

# Białka surowicze mięsa czerwonego jako przyczyna anafilaksji u dorosłych

## Red meat serum albumins as a trigger of anaphylaxis in adults

RYMARCZYK B., GLÜCK J., GAWLIK R.

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej  
Śląski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Wzrost częstości reakcji anafilaktycznych w ostatnich 20 latach dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci, jednak jego dokładna skala nie została dotychczas określona.

Jedną z ważnych rodzin białek alergenowych mogących odpowiadać za wywołanie anafilaksji stanowią albuminy surowicze zwierząt charakteryzujące się wysoką reaktywnością krzyżową nawet z białkami surowicy odległych gatunkowo zwierząt.

**Cel:** Celem pracy była ocena częstości występowania alergii na białka surowicze mięsa czerwonego z zastosowaniem diagnostyki molekularnej opartej na komponentach u osób po przebytej reakcji anafilaktycznej o nieustalonej etiologii oraz charakterystyka kliniczna osób uczulonych.

**Materiał i metoda:** Badanie miało charakter prospektywno-observacyjny. Kryteria włączenia objęły chorych po przebyciu przynajmniej jednej reakcji anafilaktycznej, u których na podstawie przeprowadzonych badań (wywiad, punktowe testy skórne z alergenami pokarmowymi i wziewnymi, diagnostyka internistyczna) wykluczono inne przyczyny dolegliwości. U wszystkich badanych przeprowadzono diagnostykę komponentową (FABER) umożliwiającą ocenę obecności przeciwciał skierowanych przeciwko 244 ekstraktom i molekułom alergenowym. oraz ocenę tolerancji spożycia mięsa czerwonego.

**Wyniki:** Do badania włączono 28 chorych (22 kobiety i 6 mężczyzn, średnia wieku  $39 \pm 14,6$  lat), którzy przebyli przynajmniej jedną reakcją anafilaktyczną o nieznaną przyczynę. U 12 (43%) chorych wystąpił więcej niż jeden epizod reakcji anafilaktycznej. U 11 (39%) osób współistniały cechy innej choroby alergicznej. Żadna z badanych osób nie zgłaszała w wywiadzie związku wystąpienia anafilaksji ze spożyciem mięsa. U 2 osób (8%) stwierdzono przeciwciała przeciwko albuminom surowiczym zwierząt. Wszyscy badani tolerowali mięso pieczone, gotowane i wędzone.

**Wnioski:** Białka surowicze stanowią rzadką przyczynę uczulenia u osób dorosłych, ale ze względu na dużą reaktywność krzyżową tej grupy białek i dużą aktywność biologiczną należy rozważać ich udział we wszystkich przypadkach anafilaksji pokarmowej o nieustalonej dotychczas etiologii.

**Słowa kluczowe:** anafilaksja, alergologia pokarmowa, diagnostyka oparta na komponentach, mięso, białka surowicze

### Summary

**Background:** Red meat allergy is reported as a possible reason of allergic reactions in adults and children as well, however, the epidemiological data are biased by various factors. One of the most important group of meat proteins involved are serum proteins characterised by high cross-reactivity to serum proteins with remote animal species origin.

**Aim:** Assessment of frequency of red meat allergy with the use of component resolved diagnostics in adults with a history of anaphylaxis and clinical characteristics of sensitized individuals.

**Material and methods:** A prospective-observational study was designed for adults. The inclusion criteria were: at least one anaphylaxis in the past and lack of clear reason of that reaction after a detailed medical history, skin prick tests with food allergens. Other internal disorders mimicking anaphylaxis were considered as exclusion criteria. In all patients component resolved diagnostics (CRD) with the FABER test which enables an assessment of the presence of allergen-specific IgE against 244 extracts and allergen components, and the assessment of tolerance of red meat consumption was performed.

**Results:** 28 adults (22 women and 6 men) at the mean age of  $39 \pm 14,6$  yrs were enrolled into the study. Twelve (43%) survived more than one episode of anaphylaxis and 11 (39%) suffered from other allergic disorders. None of the enrolled patients showed a clear relationship of allergic symptoms with the red meat consumption. Specific IgE against multiple serum proteins were found in two patients (8%). All participants tolerated cooked, fried, and smoked red meat.

**Conclusions:** Although red meat serum proteins seem to be a rare reason of sensitization in adults their high cross-reactivity and high biological and multifunctional potential must be seriously taken into account in all cases of idiopathic anaphylaxis.

