

Ostra reakcja anafilaktyczna po spożyciu ciasta zawierającego orzechy nerkowca – opis przypadku

Acute anaphylactic reaction after cashew nut cake – a case report

NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA¹, JOANNA KOŁODZIEJCZYK-PYRZYK¹, MARTA TYKWIŃSKA¹,
MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ¹, KINGA LIS¹, RAFAŁ ADAMCZAK², ZBIGNIEW BARTUZI¹

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

² Katedra Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Wstęp. Anafilaksja jest nagle rozwijającą się, potencjalnie śmiertelną reakcją alergiczną, obejmującą wiele narządów i układów. Pierwsze objawy alergii mogą wystąpić w każdym wieku, a pierwszą manifestacją kliniczną uczulenia może być zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna

Opis przypadku. Pacjent, lat 68, został przyjęty do Kliniki z powodu ostrej reakcji anafilaktycznej, która wystąpiła po spożyciu deseru zawierającego orzechy nerkowca, migdały, daktyle, cytrynę i limonkę, oraz czarną porzeczkę. Pacjent do dnia przyjęcia nie był leczony z powodu chorób alergicznych, nie występowały u niego także objawy nadwrażliwości na alergeny pokarmowe i inhalacyjne. Chorego leczono zachowawczo z dobrym efektem. Pacjent został powtórnie przyjęty do Kliniki po 5 tygodniach, celem wykonania szerokiej diagnostyki alergologicznej, w tym testów skórnych punktowych, testów skórnych punktowo-punktowych, badania stężenia swoistych IgE a także poziomów IgE swoistych dla wybranych komponentów alergenowych metodą ImmunoCap ISAC.

Wyniki. Uczulenie na kiwi zostało potwierdzone zarówno w testach skórnych punktowo-punktowych, badaniu IgE swoistego dla kiwi (1,43 kU/l) i dla komponenty kiwi nAct d 1 (proteaza cysteinowa). U chorego stwierdzono dodatnie testy skórne punktowo-punktowe z pistacją, niski poziom IgE nJug r 2 (białko spichrzeniowe orzecha włoskiego) w badaniu ImmunoCap ISAC, a także podwyższone stężenie IgE dla orzecha laskowego i orzeszków ziemnych w ImmunoCap. Stwierdzono także podwyższone stężenie IgE swoistych dla cytryny.

Podsumowanie. Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego u pacjenta, a także zagrożenie anafilaksją pacjentowi zalecono wyłączenie z diety kiwi, cytrusów, orzechów włoskich, orzechów laskowych, pistacji, orzechów nerkowca i orzeszków ziemnych. Ze względu na zagrożenie anafilaksją zalecono noszenie przy sobie zestawu ratunkowego pod postacią 2 opakowań adrenaliny w autostrzykawce, sterydów i leków przeciwhistaminowych.

Słowa kluczowe: anafilaksja, alergia na orzechy, komponenty alergenowe

Summary

Introduction. Anaphylaxis is a rapidly developing, potentially fatal, allergic reaction involving many organs and systems. The first symptoms of allergy can occur at any age, and the first clinical manifestation of allergy can be life-threatening anaphylactic reaction.

A case report. A patient, aged 68, was admitted to the Clinic because of an acute anaphylactic reaction that occurred after eating a dessert containing cashews, almonds, dates, lemon, lime, and blackcurrant. Until the day of admission, the patient was not treated for allergic diseases, and there were no symptoms of hypersensitivity to food and inhalatory allergens. The patient was treated with a good effect. The patient was re-admitted to the Clinic after 5 weeks to perform a wide range of diagnostic tests, including skin prick tests, prick by prick skin tests, estimation of the concentration of specific IgE and specific IgE levels to allergen components using the ImmunoCap ISAC method.

Results. Allergy to kiwi has been confirmed both in prick by prick skin tests, specific IgE to kiwi (1.43 kU / l) and in ImmunoCap ISAC - kiwi nAct d 1 (cysteine protease) was elevated. The patient had positive prick by prick skin tests with pistachio, low level of IgE nJug r 2 (walnut storage protein) in ImmunoCap ISAC, as well as an elevated IgE for hazelnut and peanuts in ImmunoCap. Elevated concentration of lemon-specific IgE was also found.

Summary. Considering the overall clinical picture and the risk of anaphylaxis, the patient was advised to exclude kiwi, citrus, walnuts, hazelnuts, pistachios, cashews and peanuts from his diet. Due to the risk of anaphylaxis, he was recommended to carry a rescue kit in the form of adrenaline in the auto-injector, steroids and antihistamines.

