

# Nie tylko alergeny: mięsa ssaków

Prof. dr hab. n. med.  
Krzysztof Buczyłko

Ośrodek Dydaktyczny UM

Kierownik Centrum Alergologii  
Łódź

A L E R G E N Y

## Not only allergens: mammalian meats

### S U M M A R Y

The major meat allergens are serum albumins (Bos d 6) and immunoglobulins, but there are a few reports of allergies to muscle proteins (actin, myosin and tropomyosin). Cross-reactivity has been described between different meats, between meat and milk and between meat and animal dander. Most allergic responses to food are directed against protein epitopes and occur within 30 minutes of ingesting the allergen. The diagnosis of meat allergy is difficult, because of the limited sensitivity of skin prick tests and specific IgE tests to meat extracts. Recent work has identified a novel IgE antibody response to a mammalian oligosaccharide epitope galactose –  $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$  – gal), that has been associated with two distinct forms of anaphylaxis: immediate onset anaphylaxis during first exposure to intravenous cetuximab, and delayed onset anaphylaxis 3-6 h after ingestion of mammalian food products (e.g., beef and pork). The results of many studies strongly suggest that tick bites are a cause. Both proteolytic digestion and technological, for example boiling, treatment reduce the allergenic potential of meat products.

**Główne alergeny mięsa ssaków to albuminy surowicze (Bos d 6) oraz immunoglobuliny. Istnieją nieliczne doniesienia dotyczące alergii na białka mięśni – aktynę, miozynę i tropomiozynę, Opisano reakcje krzyżowe pomiędzy różnymi mięsami, pomiędzy mięsem a mlekiem, a także pomiędzy mięsem, a sierścią zwierząt. Większość odpowiedzi alergicznych na pokarmy mięsne jest skierowana przeciw epitopom białkowym, przy czym objawy występują w ciągu 30 minut po spożyciu. Rozpoznanie uczulenia na mięso jest trudne z powodu ograniczonej czułości punktowych testów skórnych, a także swoistych IgE. Ostatnio zidentyfikowano nowe przeciwciało IgE dla wielocukrowego epitopu ssaków galaktozy –  $\alpha$  – 1,3,galaktozy ( $\alpha$  – Gal), Jest ono związane z dwoma formami anafilaksji: natychmiastowym początkiem podczas pierwszej dawki dożylnie podawanego cetuximabu; oraz z opóźnionym początkiem anafilaksji występującym po 3-6 godzinach od spożycia produktów z mięsa ssaków (np. wołowiny lub wieprzowiny). Wyniki wielu doniesień wyraźnie wskazują, że przyczyną obu reakcji jest wcześniejsze ukąszenie przez kleszcza. W celu ograniczenia siły uczulającej produktów mięsnych skuteczne jest zarówno trawienie proteolityczne jak i inne procedury technologiczne, w tym gotowanie.**

Do niniejszej analizy wybrano mięsa najczęściej spożywane w Polsce, to znaczy wołowinę i cielęcinę oraz wieprzowinę, jagnięcinę i królika. Mówiąc językiem bardziej naukowym – dokonano analizy uczulającej roli tkanki mięśniowej bydłowej (*Bos domesticus*), świńskiej (*Sus scrofa domestica*), owczej (*Ovis aries*) i króliczej (*Oryctolagus cuniculus*). Oparto się na najnowszej nomenklaturze wg bazy allergome.org [1], w której oznaczenia alergenów powstają przez użycie skrótu nazwy gatunkowej np. dla królika – Ory c. Dla przejrzystości – zgodnie z życzeniem Redakcji – pominięto omówienie białek występujących u tych samych ssaków w mleku i innych wydzielinach, a ponadto bardzo skrótowo potraktowano białka o małym znaczeniu dla alergologa.

**TABELA 1** Aktualne zalecenia wg Wolver i sp.[2013]w modyfikacji własnej KB

1.	Niedawno odkryty zespół opóźnionej anafilaksji po spożytym mięsie może wyjaśniać wiele przypadków uznawanych dotąd za idiopatyczne. Należy jednak pamiętać, że wiele z nich ma ujemne testy skórne na mięso, co dodatkowo zaciemnia diagnozę.
2.	Osoby ugryzione przez kleszcze ( <i>Amblyomma americanum</i> , <i>Ixodes ricinus</i> ) mogą wykształcić sIgE wobec galaktozy – $\alpha$ -1,3 – galaktozy ( $\alpha$ – gal), a następnie rozwinąć reakcję na ponowną ekspozycję wobec $\alpha$ – gal, jako substancję obecną w mięsie ssaków.
3.	Ponieważ reakcja ta pojawia się po 3-6 godzinach, zazwyczaj budzi pacjenta w środku nocy, wśród objawów pokrzywki i wstrząsu, o ile na obiad było mięso. (Uwaga – w wielu krajach zachodnich tzw. obiad – dinner, jada się w porze odpowiadającej polskiej kolacji).
4.	<b>Warto odradzić chorym z podobną dolegliwością spożywania mięsa wszystkich ssaków (wołowiny, wieprzowiny, jagnięciny i foki).</b>

