

Nie tylko alergeny Jajo kurze

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik NZOZ Centrum
Alergologii w Łodzi

A L E R G E N Y

Not only allergens: hen's egg

S U M M A R Y

The egg components appeared anti-microbial activities, anti-adhesive properties, immunomodulatory, anti-cancer, and anti-hypertensive activities, anti-oxidant properties. Egg is the food that causes allergy in young children, with an incidence of 1.7-4% .The prevalence of sensitisation to egg is greater in children suffering atopic dermatitis. Clinical adverse reactions to egg may occur in infants or children who have never eaten egg. Ovalbumin and ovomucoid were shown to be strong allergens. Ovotransferrin was found to be an important allergen. Lysozyme was only a weak allergen. Livetin as cross-reacting allergen makes bird-egg syndrome. High level of ovalbumin-sIgG4 resulted an independent protective factor for uncooked egg allergy. Egg-specific IgE of >50 kIU(A)/L can be used as a predictor for persistent egg allergy. Non-IgE-mediated symptoms such as in eosinophilic diseases of the gut or egg-induced enterocolitis might also be observed. The concordance between SPT and sIgE is surprisingly low for hen's egg on an individual basis. Oral tolerance induction (OIT) protocols are promising tools for inducing an increased level of tolerance in specific patients. However, the overall strength of the evidence in favor of egg OIT is limited by small sample sizes and the lack of controls. Despite OIT, allergists can now educate, diagnose, and manage egg-allergic patients with state-of-the-art information to improve patient's quality of life as never before

Składniki jaja ujawniają właściwości immunomodulujące, antydrobnoustrojowe, przeciwadhezyjne, obniżające ciśnienie, antyoksydacyjne i przeciwnowotworowe. Jajko jest pokarmem, który powoduje alergię u 1,7 do 4% małych dzieci. Występowanie uczulenia na jaja jest większe wśród dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Objawy kliniczne mogą wystąpić u dziecka, które nigdy przedtem nie spożywało jaj. Owomukoid i owalbumina stanowią silne alergeny jaja, owotransferyna – ważny alergen, lizozym uczula słabo. Liwetyna żółtka jaj jest alergenem krzyżowym w zespole ptak-jajko. Wysokie miano sIgG4 dla owalbuminy (OVA) stanowi niezależny czynnik ochronny w alergii na jaja surowe. Poziom sIgE dla całego jaja powyżej 50 kU/L może być wskaźnikiem prognostycznym przewlekłej alergii na jajka. Odnotowano także objawy alergii nie- IgE zależnej, takie jak wywołane jajkami eozynofilowe zapalenie jelit. W poszczególnych przypadkach występuje zaskakująco niska zgodność wyników PTS I sIgE dla jajek kurzych. Protokoły doustnego wytwarzania tolerancji (OIT) stanowią obiecującą metodę wzbudzania i wzmacniania

tolerancji u niektórych pacjentów. Wiarygodność dowodów na przewagę OIT jest mocno ograniczona przez niską liczebność leczonych i brak kontroli. Alergolog może współcześnie, w oparciu o obecny poziom wiedzy medycznej, jak nigdy przedtem diagnozować, edukować i leczyć chorych z alergią na jaja, co prowadzi do poprawy jakości ich życia skuteczniej niż kiedykolwiek.

Buczyłko K.: Nie tylko alergeny: jajo kurze. *Alergia*, 2014, 3: 20-26

Jajko ptasie jest największą znaną w biologii komórką i posiada w swym składzie różne ważne substancje chemiczne tworzące podstawy życia. Jaja ptaków stanowią istotne źródło pokarmowe, zawierające wszystkie białka, lipidy, witaminy i minerały oraz czynniki wzrostu niezbędne do rozwoju zarodka[1], a także szereg czynników obronnych przeciw infekcjom bakteryjnym czy wirusowym[2].

Składnikom jaja przypisuje się obecnie szereg nieznanych wcześniej aktywności biologicznych w tym m.in. nowe działania przeciwdrobnoustrojowe, właściwości przeciwadhezyjne, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne, hamujące proteazy, przeciwdziałające nadciśnieniu, zawierające aktywne lipidy, łatwo przyswajalne elementy odżywcze, jednym słowem elementy niezwykle ważne dla zdrowia oraz profilaktyki i leczenia chorób u ludzi[3].

Dlatego tak ważne staje się odejście od diet eliminacyjnych „ bez jajek i produktów z jaja”, zbyt pochopnie narzucanych przez niektórych niedokształconych lekarzy, mimo braku wykonania testów alergicznych, a nawet wbrew ich wynikowi. Badania wykazały, że w jajach pochodzących od kur młodych oraz utrzymywanych w warunkach zbliżonych do naturalnych, korzystających z nieograniczonych wybiegów aktywność tych substancji jest istotnie większa, niż u kur starych lub utrzymywanych w zamkniętych kurnikach na ściółce czy też w klatkach [4]. Opracowano niedawno nowy środek konserwujący, którego zasadnicze substancje to liwetyna, cytotatyna, owoinhibitor i owomukoid. Z uwagi na ich odzysk z białka jaja oraz ich ostateczną koncentrację w preparacie nie mogą, zdaniem autorów wynalazku, stanowić zagrożenia przy kontakcie z żywnością [5]. Cytatyna jaja ma właściwości bakteriobójcze, wirusobójcze oraz owadobójcze. Hamuje procesy nowotworowe i chroni przed wylewami krwi do mózgu. Jest składnikiem past do zębów, płynów do płukania ust i gum do żucia[4]. Dalsze wywody alergologa (KB) podważają przytoczoną tezę biochemików i zwolenników zdrowej żywności, o pełnym bezpieczeństwie produktów z jaj, przynajmniej w odniesieniu do alergików uczulonych na owomukoid.