**Keywords:** anaphylaxis, food allergy, component resolved diagnostics, red meat, serum albumins

Dane epidemiologiczne dotyczące alergii na białka mięsa są stosunkowo skąpe, ponieważ różnice w nawykach żywieniowych, w tym w spożyciu mięsa, ale również w rodzajach spożywanego gatunków mięsa w różnych obszarach geograficznych nie pozwalają na wiarygodne porównywanie uzyskanych danych. Istotnym czynnikiem ograniczającym możliwość uzyskania wiarygodnych danych epidemiologicznych jest również fakt, że znaczna część reakcji alergicznych po spożyciu mięsa ma łagodny przebieg, niewymagający poszukiwania pomocy lekarskiej i konieczności poszerzania diagnostyki. Zdarza się, że łagodne dolegliwości są przypisywane innym spożytym pokarmom lub okolicznościom (zażycie leku, wypicie alkoholu, narażenie na detergenty lub środki chemiczne). Reakcje alergiczne wywołane przez oligosacharyd  $\alpha$ -Gal, odmienne od antygenów pochodzenia białkowego, mogą powodować reakcje anafilaktyczne dopiero po 4-6 godzinach od spożycia posiłku. Alergeny pochodzenia białkowego są odpowiedzialne za wywoływanie reakcji anafilaksji w krótkim czasie od spożycia (do 1 godziny).

Różnorodne uwarunkowania kulturowe, przekonania religijne, względy zdrowotne, moda i ewoluujące nawyki dietetyczne powodują regularny spadek spożycia mięsa. Pomimo tego obserwowanego od około 20 lat trendu wzrostu częstości reakcji alergicznych, w tym anafilaktycznych po spożyciu mięsa [1]. Zjawisko to dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci, jednak jego dokładna skala nie została dotychczas określona [2]. Szczególne nawyki żywieniowe w różnych regionach wpływają w znacznym stopniu na charakterystykę uczuleń pokarmowych określonej populacji. Dane epidemiologiczne z Hondurasu [3] wskazują, że częstość reakcji alergicznych u dzieci wywołanych spożyciem wieprzowiny i wołowiny wynosi odpowiednio 4,4% i 2,3%. Unikatową częścią tego opracowania jest fakt, że obejmowało ono dużą grupę badanych ( $n=365$ ), a wszystkie przypadki alergii zostały zweryfikowane próbą prowokacyjną. W grupie dorosłych ( $n=689$ ) w populacji pakistańskiej [4] stwierdzono, że częstość alergii na mięso wołowe wynosiła 0,9% i przewyższała częstość występowania alergii na orzeszki ziemne, mięso ryb, soję i ryż. W Turcji mięso wołowe stanowi drugą co do częstości przyczynę anafilaksji u dzieci [5]. W innych krajach również podejmowano próby oceny skali zjawiska, niemniej jednak opierano się głównie na badaniach ankietowych i analizie subiektywnych danych z wywiadu [6]. Dysproporcja pomiędzy wynikami opartymi na samodzielnej obserwacji a potwierdzonymi wynikami próby prowokacji jest zwykle znaczna. Topcu i wsp. [7] w badaniach epidemiologicznych w populacji dzieci z podejrzeniem alergii na mięso ocenili ją odpowiednio na 2,6% i 0,3%.

Anafilaksja stanowi najcięższą, bezpośrednio zagrażającą życiu postać reakcji nadwrażliwości, co stanowi najistotniejszą przyczynę, dla której należy jak najszybciej precyzyjnie zidentyfikować czynnik sprawczy. Nawracające reakcje anafilaktyczne przyczyniają się do obniżenia jakości życia chorego, a także jego najbliższych.

Jedną z ważnych grup białek alergenowych mogących odpowiadać za wywołanie anafilaksji stanowią albuminy surowicy zwierząt, które charakteryzują się wysoce konserwatywną budową, zbliżoną masą cząsteczkową (60-69 kDa) oraz identycznością sekwencji aminokwasów rzędu 70-87% [1], co warunkuje wysoką reaktywność krzyżową nawet pomiędzy białkami surowicy odległych gatunkowo zwierząt. Źródłem ekspozycji na tę istotną grupę alerge-

nów może być nie tylko mięso zwierząt, ale również kontakt z ich pierzem, naskórkami, mlekiem, łupieżem lub/i śliną [8]. Fakt ten tłumaczy możliwość wystąpienia ciężkiej reakcji nawet po pierwszym spożyciu określonego rodzaju mięsa. Co ciekawe, istotna dla rozwoju uczulenia może się okazać ekspozycja na śladowe ilości białek surowiczych drogą wziewną w wyniku przygodnego kontaktu z odzieżą lub przedmiotami użytku codziennego właścicieli zwierząt w przestrzeniach użytku publicznego np. w szkole, kinie, restauracji [9, 10]. Oprócz albumin surowiczych, za wywołanie objawów alergii na mięso zwierząt mogą odpowiadać gamma-globuliny zwierzęce, parwalbuminy, aldolazy, enolazy oraz oligosacharydy ( $\alpha$ -Gal).

