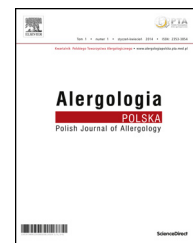


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Wybrane reakcje krzyżowe w alergiach górnych dróg oddechowych i pokarmowych

Upper aero- and digestive tract allergy – selected cross reactivity

Krzysztof Buczyłko^{1,*}, Emilia Majsiak²¹NZOZ Centrum Alergologii w Łodzi, Kierownik prof. dr hab. n. med. K. Buczyłko, Łódź, Polska²Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny, dr n. med. Emilia Majsiak, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.09.2017

Zaakceptowano: 09.09.2017

Dostępne online: 20.09.2017

Słowa kluczowe:

- sIgE
- komponenty
- Bet v 1-2
- Der p 1- 36
- Sal s 1-8
- nieżyt nosa
- krtani
- przełyku

Keywords:

- sIgE
- Components
- Bet v 1-2
- Der p 1- 36
- Sal s 1-8
- Rhinitis
- Laryngitis
- Oesophagitis

A B S T R A C T

Allergic rhinitis, stomatitis, pharyngitis, laryngitis and oesophagitis are characterized by IgE-mediated reactions. There was a strong correlation between mites component resolved diagnostic (CRD) and chronic allergic rhinitis. CRD had important influence on cross-reaction's diagnostics. The majority of birch allergic patients are IgE-sensitized to the major birch pollen allergen Bet v 1 as well as to the major apple CRD Mal d 1 and soy bean allergen Gly m 4. Birch pollen-related oral allergy syndrome (OAS) is a common type of food allergy, transient and mild in nature. More information is discovered about the possible causal association between allergy and vocal pathologies or eosinophilic oesophagitis (EoE). Cross-reactivity of the wheat CRD may be important. Allergenic extracts and molecular components are available at present in FABER test. Allergen molecular diagnostics may represent a useful way in allergy work-up. Many data suggest that components resolved diagnostics constitutes a reliable tool for the diagnosis of pollen-food syndromes or other form of cross-reactivity.

© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Motto „The real voyage of discovery consists not in seeking new landscape, but in having new eyes” „Prawdziwa podróż odkrywcza polega nie na wyglądaniu nowych krajobrazów,

lecz na patrzeniu na nie nowymi oczami” [Marcel Proust (1871–1922)]

* Adres do korespondencji: Centrum Alergologii, ul. Kopernika 67/69, 90-553 Łódź, Polska.

Adres email: buczylo@centrum-alergologii.lodz.pl (K. Buczyłko).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2017.09.003>

2353-3854/© 2017 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Wybraliśmy jako motto sentencję wybitnego pisarza i znanego astmatyka, którego choroba skłoniła do „patrzenia nowymi oczami” na rzeczy pozornie oczywiste. To on pierwszy na świecie zakwestionował teorię emocjonalną astmy, pisząc o swoim dzieciństwie: „Mówili mi, że ten atak duszności w operze był ze wzruszenia, ale ja sądzę, że coś tkwiło w grubych kotarach naszej loży”. Jak wiadomo, roztocza opisano dopiero około roku 1956, zatem pół wieku później, a ich uczulające składowe poznajemy nadal.

Podczas tegorocznego Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Helsinkach większość wystąpień dotyczyła nowego spojrzenia na diagnostykę alergii IgE-zależnej, w odniesieniu nie tylko do klasycznych ekstraktów alergenów, lecz także ich szczegółowych składowych (komponent, determinant) białkowych i białkowowęglowodanowych. Częsteczki te okazały się kluczowym elementem od dawna znanych klinicznie alergicznych reakcji krzyżowych, dotychczas nie zawsze zrozumiałych patogenetycznie. W piśmiennictwie najczęściej określane są one, jako *component-resolved diagnosis* w skrócie CRD [1], co można, zachowując skrót zbliżony do oryginału, przetłumaczyć na komponentowe rozwiązanie diagnozy (KRD), istotne zwłaszcza w przypadku alergii krzyżowych, w tym pyłkowo-pokarmowych. Pyłki roślin są alergenami powietrzno-pochodnymi, a kontakt z nimi, zdaniem Patel i wsp. [2], powoduje aktywację immunologiczną prowadzącą zarówno do *rhinitis, conjunctivitis, sinusitis*, jak i reakcji krzyżowych, na przykład ustnego zespołu uczuleniowego (UZU – *oral allergy syndrome*; OAS). Zidentyfikowano dotychczas ogromną liczbę protein pyłkowych należących do KRD klasy profilin, ekspansyn, polygalaturonaz, glukanów, endoglikozydaz, esteraz pektynowych czy białek transportujących lipidy [2]. Alergia krzyżowa stanowiła do niedawna marginalny lub uzupełniający fragment rozumowania diagnostycznego i profilaktycznego. Działo się tak, ponieważ wyciągi antygenów stosowane do punktowych testów skórnych (PTS) i oznaczeń swoistych IgE (sIgE) nie były precyzyjnie scharakteryzowane. Dopiero stworzenie alergenów szczegółowych, wzorowanych na naturalnych białkach (nKRD) oraz „sztucznych” komponent rekombinowanych (rKRD) ujawniło powtarzanie się tych samych determinantów w różnych wyciągach alergenowych [3] zarówno wziewnych jak i pokarmowych.