Epidemiologia

W Polsce panuje nieudokumentowane przekonanie większości rodziców oraz wielu lekarzy, że alergia u małych dzieci (zwana potocznie „skazą białkową”) wiąże się z niemal wyłącznie z uczuleniem na mleko krowie bądź jajko kurze. Faktycznie białka jaja znalazły się na drugim miejscu listy 8 alergenów będących najczęstszą przyczyną uczuleń, według danych ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia z roku 1995. W Hiszpanii jajko jest pokarmem, który najczęściej powoduje alergię u małych dzieci, z częstością od 2,4 do 2,6% w ciągu pierwszych 2 lat życia[6]. Zdaniem Hasan i wsp. [7] uczulenie na jajka stanowi drugą najczęstszą przyczynę alergii pokarmowej, a występuje z częstością do 1,7%. W krajach anglosaskich w roku 2013 oceniono, że alergia na jajko dotyczy ok. 4% dzieci, wyraźnie wpływając na jakość ich życia[8]. Występowanie alergii na jajko jest większe u dzieci z uczuleniem na mleko krowie oraz u cierpiących na atopowe zapalenie skóry (AZS) [6]. W badaniu Alessandri i wsp.[9] 28% reagowało zarówno na surowe jak i gotowane jajko, 20 % tylko na surowe jajko, ponad 51% tolerowało zarówno surowe jak gotowane jaja,

Mechanizmy alergii na jajka

Podstawowym i od dawna znanym mechanizmem alergii na jaja jest odpowiedź humoralna typu I według Gela i Coombsa, czyli reakcja natychmiastowa, IgE zależna, niekiedy anafilaktyczna. Od kilkunastu lat trwają prace nad wyjaśnieniem przebiegu rozpoznawania owomukoidu (OM) przez komórki T w reakcji typu IV. Między innymi Hølen i wsp. [10] przeprowadzili badania przy pomocy 18 specjalnie spreparowanych peptydów (metodą wysokociśnieniowej chromatografii), naturalnego, denaturowanego lub utlenionego OM oraz komórek jednojądrzastych krwi obwodowej 8 osób zdrowych oraz komórek T uzyskanych od 6 chorych z alergią na jaja. Ustalono, że 7 peptydów rozpoznawały swoiste przeciwciała IgE, 10 peptydów rozpoznaly komórki linii T specyficzne dla OM, wreszcie 6 peptydów było rozpoznawane zarówno przez IgE jak i komórki T. Między innymi wykryto peptyd OM 61-74, który wiązał wyłącznie IgE. Ustalono, że peptyd 101-114 był rozpoznawany zarówno przez IgE jak i IgG, ale nie reagował z limfocytami T. Natomiast peptydy OM 41-56, OM 71-84, OM 131-144 oraz OM 171-186 stanowiły wyłącznie epitopy dla komórek T indukujące sekrecje znacznych ilości interleukiny (IL) – 13, a szczególnie IL-6, oraz interferonu gamma przy zupełnym braku powinowactwa do swoistych przeciwciał. [10 Hølen]. Opisane zależności dostrzegano w zarysie wcześniej, bowiem OM w porównaniu z owalbuminą wywoływał silniejszą reakcję w próbach skórnych, lecz słabiej uwalniał histaminę z leukocytów osób nadwrażliwych [11].

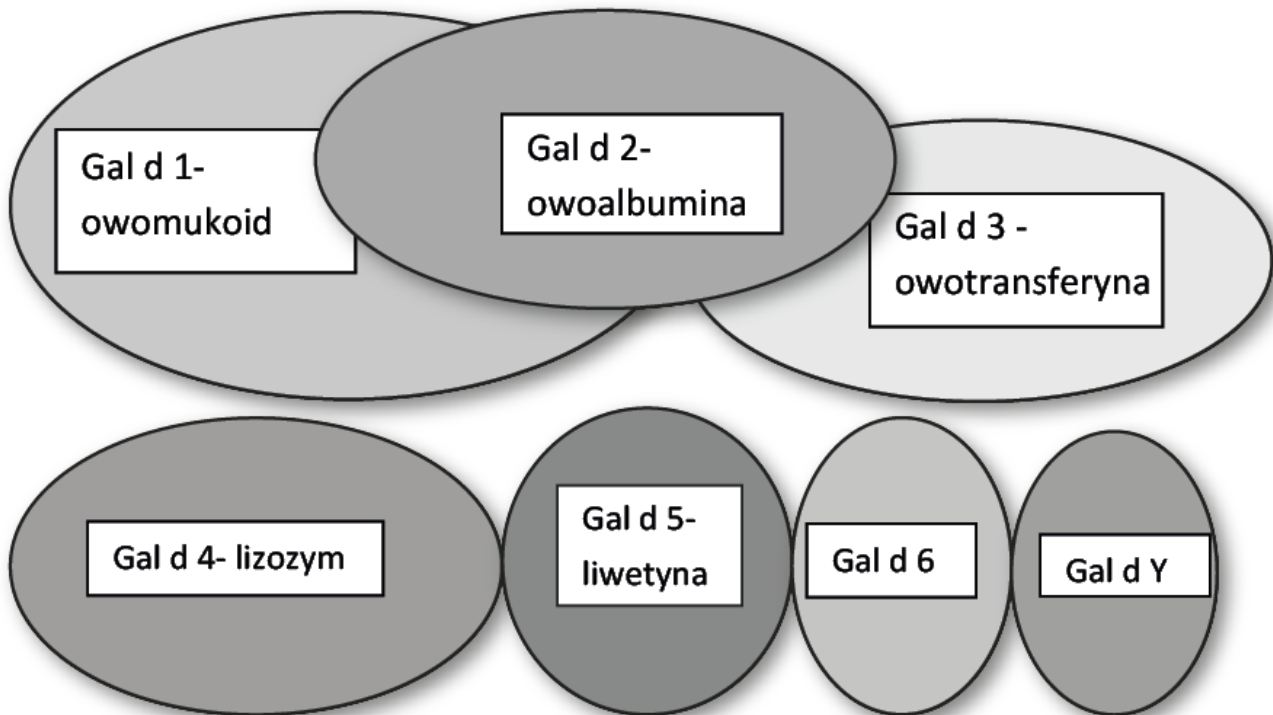
W praktyce klinicznej pacjent uczulony z wywiadu na jajko może mieć objawy wczesne, wyłącznie IgE zależne, w tym anafilaksję, ostre objawy z przewodu pokarmowego, pokrzywkę, nieżyt nosa czy astmę bądź dolegliwości wyłącznie nie-IgE zależne (komórkowe, zwykle wyprysk skóry i przewlekłe kłopoty ze strony przelyku oraz jelit) jak też manifestować kolejno oba typy dolegliwości. Oznacza to moim zdaniem potrzebę wykonywania zarówno standaryzowanych testów skórnych punktowych bądź oznaczeń sIgE (optymalnie dla 5 kluczowych białek uczulających metodą ISAC) jak też przeprowadzenia testów płatkowych, co najmniej z białkiem i żółtkiem jaja gotowanego, po uprzednim teście skórnym punktowym natywnym.

