

Nietolerancja alkoholu w praktyce lekarza alergologa

dr n. med.
**Małgorzata Bocheńska-
Marciniak¹**

dr hab. n. med.
Maciej Kupczyk²

¹ Klinika Pneumonologii i
Alergologii, UM Łódź

² Klinika Chorób Wewnętrznych,
Astry i Alergii, UM Łódź

D I A G N O S T Y K A

Alcohol intolerance in allergology clinical practice

S U M M A R Y

Hypersensitivity to alcohol may cover the entire spectrum of clinical symptoms from alcohol intolerance through isolated changes (skin lesions, runny nose, and shortness of breath) till the generalized symptoms resembling anaphylactic reaction. Given the scale of exposure to alcoholic beverages, hypersensitivity reactions seem to be quite rare. In the diagnosis intolerance to additives, proteins other foods, congenital disorders (genetically acquired "oriental flush") or impact on metabolism of ethanol (interactions with medications taken by the patient) should be considered. Intolerance of one type of alcoholic beverage is pointing towards the need for diagnosis of allergy to additives, preservatives, antioxidants and allergens contained in the particular alcoholic beverage. Symptoms of intolerance of different alcohols suggest hypersensitivity to ethanol. The most common clinical picture features rash, redness, urticaria, sometimes accompanied by intolerance of vinegar and positive skin tests with acetaldehyde. Basic methods of diagnosis include skin tests (mostly positive with acetaldehyde) and oral provocation tests. Mechanisms of ethanol hypersensitivity are not clear. Most frequently suggested include allergy to metabolite of ethanol - acetaldehyde (acting as a hapten), abnormal vascular tone, mast cell degranulation or impact on the metabolism of eicosanoids (leukotrienes and prostaglandins). Unclear mechanisms may be due to overlap of different endotypes of hypersensitivity to alcohol sharing a similar clinical picture. Lack of clear pathomechanisms hampers implementation of effective therapy. The basic recommendation may be to avoid exposure. Patients with the most severe reactions should be provided with an emergency kit.

Nietolerancja alkoholu może obejmować całe spektrum objawów klinicznych począwszy od upośledzenia tolerancji alkoholu, poprzez izolowane zmiany jednonarządowe (zmiany skórne, katar, duszność) aż do reakcji uogólnionych przypominających swoim obrazem reakcję anafilaktyczną. Biorąc pod uwagę skalę ekspozycji na napoje alkoholowe, objawy nadwrażliwości po ich spożyciu są dość rzadkie. W diagnostyce pacjentów należy uwzględnić nietolerancję innych pokarmów, zaburzenia wrodzone (uwarunkowane genetycznie np. „oriental flush”) lub nabyte metabolizmu etanolu (np. interakcje ze stosowanymi przez pacjenta lekami). Nietolerancja jednego typu napoju

alkoholowego wskazuje na potrzebę dokładniejszej diagnostyki w kierunku alergii na dodatki, konserwanty, antyoksydanty czy alergeny białkowe zawarte w danym napoju. Objawy nietolerancji różnych alkoholi sugerują nadwrażliwość na etanol. Najczęściej opisywany obraz kliniczny to rumień, zaczerwienienie, pokrzywka, niekiedy z towarzyszącą nietolerancją octu winnego i dodatnimi wynikami testów skórnych z aldehydem octowym. Podstawowe metody diagnostyki to testy skórne (dodatknie najczęściej z aldehydem octowym) oraz testy prowokacji doustnej. Mechanizmy obserwowanych zjawisk nie są jasne. Najczęściej sugeruje się alergię na metabolit etanolu – aldehyd octowy (działający jako hapten), zaburzenia napięcia naczyń, degranulację komórek tucznych czy zmianę metabolizmu eikozanoidów (udział leukotrienów czy prostaglandyn). Niejasne mechanizmy mogą wynikać z nakładających się na siebie różnych endotypów nadwrażliwości na alkohol o zbliżonym obrazie klinicznym. Brak jednoznacznych patomechanizmów uniemożliwia zastosowanie skutecznej terapii. Podstawą wydaje się unikanie ekspozycji. Pacjenci z najcięższymi reakcjami powinni posiadać zestaw leków ratunkowych.