Alergie krzyżowe nosa na przykładzie KRD roztoczy kurzu domowego

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) wynika z reakcji IgE-zależnych [4]. Przewlekły ANN (PANN) najczęściej powodują roztocza kurzu domowego (rkd). Wzory reakcji IgE wobec alergenów rkd były porównywalne we wszystkich grupach analizowanych pacjentów, w tym dorosłych oraz dzieci w wieku 5–17 lat, zarówno z USA, jak i Kanady, Europy czy Japonii [3]. W instrumentarium alergologa do niedawna dostępne były mieszaniny, czyli ekstrakty rkd *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) oraz *Dermatophagoides farinae* (Df) i kilku gatunków roztoczy spiżarniowych, traktowane powszechnie jako

„alergeny roztoczy”. Są one nadal stosowane do PTS oraz do swoistej immunoterapii alergenem (SITA), ewentualnie oznaczane wobec sIgE i (rzadko) sIgG. Już dość dawno wykazano silną korelację pomiędzy ekstraktem Dp a wyizolowanym z kału roztoczy alergenem głównym Der p 1 [4], co otworzyło możliwości diagnostyki opartej na izolowanych peptydach. Der p 2 to glikoproteina lizosomalna wiążąca cholesterol (NPC2) [3]. Ostatnio udowodniono, że peptydy reprezentujące grupę 1 oraz 2 alergenów rkd mogą być użyte do stymulacji *ex vivo* komórek T, aby ujawnić odpowiedzi korelujące z wiązaniem IgE i stworzyć użyteczne narzędzie do potwierdzenia udziału zarówno IgE, jak i komórek T w chorobie [5]. Czy w związku z tymi odkryciami nastąpi zmiana definicji ANN? Zobaczmy. Tymczasem lista faktycznie (i różnorodnie) uczulających KRD roztoczy szybko się powiększa. Obok alergenów głównych Der p 1 lub Der p 2 pojawiły się do roku 2012 liczne dalsze proteiny: Der p 4, Der p 5, Der p 7, Der p 8, Der p 10, Der p 14, Der p 20, Der p 21, Der p 23 oraz c15, c16, c30 [6]. Na podstawie analizy gatunków Dp i Df oceniono, że odpowiednio >70% oraz >80% pacjentów jest uczulonych na alergeny rkd grupy 1 i grupy 2, co odpowiadało, mniej więcej, dotychczasowym standardom. Okazało się jednak, że 20–47% pacjentów ma także sIgE dla alergenów z grupy 4, 5, 7, 13, 15, 21 oraz 23 [3]. Obalono przy okazji dotychczasowy pewnik o „kulczkach kałowych”, jako jedynym źródle alergenów rkd. Wszyscy pacjenci z PANN mieli alergeny zarówno pochodzące z kału (KRD 1, 6, 18 i 23), jak i ciała roztoczy (KRD 2, 8, 10, 11, 14, 20) [3]. Zgodnie z tematyką niniejszego opracowania trzeba dodać, że większość wymienionych KRD wykazuje wyraźne reakcje krzyżowe. Wg danych bazy Allergome.org [7] z 16 sierpnia 2017, zatwierdzono w nomenklaturze międzynarodowej IUIS już 36 grupę roztoczy (Der p 36, Der f 36). Te ostatnie białka okazały się, dobrze wcześniej znaną w świecie roślinnym, profiliną, o czynności wiązania aktywny [7]. Alergeny rkd grupy 1, do których należą Der p 1, Der f 1 i Eur m 1, są proteazami cysteinowymi. Dużą zdolność wiązania IgE wykazują również alergeny grupy 3 (trypsyna) i 9 (proteaza serynowa o właściwościach kolagenolitycznych), a także grupa Der p 11 (paramiozyna) czy Der p 14 (witelogenina). Ilościowa ocena wiązania IgE do spektrum wymienionych KRD rkd jest zróżnicowana, co potwierdziły liczne doniesienia. Obecnie uznaje się za alergeny główne grupę 1, 2 oraz prawdopodobnie 23 natomiast grupy 4, 5, 7 i 21 uważane są za komponenty o znaczeniu średnim [5]. Tropomiozyna roztoczy Der p 10 okazała się podobna do odpowiedników w mięsie ryb i skorupiaków. U 95 chorych uczulonych na krewetki wykonano PTS z rkd, przy czym 90% testów z rkd było dodatnich. Korelacja okazała się większa przy PTS powyżej 5 mm, a zwłaszcza przy PTS pow. 10 mm. Jednak nie wpływało to na nasilenie objawów [8] (Tab. I).

Komponent Der p 11 rkd należy do najsilniejszych potencjalnych źródeł alergenów wewnątrz pomieszczeń. Zbadano rolę Der p 11, białka homologicznego do paramiozyny u rkd, kleszczy i innych bezkręgowców. Nie ma go w kale, lecz jest w mięśniach roztoczy. Rzadko powoduje PANN i astmę, często atopowe zapalenie skóry (AZS), może być głównym markerem wyprysku roztoczonego [9]. Homologi Der p 14 (witelogeniny) uczestniczą w procesie, w którym tworzone jest żółtko jaj różnych zwierząt. Opisano dotychczas

Tabela 1 – KRD roztoczy dostępne badaniu FABER, ich znaczenie i reakcje krzyżowe**Table 1 – Clinical value and cross-reactivity of CRD (Component-Resolved Diagnostics) in house dust mites which are available for testing by FABER**