Alergeny całego jajka

Przeciętny pacjent (i większość portali internetowych) rozróżnia alergeny białka i żółtka jaja. Specjalista alergolog potrafi wymienić owomukoid, owoalbuminę (w białku) i liwetynę (w żółtku, krzyżowo w pierzu) czyli 3 białka uczulające jaj. Wg Edwarda Rudzkiego [11] 80% protein białka jajka kurzego stanowią owalbumina, owomukoid, lizozym, konalbumina (dziś owotransferyna – KB) i owomucyna. Główne alergeny jaja to owomukoid oraz owalbumina [6]. Wykonując RAST i CRIE (cross-radio-immunoelectrophoresis) z surowicami 70 pacjentów uczulonych na białko jajka kurzego, do roku 2000 wykryto poza alergenami większymi jeszcze 10 innych, przy czym wśród nich nie było lizozymu. Identyczną liczbę stwierdzono za pomocą CRIE w surowicy 84 uczulonych dzieci. Inni wykrywali jednak 25, a nawet 40 różnych protein, z których część nie była zidentyfikowana [11].

Aktualna lista odrębnych, aktywnych alergenów (inaczej determinant alergenowych) całego jaja wg bazy Allergome obejmuje 18 następujących białek: Gal d 1 (od *Gallus domesticus* – kura domowa), Gal d 1.0101, Gal d 2, Gal d 2.0101, Gal d 3, Gal d 3.0101, Gal d 4, Gal d 4.0101, Gal d 5, Gal d 5.0101, Gal d Apo I, Gal d Apo VI, Gal d Clusterin, Gal d IgY, Gal d OIH, Gal d Ovomucin, Gal d Phosvitin, Gal d RfBP [12].

RYC. 1 Główne alergeny jaj kurzych wg współczesnej nomenklatury



Za pomocą najnowszych urządzeń np. pułapki jonowej LTQ Orbitrap Velos łącznie z oprogramowaniem MaxQuant zidentyfikowano ostatnio 158 protein w białku jaja kurzego, w tym 79 białek odkrytych zostało po raz pierwszy [13]. Prawdopodobnie czeka nas w tym zakresie niejedna niespodzianka. Przypomnijmy kluczowe alergeny jaj.

Gal d 1 owomukoid

Owomukoid (Gal d 1, dawniej skrótowo OM, lub OVO) występuje przede wszystkim w białku jaja i jest uważany obecnie za najważniejszy alergen w IgE zależnym uczuleniu na jajka[14].

To istotna zmiana, bowiem opracowania sprzed kilkunastu lat uznawały, że owomukoid jest drugim najczęstszym alergenem jajka kurzego po owalbuminie[11]. Odporny na denaturację i trawienie enzymatyczne, nie traci swoich właściwości alergizujących po obróbce termicznej, czyli po gotowaniu, smażeniu itp. Dodatni wynik badania poziomu sIgE dla Gal 1 stanowi bardzo dobry wskaźnik klinicznej alergii na jajka kurze. Dzieci z wynikiem Gal d 1 (+) ujawniały wysoką częstość choroby alergicznej, podczas gdy z wynikiem Gal d 1 (-) w wysokim odsetku tolerowały gotowane jajka [9]. W innym badaniu 10 chorych z przetrwałą alergią na jajko porównano z 11 osobami z alergią na jajka, u których wytworzyła się tolerancja. Poziom IgE wobec wysoko oczyszczonego owomukoidu Gal d 1, był znacząco wyższy w grupie z przetrwałą alergią wobec chorych z samoistnie powstałą tolerancją. Wykonane równocześnie pomiary IgE dla oczyszczonej owalbuminy Gal d 2 nie wykazały żadnych różnic pomiędzy grupami [15]. Zidentyfikowano 4 epitopy główne owomukoidu wiążące IgE, jako aminokwasy 1-10, 9-20, 47-56 oraz 113-124. Surowice wszystkich pacjentów z przetrwałą alergią rozpoznawały wymienione epitopy, natomiast nie zareagowała żadna z surowic dzieci, które wyrosły z alergii na jajko [16].