## Epidemiologia

W literaturze do roku 2000 podawano częstość alergii na mięso wołowe ok.0,3% w całej populacji, natomiast wśród dzieci uczulonych na mleko krowie na 13-20%, choć niektórzy autorzy w oparciu o małe grupy sugerowali nawet 82% [2]. Zastosowanie mięsa jagniąt bywało sugerowane, jako dieta zastępcza dla dzieci uczulonych na mleko lub polialergicznym, chociaż taka praktyka kliniczna nigdy nie była oparta na pogłębionych badaniach biochemiczno-immunologicznych. Już w roku 1995 badania Fiocchi i wsp. [3] udowodniły wysoce znamiennej korelację pomiędzy mięsem wołowym i owczym (jagnięcym), a także albuminą bydłą BSA (obecnie Bos d 6) i owczą OSA (Ovi a 6). Przypomnieć warto, że Bos d 6, główny alergen wołowiny i cielęciny, to jednocześnie mniejszy alergen surowego mleka krowiego. Wołowina pośród mięs ssaków oraz kurczaki, jeżeli chodzi o ptactwo, są uważane za najczęstsze obecnie przyczyny uczulenia na produkty mięsne [4]. Według innych doniesień alergia na wołowinę była przez długi czas uważana za rzadkość, jednak ostatnio wzrasta liczba publikacji dotyczących jej natury, epidemiologii czy objawów [5]. W niedawnym opracowaniu występowania i ciężkości alergii pokarmowej u dzieci w Korei w ciągu ostatnich 20 lat, oceniono alergologicznie 305 z około 79 000 małych pacjentów przyjętych na OIOM z pokrzywką, obrzękiem naczyń ruchowym lub wstrząsem. Częstość występowania

anafilaksji pokarmowej wyniosła 4,56 na 10 000 wizyt dzieci w pediatrycznym oddziale ratunkowym [6]. Najczęstszymi przyczynami ciężkich reakcji wywołanych pokarmem były w kolejności ryby, mleko krowie, owoce morza, kurczaki, wieprzowina, jaja, orzech włoski, orzech ziemny, wołowina.

## **Etiologia alergii na mięsa – reakcje krzyżowe**

Opisano reaktywność krzyżową pomiędzy różnymi gatunkami mięs oraz pomiędzy mięsem a mlekiem lub jajami, a także pomiędzy mięsem, a sierścią zwierząt. Część z wymienionych zjawisk wynika z niewystarczającego oczyszczania wyposażenia w przemyśle rzeźnym. Tak czy inaczej może to mieć poważne skutki w praktyce klinicznej [4].

Za pomocą immunoblottingu zbadano 57 surowic osób podejrzanych o alergię na mięso wobec wyciągów z wołowiny, jagnięciny, wieprzowiny, foki oraz kurczaka. Osoby uczulone często posiadały IgE wobec białek mięsa różnych gatunków ssaków (43/57 badanych), natomiast reakcje krzyżowe z mięsem drobiu były rzadsze (19/43) [7]. Powyższa publikacja pochodziła z roku 1999, kiedy nie znano jeszcze niektórych komponent alergenów mięsa. W niedawnym badaniu Refaat i wsp.[8] autorzy postanowili sprawdzić, czy często wydawane zalecenie lekarskie aby chorzy uczuleni na mleko unikali wołowiny – jest nadal trafne. Poddano obserwacji 30 dorosłych z alergią na białka mleka krowiego (BMK). Diagnozę oparto o występowanie objawów w związku ze spożyciem BMK i wołowiny oraz o PTS z ekstraktem świeżego mleka oraz surowej wołowiny, plus oznaczenie sIgE w surowicy met. ELISA. U 10 z 30 badanych uczulonych na mleko zanotowano objawy po spożyciu wołowiny, w tym 2 miało pokrzywkę, a jeden dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Dodatkowo PTS na wołowinę wystąpiły u 6/30. Dodatkowo sIgE dla wołowiny stwierdzono u 18/30 chorych, lecz zgodność sIgE (+) z PTS (+) pojawiła się tylko 5 razy (17%). Przeciętna reaktywność krzyżowa pomiędzy mlekiem a wołowiną wyniosła w badanej grupie ok. 32% (+/- 13%).

Wydaje się, że chorzy uczuleni na BMK nie muszą być automatycznie nadwrażliwi także na wołowinę, czyli że zalecenie eliminacji nie jest bezwzględnie korzystne dla wszystkich, lecz wymaga dodatkowej diagnostyki w każdym przypadku[8].

## **Specyficzne alergeny mięsa bydlęcego Bos d**

Mieszanina białek wołowiny oznaczana jest w diagnostyce alergii IgE zależnej kodem f27. Faktycznie znamy już kilkanaście molekuł mięsa wołowego: Bos d 6, Bos d 6.0101, Bos d alfa 2I, Bos d alfa Actin, Bos d Fibrin, Bos d HG, Bos d LF, Bos d Myoglobin, Bos d PLA2, Bos d PRVB, Bos d Thrombin, Bos d TM [1]. Niestety każdy producent zestawów do diagnostyki swoistej w surowicy używa własnego wzorcowego wyciągu, tzw. IHR, co wobec wielości komponent faktycznie uczulających oraz odkrywania nowych alergenów mięsa, może dawać nietrafne wyniki oznaczeń. Głównymi alergenami są jak wspomniano Bos d 6 (inaczej albuminy surowicze – serum albumins – SA) oraz immunoglobuliny, jednak istnieją nieliczne opisy uczulenia na białka mięśni – aktynę, miozynę lub tropomiozynę [4].

### **Albumina surowicza bydlęca**

(Bos d 6, Bos d 6.0101, dawniej BSA), Albuminy tzw. „surowicze” (jak Bos d 6) występują w sierści, mleku, mięśniach i surowicy [1].