KRD roztoczy wykrywane w teście FABER	Rola biochemiczna molekuł	KRD silnie Reagujące krzyżowo	Inne KRD reagujące krzyżowo wg FABER CDRS PRO*	Znaczenie kliniczne
Der p 1*	Proteaza cysteiny,	Der f 1*	Aca s 1 (rozkruszek mączny); Amb a 11 (ambrozja); Blo t 1 (<i>Blomia tropicalis</i>); Cyn d CP (cynodon palczysty – trawy); Eur m 1; (<i>Euroglyphus maynei</i>); Phl p CP (tymotka łąkowa); Tyr p 1 (<i>Tyrophagus putrescentiae</i>)	Duże, 63–97% chorych
Der p 2	Glikoproteina lizosomalna wiążąca cholesterol	Der f 2	Aca s 2; Blo t 2; Eur m 2; Gly d 2 (<i>Glycyphagus domesticus</i> – roztocze magazynowe); Tyr p 2	Duże, >80% chorych
Der p 7	Nieznaną	Der f 7	Aca s 7; Blo t 7; Gly d 7; Lep d 7; Tyr p 7	Małe
Der p 9	Kolagenaza serynowa	Der f 9	Blo t 9;	Małe
Der p 10	Tropomiozyna	Der f 10, Per a 7 (karaluch);	Ani s 3 (niciansie Anisakidae); Blo t 10; Eur m 10; Gad m 4 (dorsz); Gly d 10; Hel as 1 (ślimaki); Hom g 1 (homar); Lit v 1 (krewetki); Pan b 1 (krewetka północna); Pen m 1 (krewetka tygrysia); Sal s 4 (łosos); Uro du 1 (kalmar); Ven ga 1 (małże);	Duże, 50–95% chorych
Der p 23	Białko podobne do perytrofiny	Der f 23	Niska (35%) homologia do chitynazy	Duże, do 87% chorych

* pogrubione komponenty oznaczane są w teście FABER.

reakcje krzyżowe witelogeniny ikry łososia Sal s 5, zarówno wobec roztoczy, jak i owadów [10]. Dalsze szczegóły reakcji krzyżowych z witelogeniną opisano w akapicie **Alergie krzyżowe krtani**. Z powyższych informacji wynika ryzyko zaostrzenia ANN, u części osób uczulonych na roztocze, po spożyciu krewetek, ryb, a nawet jaj ptasich. W niektórych obszarach świata odnotowano wzrost występowania reakcji krzyżowych, o wysokich mianach IgE wobec endemicznych antygenów świerzb. Problem może nasilać się w czasach narastającej imigracji [5]. Ponadto ujawnia się zmienne ryzyko objawów poza nosowych, typowych dla wymienionych komponent uczulających krzyżowo.

Alergie krzyżowe krtani i gardła, jako części układu oddechowego na przykładzie KRD ryb

Ostatnio odnotowano kolejne postępy wiedzy w zakresie wrażliwości gardła i krtani na alergeny, w tym o możliwych związkach przyczynowo-skutkowych pomiędzy alergią a patologią strun głosowych. Opracowano także nowe metody diagnostyki dysfonii, dysfagii, refluku krtaniowego i dyspnea [11]. Niecharakterystyczne objawy gardłowo-krtaniowe, takie jak zmiana barwy i siły głosu, różnie nasilona chrypka, uporczywe odchrząkiwanie, mogą być klinicznymi wykładnikami alergii na komponenty krzyżowe [12]. Chorzy z przewlekłymi skargami krtaniowymi są często opatrywani niewłaściwym rozpoznaniem refluku krtaniowego oraz traktowani za pomocą inhibitorów pompy protonowej, co nie zawsze bywa skuteczne [11]. Wczesne ustalenie faktycznej etiologii podobnych zmian, zamiast mylnego sugerowania choremu „tła nerwowego”, może przynieść istotną poprawę przez zmiany diety czy hobby pacjenta, a przede wszystkim zapobiega wystąpieniu pełnych, groźnych

symptomów alergicznego zapalenia krtani, takich jak stridor, bezgłos czy skrajna duszność wdechow.

Lista alergenów rybich (konkretnie łososia), mogących powodować obrzęk krtani lub/i wstrząs anafilaktyczny u osób uczulonych, obejmuje następujące KRD: Sal s 1 (parwalbumina), Sal s 2 (enolaza), Sal s 3 (aldolaza), Sal s 4 (tropomiozyna), Sal s 5 (witelogenina), Sal s alpha Actin (białko wiążące ATP), Sal s CK (kinaza kreatyniny), Sal s NDK B (kinaza ND B), Sal s Gelatin (kolagen I), Sal s Calcitonin [12]. Jak chodzi o reakcje krzyżowe wymienionych protein, tropomiozyna pasożyta ryb *Anisakis simplex* reaguje z Sal s 4 łososia. Sal s 2 enolaza występuje w rybach, lecz jako enzym pełniący podstawową rolę w procesie glikolizy, zidentyfikowana została w wielu organizmach żywych od bakterii do wyższych kręgowców. Badania uczulonych na okonia nilowego (*L. niloticus*) ujawniły reakcję krzyżową z enolazą 3 okonia nilowego u 7 z 12 uczulonych na tą rybę oraz u 11 z 12 uczulonych na dorsza *G. morhua*. Jednak atopowi chorzy z grupy porównawczej byli również uczuleni na enolazę 3 z obu badanych ryb. Wydaje się, że należy poprawić identyfikację swoistych gatunkowo IgE [13]. W świecie grzybów sklonoowano enolazę *Cladosporium herbarum* (antygen Cla h 6) i *Alternaria alternata* (Alt a 5) [3]. Wiadomo też, że enolaza lateksu Hev b 9 reaguje krzyżowo z Alt a 5 i Cla h 6. Witelogenina ikry łososia Sal s 5 może dawać reakcje krzyżowe z (jak wspomniano wcześniej) Der p 14 roztoczy czy Gal d 6 jaja kury [10]. W roku 2010 została opublikowana praca Amo i wsp. [14], w której bliżej określono drugi alergen żółtka Gal d 6. Zbadano w tym celu 27 pacjentów z uczuleniem na jajka. U 18% badanych (5/27) wykryto alergen żółtka o masie 35 kDa, prekursor witelogeniny [12]. Łososiowe Sal s 5 wykazuje częściową homologię nawet z Api m 12 pszczoły i Ves v 6 osy. Ostatnio poznano białko 200kDa, z sekwencją zidentyfikowaną w ok. 40%, które należy do rodziny witelogenin