Wyższe miana IgE przeciwko owomukoidowi (Gal d 1) są charakterystyczne dla chorych źle znoszących kontakt z jajkiem nawet na odległość[11].

Gal d 2 owoalbumina

Owoalbumina (OVA, Gal d 2) stanowi drugi główny alergen jaja [17], występuje niemal wyłącznie w białku jaja].

IgE skierowane przeciw oalbuminie wykryto prawie u wszystkich chorych uczulonych na białko jajka kurzego [11]. Degradacja Gal d 2 zachodzi szybciej w środowisku substancji trawiennych obecnych w XII-nicy człowieka, co prowadzi do słabszego wiązania IgE. Scharakteryzowano biochemicznie kilka peptydów powstałych po trawieniu naturalnymi wydzielinami człowieka i nadal wiążących IgE: OVA (141-154) oraz OVA (164-176). Natomiast po procesie trawienia w tzw. symulowanym soku żołądkowo-dwunastniczym uzyskano nieco więcej komponent uczulających: OVA (125-134), OVA (159-172), OVA (141-154), OVA (188-198), OVA (326-336) oraz OVA (370-385). Zwrócono uwagę na ostatni fragment OVA (370-385), bowiem reagował on z 80% surowic uzyskanych od alergików [17]. Alfa laktoalbumina mleka może reagować krzyżowo z Gal d 2.

To właśnie z powodu owoalbuminy jaja kur mogą reagować krzyżowo z mięsem drobiu.

Warto dodać, że na szczęście albuminy ssaków różnią się wystarczająco, co w praktyce wyklucza reakcje krzyżowe czerwonego mięsa z Gal d 2. Oalbuminę stwierdzono w mleku 14 spośród 19 badanych w tym kierunku karmiących matek, które spożywały jajka kurze[11]

Gal d 3 owotransferyna

Owotransferyna, (Gal d 3, zwana dawniej konalbuminą), uznawana jest za trzeci, co do ważności, alergen jaj[11]. Występuje w białku jaja kurzego, wykazuje silne działanie wobec bakterii Gram ujemnych i słabsze wobec bakterii Gram dodatnich, wiąże żelazo, miedź i cynk, spełniając rolę antyutleniacza[4].

Klinicznie u alergików, w przekonaniu grupy autorów, częściej od innych protein jajka kurzego powoduje astmę[11]. Analiza za pomocą immunoblottingu wykazała, że wszystkie niemowlaki w grupie A (wiek do 12 miesięcy) reagowały tylko z oalbuminą, w grupie B (12 do 23 m-cy) zarówno z oalbuminą jak i owomukoidem, wreszcie w grupie C (powyżej 24 miesięcy) uwidoczniło reakcję na oalbuminę, 5 badanych miało reakcje na owomukoid, a ośmiu reakcję na owotransferynę [18].

Gal d 4 lizozym

Lizozym (Gal d 4, dawniej muramidaza) należy do klasy enzymów hydrolizujących wiązania chemiczne i zgodnie z obowiązującą obecnie nomenklaturą systematyczną nosi nazwę N-acetylmuramido-glikano-hydrolazy [19]. Lizozym dawniej uważany był za główny alergen jajka kurzego.

Obecnie wiadomo, że skierowane przeciwko niemu przeciwciała nie występują w surowicy wielu uczulonych, a wysokie miana IgE skierowane przeciw temu alergenowi nierzadko wykrywa się w surowicy osób dobrze tolerujących jajka kurze[11].

Enzym ten, należący do klasy hydrolaz, rozkłada wiązania glikozydowe między N-acetylo-d-glukozaminą a kwasem N-acetylmuraminowym w mureinie, polisacharydowo-peptydowym składniku otoczki bakterii Gram-dodatnich. Aktywność lizozymu prowadzi do pęknięcia komórki bakteryjnej. Występuje m.in. w łzach, wydzielinie błony śluzowej nosa, w osoczu krwi, lizosomach i białku jaja kurzego [5]. Odkryty został w 1922 roku przez szkockiego lekarza i mikrobiologa Aleksandra Fleminga – późniejszego laureata nagrody Nobla[19]. Lizozym jaja kurzego jest jednołańcuchowym białkiem zbudowanym z 129 reszt aminokwasowych o masie cząsteczkowej 14 kD. Jest jednym z pierwszych enzymów, którego strukturę przestrzenną i mechanizm katalizy na poziomie molekularnym ustalono na podstawie analizy rentgenograficznej kryształów lizozymu [5]. Przeciwwirusowe właściwości lizozymu polegają prawdopodobnie na zwiększeniu odporności naturalnej (innate immunity) i