Niezwykle interesującym fenomenem immunologicznym jest fakt, że istnieje homologia 72-82% pomiędzy albuminami surowiczymi różnych zwierząt a albuminami surowicy ludzkiej, a pomimo tego albuminy zwierzęce mogą stać się istotnym klinicznie alergenem [11].

Sugestia Pattanaik i wsp. [12] że alergia na mięso może stanowić istotną przyczynę anafilaksji określanej dotychczas jako idiopatyczna, stanowi uzasadnienie dla podjęcia tego tematu badawczego w niniejszej pracy.

Jedną z najbardziej obiecujących metod diagnostycznych budzących nadzieję na przełom w praktycznej ocenie ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych, reakcji krzyżowych i poszukiwania przyczyny reakcji jest diagnostyka oparta na komponentach. Metoda ta jest znana już od ok. 15 lat, ale wciąż stanowi przedmiot licznych badań i obserwacji dotyczących przydatności w różnych sytuacjach klinicznych.

Szczególną cechą diagnostyki komponentowej jest znacznie większa czułość badania, ponieważ w dotychczas stosowanych metodach diagnostycznych opartych na wykorzystaniu ekstraktów alergenowych często zdarza się, że klinicznie istotne alergeny występują w zbyt niskich stężeniach lub są wręcz nieobecne. Zjawisko to odpowiedzialne jest za otrzymywanie fałszywie ujemnych wyników testów skórnych lub/i oznaczeń stężeń swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom wziewnym, pokarmowym i alergenom jadów owadów błonkoskrzydłych.

## Cel:

Celem pracy była ocena częstości występowania alergii na białka surowicy mięsa czerwonego z zastosowaniem diagnostyki molekularnej opartej na komponentach u osób po przebytej reakcji anafilaktycznej o nieustalonej etiologii oraz charakterystyka kliniczna osób uczulonych.

## Materiał i metody:

### Grupa badana:

Do badania włączono 28 chorych (22 kobiety i 6 mężczyzn, średnia wieku  $39 \pm 14,6$  lat) hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego lub/i leczonych w Przyklinicznej Poradni Alergologicznej w Katowicach oraz Wojewódzkiej Poradni Alergologicznej w Zabrze, którzy zgłosili się z powodu wystąpienia przynajmniej jednego epizodu anafilaksji.

Badanie miało charakter prospektywny o charakterze obserwacyjnym. Kryterium wyłączenia stanowiło przebycie anafilaksji o innej znanej przyczynie (leki, jad owadów błonkoskrzydłych, określony, zidentyfikowany pokarm). Przed włączeniem chorych do udziału w badaniu wyklu-

czono zaburzenia rytmu serca, napady MAS, mastocytozę, padaczkę, rakowiaka jako inne znane przyczyny zgłaszanych dolegliwości.

Ostateczną próbę potwierdzenia / wykluczenia alergii na mięso stanowiła potwierdzona tolerancja wołowiny i wieprzowiny poddanej długotrwałej (powyżej 1 godziny) obróbce termicznej (pieczone, gotowane) oraz poddanej działaniu niższej temperatury (wędzenie) na podstawie występowania objawów reakcji alergicznej po ich spożyciu.

## Metoda:

Etapy diagnostyczne objęły: szczegółowy wywiad wykluczający nadwrażliwość na leki i owady błonkoskrzydłe, punktowe testy skórne (*Skin Prick Tests* - SPT) z powszechnymi alergenami pokarmowymi (pszenica, soja, orzech włoski, orzech laskowy, orzech ziemny, mleko krowie, białko jaja kurzego, żółtko jaja kurzego, wieprzowina, mięso kurze, wołowina) (zestaw alergenów przeznaczonych do wykonywania testów punktowych firmy *Allergopharma*), diagnostykę komponentową (CRD-FABER), ustalenie istotności klinicznej badań *in vivo* (SPT) oraz *in vitro* (stężenie swoistych IgE przeciwko alergenom/molekułom pokarmowym) na podstawie powiązania występowania objawów alergii pokarmowej ze spożyciem różnych gatunków mięsa.