Bocheńska-Marciniak M.: Nietolerancja alkoholu w praktyce lekarza alergologa. *Alergia*, 2015, 4: 21-27

Opis przypadku

Pacjentka lat 42, lekarz alergolog, do tej pory zdrowa, od 3 lat pokrzywka z zimna (zapewne pokrzywka cholinergiczna?) pojawiająca się na dłoniach po wysiłku fizycznym („nordic walking”) ale tylko w okresie letnim, ustępująca sama lub po lekach antyhistaminowych. Od 2 lat zmiany wokół oczu o typie kontaktowego zapalenia skóry (sucha skóra, rumień, świąd, pieczenie, obrzęk) nasilające się w okresie wakacji, bez wyraźnego związku ze stosowanymi kosmetykami, tuszami do rzęs, cieniami do powiek, aczkolwiek w okresie nasilenia zmian skórnych stosowanie kosmetyków, w tym płynów do demakijażu, kremów powodowało wybitne nasilenie objawów pieczenia, łzawienia, świądu, uczucia niewyraźnego widzenia. Wykonano testy płatkowe (60 związków w tym substancje, które mogą występować w kosmetykach) – wynik ujemny. Objawy występowały okresowo, zwykle 1-2 x w miesiącu, ustępowały po stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny miejscowo. Przed rokiem pacjentka po wysiłku fizycznym (bieg na bieżni), po gorącej kąpeli, napiła się kilka łyków nalewki robionej przez wdzięcznego pacjenta na bazie miodu i wiśni. Po kilku minutach pojawił się świąd powiek, obrzęk, uczucie blokady nosa, uczucie ciężaru w klatce, osłabienie. Pacjentka przyjęła 4 tabletki leku antyhistaminowego, 40 mg prednizolonu i zasnęła. Rano zaobserwowała obrzęki powiek schodzące do połowy policzków. Pacjentka po raz pierwszy skojarzyła, że objawy obserwowane wcześniej od kilku lat, również mogą mieć związek z alkoholem, który wydawało się, że do tej pory tolerowała dobrze. Abstynencja zdecydowanie poprawiła stan oczu. W kolejnych miesiącach pacjentka zaczęła eksperymentować i zauważyła, że objawy (rumień, obrzęk, świąd powiek) pojawia się po szampanie, nalewce wiśniowej, whisky. Na szczęście białe wino pacjentka tolerowała dobrze. Po niektórych winach czerwonych objawy występują ale premedykacja lekami przeciwhistaminowymi zdecydowanie zmniejszyła ich nasilenie.

Ze względu na burzliwe objawy pacjentka nie rozstaje się z zestawem przeciwwstrząsowym. Szczególnie niepokoi ją okres wakacji, kiedy naturalną rzeczą jest uprawianie wysiłku fizycznego i rozkoszowanie się słońcem, ciepłem najchętniej z lodowatym szampanem. Z obserwacji wynika, że przy niektórych alkoholach (nalewki, szampan) niepotrzebne są żadne inne kofaktory do wystąpienia reakcji, która zawsze obejmuje okolice oczu.

Wywiad rodzinny: syn alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa z uczuleniem na trawy z towarzyszącą pokrzywką kontaktową. U pacjentki brak cech zespołu alergii jamy ustnej, wywiad w kierunku nietolerancji leków, w tym aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych ujemny. Papierosy okazjonalnie.

Przedstawiony powyżej opis przypadku pokazuje, jakie problemy praktyczne spotykamy w naszej codziennej pracy w gabinecie alergologicznym. Opisane dolegliwości sugerują istnienie nietolerancji alkoholu, jednocześnie podejrzewać można raczej nadwrażliwość na etanol, a nie na dodatki, barwniki, czy alergię na potencjalne alergeny występujące w napojach alkoholowych, ze względu na występowanie podobnych reakcji niezależnie od rodzaju spożytego alkoholu. Otwartym pozostaje pytanie jak prowadzić diagnostykę w takich przypadkach, jakie są potencjalne mechanizmy obserwowanych reakcji i jaką zaproponować terapię.

TABELA 1 Obraz kliniczny oraz potencjalne patomechanizmy reakcji nadwrażliwości na alkohol

Objawy kliniczne	Potencjalne patomechanizmy
<ul style="list-style-type: none"> • Ze strony skóry: zaczerwienienie, rumień, "flush", świąd, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry • Ze strony górnych dróg oddechowych: wodnisty katar, blokada nosa • Ze strony dolnych dróg oddechowych: skurcz oskrzeli, duszność, kaszel • Ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha, biegunka • Reakcje uogólnione (systemowe) ze spadkiem ciśnienia i utratą świadomości 	<ul style="list-style-type: none"> • • Wazodylatacja • • Zaburzenia metabolizmu aldehydu octowego • • IgE zależna alergia (aldehyd octowy jako hapten) • • Zaburzenia metabolizmu eikozanoidów (wzrost produkcji leukotrienów, prostaglandyn) • • Bezpośrednia degranulacja komórki tucznej • • Spadek progu pobudliwości komórki tucznej