Albuminy, to białka spełniające wiele funkcji, w tym zwłaszcza rolę silnego wiązania ligandów, co czyni z nich cząsteczki transportowe dla szeregu metabolitów, leków, substancji odżywczych, metali itp.

Wspomniane cechy spowodowały ich szerokie zastosowanie kliniczne, farmaceutyczne oraz biochemiczne[9]. SA stanowią białka wysoce konserwatywne, zarówno jak chodzi o sekwencję aminokwasów jak też strukturę trójwymiarową. Różnorodne SA ssaków czy ptaków są alergenami dla człowieka[10]. Wspomniana konserwatywność SA wiąże się z ich wysokim stopniem reaktywności krzyżowej pomiędzy odmiennymi gatunkami[9], a także z faktem, że alergia krzyżowa na SA w mięsie rozpoczyna się zazwyczaj po ekspozycji na alergeny powietrzno – pochodne zwierząt [10]. SA stanowią ważne alergeny obecne w mleku, mięsie oraz naskórkach. Alergia na mięso była do roku 2007 opisywana rzadko. Większość z dotychczasowych przypadków było faktycznie uczuleniem na SA. Z jednym wyjątkiem wszyscy badani przez Vicente-Serrano i wsp. [11] mieli dodatnie reakcje z SA w różnych gatunkach mięs (wołowina Bos d 6, jagnięcina Ovi a 6, wieprzowina – Sus a 6), a także wobec nabłonków psa kota i krowy oraz mleka. Niektórzy jednak byli uczuleni tylko na SA mięsa i naskórków. Badani z alergią na sierść zwykle rozpoznawali inne niż SA białka naskórka. Żaden badany nie zareagował na SA uzyskane z wyciągu gotowanego mięsa.

Podgrupa chorych z alergią na Bos d 6 i mleko powinna unikać surowego mięsa i domowych zwierząt futerkowych [11].

Bos d 6 oraz Ovi a 6 stanowią ważne alergeny wołowiny czy jagnięciny, wykazując nie tylko podobną sekwencję aminokwasów, ale także zbliżone właściwości uczulające [3]. Od niedawna stosuje się bydłęce SA jako dodatek do hodowli plemników używanych do sztucznego zapłodnienia, co powoduje niekiedy ciężkie reakcje alergiczne przy standardowej procedurze inseminacji dopochwowej[12]. Niedawno opisano 2 przypadki uczulenia zawodowego na BSA (Bos d 6). Pierwszy to kobieta pracująca w laboratorium jako technik, cierpiąca od dawna astmę z uczuleniem na sierść kota. Podczas pracy ze sproszkowaną BSA pojawiło się zaostrzenie objawów oskrzelowych. Drugi podobnie dotyczył kobiety uczulonej pierwotnie na sierść kota, u której natychmiast po spożyciu gotowanej wieprzowiny wystąpił typowy ustny zespół uczuleniowy(OAS), ból brzucha oraz biegunka. Pacjentka doznała zbliżonych objawów także po spożyciu mięsa i mleka kozy oraz wołowiny. Podobnych doniesień jest jednak mało[13]

## **Aktyna – alergen mięśni (Bos d alpha Actin),**

Aktyna stanowi – obok BSA – najczęściej wiążące surowicze IgE białko mięsa. Udział BSA w alergii potwierdzono za pomocą PTS, podobnego rezultatu nie uzyskano jednak przy użyciu PTS dla aktyny, pomimo dodatniego immunoblotingu. Aktyna jest względnie termo – stabilna, przynajmniej w porównaniu z innymi białkami mięśni. Jej uwalnianie w wołowinie, wieprzowinie i kurczaku zaczyna się przy 65°C, a wyraźnie nasila przy 80°C[14].

## **Hemoglobina (Bos d HG)**

Hemoglobina wieprzowiny i kurczaka mają właściwości alergenów krzyżowych.

Opisano przypadek zawodowej alergii wziewnej na wieprzowinę, poprzedzony alergią pokarmową na wieprzowinę oraz – 3 lata wcześniej – alergią pokarmową na kurczaki. Było to prawdopodobnie powiązane z wcześniejszą alergią na SA kota [15].

## **Żelatyna**

Dodatknie PTS z żelatyną odnotowano u 40 spośród 1335 osób poddanych badaniu. Spośród 40 chorych z alergią na czerwone mięso, 12 było dodatkowo uczulonych na żelatynę, w tym 2 doznało wstrząsu po żelatynie koloidalnej. W zestawieniu 172 przypadków idiopatycznej anafilaksji 4 doznało jej po dożylnym podaniu żelatyny (w dawce 0.02-0.4 g) [16].

## **Mioglobina – alergen mięśni bydłęcych (Bos d Myoglobin)**

Charakterystyka biochemiczna ujawnia, że jest to białko termostabilne, bez mostków dwusiarczkowych. Chorzy posiadają sIgE wobec proteiny 17kD. Epidemiologia uczulenia na ten rodzaj białka wśród chorych atopowych została ustalona na około 1% przypadków. Właśnie minęło 10 lat od pierwszego opisu monowalentnej alergii na mioglobinę [17].

**Tropomiozyny (Bos d TM)** Słabą reaktywność IgE wobec tropomiozyny wykryto jedynie w 2/57 surowic chorych uczulonych na wołowinę. Ta proteina mięśni nie stanowi ważnego alergenu mięsa kręgowców [7].