Diagnostyka oparta na komponentach metodą multipleksu (CRD – Component Resolved Diagnostics) pozwala na równoczesne oznaczanie stężenia przeciwciał przeciwko różnym alergenom (komponentom) w pojedynczej próbce.

Wykorzystany w niniejszym badaniu system FABER jest nowoczesną technologią multipleksową *in vitro* opartą o technologię nanocząstek umożliwiającą ocenę obecności przeciwciał skierowanych przeciwko 244 alergenom (molekułom i ekstraktom) w niewielkiej próbce surowicy.

W pierwszym etapie analizy swoiste IgE oraz inne przeciwciała w tym w klasie IgG wiążą się z alergenem. Po przepłukaniu roztworem buforowym w celu rozdzielania wolnych i związanych przeciwciał w kolejnym etapie znakowane przeciwciała w klasie anty IgG wiążą się już wybiórczo ze swoistymi przeciwciałami w klasie IgE. Ilość powstałego produktu barwnego oznacza się metodą fluorescencyjną, której natężenie jest wprost proporcjonalne do ilości badanego produktu.

## Analiza statystyczna:

Wyniki podano jako średnią arytmetyczną  $\pm$  odchylenie standardowe (wiek chorych), mediana, przedział środkowy i zakres wartości (liczba epizodów anafilaksji) lub jako wartości bezwzględne i odsetkowe (pozostałe parametry).

## Wyniki:

U 11 (39%) osób współistniały cechy choroby alergicznej (astma oskrzelowa ( $n=4$ , 14%) sezonowy alergiczny nieżyt nosa ( $n=6$ , 21%), przewlekły alergiczny nieżyt nosa ( $n=4$ , 14%), atopowe zapalenie skóry ( $n=2$ ; 7%). Żadna z włączonych do badania osób nie zgłaszała w wywiadzie ewidentnego związku wystąpienia anafilaksji ze spożyciem mięsa.

U wszystkich chorych doszło do zasłabnięcia ze spadkiem ciśnienia tętniczego oraz wystąpienia zmian skórnych o charakterze pokrzywki uogólnionej lub/i obrzęku naczynioruchowego. U 12 (43%) chorych wystąpił więcej niż jeden epizod reakcji anafilaktycznej. Mediana, przedział

środkowy i zakres liczby reakcji anafilaktycznych, które przebyli badani przed rozpoczęciem diagnostyki komponentowej wynosiły odpowiednio 1; 1-; 1-5. Dwanaście osób (43%) zgłaszało również dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. U wszystkich chorych, u których wystąpiła ogólnoustrojowa reakcja anafilaktyczna, wystąpiły również objawy skurczu oskrzeli i spowodowanej tym duszności o różnym stopniu nasilenia.

U 2 osób (8%) stwierdzono przeciwciała przeciwko albuminom surowiczym mięsa czerwonego, a także albuminom surowiczym innych zwierząt hodowlanych (Tab. 1). Żadna z włączonych do badania osób nie miała świadomości ugryzienia przez kleszcza w przeszłości. U żadnej nie stwierdzono obecności swoistych przeciwciał przeciw  $\alpha$ -Gal. Na podstawie wywiadu u obu osób wykluczono działanie kofaktorów (alkohol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, wysiłek fizyczny) w okresie 6 godzin poprzedzających wystąpienie reakcji anafilaktycznej.

U żadnej z badanych osób nie stwierdzono wystąpienia objawów reakcji alergicznej po spożyciu gotowanego, pieczonego i wędzonego mięsa wołowego ani wieprzowego.

## Dyskusja:

Celem naszej pracy była ocena częstości występowania alergii na białka surowicze mięsa czerwonego u osób po przebytej anafilaksji. Otrzymane przez nas wyniki wykazały cechy uczulenia na białka surowicze u 2 osób w badanej grupie, nie potwierdzono jednak ich roli w przebytej anafilaksji.

Alergia na mięso czerwone najczęściej objawia się pod postacią pierwotnego uczulenia na białko surowicze Bos d 6, zespołu kot-wieprzowina lub zespołu  $\alpha$ -Gal, w którym antygenem jest oligosacharyd galaktozo- $\alpha$ 1,3- galaktoza. Dwa pierwsze zespoły wywołane są alergią na białka surowicy. Opisano również pojedyncze przypadki innych zespołów objawów klinicznych wywołanych reakcjami krzyżowymi na albuminy surowicze zawarte w pierzu, ślinie, naskórkach zwierząt oraz mięso niektórych zwierząt. W tych przypadkach wcześniejsze uczulenie na albuminy surowicy zwierzęcej jest uważane za czynnik ryzyka rozwoju alergii pokarmowej na mięso w późniejszym czasie [13].