Keywords: anaphylaxis, tree nut allergy, allergen components

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (2): 76-81

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 tel. 52 36 55 416; e-mail: ukleja@10g.pl

WSTĘP

Anafilaksja jest nagle rozwijającą się, potencjalnie śmiertelną reakcją alergiczną, obejmującą wiele narządów i układów. Objawy anafilaksji najczęściej rozwijają się w ciągu kilku sekund lub minut od ekspozycji na uczulający alergen [1].

Anafilaksja może rozwinąć się w każdym wieku, także u pacjentów, u których w przeszłości nie występowały objawy alergii. Prezentowany przypadek dotyczy 68-letniego chorego, nie leczonego do tej pory z powodu chorób alergicznych, u którego pierwszą manifestacją uczulenia na pokarm była zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna.

OPIS PRZYPADKU

Wywiad

Pacjent, mężczyzna lat 68, został przyjęty do Kliniki dnia 27 grudnia 2017 roku z powodu ostrej reakcji anafilaktycznej, pod postacią ogólnego osłabienia, obrzęku powiek, zaczerwienienia skóry policzków, następnie wymiotów, obrzęków dłoni, mrowienia i pokrzywki na skórze kończyn górnych. Zespół pogotowia ratunkowego stwierdził u chorego hipotonię z ciśnieniem tętniczym 80/40 mmHg. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie reakcji anafilaktycznej o dużym nasileniu (oceniono nasilenie na III w IV punktowej skali wg Francuskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) [2].

Objawy pojawiły się po raz pierwszy w życiu chorego, około 1 godzinę po spożyciu bożonarodzeniowego obiadu. Wszystkie potrawy chory spożywał regularnie w przeszłości, bez objawów niepożądanych, z wyjątkiem deseru, który został przygotowany w domu, przez jego córkę, która z zawodu jest dietetykiem. Przepis na ciasto przedstawiono w tabeli I. Chory spożył około 250 gramów gotowego deseru.

Pacjent orzechy włoskie i laskowe spożywał wielokrotnie, nie obserwując do tej pory objawów niepożądanych. Dotychczas nie spożywał orzechów nerkowca, limonki i daktyli. Migdały spożywa rzadko. W dniu wystąpienia reakcji nie spożywał alkoholu, niesterydowych leków przeciwzapalnych, nie miał także cech infekcji. Jednak okres Świąt Bożego Narodzenia z pewnością jest związany z pewnego rodzaju stresem i wysiłkiem fizycznym.

Pacjent do dnia przyjęcia nie był leczony z powodu chorób alergicznych, nie występowały u niego także objawy

nadwrażliwości na alergeny pokarmowe i inhalacyjne. Wywiad rodzinny nie był obciążony w kierunku chorób alergicznych. Choroby przewlekłe – cukrzyca typ 2, nadciśnienie tętnicze. Leki przyjmowane stale: metforminum - 2x1 g, ramiprilum - 5 mg, amlodipinum - 5 mg, bisoprolol - 5 mg.

Pacjent mieszka z żoną, warunki życiowe dobre, jest na emeryturze. W przeszłości pracował jako mechanik - diagnosta samochodowy.

W trakcie transportu chorego do szpitala zespół pogotowia zdecydował o podaniu sterydów, leków przeciwhistaminowych i płynów infuzyjnych. Pod wpływem leczenia stan chorego poprawił się, parametry życiowe uległy normalizacji. Pacjent został przyjęty do Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych celem obserwacji i kontynuacji leczenia. Po całkowitym ustąpieniu objawów choroby w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniami dalszej diagnostyki w warunkach szpitalnych.

Zastosowana diagnostyka

Chorego przyjęto powtórnie do Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych po 5 tygodniach od reakcji anafilaktycznej, w styczniu 2018 roku celem poszerzenia diagnostyki. Przy przyjęciu pacjent negował dolegliwości, nie stwierdzono także istotnych odchyłeń w badaniu przedmiotowym, poza suchą i delikatną skórą. Wykonano u chorego testy skórne punktowe z zestawem alergenów inhalacyjnych i pokarmowych firmy Allergopharma-Nexter Sp. z o. o. (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, trawy/zboża, chwasty, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarium*, 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), testy skórne punktowo-punktowe z wybranymi alergenami natywnymi (orzech nerkowca, orzech włoski, orzechy ziemne, migdały, pistacje, daktyle, słonecznik, kiwi, cytryna, limonka, mango, wiórki kokosowe i czarna porzeczka). Pobrano krew celem oceny stężenia IgE dla wybranych alergenów inhalacyjnych i pokarmowych (ImmunoCap), a także celem oceny stężenia komponent alergenowych metodą półilościową ImmunoCap ISAC. Wykonano także spirometrię spoczynkową.