i jest obecne u wszystkich zwierząt jajorodnych, oraz stanowi pierwszą witelogeninę będącą komponentem jadu błonkoskrzydłych [15].

Alergie krzyżowe jamy ustnej na przykładzie KRD Bet v 1

Klasyczną jednostką w tym obszarze anatomicznym jest ustny zespół uczuleniowy (UZU) [16], nazwa oryginalna *Oral allergy syndrome* (OAS), z natury przejściowy i łagodny, pospolity rodzaj alergii pokarmowej. UZU (OAS) to ostra reakcja IgE zależna błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zwykle wywołana spożyciem surowego pokarmu reagującego krzyżowo z alergenami wziewnymi, zwłaszcza pyłkiem brzozy [4]. Azmar i wsp. [17] uważają, że w ponad 90% przypadków jest on związany z ANN na pyłek roślin. W ocenie Campbell i wsp. [18] zespół pyłkowo pokarmowy obejmuje UZU zależne od Bet v 1, aż w 98%. Cytowane rozbieżności wynikają z różnic geograficznych. Powodujące UZU w Europie KRD krzyżowe do Bet v1 w pokarmach to między innymi komponenty jabłka Mal d 1, seleru Api g 1, wiśni Pru av 1 [16]. W populacji Meksyku za czynnik patogenetyczny OAS uznano profiliny. Pierwotnie uczulały pyłki dębu oraz ligustru europejskiego, a krzyżowo uczulały jabłka, brzoskwinie i banany [17]. W Polsce diagnostyka komponentowa zestawem Polycheck Bet v 1(+) wykazała w grupie ponad u osób z pyłkowicą brzozową sIgE t3(+) obecność Bet v1 przy braku Bet v 2 u 72,2% badanych [16]. Oznacza to małe ryzyko UZU zależnego od homologów Bet v 1, u około 1/3 uczulonych na pyłek. W rozmowie z chorym i w zaleceniach dla pacjenta warto to sprawdzić, aby uniknąć diet nadmiernie restrykcyjnych. We Włoszech poziom surowiczej sIgE wobec ekstraktu pyłku brzozy t3 był bardzo silnie powiązany z sIgE dla Bet v 1 [4]. W innej pracy z Italii, na terenach wolnych od brzozy, najsilniejsze asocjacje zaobserwowano w oznaczeniach sIgE pomiędzy KRD Bet v 1 brzozy a Cor a 1 leszczyny lub Aln a 1 olchy, a także Mal d 1 jabłka czy Pru p 1 brzoskwini. Dla wywołania objawów oddechowych najważniejsze były reakcje z sIgE dla Bet v 1, Cor a 1 i Aln g 1. Natomiast wybiórczo związane z objawami OAS okazały się sIgE dla Ara h 8, Cor a 1.0401, Gly m 4, Mal d 1 lub Pru p 1. Autorzy wyodrębnili nowy klastery OAS typowy dla tych terenów [19]. W doniesie-

niu z Japonii, surowice 30 chorych z zależnymi od pyłku brzozy, wywołanymi spożyciem jabłka lub brzoskwini, objawami OAS poddano analizie KRD za pomocą systemu Immuno-CAP. Oceniano surowe, niefrakcjonowane ekstrakty pyłku brzozy t3, jabłka f49, a także brzoskwini f95 oraz rekombinowane alergeny z rodziny białek związanych z patogenezą – PR 10, w tym rBet v 1 brzozy, rMal d 1 jabłka czy rPru p 1 brzoskwini, następnie profiliny (analogicznie Bet v 2, Mal d 2 oraz Pru p 4), wreszcie białka transportujące lipidy – LTP (r Mal d 3 jabłka oraz r Pru p 3 brzoskwini). Spośród przypadków sIgE dla t3 (+) uzyskano 93,3% sIgE wobec Bet v1 (+) oraz 6,7% sIgE dla Bet v2. Wśród 26 surowic chorych z OAS od jabłka tylko 65,4% było dodatnich na ekstrakt f49, natomiast aż 92,3% na sIgE wobec Mal d 1. Podobnie było z brzoskwinią: tylko 73,9% reagujących na ten owoc miało sIgE (+) z ekstraktem f95, zaś 95,7% z KRD przeciw rPru p 3 [1]. W Chinach (Tangsan) większość pacjentów uczulonych na brzozę (16,7% badanej populacji) miało jednocześnie IgE (+) wobec Bet v 1, głównego alergenu pyłku brzozy oraz Mal d 1 jabłka, a także Gly m 4 soi. Nieco wyższa odsetkowo liczba chorych (17,6%) była uczulona na KRD pyłku brzozy inne niż Bet v 1 [20]. W badaniu testem FABER, u części chorych, wykrywa się reakcje krzyżowe wynikającą z homologii do Bet v 1 nawet w szparagach. Wybrane odpowiedniki Bet v 1 alergenów pokarmowych, które wykrywa test FABER, obrazuje tabela II.