## **Lipokaliny – alergeny sierści i mięsa**

Lipokaliny (LC) reprezentują szczególnie istotną grupę zwierzęcych alergenów inhalacyjnych. Dotychczas poznano trójwymiarową strukturę niektórych z nich, lecz ich funkcja wciąż jest badana. Tzw. nowe alergeny lipokalin wykazują wysoki stopień identyczności między – gatunkowej. LC obok SA tworzą drugą ważną grupę potencjalnych reakcji krzyżowych, stąd intensywne badania nad ich znaczeniem klinicznym [18].

Proteiny mięsa nieistotnie alergologicznie stanowią białka kolagenowe (Bos d alfa2) (Collagen-derived Protein), fibryna (Bos d Fibrin), Bos d LF, fosfolipaza 2 (Bos d PLA2), parwalbumina bydłęca (Bos d PRVB), trombina (Bos d Thrombin). Wśród dalszych protein wymienia się inhibitory kinazy proteinowej (Protein Kinase Inhibitor-PKI), immunoglobuliny, globuliny wydzielnicze (Secretoglobulin – SG)[1]. Ich rola w klinice alergii jest mała bądź nieustalona.

## **Alfa-gal (galactose- $\alpha$ -1,3-galactose, $\alpha$ -Gal)**

Alfa-gal jest oligosacharydem (wielocukrem) obecnym w komórkach ssaków nienaczelnych. Epitop  $\alpha$ -Gal występuje w wołowinie, wieprzowinie i baraninie oraz sierści kota, natomiast nie jest obecny w mięsie kurczaków ani ryb [19].

Przeciwciała IgE przeciw  $\alpha$ -Gal mogą być odpowiedzialne za opóźniony typ alergii natychmiastowej wobec czerwonego mięsa.

Przeciwciała IgE anty Gal wytwarzane przez niektóre osoby, mogą powodować zarówno alergię na mięsa, jak i lecznicze przeciwciało monoklonalne – cetuximab, gdyż źródła te zawierają epitop  $\alpha$ -gal. Z wyjątkiem człowieka i małych naczelnych starego świata,  $\alpha$ -Gal jest prezentowana w glikoproteinach and glikolipidach. Zatem, jako immunogenna dla ludzi,  $\alpha$ -Gal może łatwo uczulać, nawet poprzez ugryzienie przez kleszcza. IgG anty  $\alpha$ -Gal stanowią ok 1% całkowitej puli IgG, IgE są w porównaniu z nimi rzadsze. Tym niemniej u niektórych pacjentów spożycie czerwonego mięsa, może prowadzić do rozwoju natychmiastowej reakcji, takiej jak pokrzywka [20]. Wykrycie alfa-Gal w żelatynie oraz korelacja wyników testów z obydwoma substancjami pozwala przypuszczać, że alfa Gal może być faktycznym celem w reagowaniu na żelatynę[16].

Z drugiej strony warto wiedzieć, że zaburzona ekspresja epitopu  $\alpha$ -gal może prowadzić do rozwoju procesu autoimmunologicznego, jak w chorobie Graves-Basedowa.

- Epitopy  $\alpha$ -gal wytwarzane przez *Trypanosoma cruzi* oddziałują na anty-Gal oraz indukują reakcję zapalną podobną do autoimmunologicznej w chorobie Chagasa.
- Anty-Gal IgG oraz IgM biorą udział w reakcji odrzucania ksenoprzeszczepów posiadających epitopy  $\alpha$ -gal.
- Wstrzyknięcie  $\alpha$ -gal do guza nowotworowego uwrażliwia zmienioną tkankę na komórki prezentujące antygen, a także pozwala wytworzyć niektóre szczepionki przeciwnowotworowe.
- Przyspieszone gojenie ran uzyskuje się przez nanocząsteczki  $\alpha$ -gal blokujące anty-Gal, co w przyszłości ma posłużyć do regeneracji serca po zawale oraz uszkodzonych nerwów[21].

## Specyficzne alergeny mięsa świni (*Sus scrofa*)

Najczęściej wymienia się alergen białkowy Sus a 5, które należy do lipokalin oraz Sus a 6 (stanowi albuminę surowiczą). Mają duże znaczenie wynikające z częstych reakcji krzyżowych z ich odpowiednikami w wołowinie bądź cielęciny, co opisano powyżej. Inne białka mięsa świni o wzmiarkowanej roli uczulającej to Sus s HG oraz Sus s PRVB.[1] Hemoglobina mięsa wieprzowego (Sus s HG), czynność biologiczna oczywista. Występuje we krwi i mięsie. Badania nad zahamowaniem hemoglobiny z mięsa świni oraz kurczaka jak również SA ujawniły krzyżowe przeciwciała IgE. Opisano przypadek potwierdzający zawodową alergię wziewną na mięso wieprzowe z późniejszą o 3 lata alergią pokarmową na kurczaka. Hemoglobina oraz SA w obu rodzajach mięsa wykazywały właściwości krzyżowe, prawdopodobnie związane z wcześniejszym uczuleniem na SA kota [15]. Parwalbumina alfa (Sus s PRVB) Czynność biologiczna – białko wiążące wapń (Calcium – binding Proteins). Parwalbumina jest głównym alergenem ryb. Jej siła uczulająca zależy od mikro – zróżnicowania sekwencji aminokwasów [1]. Nie znaleziono doniesień o istotnej roli uczulającej PRVB w mięsie świni.