WYNIKI

W testy skórne z alergenami pokarmowymi były ujemne, testy skórne z alergenami inhalacyjnymi były dodatnie w przypadku *Dermatophagoides farinae* (3/5mm, histamina 5/10 mm, kontrola ujemna 0/0 mm). Testy skórne ze świeżymi alergenami w postaci natywnej były dodatnie w przypadku **pistacji (5/20mm)**, **kiwi (4/10mm)**, a ujemne w przypadku pozostałych testowanych pokarmów. W badaniu spirometrycznym nie stwierdzono nieprawidłowości. Wyniki badania ImmunoCap ISAC przedstawiono w tabeli II.

Nie stwierdzono podwyższonego stężenia IgE dla alergenów traw, bylicy, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, jadu szerszenia i orzechów włoskich (<0,35 kU/l). Zestawienie podwyższonych stężeń IgE swoistych (>=0,35 kU/l) przedstawiono w tabeli III.

Tabela I. Podany przez pacjenta skład deseru

Sernik z orzechów nerkowca (paleo, wegański)	
Spód	Zmiksowane orzechy włoskie
	Migdały
	Daktyle
Masa	1 kg zmielonych, namoczonych orzechów nerkowca
	2 garści czarnej porzeczki
	Cukier
	Sok z cytryny
	Sok z limonki
	Olej kokosowy

Tabela II. Wyniki badania ImmunoCap ISAC. W przypadku pozostałych komponent alergenowych znajdujących się w teście ImmunoCap nie stwierdzono podwyższonych stężeń alergenowo swoistego IgE (ISAC Standaryzowane Jednostki ISU-E <0,3 – nieoznaczalne, 0,3-0,9 niskie, 1-14,9 średnie/wysokie, ≥15 bardzo wysokie)

Główne komponenty alergenów pokarmowych swoiste gatunkowo			
Orzech włoski	nJug r 2	Storage protein, 7S globulin	0,5 ISU-E
Kiwi	nAct d 1	Cysteine protease	0,4 ISU-E
Główne komponenty aeroalergenów swoiste gatunkowo			
Trawa bermuda	nCyn d 1	Grass group 1	0,5 ISU-E
Tymotka łąkowa	nPhl p 4	Berberine bridge enzyme	0,6 ISU-E
Inne komponenty alergenów swoiste gatunkowo			
Jad pszczoły	rApi m 1	Phospholipase A2	5,1 ISU-E
Jad osy klecanki	rPol d 5	Antigen 5	0,7 ISU-E
Jad osy pospolitej	rVes v 5	Antigen 5	4,2 ISU-E
Komponenty alergenów o ograniczonym zakresie reakcji krzyżowych			
CCD	nMUXF3	CCD	0,4 ISU-E

Tabela III. Zestawienie alergenów, dla których stwierdzono podwyższone stężenie IgE swoistych (>=0,35 kU/l)

Lp.	Alergen	Wynik (kU/l)
1	Jad pszczoły	9,84
2	Jad osy	6,65
3	Cytryna	0,71
4	Pomarańcza	0,50
5	Kiwi	1,43
6	Orzeszki ziemne	0,69
7	Orzeszki laskowe	0,51

U chorego rozpoznano uczulenie na orzechy ziemne, laskowe, pistacje, cytrynę, pomarańczę i kiwi, a w przypadku alergenów inhalacyjnych występowanie niskich poziomów IgE swoistych dla Cyn d 1 trawy bermudy i Phl p 4 tymotki.

Chory nie wyraził zgody na próby prowokacyjne.

DYSKUSJA

Prezentowany przypadek dowodzi jak trudna i złożona jest diagnostyka alergii pokarmowej. Pokazuje także, że alergia może pojawić się w każdym wieku, także u osób, u których nigdy nie występowały objawy sugerujące nadwrażliwość. Szeroko prowadzona diagnostyka wskazuje na IgE – zależną przyczynę dolegliwości u chorego.

Kilka aspektów budzi szczególne zainteresowanie w prezentowanym przypadku.

Przypadki alergii, która wystąpiła po raz pierwszy w życiu u osoby w wieku emerytalnym opisywano już wcześniej. W naszym ośrodku w 2014 roku opisano chorą, u której pierwsza manifestacja objawów alergii pokarmowej miała miejsce w wieku 72 lat, po spożyciu owocu kaki [3].