Diagnostyka komponentowa, szczególnie w nanotechnologii, wsparta edukacją on-line, uświadamia lekarzowi i pacjentowi złożoność alergii m.in., na pyłek brzozy, którego ekstrakt zawiera 10 dostępnych aktualnie KRD. W części edukacyjnej poucza, jakie reakcje krzyżowe mogą wystąpić u badanego z określonym profilem komponent alergicznych, a także z jakim prawdopodobieństwem. Z obserwacji chorych wynika, że największa ilość KRD zlokalizowana jest poblizu skórki owoców. Owoce obrane ze skórki wywołują słabiej nasilone objawy. Istnieją też różnice pomiędzy różnymi odmianami tego samego gatunku. Chorzy często dobrze tolerują jedną odmianę jabłek (np. Szara Reneta), a po spożyciu innej mają silne objawy (Golden Delicious) [21]. Warto dodać do różnicowania etiologii, że UZU może być związane z innymi niż Bet v 1 KRD, kazuistycznym modelem będzie tu zespół wleoprowina – kot bazujący na Fel d 2, czyli albuminie surowicy kota [22].

Tabela II – KRD Bet v 1 (pyłku brzozy) dostępne badaniu FABER, ich znaczenie i reakcje krzyżowe
Table II – Relevance of Bet v 1 (birch pollen), its cross-reactivity with another CRD and possibility of testing them by FABER

Główna KRD pyłku brzozy	Rola biochemiczna molekuł	KRD silnie reagujące krzyżowo	Inne KRD reagujące krzyżowo wg FABER CDRS PRO*	Znaczenie kliniczne
Bet v 1	rybonukleaza (Bet v 1-like, PR 10)	Api g 1 (seler); Ara h 8 (orzech ziemny) Cor a 1 (leszczyna) Mal d 1 (jabłko);	Act c 11 (złote kiwi); Act d 11 (zielone kiwi); Aln g 1 (olcha czarna); Aspa o 17 (szparag lekarski); Cas s 1 (kasztan jadalny); Cic a 4 (ciecierzyca); Dau c 1 (marchew); Fra a 1 (truskawki); Gly m 4 (soja); Pru av 1 (czereśnia); Pru p 1 (brzoskwinia); Vic f 6 (bób); Vit v 8 (winogrono)	Duże

* pogrubione komponenty oznaczane są w teście FABER.

Alergie krzyżowe gardła, przełyku i dalszych części przewodu pokarmowego na przykładzie wybranych KRD pszenicy

Uporczywe pobołowanie gardła, nieprzyjemne wrażenie utrudnionego polykania, kuli lub kluchy w gardle stanowią mogą objawy przewlekłego alergicznego zapalenia tego narządu, zazwyczaj (w przypadku pszenicy) z towarzyszącymi dolegliwościami z pozostałych części przewodu pokarmowego. Niestety skargi takie dość powszechnie traktowane są jak zaburzenie urojone, nerwiczne lub „psychosomatyczne”. Tymczasem według własnych obserwacji zespół nos-gardło-dolne-usta przełyku występuje w ok. 25% przypadków ANN. W badaniu przedmiotowym wyraźne zmiany w okolicy przejścia gardła dolnego w przełyk obserwowano u 97/400 chorych na ANN [16]. Na podstawie dostępnych obecnie danych literaturowych występowanie eozynofilowego zapalenia przełyku (EoE) waha się od 1 do 5 na 10 000 osób, a co ciekawe, równolegle u tych samych chorych często współistnieją cechy astmy (20–50%), alergicznego nieżytu nosa ANN (50–75%) oraz atopowego zapalenia skóry (AZS) (2–19%). Benninger i wsp. [23] w ciągu 12 miesięcy po rozpoznaniu EoE odnotowali towarzyszącą astmę w około 45%, ANN w 27%, a AZS w ponad 25% oraz alergię pokarmową u niemal 17%. Większość badanych cierpiała na co najmniej jedną z wymienionych chorób, zaś 3% na wszystkie cztery.

Obecnie modne stały się diety bezglutenowe, wielu chorych dopytuje swego alergologa o alergię na mąkę, stąd potrzeba przybliżenia problemu alergii bądź nietolerancji mąki pszennej i kilku z jej ponad 50 znanych KRD. Ważne alergeny pszenicy to Tri a 12, profilina, która znajduje się w pyłku i ziarnie oraz w większości produktów roślinnych. Tri a 12 pszenicy wykazuje około 75% homologii między profiliną Bet v 2 brzozy, Ana c 1 ananasa i Pru p 4 brzoskwini oraz w granicach 71–84% wobec profilin selera, papryki, marchwi, a także komosy, ryżu, kukurydzy, tymotki [24]. Potwierdzają to konkretne przykłady kliniczne. Reakcja krzyżowa z profiliną szczyru jednorocznego Mer a 1 w

jednym z oznaczeń testu FABER (Tab. III) wystąpiła także wobec lateksu Hev b 8, oliwki Ole e 2, kiwi Act d 9, trawy Aeg ta 12, cebuli All c 4, olchy Aln g 2, amarantu Ama r 2, ambrozji Amb v 8, ambrozji Amb t 8, ananasa Ana c 1, trawy Ant c 12 (przypadek własny).