Z doświadczenia własnego przypuszczam, że mięso tuczników intensywnie karmionych mączką rybną i innymi odpadami z ryb może stanowić potencjalne zagrożenie dla osób z silną alergią na ryby.

## Zespół wieprzowina – kot

Alergia na kota wyróżnia się wśród uczuleń na ssaki tym, że alergen główny Fel d 1 jest białkiem podobnym do uteroglobiny (cat secretoglobulin protein), a nie lipokaliną, która u kota, jako alergen mniejszy, ma kod Fel d 4. Stąd niejednoznaczne spektrum biochemiczne alergii na kota u różnych pacjentów, część z nich bowiem ma objawy wywołane panalergenem ssaków – lipokaliną, silnie obecnym m.in. w sierści psa (Can f 1,2,6) i konia (Equ c 1), mięsie królika oraz w mleko krowim, jako beta – laktoglobulina [1]. Na podstawie doświadczeń z zahamowaniem reakcji na albuminę surowicza wieprzowiny (ASW) za pomocą albuminy surowicy kota (ASK) ustalono, że pierwotne było uczulenie na sierść kocią. W dwu grupach pacjentów uczulonych na kota, częstość alergii na ASK wynosiła 14% oraz 22%. Odpowiednio uczulenie na ASW wynosiło 35 oraz 10%. Około 1/3 tych chorych doświadczyło objawów alergii po spożyciu wieprzowiny[22]. Według odosobnionego zdania Jappe i wsp.[23] IgE anty – alfa – gal może być odpowiedzialne za alergię na czerwone mięso oraz za zespół wieprzowina – kot. Uczulenie na albuminy surowicze (SA) kota można traktować, jako przydatny marker możliwych reakcji krzyżowych nie tylko na mięso wieprzowe, ale także innych gatunków ssaków [22]. Mężczyzna z wywiadem alergicznym głównie ANN w wieku 23 lat wystąpił OAS oraz nieżyt nosa i spojówek około 5 minut po spożyciu wieprzowiny lub wołowiny. PTS oraz sIgE były dodatnie wobec naskórka kota, wieprzowiny i wołowiny. W immunoblottingu z zastosowaniem mięsa wieprzowego uzyskano całkowite zahamowanie

wobec wyciągu sierści psa oraz albuminy surowiczej kota, a także częściowe zahamowanie dla wyciągu mięsa wołowego. Oznacza to, że istotą zespołu wieprzowina – kot jest alergią na albuminy surowicze w pasmie 66 kD i 50 kD, dotychczas nieopisywana w literaturze [24].

## Specyficzne alergeny baraniny (jagnięciny)

W jagnięcinie i baraninie występuje uczulająca albumina surowicza owcy (Ovi a 6). Wykazuje klasyczną aktywność albumin, patrz wyżej na opis reakcji krzyżowych z wołowiną [1].

## Specyficzne alergeny mięsa królika

Kodem Ory c – określa się obecnie mieszaninę białek mięsa królika, dawny kod f213). W mieszaninie tej kluczowa specyficzna komponenta alergenowa to albumina surowicza mięsa królika (Ory c 6) silnie krzyżowo reagująca z mięsem wołowym, podobnie jak z surowym mlekiem krowim, Rzadko i tylko u niektórych osób uczulenie może wywołać także dodatkowa komponenta – Ory c TM (tropomiozyna królicza)[1]

## Patomechanizm reakcji alergicznych na mięso ssaków

Od dawna zauważano, że pierwszy kontakt z albuminami surowiczymi mięsa (SA) zwykle następuje poprzez spożycie mleka krowiego, co więcej uczulenie pacjenta na naskórek i sierść może powstać bez bezpośredniego kontaktu ze zwierzęciem [11]. Obecnie wiemy, że uczulenie na mięsa z reguły rozpoczyna się po ekspozycji na aeroalergeny, co może prowadzić do krzyżowych reakcji wobec SA obecnych w pokarmie [10].

## Kliniczne objawy alergii na mięso

### AZS

Opisano 16 dzieci z AZS w wieku od 1 roku do 8 lat uczulonych na wołowinę, co stwierdzono na podstawie punktowych testów skórnych (PTS). Wszystkie miały ponadto dodatnie PTS wobec jagnięciny oraz mleka krowiego. Po okresie restrykcyjnej diety u 12/16 ustąpiły objawy AZS. Wykonano wtedy powtórnie PTS, sIgE oraz doustną podwójnie zaślepioną próbę prowokacyjną (DBPCFC). Wszystkie dzieci ponownie poddane PTS ujawniły dodatnie wyniki dla wołowiny czy jagnięciny oraz Bos d 6 lub Ovi a 6. W zakresie sIgE 6 dzieci miało wyniki dodatnie dla mięsa wołowego, 3 dla jagnięciny, 4 wobec Bos d6 oraz 3 – Ovi a 6. Prowokacja doustna była dodatnia u 2 dzieci po Bos d 6 oraz 3 po Ovi a 6. Jedno dziecko dostało ciężkiej duszności, kaszlu i innych objawów astmy 3 godziny po prowokacji [3]. Do sprawy prawdopodobnego mechanizmu tej opóźnionej reakcji IgE zależnej powrócimy w dalszej części tekstu. Obecnie uważa się, że alergią na mięso nie jest wcale rzadka, występuje bowiem od 3, 28% do 6,52% dzieci z AZS [25].