Obecnie wiadomo, że wraz z wiekiem osłabia się funkcja limfocytów T, zmniejsza się ilość przeciwciał IgE, IgG4,

natomiast wzrasta produkcja autoprzeciwciał. Opisująco, że objawy alergiczne, które rozpoczęły się w okresie dzieciństwa mogą ulec złagodzeniu w wieku średnim, by ponownie nasilić się w wieku starszym. Jedną z możliwych przyczyn takiego stanu rzeczy jest dominacja odpowiedzi Th2 u dzieci, Th1 u ludzi dorosłych i ponowny wzrost przewagi odpowiedzi Th2 wraz ze starzeniem się [4, 5].

Zwraca uwagę fakt, że pacjent nie otrzymał adrenaliny domięśniowo pomimo rozpoznania anafilaksji. Nie ulega wątpliwości, że adrenalina w przypadku chorego była lekiem pierwszego wyboru i powinna zostać podana przez zespół pogotowia ratunkowego, ewentualnie w trakcie pobytu w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym. Jednocześnie fakt, że nie została podana, niejako potwierdza znane statystyki. Opublikowana w 2019 roku analiza 3,498 przypadków chorych, którzy z powodu anafilaksji byli hospitalizowani w 9 różnych Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych na terenie Kanady wykazała, że powszechne jest niewłaściwe leczenie anafilaksji. Jedynie 31% pacjentów w tej grupie otrzymało adrenalinę w trakcie transportu do Szpitala. [6]. W prezentowanym przypadku leczenie sterydami systemowymi i lekami przeciwhistaminowymi okazało się skuteczne, jednak nie było zgodne z obecną wiedzą i wytycznymi.

Wyniki przeprowadzonej diagnostyki nie są do końca jednoznaczne. Za pomocą testów punktowo-punktowych nie potwierdzono uczulenia na orzechy nerkowca. Jednak na wyniki testów skórnych mógł mieć również wpływ fakt, że ze względu na wiek skóra chorego jest cienka i delikatna. Wiadomo, że wraz z wiekiem reaktywność skóry maleje [7, 8]. Z drugiej strony poziom tryptazy rośnie u osób w starszym wieku, ale także w związku z otyłością, czy niewydolnością nerek [9].

Warto podkreślić, że starszy wiek zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu anafilaksji, ze względu na między innymi obciążenie chorobami towarzyszącymi, a w szczególności chorobą niedokrwienną serca [10].

Złotym standardem w diagnostyce alergii pokarmowej jest podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo

(ang. *double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC*). U opisywanego pacjenta odstąpiono od prób prowokacji alergenem ze względu na brak zgody chorego, ale także przede wszystkim ze względu na przebytą uogólnioną reakcję anafilaktyczną i wysokie ryzyko wstrząsu anafilaktycznego [11]. Opisywany przypadek wskazuje szereg problemów, z którymi stykają się alergolodzy w trakcie diagnostyki anafilaksji. Pomimo szerokiej i starannej diagnostyki do wyników i wniosków należy podchodzić ostrożnie i krytycznie. Nie ulega wątpliwości, że fakt, że nie wykonano próby prowokacji stanowi istotne ograniczenie opisywanego procesu diagnostycznego. Dodatnia DBPCFC umożliwiłaby obiektywne potwierdzenie źródła objawów, zwłaszcza w przypadku, gdy wykonana diagnostyka wskazuje na kilka potencjalnych źródeł objawów.

Opublikowane w 2017 roku wytyczne BSACI, dotyczące diagnostyki uczulenia na orzechy i orzeszki ziemne jasno wskazują, że kluczową rolę odgrywa szczegółowo zebrany wywiad alergologiczny i okoliczności, w których doszło do reakcji. Wyniki rutynowo przeprowadzanych badań *in vitro* i *in vivo* mają wartość pomocniczą, jednak nie umożliwiają przewidzenia w jaki sposób i z jakim nasileniem reakcja będzie przebiegać. Diagnostyka oparta o komponenty alergenowe umożliwia z kolei różnicowanie chorych z grupy ryzyka ciężkich reakcji anafilaktycznych od tych, u których uczulenie wynika z alergii krzyżowej z np. białkami z grupy PR-10 [12].

Przeprowadzona diagnostyka wskazywała, że u chorego występuje podwyższone stężenie IgE swoistych dla niektórych alergenów wziewnych i pokarmowych. Wśród alergenów wziewnych w badaniu ImmunoCap ISAC stwierdzono występowanie niskich poziomów IgE swoistych dla Cyn d 1 trawy bermudy i Phl p 4 tymotki. Pacjent negował występowanie cech sezonowego alergicznego nieżyty nosa, wobec czego zalecono samoobserwacje symptomów w okresie pylenia i ewentualne włączenie leczenia w przypadku pojawienia się objawów.