Istotnym czynnikiem rozwoju alergii na białka surowicze może być nie tylko kontakt ze zwierzęciem w domu, ale również ekspozycja zawodowa. Hilger i wsp. [14] opisali przypadek 42-letniej kobiety zatrudnionej przy hodowli trzody chlewnej, u której wystąpiła reakcja anafilaktyczna po spożyciu mięsa kurczaka. Potwierdzono reaktywność krzyżową pomiędzy Sus s 1 a białkami mięsa kurczego o m.c. 12, 14, 26, 55 i 65 kDa.

Liczne dane z piśmiennictwa [7,15] wskazują, że najczęstszymi objawami nadwrażliwości na mięso są objawy skórne (obrząk naczynioruchowy, pokrzywka ostra). W przypadku częstego spożywania mięsa i wędlin, nawracające epizody pokrzywki mogą z czasem przybrać postać przewlekłą [16]. Autorzy tej obserwacji sugerują, że w każdym przypadku przewlekłej pokrzywki alergia na mięso powinna zostać uwzględniona w procesie diagnostycznym. Sporadycznie obserwuje się objawy ze strony przewodu pokarmowego.

W niniejszej pracy u wszystkich badanych osób punktowe testy skórne z komercyjnie dostępnymi roztworami alergenów pokarmowych, w tym wołowiny i wieprzowiny wykazały brak cech uczulenia. Przydatność testów skórnych w diagnostyce alergii na mięso komplikuje obserwacja

Tab.1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej wraz z wynikami swoistych IgE [FIU/ml] skierowanych przeciwko białkom surowiczym zwierząt domowych i hodowlanych:

Oceniany parametr	pacjent SH	pacjent DK	Pacjenci bez uczulenia na białka surowicy N=26
płeć	K	K	20K+6M
wiek	27	33	38±14,2
liczba przebytych reakcji anafilaktycznych	4	1	mediana 1 przedział środkowy 1-2 zakres wartości 1-5
współistniejące choroby alergiczne	AZS, PANN, A	brak	A - n=3 (11%) SANN - n=6 (22%) PANN - n=3 (11%) AZS - n=2 (8%)  16 (62%) brak objawów choroby alergicznej
Stężenie asIgE p/badanych molekułom w surowicy [FIU/ml]			
Can f 3	6,75	0	0
Fel d 2	0,93	0,56	0
Equ c 3	0	0	0
Gal d 5	0	0	0
Bos d 6	2,03	0	0
Sus s 1	0	5,94	0
Hom s	0	0	0
Mus m 4	6,96	0	0
Ory c 6	0,83	0	0
Ovi a 6	4,54	0	0
Rat n 4	6,42	0,56	0
PTS z ekstraktami komercyjnymi alergenów (wieprzowina, wołowina)	negatywne	negatywne	negatywne
tolerancja mięsa wołowego i wieprzowego (OFC)	bez objawów alergii	bez objawów alergii	bez objawów alergii
Ugryzienie przez kleszcza na podstawie danych z wywiadu	nie	nie	nie
α-Gal FIU/ml	0	0	0

K-kobiety, M-mężczyźni,

AZS-atopowe zapalenie skóry, PANN - przewlekły alergiczny nieżyt nosa, A – astma

PTS – punktowe testy skórne, OFC – otwarta próba doustnej prowokacji (open food challenge)

Brestoff i wsp., którzy wykazali, odmienną swoistość i czułość punktowych testów skórnych dla mięsa pochodzącego od różnych gatunków zwierząt [17].

Pomimo tego, że wykonywanie tych testów jest nadal zalecane jako ważny element diagnostyki alergii na mięso [18], to zwraca się uwagę, że bardziej czułym i swoistym badaniem jest wykonanie testów natywnych prick-to-prick ze świeżym mięsem [19, 20] wiążą się one jednak z ryzykiem wystąpienia anafilaksji [21].

Włączone przez nas do badania osoby nie zaobserwowały u siebie związku ze spożywaniem mięsa, niemniej jednak uzyskanie takich danych jest bardzo trudne uwzględniając możliwość wystąpienia dużej rozpiętości czasowej

wystąpienia objawów anafilaksji po spożyciu mięsa. Obserwacje Kutlug i wsp. [21] sugerują, że nawet u 13% osób mogą się one pojawić ze znacznym opóźnieniem – po kilku godzinach (nie tylko w przypadkach wywołanych alergią na α-Gal). W takich przypadkach zwykle objawy nie są już kojarzone z właściwym czynnikiem wyzwalającym.