przypominają działanie interferonu (INF). Jest to raczej działanie pośrednie, polegające na pobudzeniu komórki do produkcji INF typu I (zwłaszcza INF α) raz typu II (INF γ)[19]. Lizozym jest powszechnie stosowany w przemyśle żywnościowym jako naturalny konserwant[4], szczególne znaczenie ma rola lizozymu w produkcji serów twardych, dojrzewających. Badania przeprowadzone nad zastosowaniem lizozymu i cystatyny (obie substancje otrzymane z jaj kurzych) jako wypełniaczy w powłokach ochronnych stosowanych w opakowaniu żywności wykazały ich działanie antydrobnoustrojowe [5]. Lizozym pozyskiwany z białka jaj jest stosowany także w terapii chorób nowotworowych i infekcyjnych [4]. Lizozym wykazuje działanie przeciwzapalne; między innymi z uwagi na swoje silnie zasadowe właściwości neutralizuje kwaśne mediatory procesu zapalnego oraz obniża temperaturę ciała w przypadku, gdy proces ten wywołany jest przez endogenne pirogeny. Wprowadzenie do leczenia preparatów zawierających naturalny monomeryczny lizozym nie dało jednak wyników terapeutycznych, jakich spodziewano się na podstawie teoretycznych rozważań. Oczekiwania te spełnił dopiero jego dimer, będący polipeptydem o masie cząsteczkowej około 27 000 Daltonów [19]. Lizozym nie traci swoich właściwości bakteriobójczych nawet po ugotowaniu jaj i jest bezpieczny dla osób, które nie są uczulone na białka[4]. W badaniach dimeru na zwierzętach wykryto jego zdolność do modulacji syntezy kachektyny, polipeptydu należącego do grupy cytokin i wytwarzanego głównie przez pobudzone makrofagi. Nie hamuje przy tym całkowicie jego syntezy, a jedynie zapobiega nadmiernemu wytwarzaniu, co z klinicznego punktu widzenia jest korzystne w wielu stanach chorobowych, np. ostrych zespołach biegunkowych czy w procesie nowotworowym[19].

Gal d 5 liwetyna

Główny alergen żółtka jaj Gal d 5 (Albumina kurcząta, inaczej liwetyna) jest alergenem częściowo termo – labilnym i może powodować u pacjentów uczulonych zarówno objawy z układu oddechowego jak i pokarmowego[20].

Alfa-liwetyna jest białkiem częściowo termo – stabilnym, dlatego niektórzy chorzy mogą spożywać żółtka jaja gotowane lub pieczone, a reagują silnie na surowe[14]. Reaktywność IgE na albuminę kurcząta została zredukowana o 88% po ogrzewaniu w temp 90 o C przez 30 min.[20]. Znajduje się w żółtku, surowicy kurzej (i innych ptaków) oraz w pierzu. Uczulenie na białka ptasie (zwłaszcza pierze) może indukować alergię na jajka [14]. Specyficzna prowokacja oskrzelowa albuminą kurcząta wywołała u 6 badanych z astmą – wczesną reakcję astmatyczną. Doustne podanie tejże albuminy wywołało u 2 chorych objawy z układu pokarmowego oraz układowe [20]. Dlatego też liwetyna jest kluczowym alergenem w reakcji krzyżowej nazywanej zespołem ptak-jajko [21] (patrz niżej).

Gal d 6

Dotychczas nie wymieniony w bazie Allergome[12], jednak uznany jako drugi alergen żółtka jaj pod nazwą Gal d 6 przez Podkomitet Nomenklatury Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (IUIS) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Do niedawna opisywano istnienie tylko jednego alergenu żółtka jaja – alfa liwetyny Gal d 5. W roku 2010 została opublikowana praca Amo i wsp.[22], 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) za pomocą m.in. SDS-PAGE wykryto alergen żółtka o masie 35 kDa. Ogrzewanie i inne próby redukcji nie zmieniały jego alergenicności, ale trawienie w symulowanym soku żołądkowym zmniejszało zdolność wiązania IgE. N-terminalna sekwencja aminokwasów odpowiadała białku YPG42, czyli prekursorowi witelogeniny 1.

Dalsze, niedawno odkryte alergeny jaj

Opisano oraz scharakteryzowano kilka następujących, choć zapewne nie wszystkich, protein uczulających jaj: Gal d Apo I, Gal d Apo VI, Gal d Clusterin, Gal d IgY, Gal d OIH, Gal d Ovomucin, Gal d Phosvitin, Gal d RfBP[12]. Specyficzny kompleks, który tworzy się pomiędzy lizozymem, a owomucyną, odpowiedzialny jest za charakterystyczną, żelową konsystencja białka jaja kurzego [4]. Najciekawsze doniesienia dotyczą Gal d IgY.

Gal d IgY

Przeciwciała żółtka jaj, obecnie nazywane immunoglobuliną Y (IgY) odkryto pod koniec XIX wieku. Od tamtej pory znalazły one liczne zastosowania w medycynie oraz badaniach naukowych, głównie w diagnostyce i proteomice. Jednak najbardziej istotne i obiecujące obszary badań IgY dotyczą biernej immunizacji w leczeniu zwierząt i ludzi. [23]. IgY należy do głównych przeciwciał wytwarzanych przez kurczaki, przy czym we wczesnych fazach życia, przed osiągnięciem dojrzałości immunologicznej kurcząt, to właśnie IgY przekazane jajkom przez kury-nioski stanowią skuteczną obronę humoralną przeciw pospolitym patogenom ptasim[24]. Przeciwciała IgY zwane też immunoglobulinami żółtka jaj, są transferowane z surowicy kur do żółtka dla zapewnienia biernej odporności zarodkom i nowo wyklutym kurczętom. Użycie kur zamiast ssaków w procesie immunizacji daje szereg korzyści. Jajka są tanie i łatwo osiągalne, poziom przeciwciał w żółtku jest wysoki, technika izolacji IgY jest prosta i szybka, a co więcej, IgY nigdy nie wiąże czynnika reumatoidalnego ani nie reaguje z czynnikiem dopełniacza ssaków. Wszystkie te różnice czynią technologię IgY szeroko dostępną w produkcji poliklonalnych przeciwciał przeciw różnym antygenom w immunodiagnostyce oraz immunoterapii, w wielu obszarach terapii zarówno zwierząt jak i ludzi. IgY ma także obiecujące perspektywy w zakresie ludzkiej immuno – antykoncepcji[25]. Ostatnio wyprodukowano IgY specyficzne dla roztoczy *D. pteronyssinus* czy *D. farinae* i oceniono ich potencjał. Uznano, że mogą stać się przeciwciałami przydatnymi do immunodiagnostyki a także dla identyfikacji możliwej odporności w alergii na roztocza kurzu domowego[24].