Uczulenie na kiwi zostało potwierdzone zarówno w testach skórnych punktowo-punktowych, badaniu IgE swoistego dla kiwi (1,43 kU/l) i dla komponenty kiwi nAct d 1 (proteaza cisteinowa). W 2018 roku Bedolla-Pulido i wsp. przebadali 226 pacjentów, u których występowały objawy alergii wziewnej. Stwierdzili występowanie uczulenia na alergeny pokarmowe u 84 osób (37,2%), a uczulenia na kiwi u 15 osób (6,6%). Co ciekawe w badanej populacji uczulenie na kiwi rzadko miało postać objawową - jedynie 2 osoby miały objawy po spożyciu kiwi (jedna objawy zespołu alergii jamy ustnej, druga objawy ze strony układu pokarmowego oraz pokrzywkę) [13]. Act c 2 to białko thaumatyno-podobne (ang. *thaumatin-like protein, TLP*), o masie 24 kDa [14]. Białka z rodziny TLP są odpowiedzialne za reakcje krzyżowe pomiędzy alergenami pokarmowymi i pyłkami roślinnymi, a częstość uczulenia zależy od strefy klimatycznej [15].

Wyniki stosowanej diagnostyki *in vitro* i *in vivo* nie zawsze były zgodne. Ogólnie przyjmuje się, że testy skórne są miarą obecności u chorego IgE swoistego dla danego alergenu, obecnego w organizmie w postaci związanej z komórką efektorową, natomiast diagnostyka *in vitro* ocenia wolne IgE krążące w surowicy krwi. Zwykle stężenie IgE w surowicy przekłada się na stężenie IgE związanego z tkankami, jednak nie zawsze tak jest, w szczególności po ekspozycji na alergen. Wartość diagnostyczna poszczególnych metod diagnostycznych jest wciąż dyskutowana.

Interesujące badania opublikowali Li i wsp. w 2018 roku. Autorzy porównywali wartość predykcyjną poszczególnych testów diagnostycznych (testy skórne, IgE swoiste dla orzeszków ziemnych i IgE Ara h 1) w porównaniu do doustnej próby prowokacyjnej. Okazało się, że najwyższą czułość (100%) i swoistość (84%) miały testy skórne punktowe, w przypadku średnicy bąbla ≥ 5 mm [16].

Griffiths i wsp. porównywali czułość i swoistość testów skórnych, oceny stężenia swoistych IgE oraz ImmunoCap ISAC w rozpoznawaniu różnych typów alergii pokarmowej. W przypadku uczulenia na orzechy laskowe badacze stwierdzili, że najwyższą czułość ma ImmunoCap ISAC, który potwierdził uczulenie u 38 pacjentów, podczas gdy testy skórne punktowe jedynie u 25. U wszystkich pacjentów którzy mieli dodatnie testy skórne z alergenami orzechów laskowych badanie ImmunoCap ISAC umożliwiło wykazanie, na którą komponentę alergenową orzecha byli oni uczuleni [17]. Blankestijn i wsp. analizowali czułość i swoistość dostępnych metod *in vitro* i *in vivo* w przypadku uczulenia na orzechy laskowe. Okazało się, że IgE Jug r 1 nie zawsze jest niezbędne do potwierdzenia uczulenia na orzechy laskowe, a diagnostyka oparta o ekstrakty alergenowe może być w większości przypadków wystarczająca do potwierdzenia uczulenia [18].

Uczulenie na orzechy i orzeszki ziemne jest częstym problemem klinicznym. U chorego stwierdzono dodatnie testy skórne punktowo-punktowe z pistacją, niski poziom IgE nJug r 2 (białko spichrzeniowe orzecha włoskiego) w badaniu ImmunoCap ISAC, a także podwyższone stężenie IgE dla orzecha laskowego i orzeszków ziemnych. Zwraca uwagę heterogeny obraz uczulenia na poszczególne alergeny orzechów i brak powtarzalności uczulenia na poszczególne alergeny w badaniach wykonywanych różnymi metodami. Może być to związane z kilkoma aspektami. Z jednej strony istnieje wysokie ryzyko reakcji krzyżowych pomiędzy białkami spichrzeniowymi poszczególnych orzechów. Obraz kliniczny u chorego sugeruje, że objawy anafilaksji mogły mieć podłoże w spożyciu znacznych ilości orzechów nerkowca, czemu towarzyszyły dodatkowe kofaktory reakcji alergicznych, takie jak wysiłek fizyczny i pewnego rodzaju stres, które stanowią jeden z aspektów organizacji kolacji wigilijnej. Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*) definiuje kofaktory jako zewnętrzne lub związane bezpośrednio z pacjentem czynniki, powodujące wzmocnienie reakcji alergicznej [19]. Do najbardziej znanych kofaktorów reakcji alergicznych należy wysiłek fizyczny, alkohol, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Istnieje kilka hipotez dotyczących patomechanizmu działania kofaktorów, między innymi popularna jest teoria, że wysiłek fizyczny, NLPZ, alkohol powodują wzrost przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego, co w efekcie powoduje zwiększoną absorpcję alergenów i relatywnie zwiększoną ekspozycję organizmu na poszczególne epitopy [20].