Tri a 14, białko transportujące lipidy (LTP), jest alergenem termostabilnym. 60% pacjentów z astmą piekarzy ma podwyższony sIgE wobec Tri a 14, o budowie w 45% zbliżonej do LTP brzoskwini, jednak bez reakcji krzyżowych ze względu na różnice w strukturze 3-rzędowej [25]. Tri a 14 LTP reaguje krzyżowo ze swoimi odpowiednikami, jak Zea m kukurydzy, Pru p 3 brzoskwini oraz Par j 1 pyłku pomurnika i Hev b 12 lateksu. Reakcje krzyżowe z LTP w alergii na pszenicę to m. in. ryż i kukurydza. To zasadnicza różnica w diecie osoby z celiakią i alergią na pszenicę. Inne ważne białko ziarna pszenicy stanowi Tri a 18 aglutynina, (N-końcowa część białka podobna do hewein), podobna do Pers a 1 śliwy, Sam n owocu bzu czarnego, Cas s 5 kasztana jadalnego oraz Hev b 11 lateksu [24]. Według innych źródeł, Hev b 11 jest chitynazą kl.1 w 65% identyczną z endochitynazami roślin, w 70% – z awokado, oraz kasztana, marakui, kiwi, papai, mango, banana, pomidora, pszenicy [26]. Tri a 19 pszenicy, omega 5-gliadyna, jest alergenem głównym. Uczuła 66–92% chorych, z reakcją anafilaktyczną po mące i jej produktach [24], wreszcie Tri a 26, glutenina HMW, alergen główny, predysponuje do anafilaksji indukowanej wysiłkiem fizycznym [26]. Przykład kliniczny obrazujący problem alergii na pszenicę stanowi dość często zgłaszana przez pacjentów alergia na piwo, np. „pszeniczne białe”. Możliwe są mechanizmy alergii, jak i celiakii. Piwa pszeniczne, podobnie jak inne, zawierają seryny typu Z, ns LTP oraz szereg α -amylaz/inhibitorów tripsyny. Za pomocą wyrafinowanej spektrometrii mas i ciekłej chromatografii scharakteryzowano 167 peptydów należących do 44 protein: gliadyny, hordeiny oraz wysoko- i nisko-molekularne gluteniny. W tym potencjalnie wyzwalające celiakię (peptydy 374,372, 382 gliadyny), co czyni piwo nieprzydatnym dla osób z chorobą trzewną oraz prolaminą o dużych rozmiarach reagującą z przeciwciałem antygliadynowym IgA pacjentów z celiakią [27].

Tabela III – KRD pszenicy dostępne w badaniu FABER, znaczenie i reakcje krzyżowe
Table III – Clinical value and cross-reactivity of CRD in wheat which are available for testing by FABER

KRD pszenicy wykrywane w teście FABER	Rola biochemiczna molekuł	KRD silnie reagujące krzyżowo	Inne KRD reagujące krzyżowo wg FABER CDRS PRO [*]	Znaczenie kliniczne
Tri a 18 [*]	Aglutynina	Ara h Agglutinin (Orzech ziemny); Hev b 11 (kaukukowiec);	Bol ed Lectin (Borowik szlachetny); Gly m Agglutinin (Soja); Hev b 6 i Len c Agglutinin (Soczewica jadalna); Mus xp 2 (banan); Pha v PHA (Fasola zwykła); Pis s Agglutinin (Groch zwyczajny); Pun g 5 (granat);	Duże
Tri a 28	Inhibitor alfa amylazy	Sec c 28 (Żyto);	Fag e 10kD (Gryka zwyczajna); Hor v 15 (jęczmień zwyczajny); Ory s aA TI (Ryż);	
Tri a 7k-LTP	Białko transportujące lipidy (LTP)	Ara h 9 (orzech ziemny); Ory s 14 (ryż); Zea m 14 (kukurydza)	Act c 10 (złote kiwi); Act d 10 (zielone kiwi); All c 3 (cebula); Api g 2 (seler); Ara h 6, 9 i 17 (orzech ziemny); Art v 3 (bylica); Cor a 8 (leszczyna); Jug r 3 (orzech włoski); Par j 2 (pomurnik); Pru p 3 (brzoskwini); Pun g 1 (granat); Sin a 3 (gorczyca); Rubi i 3 (malina); Sola l 6 (pomidor); Vac m 3 (borówka czarna);	Duże w silnych reakcjach krzyżowych
Tri a Gliadin	ω -5-gliadyna		Hor v 20 (jęczmień)	Duże w anafilaksji powysiłkowej

^{*} pogrubione molekuły oznaczane są na teście FABER.