Reakcje krzyżowe alergenów jaja

Osoby uczulone na białka jaj kurzych zazwyczaj reagują na jaja innych ptaków (np. przepiórek, kaczek, gęsi), ponieważ występują w nich podobne frakcje białek.

Metodą testu zahamowania ELISA wykazano tylko częściową reakcję krzyżową pomiędzy albuminą kurcząt Gal d 5, a konalbuminą [20]. Antygeny dające odczyny krzyżowe z białkiem jajka kury wykryto w białku jajka indyka, gęsi, kaczki i mewy oraz w mięsie kurczaka i kury. IgE ludzi uczulonych na białka jajka kurzego najsilniej reagowały z proteinami białka indyka, najslabiej – gęsi. Odczyny krzyżowe dotyczyły wszystkich 3 "większych" (częściej uczulających) antygenów: owalbuminy, owomukoidu i owotransferyny wymienionych gatunków ptaków[11].

Białko czy żółtko

Wykazano, że główne alergeny zawarte w białku jaja to: owoalbumina Gal d 2 i owomukoid Gal d 1, stanowiące w sumie 60% frakcji białkowej białka jaj. Natomiast Gal d 3-5 odgrywają znaczącą rolę uczulającą tylko u chorych reagujących zarówno na białko jak i żółtko jaj [26]. W żółtku jaja występują także globuliny oraz lipoproteiny o małej gęstości [2]. Precyzyjna diagnostyka alergii na składowe jaj, w tym co najmniej rozróżnienie uczulenia na białko lub żółtko, pozwala na uniknięcie zbyt restrykcyjnej diety, co poprawia jakość życia dziecka i jego rodziny [26].

Objawy kliniczne

Większość klinicznych reakcji dotyczy skóry, a następnie układu pokarmowego czy oddechowego.

23812.jpg

Alergia na jajka jest też jedną z najczęstszych przyczyn ciężkiej anafilaksji [6].

Objawy alergii mogą występować czasami po pierwszym w życiu zjedzeniu jaja, u niemowląt uczulonych śladowymi ilościami tego alergenu, obecnymi w mleku karmiących piersią matek[27]. Wczesne, IgE zależne, objawy alergii na białko jaja u niemowląt obejmują głównie: wymioty, ból brzucha, pokrzywkę. Białko jaja kurzego może powodować i zaostrzać objawy atopowego zapalenia skóry. Rzadko, i głównie u dzieci bardzo silnie uczulonych, występują napady astmy i zaostrzenie nieżytu nosa[11]. Tolerancja wobec jaj pojawia się zazwyczaj w 3 roku życia dziecka, lecz u niektórych małych pacjentów może przetrwać nadal [27]. Obserwowano także nie IgE zależne objawy takie jak zapalenie eozynofilowe jelit lub wywołane jajami enterocolitis [28].

Zespół ptak–jajko

Zespół objawów klinicznych alergii na pierze, mięso ptasie i żółtko jaja, tzw. „Bird–egg syndrome” został opisany po raz pierwszy w roku 1985. Charakteryzuje się rozwojem alergii na jajko u pacjentów z objawami alergii wziewnej na pierze.

Zdarza się jednak, że klasycznie wcześniejsze objawy ze strony dróg oddechowych nie występują [11]. Dokonano obserwacji w grupie 8 chorych z alergią pokarmową na żółtko, którzy jednocześnie mieli objawy oddechowe (astma lub/i nieżyt nosa) po ekspozycji na ptaki. Nadwrażliwość na albuminę kurcząt potwierdzono za pomocą testów prowokacyjnych doustnych, dospójówkowych oraz oskrzelowych. Wszyscy badani mieli dodatnie testy skórne oraz wyniki sIgE wobec żółtka jaj, surowicy i mięsa kurcząt, pierza ptaków, a także albuminy surowiczej kurcząt [20]. W jednej z wcześniejszych prac Mandaliaza i wsp.[21] zbadano 59 chorych atopowych, 29% było jednocześnie uczulonych na białka pierza oraz jajek. U dziesięciu z nich objawy występowały zarówno po kontakcie z pierzem jak i spożyciu jajek. Wykazano, że główna komponenta opisanej reakcji krzyżowej to liwetyna – Gal d 5. W innym opisanym przypadku nadwrażliwość dotyczyła pierwotnie jajek, a ostry incydent obrzęku naczynioruchowego wystąpił po spożyciu mięsa kurzego. Punktowe testy skórne (PTS) były dodatnie z żółtkiem jaja, alfa – liwetyną i mięsem kurczaka. PTS z naturalnym mięsem kurczaka był również dodatni. Badanie sIgE ujawniło pozytywne reakcje z żółtkiem i mięsem kurzym [14].

Niealergenowe składniki jajek i ich rola

Jajko kurze pokrywa w znaczącym stopniu dzienne zapotrzebowanie odżywcze człowieka, dostarczając witaminy: ok. 67% – B12, 50% – B2, 39% – A, 34% – D, E, oraz mikroelementy cynk(22%) i żelazo(12%), magnez, wapń, potas [1]. Według Kunachowicz i wsp.[2] jaja zawierają foliany 65 µg – 16% normy dziennej; witaminę B12 1,6 µg – 67% normy; potas 133 mg – 3%; wapń 47 mg – 5%; magnez 12 mg – 4%; żelazo 2,2 mg – 12%; cynk 1,76 mg – 22%. Żółtka – więcej witamin niż białka. W produkcie stosowanym w przemyśle spożywczym jako białko jaja (mieszanina) znaleziono m.in. czerwień allura i karob. Mogą też występować histamina i jej liberatory.

