinowanych jak i naturalnych) pochodzących z ponad 50 różnorodnych źródeł alergenowych. Dzięki tak szerokiemu zakresowi testu uzyskuje się wyniki dla dużej liczby komponent alergenowych na podstawie których można wskazać potencjalne reakcje krzyżowe między alergenami [1, 19]. Niestety nie ma dostępnych komponent alergenowych alergenów cytrusów.

Innymi testami bazujący na komponentach alergenowych są testy ALEX i FABER. Niemniej w przypadku tych testów FABER dostępne alergeny są jedynie w formie ekstraktu alergenowego, natomiast brak jest konkretnych komponent alergenowych alergenów cytrusów.

Wadą tych oznaczeń jest stosunkowo wysoka cena, ograniczona ilość dostępnych komponent alergenowych oraz relatywnie niska dostępność.

Testy aktywacji bazofili (ang. *Basophil activation tests*) są bezpieczną alternatywą dla prób prowokacyjnych. W wyniku przedostania się alergenu do organizmu chorego z alergią dochodzi do aktywacji (degranulacji) bazofili. BAT jest testem opartym na cytometrii przepływową, w którym mierzona jest ekspresja markerów (CD63, CD203c) aktywacji na powierzchni bazofiliów po stymulacji alergenem [1, 48]. Aktualnie wśród alergenów wykorzystywanych w teście BAT znajdują się alergeny pomarańczy

(Bühlmann) [49].

Podsumowanie

Alergia i związane z nią choroby są coraz większym problemem niezależnie od położenia geograficznego. Ostatnie badania epidemiologiczne szacują, że liczba alergii pokarmowych stale wzrasta przez co uważana jest za epidemię XXI wieku.

Badania epidemiologiczne wskazują, że nawet połowa pacjentów z alergią pokarmową uczulona jest na owoce cytrusowe. Ważnym zagadnieniem jest powszechnie występująca alergia kontaktowa wywoływana głównie przez związki lotne obecne w cytrusach wykorzystywane do perfumowania preparatów kosmetycznych.

Diagnostyka alergii na cytrusy jest istotna także ze względu na częste występowanie reakcji krzyżowych zarówno wśród różnych owoców różnych gatunków jak i alergenów powietrzno-pochodnych.

Niestety aktualnie producenci testów mikrooznaczeń nie posiadają w swojej ofercie konkretnych komponent alergenów cytrusów. Alergeny te dostępne są w postaci ekstraktów alergenowych.

Z pewnością dużym ograniczeniem w diagnostyce alergii na owoce cytrusowe jest brak dostępnych w chwili obecnej komponent alergenowych do oznaczeń *in vitro* i *in vivo*.

Piśmiennictwo

- Bartuzi Z. Alergologia dla studentów i lekarzy. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, 2013: 233-58.
- Iorio RA, Del Duca S, Calamelli E, et al. Citrus allergy from pollen to clinical symptoms. *Plos One* 2013; 8: e53680.
- D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 95-102.
- Loizzo MR, Tundis R, Bonesi M, et al. Evaluation of Citrus aurantifolia peel and leaves extracts for their chemical composition, antioxidant, and anticholinesterase activities. *J Sci Food Agric* 2012; 92: 2960-7.
- Bayer RJ, Mabblerley DJ, Morton C, et al. A molecular phylogeny of the orange subfamily (Rutaceae: Aurantioideae) using nine cpDNA sequences. *Am J Botany* 2008; 96: 668-85.
- Pfeil BE, Crisp MD. The age and biogeography of Citrus and the orange subfamily (Rutaceae: Aurantioideae) in Australasia and New Caledonia. *Am J Botany* 2008; 95: 1621-31.
- Stevens PF. Angiosperm Phylogeny Website. University of Missouri, St Louis, and Missouri Botanical Garden, 2017; <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>, data wejścia: 5.01.2018.
- Vaughan JG, Gaissler CA. Rośliny Jadalne. Wydawnictwo Prószyński i S-ka, 2001.
- Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56: 1172-9.
- Ahrazem O, Ibanez MD, Lopez-Torrejon G, et al. Lipid transfer proteins and allergy to oranges. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 201-10.
- Ebo DG, Ahrazem O, Lopez-Torrejon G, et al. Anaphylaxis from Mandarin (*Citrus reticulata*): Identification of Potential Responsible Allergens. *Allergy Immunol* 2007; 144: 39-43.
- Okoniewicz K. Alergeny zapachowe w preparatach kosmetycznych – przegląd wybranych receptur. Praca magisterska, Uniwersytet Mikołaja Kopernika Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Wydział Farmaceutyczny, Katedra Technologii Postaci Leku, 2017.
- de Groot AC, Schmidt E. Essential Oils. Part IV: Contact Allergy. *Dermatitis* 2016; 27: 170-5.
- Romański B, Bartuzi Z. Alergia i nietolerancja pokarmów. Wydawnictwo Śląsk, 2004: 215-70.
- <http://www.allergen.org> data wejścia: 14.01.2018.
- Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 1.
- Hauser M, Egger M, Wallner M, et al. Molecular properties of plant food allergens: a current classification into protein families. *The Open Immunology Journal* 2008; 1: 1-12.
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 427-32.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 Suppl 23: 57-70.
- Silverstein KA, Moskal WA Jr, Wu HC, et al. Small cysteine-rich peptides resembling antimicrobial peptides have been under-predicted in plants. *The Plant Journal* 2007; 51: 262-80.
- Byczkowski B, Macioszek VK, Kononowicz AK. Roślinne białka PR w odpowiedzi obronnej na atak przez grzyby nekrotroficzne. *Postępy Biologii Komórki* 2009; 36: 121-34.
- Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Rodriguez-Perez R, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 789-95.
- Patnaik D, Khurana P. Germins and germin like proteins: an overview. *Indian J Exp Biol* 2001; 39: 191-200.
- Takasaki H, Mahmood T, Matsuoka M, et al. Identification and characterization of a gibberellin-regulated protein, which is ASR5, in the basal region of rice leaf sheaths. *Mol Genet Genomics* 2008; 279: 359-70.

25. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Gibberellin-regulated protein in Japanese apricot is an allergen cross-reactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis* 2017; 5: 469-79.
26. Songkro S, Hayook N, Jaisawang J, et al. Investigation of inclusion complexes of citronella oil, citronellal and citronellol with β -cyclodextrin for mosquito repelen. *J Incl Phenom Macrocyc Chem* 2011; 72: 339-55.
27. Molski M. *Chemia piękna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2009: 226-49.
28. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. High prevalence of sensitization to gibberellin-regulated protein (peamaclein) in fruit allergies with negative immunoglobulin E reactivity to Bet v 1 homologs and profilin: Clinical pattern, causative fruits and cofactor effect of gibberellin-regulated protein allergy. *J Dermatol* 2017; 44: 735-41.
29. Crespo JF, Retzek M, Foetish K, et al. Germin-like protein Cit s 1 and profilin Cit s 2 are major allergen in orange (*Citrus sinensis*) fruits. *Mol Nutr Food Res* 2016; 50: 282-90.
30. Glaspole IN, De Leon MP, Rolland JM, O'Hehir RE. Anaphylaxis to lemon soap: citrus seed and peanut allergen cross-reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 286-9.
31. Brandström J, Lilja G, Nilsson C, et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 550-3.
32. Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W. *Immunologia*. 2012: 255-63.
33. Obtułowicz K. *Alergologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2016.
34. Strobel S, Hourihane O'B. Gastrointestinal allergy: clinical symptoms and immunological mechanisms. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 43-6.
35. Vighi G, Marucci F, Sensi L, et al. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 3-6.
36. Rogowska A. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Gastroenterologia Kliniczna* 2012; 4: 105-16.
37. Cichy Ł, Orlicka A, Fyderek K. Characteristics of eosinophilic inflammation of the gastrointestinal tract in children – a retrospective analysis of clinical material with review of the literature. *Przegląd Lekarski* 2013; 70: 1011-14.
38. Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD. *Allergy*. Wydawnictwo Elsevier Saunders, 2011.
39. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/en/figtableboxes/table-4-1.htm (data wejścia 19.04.2018).
40. Bartuzi Z, Kaczmarski M, Czerwionka-Szaflarska M, et al. The diagnosis and management of food allergies. Position paper of the Food Allergy Section the Polish Society of Allergology. *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34: 391-404.
41. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/perfume-allergies/en/figtableboxes/table-4-2.htm (data wejścia 19.04.2018)
42. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Świerczyńska-Machura D. Uczulenie na kosmetyki i środki zapachowe. *Med Pr* 2004; 55: 203-6.
43. Kruszewski Z. *Standardy Alergologii*. Wydawnictwo UM, Poznań 2010.
44. <http://polycheck.de/products/> (data wejścia 19.04.2018).
45. <http://www.phadia.com> (data wejścia 19.04.2018).
46. <https://www.macroarraydx.com/alex> (data wejścia 19.04.2018).
47. <https://www.caam-allergy.com/en/faber> (data wejścia 19.04.2018).
48. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 10.
49. <https://www.buhlmannlabs.ch/products-solutions/cellular-allergy/cast-allergens/> (data wejścia 19.04.2018).
50. <http://www.hycorbiomedical.com/sites/products/allergy-testing/> (data wejścia 19.04.2018).