Istotna wydaje się także rola wielu innych leków, które mogą pośrednio promować ciężki przebieg reakcji alergicznych. β -bloker i ACE-inhibitory wg wielu autorów mają znaczenie jako czynniki pogarszające przebieg reakcji alergicznych. Istnieją badania, które wskazują, że szczególnie niekorzystne jest stosowanie ich jednocześnie [21]. Nassin i wsp. wykazali, że wykazują one efekt synergistyczny, powodując obniżenie progu aktywacji komórki tucznej [22]. Powszechnie uznaje się, że przyjmowanie β -blokerów po-

garsza odpowiedź na adrenalinę we wstrząsie anafilaktycznym, choć nowe badania z 2018 roku wskazują, że u chorych przyjmujących β -bloker, a którzy byli leczeni z powodu anafilaksji nie było konieczności stosowania wyższych dawek adrenaliny [23]. U omawianego chorego jednocześnie występowało kilka czynników, które zwiększyły prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji – zarówno wysiłek fizyczny, stres jak i stosowane leki. Połączenie tych czynników mogło mieć szczególnie niekorzystny wpływ na rozwój reakcji anafilaktycznej.

Orzechy nerkowca (ang. *Cashew nut*, łac. *Anacardium occidentale*) są w istocie nasionami owoców całorocznego, wiecznie zielonego drzewa o nazwie nanercz zachodni (zwany też nerkowcem zachodnim) rosnącego w Brazylii [24]. Dotychczas opisano 3 alergeny główne orzechów nerkowca:

- Ana o 1, globulina (ang. *7S vicilin-like globulin*), o masie 50 kDa,
- Ana o 2, 11S globulina (ang. *legumin-like protein*), o masie 55 kDa,
- Ana o 3, 2S albumina, białko o masie 14 kDa [25].

W przypadku opisanego chorego istotne znaczenie może mieć alergia krzyżowa pomiędzy alergenami orzechów nerkowca, a alergenami innych orzechów i orzeszków ziemnych. Warto podkreślić, że w przypadku uczulenia na orzechy istnieje możliwość współwystępowania uczulenia na kilka gatunków, alergii krzyżowej, ale także zanieczyszczenia danych orzechów alergenami pochodzącymi z innego źródła. Ogólnie należy odróżnić orzechy od orzeszków ziemnych, które są rośliną strączkową, biologicznie bliżej spokrewnioną z grochem czy fasolą, niż z orzechami włoskimi lub laskowymi. Alergia krzyżowa w przypadku orzechów nerkowca klasycznie występuje z pistacjami, jednak ogólnie około 1/3 pacjentów uczulonych na orzechy manifestuje alergię na kilka gatunków jednocześnie [26]. Wydaje się, że obecne w ImmunoCap ISAC podwyższone stężenie IgE swoistego dla białka spichrzeniowego orzechów włoskich rJug r 2 może mieć istotne znaczenie. Ze względu na ryzyko reakcji krzyżowych pomiędzy białkami z tej grupy zalecono wystrzeżenie się wszystkich orzechów i orzeszków ziemnych. Jednak brak próby prowokacji uniemożliwił wykluczenie kiwi i cytrusów jako potencjalnego źródła objawów.