Biorąc pod uwagę możliwość przeoczenia ich przez chorego dolegliwości po spożyciu mięsa lub niewłaściwą interpretację objawów, u wszystkich chorych kontynuowano diagnostykę alergii na białka surowicy.

W badanej przez nas grupie u 2 osób wykryto podwyższone stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko białkom surowiczym. U obu osób stwierdzono cechy uczule-

nia na kilka różnych białek surowicy (Tab. 1), co dowodzi istotnej reaktywności krzyżowej pomiędzy tymi białkami. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, że nie zawsze swoiste IgE nawet o znacznym stopniu homologii budowy wywołują objawy kliniczne w wyniku reakcji krzyżowych [1].

U jednej z badanych (SH) przez nas osób uczulonych na białka surowicy współistniały inne choroby alergiczne: astma oskrzelowa, całoroczny alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu. Chora ta doświadczyła w przeszłości 4 epizodów anafilaksji. W jej surowicy stwierdzono podwyższone stężenia swoistych IgE przeciwko siedmiu różnym albuminom surowiczym. Chora ta nie miała kontaktu zawodowego ani domowego ze zwierzętami.

Druga pacjentka (DK) nie miała żadnych chorób współistniejących, reakcję anafilaktyczną przeżyła jeden raz. W momencie włączenia do badania nie była narażona na kontakt z żadnymi zwierzętami, ale w dzieciństwie miała przez kilka lat kota. Asamoj i wsp. [22] wykazali, że uczulenie na Fel d 2 / Can f 3 bez współistniejącego uczulenia na Fel d 1 / Can f 1 stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia reakcji krzyżowych z innymi albuminami surowicy.

W ponad 35% gospodarstw domowych w Europie i ponad 60% gospodarstw w USA człowiek ma stały kontakt ze zwierzętami [23]. Szaki stanowią istotne źródło alergenów wziewnych. U wielu osób w wyniku ciągłej ekspozycji dochodzi do rozwoju uczulenia. Badanie przeprowadzone w 14 ośrodkach w Europie wykazało cechy uczulenia na alergeny psa u 27,2% badanych i 26,4% na alergeny kota [24,25]. Najczęstszą konsekwencją tego faktu jest rozwój objawów alergicznego nieżytu nosa, rzadziej astmy oskrzelowej. Uczulenie drogą wziewną może również stać się podstawą do uczulenia na białka surowicze objawiające się klinicznie cechami alergii na mięso [11].

W obecnej pracy wszyscy badani, w tym obie pacjentki, u których wykryto swoiste IgE skierowane przeciwko białkom surowicy spożywali do czasu włączenia do badania i w trakcie jego trwania mięso czerwone w postaci pieczonej i gotowanej bez objawów nadwrażliwości.

Pieczenie mięsa w temp. 180°C przez okres 30 min. lub 220°C przez 10 min. denaturuje w znacznym stopniu strukturę białka, minimalizując ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej po jego spożyciu. Podczas gotowania do 100°C istnieje możliwość powstania konglomeratów białek o zwiększonym działaniu immunogennym ze zwiększonym potencjałem do wiązania swoistych IgE. Istnieją dane sugerujące, że proces ten rozpoczyna się w temp. 50-60°C. Na immunogenność białek mięsa może również wpływać sposób ich obróbki przemysłowej, której mięso poddawane jest jeszcze przed sprzedażą, ale znaczenie tych procesów nie zostało jeszcze jednoznacznie opracowane [26].

Wykazano, że wykorzystanie do testów skórnych prick-to-prick mleka gotowanego przez 10 min. w temp. 100°C, powoduje negatywizację wyników SPT u osób z alergią na Bos d 6, u których uzyskiwano dodatnie wyniki z mlekiem nieprzetworzonym [27].

Uwzględniając termolabilność białek surowicy należy pamiętać, że ujemny wynik próby prowokacyjnej przetworzonego w wysokiej temperaturze mięsa nie wyklucza możliwości wystąpienia reakcji alergicznej po spożyciu mięsa surowego, wędzonego lub suszonego.

Wszystkie badane przez nas osoby spożywały mięso wędzone, które podczas obróbki termicznej osiąga tem-

peraturę 40-90°C. Stwierdzenie tolerancji mięsa czerwonego i brak objawów nadwrażliwości po jego spożyciu zwłaszcza w postaci surowej lub poddanej obróbce w niższej temperaturze (wędzenie) jest istotnym argumentem przeciwko rozpoznaniu alergii na mięso czerwone. Uzyskanie ujemnych wyników punktowych testów skórnych z alergenami mięsa i niskie stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko alergenom mięsa nie pozwala na jednoznaczne wykluczenie alergii na białka mięsa. Koles i wsp. [28] opisali przypadki anafilaksji, u chorych, u których jedynie próba prowokacji doustnej potwierdziła alergię na wołowinę, a poprzedzające prowokację punktowe testy skórne nie wykazały cech uczulenia.