TABELA 2 Metody diagnostyki nadwrażliwości na alkohol

WYWIAD	TESTY SKÓRNE	TESTY PROWOKACYJNE
<ul style="list-style-type: none"> • Objawy, nasilenie dolegliwości • Czas wystąpienia objawów po spożyciu alkoholu • Rodzaj alkoholu wywołujący objawy (jeden 	<p>Punktowe testy skórne z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etanolem (w stężeniach 10% i 96%), • aldehydem octowym (stężenia 0.1%, 1%, 10%), 	<p>DBPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie wzrastających dawek etanolu (5 ml 96% etanolu) w 200 ml roztworu soku z czarnej porzeczki z dodatkiem aromatów pomarańczowych • kolejne dawki zwiększane o 5 ml co 30 minut do dawki sumarycznej 30 ml etanolu (5, 10, 15 ml)

<p>czy różne napoje)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne kofaktory • Leki (interakcje z etanolem) • Inne choroby w tym astma, nietolerancja ASA, alergie 	<ul style="list-style-type: none"> • kwasem octowym (0.6%, 1.2%, 9.6%), • histaminą oraz kontrolą ujemną 	
--	--	--

Obraz kliniczny reakcji nietolerancji alkoholu

Objawy po spożyciu alkoholi mogą obejmować całe spektrum reakcji obejmujących różne układy i narządy.

- Do najczęściej opisywanych należą zmiany skórne (zaczerwienienie, rumień, „flushing”, połączone z uderzeniem gorąca, pokrzywka uogólniona, pokrzywka kontaktowa, kontaktowe zapalenie skóry), objawy ze strony górnych (wodniste katary, blokada nosa) i dolnych dróg oddechowych (duszności, bronchospazm, nasilenie objawów choroby u pacjentów z astmą), ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki).
- Skrajną postacią mogą być reakcje uogólnione zwykle rozpoczynające się od zmian skórnych (pokrzywka, obrzęk) stopniowo obejmujące inne narządy aż do spadku ciśnienia i utraty świadomości (1,2,3). Obraz kliniczny przypomina tutaj typową reakcję anafilaktyczną. Czas wystąpienia reakcji wynosi od kilku minut do kilku godzin po spożyciu alkoholu. Objawy rozwijające się w krótkim czasie po spożyciu niewielkich ilości alkoholu (często opisywane jako wypicie kilku pierwszych łyków), w połączeniu z opisanym powyżej obrazem klinicznym sugerują zaangażowanie w reakcję mechanizmów immunologicznych.

Objawy nietolerancji alkoholu niekiedy wiązane są wyłącznie z jednym typem spożywanego napoju alkoholowego. Sytuacja ta wymaga dokładnej diagnostyki w kierunku alergii na barwniki, konserwanty, antyoksydanty czy inne potencjalne alergeny obecne w konkretnym napoju alkoholowym. W wielu sytuacjach (podobnie jak w opisanym powyżej przypadku) pacjenci zgłaszają występowanie podobnych objawów niezależnie od typu spożywanego alkoholu, co sugeruje nadwrażliwość na etanol. Niekiedy do wystąpienia reakcji niepożądanego niezbędne jest zadziałanie kofaktora, którym najczęściej jest wysiłek fizyczny (trening, taniec), infekcja, inne pokarmy lub leki. Biorąc pod uwagę skalę ekspozycji na etanol, jak i ewentualne dodatki obecne w napojach alkoholowych objawy nadwrażliwości wydają się dość sporadyczne. W piśmiennictwie dominują opisy poszczególnych zdarzeń lub serii przypadków (1,3,4).

Nietolerancja jednego typu napoju alkoholowego wskazuje na potrzebę dokładniejszej diagnostyki w kierunku alergii na dodatki, konserwanty, antyoksydanty czy alergeny białkowe zawarte w danym napoju alkoholowym. U podłoża często leżą reakcje nadwrażliwości, w tym mechanizmy IgE zależne. Podstawowe dodatki do pokarmów, barwniki, konserwanty, które mogą powodować alergizację szerzej omówiono w odrębnych opracowaniach (5,6).