Alternatywą dla prób prowokacji w omawianym przypadku mógłby być potencjalnie test aktywacji bazofilii (ang. *basophile activation test*, *BAT*). Badanie to, głównie stosowane w dużych ośrodkach klinicznych, może stanowić przydatne narzędzie do oceny ryzyka ciężkich reakcji anafilaktycznych. Rentzos i wsp. przeanalizowali skuteczność dostępnych metod diagnostycznych u 47 pacjentów ze stwierdzoną ciężką postacią uczulenia na orzeszki ziemne, 22 pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne i 22 chorych w grupie kontrolnej. Stwierdzono, że BAT z alergenami orzeszków ziemnych ma wysoką czułość i swoistość w rozpoznawaniu ciężkiej alergii na orzeszki ziemne, choć ograniczeniem cytowanego badania był fakt, że nie wykonywano u chorych prób prowokacji ze względu na zagrożenie wstrząsem anafilaktycznym [27]. W badaniach Santos i wsp. stwierdzono, że aktywność bazofilii jest związana z ciężkością reakcji alergicznych. Wartość CD63 orzeszki ziemne/anty-IgE i CD-sens może być zastosowana do oceny nasilenia reakcji alergicznych w trakcie prób prowokacji [28].

Z pewnością ograniczeniem prezentowanego przypadku jest fakt, że nie oznaczono stężenia tryptazy w ostrej fazie reakcji, a także jej poziomu wyjściowego.

Tryptaza jest uznawana za najlepszy biomarker do oceny aktywacji komórek tucznych [29]. Szczytowy poziom tryptazy w surowicy w przypadku anafilaksji przypada na 1-2 godziny po wystąpieniu objawów, a idealny czas na oznaczenie poziomu tryptazy w surowicy powinien mieć miejsce w ciągu 3 pierwszych godzin, ale znaczące podwyższenie tryptazy może utrzymywać się nawet powyżej 6 godzin [30]. Oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy jest przydatne, ma jednak pewne ograniczenia. Stwierdzenie podwyższonych poziomów tryptazy lub histaminy nie jest niezbędnym warunkiem rozpoznania anafilaksji [31]. Co więcej, poziomy tryptazy czy histaminy mieszczące się w granicach normy nie mogą zostać użyte do obalenia diagnozy anafilaksji [32].

W opisywanym przypadku zwraca także uwagę znacznie podwyższone stężenie IgE swoistych dla alergenów pszczoły i osy. Jednak nie wydaje się, jakoby jad owada błonkoskrzydłego miał związek z prezentowanymi objawami – nie tylko chory negował użądlenie, ale przede wszystkim reakcja anafilaktyczna wystąpiła w grudniu, czyli poza sezonem występowania owadów błonkoskrzydłych. Ujemny wywiad w kierunku reakcji systemowej po użądleniu przez owada jest jednoznaczny z brakiem wskazań do diagnostyki w kierunku uczulenia na jad owadów błonkoskrzydłych. U opisywanego pacjenta diagnostyka w kierunku obecności w surowicy podwyższonego poziomu IgE swoistych dla alergenów jadu była związana z wykonaniem testu mikrooznaczeń ImmunoCap ISAC. Należy podkreślić, że izolowane podwyższone stężenie IgE swoistych dla jadu owadów błonkoskrzydłych, bez wywiadu w kierunku uogólnionych reakcji alergicznych po użądleniu nie stanowi wskazania do immunoterapii alergenowo swoistej [33].

Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego oraz zagrażające życiu objawy zalecono choremu wyłączenie z diety kiwi, cytrusów, orzechów włoskich, orzechów laskowych, pistacji, orzechów nerkowca i orzeszków ziemnych. Ze względu na zagrożenie anafilaksją zalecono noszenie przy sobie zestawu ratunkowego pod postacią 2 opakowań adrenaliny w auto-strzykawce, a także sterydów i leków przeciwhistaminowych.

W wybranych przypadkach chorych uczulonych na pokarm skuteczna może być immunoterapia swoista. W chwili obecnej nadal nie są dostępne komercyjnie zestawy do immunoterapii alergenowo swoistej na pokarmy, która zostałaby zaaprobowana np. przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Jednak wyniki badań są zachęcające i u większości chorych udaje się uzyskać tolerancję pewnych ilości spożywanego pokarmu. Ma to dla pacjentów istotne znaczenie, szczególnie w kontekście ochrony przed reakcją anafilaktyczną związaną z przypadkowym narażeniem na alergen ukryty w danym pokarmie. Wśród pacjentów, którzy szczególnie mogą zyskać dzięki immunoterapii są chorzy monowalennie uczuleni tylko na jeden alergen [34].

PODSUMOWANIE

Prezentowany przypadek dowodzi jak złożonym problemem jest diagnostyka anafilaksji. Zwraca uwagę także fakt, że pierwsze objawy alergii mogą wystąpić w każdym wie-

ku, a pierwszą manifestacją kliniczną uczulenia może być zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna.