### Astma

W porównaniu do dzieci z dobrą kontrolą astmy, w ciężkiej astmie dziecięcej częściej występuje specyficzna odpowiedź IgE – zależna na więcej niż 3 komponenty pochodzenia zwierzęcego – lipokalinę (nMus m 1, rEqu c 1, Fel d 4, rCan f 1, 2), kalikreinę (rCan f 5) oraz sekretoglobinę (rFel d 1). Dzieci te mają jednocześnie wyższą eozynofilię krwi obwodowej, podwyższony poziom wydychanego tlenu azotu, oraz większą nadreaktywność oskrzeli [26]. Niedawno opisano 2 przypadki uczulenia

zawodowego na BSA. Pierwszy to kobieta pracująca w laboratorium, jako technik, cierpiąca od dawna astmę z uczuleniem na sierść kota. Podczas pracy ze sproszkowaną BSA pojawiło się zaostrzenie objawów oskrzelowych Drugi podobnie dotyczył kobiety uczulonej pierwotnie na sierść kota, u której natychmiast po spożyciu gotowanej wieprzowiny wystąpił typowy ustny zespół uczuleniowy(OAS), ból brzucha oraz biegunka. Pacjentka doznała zbliżonych objawów także po spożyciu mięsa i mleka kozy oraz wołowiny, Podobnych doniesień jest jednak mało [13].

## **Pokrzywka**

Opisano pacjenta z poważnymi reakcjami w postaci pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego po spożyciu mięsa różnych ssaków. Przeprowadzono u niego między innymi PTS oraz oznaczanie sIgE. Co ciekawe powtarzano oznaczenia sIgE wielokrotnie, zarówno dla mięsa jak i naskórka zwierząt. Jednocześnie przeprowadzono rutynową diagnostykę w kierunku przewlekłej pokrzywki, uzyskując wyniki prawidłowe. PTS były dodatnie dla mięsa świni, krowy, królika i jagnięcia oraz dla naskórków psa, świni, owcy i krowy. PTS dla sierści kota, konia, królika, świnki morskiej, jagnięcia, myszy, mieszaniny pierza, mleka krowiego, soi, musztardy, roztoczy, Anisakis simplex i mięsa kurczaków były ujemne. Śródskórne testy na BSA były dodatnie. Oznaczenia sIgE dały wynik dodatni z mięsem wołowym, jagnięcym, wieprzowiną i mięsem królika, a także z sierścią psa, kota, krowy, owcy i szczeciną świni, natomiast były ujemne z mięsem kurczaka[27].

## **Nieżyt nosa**

Same albuminy surowicze nie są częstą przyczyną alergicznego zapalenia dróg oddechowych, ale odgrywają znaczącą rolę w reakcjach krzyżowych, u osób uczulonych na sierść różnych zwierząt [12]. Nie napotkano na doniesienie o izolowanej klinicznie postaci alergicznego nieżytu nosa w wyniku alergii na mięso ssaków, ale istnieją doniesienia o mikstach z udziałem ANN. Opisano przypadek 59 letniej kobiety z przewlekłą pokrzywką – obrzękiem Quincke’go oraz atakami astmy po spożyciu mięsa ssaków. Poddano ją PTS wobec różnych mięs i po 5 minutach od założenia testu rozwinęła się uogólniona pokrzywka oraz alergiczny nieżyt nosa i spojówek. Zalecono chorej całkowite unikanie wszystkich mięs czerwonych [28].

## **Opóźniona anafilaksja po spożyciu czerwonego mięsa**

W roku 2009 Commins i współautorzy [29] zaprezentowali nowy zespół chorobowy w postaci opóźnionej anafilaksji na czerwone mięso, zależnej od reakcji IgE na wielocukier  $\alpha$ -Gal. Chociaż, wg relacji chorych, występowało 3-6 godzinne opóźnienie pomiędzy posiłkiem a objawami, w warunkach obserwacji klinicznej nie zostało to później potwierdzone przez tych samych autorów[30]. Występowanie anafilaksji pokarmowej przejawiało się początkowo objawami skórными (93%), następnie sercowo-naczyniowymi (30%), żołądkowo-jelitowymi (28%) i oddechowymi(25%) [6].

Pomimo znanego faktu, że większość alergicznych nadwrażliwości na pokarm wynika z reakcji na epitopy białkowe oraz pojawia się do 30 minut od spożycia alergenu, ostatnie badania potwierdzają możliwość opóźnionej reakcji, niekiedy mediowanej przez IgE wobec cząstek węglowodanów.

Commins SP i Platts-Mills TA [29] zidentyfikowali ostatnio nowe przeciwciało reagujące na epitop oligosacharydów mięsa ssaków E galaktozę –  $\alpha$ -1,3-galaktozę( $\alpha$ -Gal), która wiąże się z dwoma odrębnymi rodzajami anafilaksji:

- 1. natychmiast występujący wstrząs podczas pierwszej ekspozycji na dożylnie podanie cetuximabu**



## 2. opóźniona postać anafilaksji pojawiająca się 3-6 godzin po spożyciu mięsa ssaków, np. wołowego lub wieprzowego.

Dotychczasowe badania silnie przemawiają za faktem, że pierwotną przyczyną obu form choroby, także u dzieci, jest wcześniejsze ukąszenie przez kleszcza [30]. Kleszcz *Amblyomma americanum*, zdolny jest do wzbudzenia u człowieka przeciwciał IgE reagujących z  $\alpha$ -Gal, co spowodowało w południowo-wschodnich stanach USA częste występowanie opóźnionej anafilaksji na mięso ssaków [31].