Diagnostyka alergii na jaja

Podstawą codziennej diagnostyki są PTS oraz oznaczenia sIgE. Jednak zgodność wyników obu metod jest zaskakująco niska zarówno dla jaja jak i dla mleka w konkretnych

przypadkach. Nie można zatem traktować ich rezultatów zamiennie. Szczególnie zaś u dzieci z negatywnymi próbami trzeba podejmować dalsze, alternatywne testy[29].

Zdaniem tych samych wybitnych alergologów nie potwierdza się opinia, że doustna próba prowokacyjna ma zawsze znaczenie rozstrzygające dla rozpoznania alergii pokarmowej. Dodam, że moje obserwacje kliniczne są podobne.

Prowokacja pokarmowa, przeprowadzona w wieku 12-24 m-ce była dodatnia u 72/107 badanych dzieci(67,3%) W tym reakcja natychmiastowa lub wczesna, obejmująca pierwsze 6 godzin, dotyczyła 56/77 dzieci. Najgroźniejsze skutki prowokacji, które wystąpiły do 6 godzin, obejmowały jeden wstrząs anafilaktyczny, 3 przypadki obrzęku krtani i jeden poważny napad astmy. Dotyczyły one dzieci z PTS 5 mm dla białka i dla żółtka, lecz zdarzały się także pomimo ujemnych testów skórnych. Dodatkim prowokacjom towarzyszyło podwyższone sIgE, od 99 kU/l do 17,8 kU/l lecz niekiedy silnym reakcjom klinicznym towarzyszył normalny poziom sIgE poniżej 0,35 kU/l [30].

Zaleca się więc w diagnostyce PTS z komercyjnymi wyciągami z białka i żółtka, jak również natywne PTS z gotowanym lub surowym białkiem i żółtkiem, całkowite IgE, swoiste IgE metodą CAP, a także poszczególne alergeny jajka uzyskane techniką fazy stałej ISAC [9].

Pomiary PTS i sIgE są przydatne dla rokowania przetrwałej alergii na jaja, zwłaszcza z wyciągiem całego jajka. Zdaniem Dieguez i wsp.[31] nie należy przeprowadzać doustnej prowokacji u dzieci, gdy PT przekracza 7 mm a sIgE 1,3 KU/L ponieważ wyniki takie w 90% wskazują na uczulenie.

Rola diagnostyki IgG w alergii na jaja

Szeroko dyskutowana jest rola sIgG4 w rozwoju naturalnej tolerancji. Wydaje się, że tzw. indeks IgE/IgG4 może stanowić dodatkową informację określającą faktyczną tolerancję, zwłaszcza jeśli dotyczy owalbuminy i owomukoidu [32]. W bieżącym roku ustalono, że sIgG4 dla owalbuminy stanowi niezależny czynnik ochronny w alergii na jaja surowe. Dla identyfikacji pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem tolerowania jajka, indeks sIgE/ sIgG4 dla owalbuminy oceniono jako lepszy niż samo sIgE czy też PTS, zwłaszcza u dzieci z poziomem sIgE dla owalbuminy do 1,9 kU/L lub sIgE dla owomukoidu do 2,12 kU/L. Optymalny indeks sIgE/sIgG4 do podjęcia prowokacji ustalono poniżej 2,49 dla jaj gotowanych oraz 1,45 jaj surowych, z odpowiednio 89,5% oraz 80% prawdopodobieństwem tolerancji [33]. U badanych spożywających gotowane jajka ulegała obniżeniu średnica bąbla w PTS wobec białka jajka (BJ), a także poziom sIgE dla BJ, owalbuminy i owomukoidu, uległy znaczącemu obniżeniu, podczas gdy nastąpił równoległy wzrost sIgG4 dla owalbuminy i owomukoidu [14].

Przetrwała czy przemijająca alergia na jaja

Okolo 70 % dzieci wyrasta z alergii na jaja do 16 roku życia, przy czym tolerancja rozwija się wcześniej na jajko mocno ugotowane, niż na surowe[7].

Pacjenci z przetrwałą alergią na jajka ujawniają sIgE wobec większości sekwencyjnych oraz konformacyjnych epitopów owomukoidu i owalbuminy. Szczególnie obecność sIgE dla sekwencyjnych (linearnych) epitopów owomukoidu jest typowa dla przewlekłej formy uczulenia [16]. Longo i wsp. [8] podkreślają dobre rokowanie, ponieważ „niemal wszystkie” dzieci wyrastają z tej alergii. Jednak Hasan i wsp.[7] zauważają, że wysoki poziom sIgE dla jaj (powyżej 50 kIU(A)/l) może stanowić oznakę złego rokowania, bo wiąże się zwykle z postacią „przetrwałej” (nieustępującej) alergii na jajko.