Tyramina

Izolowane objawy nietolerancji czerwonego wina mogą być związane z dużą zawartością w winie tyraminy, histaminy, lub zdolności do uwalniania histaminy z komórek tucznych. Objawy to zwykle zaczerwienienia twarzy, szyi, tułowia, katary, blokada nosa, bóle głowy (w tym bóle migrenowe). Inne produkty spożywcze bogate w histaminę i wywołujące podobne objawy to żółte i pleśniowe sery, tuńczyk, czekolada, produkty kiszzone i konserwowane.

Siarczyny

Odrębny problem stanowią objawy indukowane przez siarczyny – środki konserwujące i przeciwutleniające dodawane do żywności, zapobiegające ciemnieniu pokarmów i rozwojowi bakterii fermentacyjnych. Siarczyny obecne są głównie w winach, piwach, suszonych owocach i sokach. Unia Europejska dopuszcza zawartość 160 mg siarczynów na litr win czerwonych i 210 mg na litr win białych. Dominujące objawy kliniczne związane z ekspozycją na siarczyny to zmiany skórne, objawy ze strony górnych dróg oddechowych, duszność i kaszel, szczególnie u pacjentów z astmą oskrzelową.

Alergia na piwo

W przypadkach izolowanej alergii po spożyciu piwa objawy pod postacią pokrzywki, obrzęku, duszności czy reakcji anafilaktycznej mogą występować w kilka- kilkanaście minut po ekspozycji. Opisywano pojedyncze przypadki tego typu alergii. W diagnostyce wykonywano testy skórne (lub gdy było to możliwe oznaczano sIgE) z samym piwem, chmielem, drożdżami, jęczmieniem, słodem, pszenicą, żytem, ryżem, owsem i różnymi typami mąk potwierdzając IgE zależne mechanizmy obserwowanych objawów (7,8).

Metabolizm etanolu

Alkohol etylowy (etanol) łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i błon śluzowych.

Ponad 70% spożytego etanolu metabolizowane jest w wątrobie przez dehydrogenazę alkoholową do aldehydu octowego. Aldehyd octowy przez kolejną dehydrogenazę metabolizowany jest do kwasu octowego. Aldehyd octowy jest bardziej toksyczny niż etanol i kwas octowy, a większość reakcji niepożądanych po spożyciu etanolu (objawy intoksykacji, „kac”: nudności, wymioty, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie skóry, spadek ciśnienia, uczucie duszności, zaburzenia rytmu serca) wynikają właśnie z działania aldehydu octowego. Konsekwencją spożycia dużych ilości alkoholu są również zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, co dodatkowo nasila opisywane dolegliwości.

Śladowe ilości etanolu produkowane są w praktycznie każdej żywej komórce organizmu w przebiegu prawidłowego metabolizmu komórkowego. Dawka tolerowana etanolu, jak i tempo jego metabolizmu jest osobniczo zmienne. Wpływ na metabolizm etanolu ma wiele leków. Podobnie etanol wchodzi w istotne interakcje z wieloma grupami leków stosowanymi przez nas w codziennej praktyce.

Uwarunkowania genetyczne

Metabolizm alkoholu zależy od uwarunkowań genetycznych. U ponad 40% mieszkańców Japonii (podobnie innych krajów azjatyckich) obserwuje się występowanie wariantów dehydrogenazy aldehydu octowego. W wyniku punktowej mutacji w eksonie 12 chromosomu 12 dochodzi do zastąpienia kwasu glutaminowego lizyną (GAA→AAA). Dehydrogenaza jest tetramerem, która do poprawnego funkcjonowania wymaga obecności wszystkich, prawidłowo zbudowanych, jednostek. Fenotyp NN (prawidłowy) stwierdzany jest u większości osób rasy kaukazkiej. W populacji krajów azjatyckich fenotypy występują w proporcjach: NN 56%, NM 39%, MM 4% (9). Brak prawidłowej funkcjonalności enzymu prowadzi, podobnie jak w przypadku reakcji disulfiramowej, do wystąpienia objawów zatrucia aldehydem octowym po

spożyciu niewielkich ilości alkoholu. Objawy obejmują zaczerwienienie skóry szczególnie tułowia i twarzy, pokrzywkę, nudności, wymioty, bóle głowy. Ze względu na populację w której ten wariant genetyczny jest częsty zespół ten nazywany jest „asian flush syndrome” lub „oriental flush syndrome”. U pacjentów z tym zespołem z astmą oskrzelową spożycie alkoholu może wywołać duszność i inne objawy astmy. Obecność tego genotypu wiąże się z niższą częstością występowania uzależnienia od alkoholu. Obraz kliniczny zespołu „oriental flush” może sugerować reakcję alergiczną, a zespół ten powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

Interakcje etanolu z lekami

Metabolizm alkoholu nasilają fruktoza, insulina, tyroksyna, glikokortykosteroidy, witaminy C i B6.