Pomimo szerokiej diagnostyki alergologicznej, pozostaje szereg niejasności w omawianym przypadku, a pewne jego aspekty pozostają kontrowersyjne. Jednocześnie nie u każdego chorego istnieje możliwość wykonania wszystkich dostępnych badań diagnostycznych, a mimo to ko-

nieczne jest wydanie choremu zaleceń, które zwiększą jego bezpieczeństwo.

Standardem w zapobieganiu anafilaksji spowodowanej pokarmem pozostaje dieta eliminacyjna oraz noszenie ze sobą adrenaliny w autostrzykawce. Przyszłością może być celowana, indywidualnie dobrana immunoterapia alergenowo swoista.

Piśmiennictwo

- Rogala B, Gluck J, Rymarczyk B, i wsp. Anafilaksja – złożony problem kliniczny. *Alergia Astma Immunologia* 2014; 19: 3-9.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 442-53.
- Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Żbikowska-Gotz M, Bartuzi Z. Alergia na owoc kaki u 72-letniej pacjentki. *Alergia Astma Immunologia* 2015; 20: 53-6.
- Chadwick SJ. Allergic rhinitis in the elderly. (w) *Geriatric otolaryngology*. Calhoun KH, Eibling DE (red.). Marcel Dekker 2006: 213-24.
- Czarnobilska E, Czarnobilski K, Rusinek B i wsp. Choroby alergiczne wieku podeszłego. Część I. Alergiczny nieżyt nosa i zatok, astma oskrzelowa. *Gerontologia Polska* 2009; 17: 181-7.
- Gabrielli S, Clarke A, Morris J, et al. Evaluation of pre-hospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; S2213-2198(19)30391-5. doi: 10.1016/j.jaip.2019.04.018.
- Ciardello MA, Tamburrini M, Tuppo L, et al. Pectin methylesterase from kiwi and kaki fruits: purification, characterization, and role of pH in the enzyme regulation and interaction with the kiwi proteinaceous inhibitor. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 7700-3.
- Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 47-68.
- Vos BJ, van der Veer E, van Voorst Vader PC, et al. Diminished reliability of tryptase as risk indicator of mastocytosis in older overweight subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(3): 792-8.
- Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of Anaphylaxis in 102 Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 192-9.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69(8): 1008-25.
- Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 719-39.
- Bedolla-Pulido TR, Álvarez-Corona SA, Bedolla-Pulido TI, et al. [Prevalence of sensitization and allergy to kiwi fruit (*Actinidia deliciosa*) in adults with allergic diseases]. *Rev Alerg Mex* 2018; 65(1): 19-24.
- Uberti F, Peñas E, Manzoni Y, et al. Molecular characterization of allergens in raw and processed kiwifruit. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 139-44.
- Palacín A, Rivas LA, Gómez-Casado C, et al. The involvement of thaumatin-like proteins in plant food cross-reactivity: a multicenter study using a specific protein microarray. *PLoS One* 2012; 7: e44088.
- Li PH, Rutkowski K, Kennard L, et al. Challenge-confirmed peanut allergy in older patients: Performance of skin tests, specific immunoglobulin E, and ara h 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 334-5.
- Griffiths RLM, El-Shanawany T, Jolles SRA, et al. Comparison of the Performance of Skin Prick, ImmunoCAP, and ISAC Tests in the Diagnosis of Patients with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 215-23.
- Blankestijn MA, Blom WM, Otten HG, et al. Specific IgE to Jug r 1 has no additional value compared with extract-based testing in diagnosing walnut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 688-690.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the european academy of allergy and clinical immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
- 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.
- Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 8: 1193.
- Nassiri M, Babina M, Dölle S, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 491-9.
- White JL, Greger KC, Lee S, et al. Patients Taking β -Blockers Do Not Require Increased Doses of Epinephrine for Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1553-8.
- McGovern TW. Botanical briefs: The cashew tree – *Anacardium occidentale* L. *Cutis* 2001; 68: 321-2.
- van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, et al. sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashew nuts. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 113-20.
- Lomas JM, Järvinen KM. Managing nut-induced anaphylaxis: challenges and solutions. *J Asthma Allergy* 2015; 8: 115-23.
- Rentzos G, Lundberg V, Lundqvist C, et al. Use of a basophil activation test as a complementary diagnostic tool in the diagnosis of severe peanut allergy in adults. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 22.
- Santos AF, Du Toit G, Douiri A, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 179-86.
- Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of Anaphylaxis in 102 Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 192-9.
- Bjornsson H, Graffeo C. Improving Diagnostic Accuracy of Anaphylaxis in the Acute Care Setting. *West J Emerg Med* 2010; 11: 456-61.
- Simons FER. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 405-12.
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-33.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-64.
- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73: 799-815.