Ostatnio zbadano surowice Szwedów z opóźnioną anafilaksją na mięso. Wykazano zależne od dawki zahamowanie odpowiedzi IgE dla  $\alpha$ -Gal przez kleszcza *Ixodes ricinus*. W jego przewodzie pokarmowym wykryto monoklonalne i poliklonalne przeciwciała wobec  $\alpha$ -Gal. Podobne wyniki uzyskano używając surowic ludzi uczulonych na  $\alpha$ -Gal [32]. Związek pomiędzy galaktozą –  $\alpha$ -1,3-galaktozą ( $\alpha$ -Gal) oraz anafilaksją został po raz pierwszy udokumentowany po ciężkiej reakcji nadwrażliwości na cetuximab, chimeryczne monoklonalne przeciwciało IgG mysio-ludzkie stworzone do celowanej terapii raka jelita grubego jak też raków regionu głowy i szyi.  $\alpha$ -Gal zlokalizowany na części FAB cetuximabu, należy do glikanów prezentowanych przez tkanki lub komórki ssaków, poza Naczelnymi, stąd może być bardzo immunogeny dla człowieka [23]. Dziesięciu z 12 badanych z SIgE(+)  $\alpha$ -Gal miało ewidentne reakcje kliniczne po prowokacji pokarmowej, wobec 0 w grupie zdrowych. Objawy (od pokrzywki do anafilaksji) występowały po 3-7 godzinach od rozpoczęcia spożywania mięsa ssaków. Poziom tryptazy był dodatni u 3 chorych po próbie. Test aktywacji bazofilów (oceniony wzrostem ekspresji CD63) korelował z pojawianiem się symptomów klinicznych [30]. Jak chodzi o dzieci, to wiele z nich demonstrowało objawy nawracającej reakcji chorobowej sugerującej alergię, jednak wywiady ani testy nie pozwalały na diagnozę przyczynową. Ostatnio wskazano na nową możliwość tych "pozornie idiopatycznych" objawów [23]. Opisano także grupę 14 osób z uczuleniem po spożyciu potrawy z nerek, w tym u 12 były to objawy anafilaksji. Reakcja pojawiała się przeważnie w ciągu 2 godzin po ekspozycji (u 67%). Dodatkowe czynniki ryzyka były obecne u 10 badanych, przy czym alkohol był główną przyczyną wzrostu ryzyka. W grupie 3 pacjentów wykonano doustną próbę prowokacyjną z nerką wieprzową, a objawy wstrząsu wystąpiły już po spożyciu małej porcji ok. 1-2 gramy. PTS wobec nerki był dodatni u 54% chorych. Natomiast wszyscy mieli PTS(+) na Erbitux®, wszyscy także mieli IgE(+) wobec  $\alpha$ -Gal, w granicach 0,4 do 294 ku/l. Jednocześnie wykazano, że stopień zahamowania  $\alpha$ -Gal przez wyciąg surowej nerki świni wyniósł średnio 77%. Autorzy wnioskują, że anafilaksja po spożyciu nerek wieprzowych lub wołowych jest uwarunkowana alergią IgE dla  $\alpha$ -Gal. Jej szczególnie ciężki przebieg wynika z podwyższonej zawartości epitopów  $\alpha$ -Gal w nerce [33]. W ubiegłym roku oceniono rolę IgE –  $\alpha$ -Gal u 45 dzieci, w wieku 4-17 lat, po przebytej idiopatycznej pokrzywce lub wstrząsie. Do badań włączono pacjentów z wywiadem sugerującym wystąpienie objawów po mięsie ssaków a jednocześnie wykazujących IgE dla  $\alpha$ -Gal. Dodatkowo większość podawała przebyte w minionym roku ugryzienie przez kleszcza, długotrwałe śwędzące. Podkreślono, że nowa postać opóźnionej anafilaksji jest nierzadka u dzieci w regionie endemicznego występowania kleszczy [34].

## Diagnostyka przyczynowa alergii na mięso

W badaniach Fiocchi i wsp. [35] stwierdzono wysoką przydatność PTS standaryzowanych do badania alergii na mięso (100% czułości, 10 % wyników fałszywie dodatnich), podobnie jak PTS natywnych ze świeżą wołowiną (100% czułości, ale 21% wyników fałszywie dodatnich). Jednoczesne wykonanie standaryzowanych i natywnych testów zmniejszało koszty oraz czas diagnostyki. Doustna prowokacja była konieczna u około 20% dzieci z AZS które wykazywały natychmiastowe objawy po spożyciu mięsa wołowego [35]. Szczegółowy wywiad, PTS ze standaryzowanym wyciągiem wołowiny, surową oraz gotowaną wołowiną, a także swoiste dla wołowiny IgE wykonuje się