Zalecenia profilaktyczne dla uczulonych na jaja

- Osoby z potwierdzoną reakcją anafilaktyczną po spożyciu alergenów jaja powinny starannie unikać spożywania jaj i ich przetworów oraz stale nosić ze sobą autostrzykawkę z noradrenaliną np. EpiPen.
- Longo i wsp. [8] podsumowali dane z ostatnich 5 lat i uważają na tej podstawie, że wczesny kontakt z pokarmem wzbudza tolerancję i "desensytyzację" wobec pokarmów. Podobnego zdania jest Jaervinen i wsp.[16], opiniując że u około 2/3 dzieci do 5 roku życia rozwija się tolerancja.
- Pacjenci uczuleni powinni zapoznawać się ze składem danego produktu na opakowaniu, przy czym powinni zwrócić uwagę na następujące słowa oznaczające obecność jajka bez jego dosłownego wymienienia: albumina, lizozym, majonez, owalbumina lub po angielsku „egg (dried, powdered, solids white, yolk), surimi”. Czasami jaja występują w wypiekach, lecytynie, makaronie, marcepanie, chałwie, masie orzechowej. Na szczęście jaja w wypiekach są tolerowane przez większość uczulonych dzieci[34]. Nieoczekiwane źródła jaja to na przykład puszysta śmietanka na powierzchni filiżanki kawy, gotowe zupy, precele, których powierzchnia jest smarowana jajkiem przed posoleniem, itd.
- Szczepienia przeciw chorobom wirusowym, z użyciem preparatów mogący zawierać ślady białka jaj, są wg Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii zazwyczaj bezpieczne, nawet u dzieci z anafilaksją w wywiadzie. Praktycznie zalecam jednak ich podawanie w specjalistycznym ośrodku wakcynoterapii.
- Ze względu na dużą wartość odżywczą jaj, ich restrykcyjna eliminacja może powodować zubożenie organizmu w wiele niezbędnych składników.

Wyniki badań nie potwierdzają dość powszechnej opinii, że dieta ludów prymitywnych jest mniej uczulająca [26].

Próby immunoterapii alergenami jaj

Doustne protokoły wzbudzenia tolerancji, w szczególności za pomocą protein jajka o zredukowanych właściwościach uczulających, stanowią obiecujący kierunek podwyższenia progu tolerancji, przynajmniej u niektórych pacjentów[28].

Badania pilotowe wykazały, że doustne odczulanie (OIT) z użyciem surowego bądź gotowanego jajka stanowi bezpieczną i szybko osiągalną alternatywę diety, jednak nie powinno być podejmowane w przypadkach anafilaksji [35].

Metody w immunoterapii w alergii na jajko

Według Meglio i wsp. [36] OIT należy rozpoczynać od dawki 0,27 mg białek jaja (1 kropla surowego jajka rozcieńczona 1:100). Po zastosowaniu opracowanego matematycznie programu proporcjonalnego zwiększania dawek u 8 z 10 dzieci udało się po 6 miesiącach uzyskać tolerancję 25 ml jaja dziennie. U jednego badanego uzyskano tolerowanie tylko 2 ml dziennie, u ostatniego pacjenta procedura nie powiodła się. Natomiast w grupie nieleczonej 2 z 10 dzieci uzyskało spontaniczną tolerancję[36]. W innym badaniu 6 dzieci w wieku 3-13 lat poddano OIT. U wszystkich uzyskano tolerancje na jaja (autorzy nie podali wyników w grupie porównawczej ani czasu terapii – KB). Opisano 4-krotne zmniejszenie średniej odczynów w PTS, podczas OIT. W tym samym czasie zauważono znaczący spadek sIgE dla białka jaja oraz dla owomukoidu oraz odpowiedni wzrost poziomu IgG4. Autorzy uznali metodę za skuteczną w przetrwałej alergii na jaja. Sugerują stosowanie indywidualnych dawek w zależności od alergizacji danego dziecka[37]. Chorzy z grupy poddanej protokołowi wytwarzania tolerancji niemal 15 razy częściej mogły spożywać jaja w porównaniu z grupą nieleczoną. Korzystne zmiany zachodziły także szybciej (50 m-cy wobec ok 80 m-cy).

Inicjowanie spożycia jajek poddanych wysokiej temperaturze (np. w wypiekach – ang. baked eggs) przyspieszało tolerancję surowych jaj w porównaniu ze ścisłą dietą wykluczającą [34]. W innych badaniach zauważono, że u 34 % pacjentów z ewidentną alergią na jaja nie rozpoznaje się żadnych linearnych epitopów, przy czym znaczenie tego faktu jest niejasne [14].

Ostonowe użycie omalizumabu (anty – IgE) może stać się kolejną opcją terapeutyczną ułatwiającą OIT [6]. Z powodu ograniczeń konwencjonalnej immunoterapii (IT) podejmowane są próby oparte o molekularną charakterystykę głównych alergenów jaja.

Ostatnio wyprodukowano m.in. hypoalergiczne rekombinowane proteiny białka jaja, podjęto próby zastosowania peptydów oraz IT mediowanej bakteriami.

W podejściu nieswoistym uzyskano obiecujące, wstępnie wyniki po użyciu probiotyków [35].

Przypomnieć warto, że szczepienia przeciwgrypowe u dzieci z alergią na jajka są bezpieczne, jeśli nie występują poważne objawy kliniczne po ich spożyciu oraz u tych, które tolerują jajka gotowane. Złożone szczepionki np. MMR powinny być jednak podawane z odpowiednich ośrodkach wakcynoterapii, dla uniknięcia zbędnego ryzyka. Należy zwracać uwagę na różne inne produkty medyczne, tworzone z białek jaja, których należy unikać u dzieci z uczuleniem na ten produkt [6].

Należy podkreślić na koniec tego akapitu, że dotychczas żadna metoda leczenia alergii na jaja nie została zaaprobowana przez FDA, z powodu zbyt małych grup, braku kontroli i możliwości spontanicznej remisji. Oczekuje się na więcej wysokiej jakości doniesień, zanim będzie można zarekomendować OIT na jajka [37].

Podsumowanie

Alergolog może współcześnie, w oparciu o obecny poziom wiedzy medycznej, jak nigdy przedtem diagnozować, edukować i leczyć chorych z alergią na jaja, co prowadzi do poprawy jakości ich życia skuteczniej niż kiedykolwiek [7].

□

Pracę nadesłano 2014.09.25

Zaakceptowano do druku 2014.09.27

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)