Steinke i wsp. [29] zwracają uwagę na znaczący wpływ kofaktorów (wysiłek fizyczny, równoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, gorączka, alkohol) na wynik prób prowokacyjnych, a także na objawy kliniczne obserwowane po spożyciu mięsa w różnych okolicznościach. Z tego względu Kutlug i wsp. [21] opierając się na danych uzyskanych z analizy 43 przypadków alergii na mięso czerwone sugerują, aby przy silnym podejrzeniu alergii na mięso kilkakrotnie powtarzać próby prowokacyjne. W naszym badaniu, ze względu na dane z wywiadu obu osób uczulonych na białka surowicze mięsa, które zdecydowanie wykluczały udział kofaktorów, nie powtarzano prób prowokacji.

Część reakcji anafilaktycznych określonych wstępnie jako „idiopatyczne”, może być związana z przeciwciałami sIgE skierowanymi przeciwko galaktozo-1,3-galaktozie ( $\alpha$ -gal). W tej grupie chorych objawy pojawiają się zwykle po kilku godzinach od spożycia mięsa czerwonego (wołowina, wieprzowina). W badanej przez nas grupie u żadnej z badanych osób nie stwierdzono obecności przeciwciał anty- $\alpha$ -gal, co jednak ze względu na stosunkowo małą liczebność grupy nie pozwala na wnioskowanie o częstotliwości tego zjawiska w badanej populacji. Niemniej jednak badania Pattanaik i wsp. [12] dowodzą konieczności analizy obecności przeciwciał sIgE przeciwko  $\alpha$ -gal u osób po przebytej anafilaksji, ponieważ w grupie 218 badanych stwierdzono ich obecność u 33% i uznano za przyczynę anafilaksji.

Zaletą naszego badania jest podjęcie ważnego tematu alergii na białka surowicze mięsa w różnicowaniu przyczyn anafilaksji, z wykorzystaniem bezpiecznych metod, tym bardziej, że częstość tego rodzaju alergii różni się w zależności od badanej populacji.

Do ograniczeń przeprowadzonego przez nas badania należy niska liczebność grupy oraz brak wykonania testów natywnych prick-by-prick. Niska liczebność grupy badanej wynika z faktu, że aktualne możliwości diagnostyczne pozwalają na znaczne ograniczenie liczby przypadków anafilaksji idiopatycznej, a wcześniejsza identyfikacja czynnika sprawczego stanowiła kryterium wykluczenia z udziału w naszym badaniu. Odstąpienie od przeprowadzenia testów prick-to-prick z mięsem wynikała z obawy możliwości powikłań infekcyjnych po kontakcie krwi z surowym mięsem.

Prowadzenie wnikliwej diagnostyki alergii pokarmowej uwzględniającej alergię na mięso czerwone jest wysoce uzasadnione u wszystkich chorych u których nie da się wyjaśnić wystąpienia anafilaksji innymi przyczynami (leki, owady, mastocytoza). Prawidłowa i wnikliwa analiza wyników badań CRD w połączeniu z informacjami uzyskanymi ze wcześniejszych etapów diagnostycznych stanowią

konieczny warunek do odpowiedniej edukacji chorego i sformułowania zaleceń dietetycznych. Szczególny nacisk powinien zostać położony na sposób przygotowania i obróbki mięsa w odpowiedniej temperaturze i czasie, a przede wszystkim określenia pokarmów / grup pokarmów mogących wywołać reakcje krzyżowe o ciężkim przebiegu oraz zabezpieczenia chorego odpowiednimi lekami na wypadek wystąpienia anafilaksji.

### Wnioski:

Białka surowicze mięsa czerwonego stanowią rzadką przyczynę uczulenia u osób dorosłych, ale ze względu na dużą reaktywność krzyżową tej grupy białek i dużą aktyw-

ność biologiczną należy rozważać ich udział we wszystkich przypadkach anafilaksji pokarmowej o nieustalonej do-tychczas etiologii.

W przypadku uczulenia na białka surowicze mięsa czerwonego każda ze stosowanych metod diagnostycznych ma znaczne ograniczenia.