Diagnostyka reakcji krzyżowych

Diagnostyka reakcji krzyżowych, niezależnie od podstawowych objawów narządowych, zaczyna się od rozmowy z pacjentem na temat potencjalnych przyczyn. Należy starannie zebrać wywiady, w tym rodzinne, dotyczące alergii nosa i spojówek, astmy, pokrzywki, wyprysku, alergii pokarmowej. Specjalnej uwagi wymagają przypadki obrzęku Quinckego: obrzęk, pieczenie, świąd, uczucie gorąca na języku i poniżej języka, szczególnie w okolicy gardła i krtani, po spożyciu konkretnego produktu, mogą wyraźnie zasugerować etiologię. Kolejnym krokiem są PTS i/lub sIgE. Nadal trwa dyskusja, czy wystarczą PTS standardowe, czy powinny być też wykonywane PTS natywne, a może KRD? Komercyjne wyciągi alergenów pokarmowych często prowadzą do fałszywie negatywnych wyników, co wiąże się z brakiem standaryzacji międzynarodowej, jak i z enzymatycznymi procesami degradacji. Wzorce standaryzacyjne tych testów powstały przed wykryciem KRD i stanowią nieokreśloną do końca biochemicznie mieszaninę antygenów [28]. Według najnowszych poglądów, ujemne PTS standardowe wymagają PTS natywnych surowych i gotowanych [29]. Rekombinowane alergeny stają się niezbędne, gdy zawodzi diagnostyka konwencjonalna. Kolejne badania potwierdzają użyteczność KRD w rozpoznawaniu przyczyn roztocowego PANN [4] lub, zależnego od pyłku brzozy, OAS [1]. Dodatkowo wyniki komercyjnych wyciągów pyłku brzozy dość dobrze korelują z wykrytym w testach natywnych jabłkiem i potwierdzonym klinicznie uczuleniem w OAS. Jeszcze lepiej koreluje Bet v 1 [16]. Niekiedy nawet molekularna diagnostyka z użyciem dostępnych na rynku KRD Der p 1 czy Der p 2, także w kombinacji z Der p 10, nie wykrywa alergii na roztocze. Wówczas przydają się kolejne rKRD, jak Der p 23 [30]. W grupie chorych obserwowanych przez Becker i wsp. [30], uczulonych na rkd (PTS +, sIgE dla ekstraktu Dp +) z dodatnią swoistą prowokacją donosową, lecz ujemnymi wynikami sIgE dla Der p 1, Der p 2 oraz Der p 10 wykonano dodatkowe oznaczenie sIgE dla panelu dalszych 13 KRD roztoczy. Tylko 16/97 miało ujemne sIgE dla Der p1, Der p 1 czy Der p 10. Użyty panel dodatkowy pozwolił na potwierdzenie uczulenia wobec Der p 23 u 5 chorych [30]. Należy dodać, że jako jedyny z obecnie dostępnych IgE Multiplex FABER może być rozszerzany o potrzebne klinicznie, nowe KRD. Niekiedy, mimo powyższych wyników, zachodzi potrzeba wykonania miejscowych, optymalnie natywnych, krzyżowych prób prowokacyjnych (próba wargowa, doustna próba prowokacyjna z oceną objawów nosowych, gardłowych, itp.) mimo braku standaryzacji ich wyników dla narządów otolaryngologicznych. Ostatnio wykazano, że podczas bezpośredniej prowokacji krtani jedynym czynnikiem rzeczywiście diagnostycznym, dla oceny reakcji alergicznej tej tkanki, był lepko-kleisty, ciągnący się śluz [11].

Podsumowanie

Relacje wzajemne pomiędzy nadwrażliwością alergiczną niektórych osób a przewlekłymi chorobami, takimi jak *rhinitis*, *stomatitis*, *pharyngitis*, *laryngitis*, czy *oesophagitis allergica* stają się bardziej przejrzyste wraz z nagromadzeniem wiedzy

o komponentach rozwiązujących diagnozę oraz, niemal rutynowo dostępnych, technologiach służących coraz lepszemu rozpoznaniu przyczynowemu na poziomie molekularnym [11]. W naszym – coraz bardziej ugruntowanym przekonaniu – nie istnieją 2 odrębne alergie: aerogenna i trofogenna, lecz zawsze jest to osobiste uczulenie krzyżowe na jedną (kilką) komponent występujących zarówno w pyłku jak i pokarmie. Okazuje się, że pacjenci są bardziej zróżnicowani, niż sądzono. Dopiero rozpoczynamy erę personalizacji przyczyn alergii. Towarzyszy temu poznawanie setek nowych alergenów – ściśle określonych białek uczulających, w tym krzyżowo. Współcześnie rozpoznanie eozynofilowego zapalenia przełyku w znacznym odsetku przypadków towarzyszy astmie, ANN, AZS czy alergii pokarmowej, co silnie przemawia za wspólną patogenezą związaną z KRD [23]. Opierając się na wspólnych motywach w białkach odmiennych, nieraz odległych gatunkowo, organizmów można sądzić, że alergeny i patogeny manipulują ludzkim układem immunologicznym w podobny sposób. Alergeny, jako nieożywione, nie mogą się powielać w organizmie człowieka, i są neutralizowane przez system odpornościowy. Jednak w sytuacji, gdy alergeny towarzyszą nam nieustannie, przewlekłe nadmiernie stymulowany układ immunologiczny stwarza środowisko zapalne [2]. Oprócz niezbędnej farmakoterapii przeciwwzapalnej i objawowej, warto wówczas mieć na uwadze postępowanie przyczynowe, w tym immunoterapię i profilaktykę, oparte na diagnostyce molekularnej kluczowych komponent.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Shirasaki H, Yamamoto T, Abe S, Kanaizumi E, Kikuchi M, Himi T. Clinical benefit of component-resolved diagnosis in Japanese birch-allergic patients with a convincing history of apple or peach allergy. *Auris Nasus Larynx* 2017;44(4):442–446.
- [2] Patel S, Rani A, Goyal A. Insights into the immune manipulation mechanisms of pollen allergens by protein domain profiling. *Comput Biol Chem* 2017 29;70:31–39.