rutynowo, podobnie jak test wargowy. W wybranych przypadkach można przeprowadzić otwartą próbę prowokacyjną. Należy pamiętać, że PTS nie zawsze dobrze odzwierciedlają IgE zależne alergię na mięsa [5]. Obecnie uważa się, że diagnostyka alergii na mięso jest trudna, z powodu ograniczonej czułości i specyficzności wyciągów mięsa używanych do PTS oraz sIgE [36]. Dla większości chorych z opóźnioną anafilaksją na wołowinę, wieprzowinę lub jagnięcinę konwencjonalne PTS są niewystarczające [23]. Przykładowo w grupie 12 osób uczulonych na mięso wołowe wywiad rodzinny był dodatni w ośmiu przypadkach 3 chorych miało PTS(+), w tym 2 na alergen wołowiny standaryzowany, a 1 na mięso gotowane natywne. U 10/12 stwierdzono podwyższone tIgE w surowicy (mediana 316.5 kU/l, jednak znaczny rozrzut 9-1321 kU/l), a sIgE swoiste dla wołowiny było dodatnie u wszystkich badanych, Test prowokacji wargowej okazał się dodatni u 4/12 pacjentów. U pięciu badanych dokonano otwartej próby prowokacji pokarmowej, w 3 przypadkach pozytywnej[5]. Podjęto próby PTS oraz śródskórne z użyciem cetuximabu, które wypadły pozytywnie u obu testowanych chorych. Podobne wyniki dał test aktywacji bazofilów. Michel i wsp. [36] uważają opisane testy za bardziej czułą alternatywę u chorych podejrzanych o alergię na mięso.

Podkreślić należy, że PTS szczególnie natywne, wykonywane metodą punktowo – punktową (prick-by-prick) mogą powodować anafilaksję. Stąd zwraca się uwagę aby testy skórne wykonywali tylko dobrze wyszkoleni alergolodzy, doświadczeni w szybkim i skutecznym postępowaniu w incydentach wstrząsu anafilaktycznego [28].

Białkowe dodatki do żywności obejmują BSA (Bos d 6) oraz żelatynę, obok białek soi lub mleka. Ich potencjał alergologiczny opisano powyżej z wyjątkiem soi, co będzie tematem kolejnego doniesienia.

## **Nietolerancja amin biogennych zawartych w mięsie**

Odkryto, że aminy biogenne pojawiają się w szeregu pokarmów, niekiedy w mięsie i jego przetworach. Mięso jest ważnym składnikiem diety w krajach rozwiniętych. Obecność amin biogennych może być istotna z dwu powodów:

1. działania toksycznego, w tym znaczeniu, że duża zawartość amin w mięsie może być trująca dla niektórych, podatnych konsumentów;
2. z powodu ich roli jako wskaźników jakości[37], jako alergolog dodam, że część reakcji na aminy biogenne jest opisywana mianem pseudoalergii lub nietolerancji i posiada bogatą literaturę.

## **Zalecenia dotyczące promocji zdrowia dla chorych uczulonych na mięsa ssaków**

- Z alergii na mięso wyrasta się prawidłowo w ciągu pierwszych lat życia, stąd jej występowanie u osób dorosłych jest rzadkie [4].
- Zasadniczo obserwuje się silniejszą reakcję zależną od IgE po spożyciu mięsa surowego, w porównaniu do gotowanego.

W grupie 57 chorych z alergią na mięso znaleziono jednak 6 przypadków w których reakcja po gotowanym kurczaku była silniejsza.

Chociaż gotowanie powoduje zazwyczaj denaturację białek czyniąc je mniej uczulającymi, w niektórych przypadkach ta sama obróbka cieplna powoduje powstawanie nowych cząstek alergicznych [7].

W odniesieniu do mięs najrzadziej spożywanych takich jak kangur, czy waleń alergeny główne tylko częściowo korelują z wołowiną[4].

## Szanse eliminacji alergenów mięsa

Uczulenie na mięso może zostać zredukowane przez odpowiednie potraktowanie: ogrzewanie, homogenizacja, szybkie zamrażanie. Procedury obróbki termicznej mięsa, stosowane w przemyśle, są bardziej wydajne niż sposoby domowe. W ten sposób konsumpcja niektórych przetworów mięsnych przez dzieci z alergią na białka mięsa staje się często możliwa [4]. Zarówno trawienie proteolityczne jak też obróbka technologiczna redukuje potencjał uczulający wyrobów mięsnych [35]. Za pomocą dwukierunkowej elektroforezy zbadano profil białek z surowego mięsa oraz z frankfurterek i kiełbas (15 produktów). Stwierdzono duże różnice w pierwotnej strukturze SA, apolipoproteiny B, białek szoku termicznego i innych markerach [38].

## Leczenie alergii na mięsa ssaków

U opisanego wcześniej pacjenta z pokrzywką i obrzękiem po spożyciu mięsa wołowego zaobserwowano postępującą redukcję poziomu całkowitej i specyficznej IgE, tej ostatniej aż do wartości prawidłowych, po 3 letniej obserwacji przy stosowaniu diety [27].

## Podsumowanie

Uważa się, że PTS w niewystarczającym stopniu diagnozują IgE zależne uczulenie na wołowinę. Dlatego chorzy z podejrzeniem takiej alergii powinni być dodatkowo poddani oznaczeniu swoistych dla wołowiny IgE w surowicy oraz – w wybranych przypadkach – prowokacji doustnej[5]. Eliminacja wołowiny z diety dzieci uczulonych na mleko krowie musi uwzględniać indywidualny wzór alergii oraz powinna być poprzedzona dopracowaniem diagnostyki, optymalnie z zastosowaniem KRD. Informacje strukturalne mogą prowadzić do lepszego odwzorowania oraz produkcji rekombinowanych SA, które zdolne byłyby zastąpić naturalne białka w testach alergicznych oraz podczas immunoterapii [10]. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2014.05.06Zaakceptowano do druku 2014.05.16

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)