Stwierdzenie obecności swoistych przeciwciał IgE przeciwko białkom surowicznym, pomimo ujemnego wyniku próby prowokacyjnej obliguje do wydania precyzyjnych zaleceń dietetycznych i behawioralnych, z uwzględnieniem informacji o znaczeniu kofaktorów w indukcji objawów anafilaksji.

### Piśmiennictwo

- Hilger C., van Hage M., Kuehn A.: Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs specific markers. *Clin Allergy Asthma Rep.*, 2017; 17:64.
- Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M.: The Public Health Impact of Parent Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*, 2018; 142.
- Gonzalez-Gonzalez V.A., Diaz A.M., Fernandez K. i wsp.: Prevalence of food allergens sensitization and food allergies in a group of allergic Honduran children. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2018; 14:23.
- Inam M., Shaliqua K.H., Rooti N. i wsp.: Prevalence of sensitization to food allergens and challenge proven food allergy in patients visiting allergy centers in Rawalpindi and Islamabad. *Pakistan Springerplus*, 2016; 5:1330.
- Orban F., Canitez Y., Bakirtas A. i wsp.: Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective case study. *Clin. Exp. Allergy*, 2011; 41: 1767-1776.
- Mc Gowan E.C., Kent C.A.: Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 1216-1219.
- Topcu Z.I.K., Kaklikkaya N., Baki A. i wsp.: Characteristics of beef allergy in schoolchildren in Turkey. *Allergy Asthma Proc.*, 2018; 39: 59-65.
- Fuentes-Aparicio V., Sanchez-Marcen I., Perez-Monterero A. i wsp.: Allergy to mammal's meat in adult life: immunologic and follow-up study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2005; 15: 228-231.
- Almquist C., Larson P.H., Egmar A.C. i wsp.: School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergens to homes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 103: 1012-1017.
- Tranter D.C.: Indoor allergens in settled school dust: a review of findings and significant factors. *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 55: 126-136.
- Chruszcz M., Mikołajczak K., Mank N. i wsp.: Serum albumins – unusual allergens. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 5375-5381.
- Pattanaik D., Liebermann P., Liebermann J.: The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2018; 121: 594-597.
- Voltolini F., Spigno F., Cloe A. i wsp.: Bovine serum albumin: a double allergy risk. *Eur. Allergy Clin. Immunol.*, 2012; 14: 144-147.
- Hilger C., Swiontek K., Hentges F. i wsp.: Occupational inhalant allergy to pork followed by food allergy to pork and chicken: sensitization to hemoglobin and serum albumin. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2010; 15: 228-231.
- Wilson J.M., Schuyler A.J., Workman L. i wsp.: Investigation into the  $\alpha$ -Gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019; 7: 2348-2258.
- Zuberbier T., Bernstein J.A.: A comparison of the United States and International perspective on chronic urticaria guidelines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018; 6: 1144-1151.
- Brestoff J.R., Zaydman M.A., Scott M.G., Gronowski A.M.: Diagnosis of red meat allergy with antigen-specific IgE tests in serum. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017; 140: 608-610.
- Wilson J.K., Platts-Mills T.A.E.: Red meat allergy in children and adults. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2019; 19: 229-235.
- Orban F., Sekerel B.E.: Beef allergy: a review of 12 cases. *Allergy*, 2003; 58: 127-131.
- Commins S.P., Satinover S.M., Hosen J. i wsp.: Delayed anaphylaxis, angioedema or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123: 426-433.
- Kutlug S., Hancroglu G., Kokcu S.I.K. i wsp.: Evaluation of red meat allergy patients and review of the literature. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2021; 63: 832-845.
- Aalberse R.C.: Structural biology of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 28: 228-238.
- Asamoj A., Hamsten C., Waden K.: Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE MeDALL study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016; 137: 813-821.
- Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M. i wsp.: Allergy to furry animals: new insight, diagnostic approaches and challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015; 55: 616-625.
- Wickmann M., Astroy A., Tillander H. i wsp.: Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014; 153: 580-582.
- Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. i wsp.: EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2016; 25: 1-250.
- Aalberse R.C.: Structural biology of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 28: 228-238.
- Martelli A., De Chiara A., Corvo M.: Beef allergy in children with cow's milk allergy, cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 89: 38-43.
- Koles S., Gunduz M.: Alpha-gal specific IgE positivity due to thick bites and red meat allergy: the first case in Turkey. *Turk. J. Pediatr.*, 2019; 61: 615-617.
- Steinke J.W., Platts-Mills T.A.E., Commins S.P.: The alpha-gal story lessons learned from connecting the dots. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015; 135: 589-596.