- [3] Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. *Allergy* 2016;71(2):220-229.
- [4] Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Mussap M. A real life comparison between allergenic extracts and allergenic molecules. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017;16(1):39-44.
- [5] Thomas WR. House dust mite allergens: New discoveries and relevance to the allergic patient. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(9):69.
- [6] Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:253-262.
- [7] Allergome.org.
- [8] Rosenfield L, Tsoulis MW, Milio K, Schnittke M, Kim H. High rate of house dust mite sensitization in a shrimp allergic southern Ontario population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017 Jan 19;13:5. <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-017-0177-x>. eCollection 2017. PMID: 28115965.
- [9] Banerjee S, Resch Y, Chen KW, Swoboda I, Focke-Tejk M, Blatt K. Der p 11 is a Major Allergen for House Dust Mite Allergic Patients Suffering from Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015;135(1):102-109.
- [10] Buczyłko K. Nie tylko alergen: jajo kurze. *Alergia* 2014;3:20-26.
- [11] Stachler RJ, Dworkin-Valenti JP. Allergic laryngitis: unraveling the myths. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;25(3):242-246.
- [12] Buczyłko K. Alergen ryb: nie tylko parwalbumina. *Alergia* 2016;3:17-22.
- [13] Tamm JM, van Do T, Jende C, Simon JC, Treudler R, von Bergen. Identification of New Potential Allergens From Nile Perch (*Lates niloticus*) and Cod (*Gadus morhua*). *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23(3):159-167.
- [14] Amo A, Rodríguez-Pérez R, Blanco J, Villota J, Juste S, Moneo I. Gal d 6 is the second allergen characterized from egg yolk. *J Agric Food Chem* 2010;58(12):7453-7457.
- [15] Blank S, Seismann H, McIntyre M, Ollert M, Wolf S, Bantleon FI. Vitellogenins Are New High Molecular Weight Components and Allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespa vulgaris* Venom. *PLoS ONE* 2013;8(4):e62009.
- [16] Wagner A, Buczyłko K, Szwed A, Zielińska-Bliźniewska H. Brak korelacji wartości sIgE dla rBet v 1, rBet v 2 z krzyżowo reagującymi alergenami pokarmowymi u pacjentów uczulonych na pyłek brzozy. *Alergoprofil* 2015;11(2):23-33.
- [17] Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Borjas-Aguilar KL, Mendoza-Hernández DA, Huerta-López JG. Clinical-epidemiological profile of oral allergy syndrome in the population aged 6 to 18 years. *Rev Alerg Mex* 2017;64(2):142-152.
- [18] Campbell H, Escudier MP, Brostoff J, Patel P, Milligan P, Challacombe SJ. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013;42(7):517-522.
- [19] Scala E, Abeni D, Cecchi L, Guerra EC, Locanto M, Pirrotta L. Molecular Recognition Profiles and Clinical Patterns of PR-10 Sensitization in a Birch-Free Mediterranean Area. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;173(3):138-146.
- [20] Hao GD, Zheng YW, Wang ZX, Kong XA, Song ZJ, Lai XX. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China. *J Zhejiang Univ Sci B* 2016;17(5):399-404.
- [21] Wagner A, Szwed A, Buczyłko K, Wagner W. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(4):399-404.
- [22] van Hage M, Hilger C. Allergy to cat, dog and horse. Part B. Using molecular allergology in the clinical practice, In EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Wyd EAACI* 2016;2-3.
- [23] Benninger MS, Strohl M, Holy CE, Hanick AL, Bryson PC. Prevalence of atopic disease in patients with eosinophilic esophagitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017 Aug;7(8):757-762.
- [24] Bartuzi Z, Ukleja-Sokołowska N. Alergia pokarmowa na makę i celiakia. *Alergia* 2014;2:4-10.
- [25] Palacin A, Quirce S, Sánchez-Monge R, Fernández-Nieto M, Varela J, Sastre J. Allergy to kiwi in patients with baker's asthma: identification of potential cross-reactive allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):200-205.
- [26] Baar A, Pahr S, Constantin C, Giavi S, Papadopoulos NG, Pelkonen AS. The high molecular weight glutenin subunit Bx7 allergen from wheat contains repetitive IgE epitopes. *Allergy* 2014;69(10):1316-1323.
- [27] Picariello G, Mamone G, Cutignano A, Fontana A, Zurlo L. Proteomics, peptidomics, and immunogenic potential of wheat beer (Weissbier). *J Agric Food Chem* 2015;63(13):3579-3586.
- [28] Panaszek B, Szmagierewski W. Źródła alergenów reagujących krzyżowo i ich znaczenie kliniczne. *Alergia* 2010;4:32-38.
- [29] Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Schäfer C, Reese I, Saloga J. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergo J Int* 2014;23(1):1-16.
- [30] Becker S, Schleiderer T, Kramer MF, Haack M, Vrtala S, Resch Y. Real-life study for the diagnosis of house dust mite allergy - The value of recombinant allergen-based IgE serology. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170(2):132-137.