Etanol w istotny sposób wpływa na aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby, nawet po spożyciu jednorazowo niewielkich ilości alkoholu. Przewlekłe spożywanie alkoholu może prowadzić do uszkodzenia i marskości wątroby, i w efekcie do upośledzenia metabolizmu wielu leków. W podręcznikach farmakologii opisywanych jest wiele reakcji „nadwrażliwości” na etanol, które wynikają ze spotęgowania działania przyjmowanych leków. Do typowych zjawisk należy nasilenie sedacji, zwiększona senność, zaburzenia koordynacji, wpływ na układ naczyniowy.

Typowe interakcje lekowe to depresja ośrodkowego układu nerwowego po trójpierścieniowych lekach przeciwdepresyjnych, barbituranach, benzodiazepinach. Alkohol może nasilać uszkodzające działanie kwasu acetylosalicylowego na błonę śluzową żołądka, może zaburzać działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, osłabia przeciwdrgawkowe działanie fenytoiny, nasila toksyczne działanie metabolitów paracetamolu na wątrobę. Z leków stosowanych w alergologii alkohol może nasilać sedatywny efekt leków przeciwhistaminowych.

Inhibitory kalcyneuryny

Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimektrolimus) podawane systemowo, jak i miejscowo, wchodzą w interakcje z etanolem. Opisano przypadki występowania uczucia gorąca, zaczerwienienie skóry górnej połowy ciała i twarzy po maściach zawierających inhibitory kalcyneuryny i spożyciu alkoholu. Objawy te klinicznie istotnie różnią się od uczucia pieczenia czy zaczerwienienia typowego dla tej grupy leków występujących w miejscu aplikacji maści. Pojedyncze przypadki dotyczą również dzieci stosujących tacrolimus, po ekspozycji na śladowe ilości etanolu w doustnym roztworze witaminy D podawanej w celu suplementacji (10).

Esperal

Preparaty hamujące aktywność dehydrogenazy aldehydu octowego wywołują, po spożyciu etanolu, silne objawy wynikające z zatrucia aldehydem octowym. Typowym przedstawicielem tej grupy leków jest disulfiram (Esperal). Preparat ten stosowany jest w terapii awersyjnej. Po spożyciu nawet niewielkich ilości alkoholu u pacjenta pojawia się zaczerwienienie twarzy, uczucie lęku, nudności, wymioty, osłabienie, bóle głowy. Zespół tych objawów nazywany jest reakcją disulfiramową lub antabusową.

Objawy disulfiramopodobne (ze względu na hamujący wpływ na dehydrogenazę aldehydu octowego) mogą wywołać też inne leki np: cefalosporyny, pochodne nitroimidazolu (metronidazol), gryzeofulwina lub chloramfenikol.

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki, podobnie jak w innych sytuacjach w alergologii, jest wywiad i informacje uzyskane od pacjenta. Kluczowe tutaj są informacje dotyczące zgłaszanych objawów, czasu wystąpienia reakcji i rodzajów alkoholu wywołujących objawy niepożądane. Tak jak wspomniano powyżej objawy występujące po spożyciu wyłącznie jednego typu alkoholu wymagają dokładniejszej diagnostyki w kierunku nadwrażliwości na substancje obecne w danym napoju (barwniki, konserwanty, antyoksydanty, alergeny roślin z których wytwarzany jest dany produkt). Obecność podobnych objawów niezależnie od typu spożywanego alkoholu sugeruje nadwrażliwość na etanol. W niektórych sytuacjach klinicznych wysunięcie podejrzenia, że to alkohol wywołuje zgłaszane objawy może być trudne. Szczególnie mylący może być wywiad związany z jednoczesnym spożywaniem innych pokarmów (i w konsekwencji intensywna diagnostyka w kierunku innych alergii pokarmowych) lub niekiedy obecność kofaktorów (np. wysiłku fizycznego) niezbędnych do wystąpienia pełnoobjawowej reakcji nadwrażliwości na alkohol.

Brak jest wystandaryzowanych metod diagnostyki nadwrażliwości na alkohol. W dostępnych publikacjach badacze sięgają najczęściej po testy skórne oraz próby prowokacyjne.

Testy skórne w diagnostyce nadwrażliwości na alkohol

W przypadku podejrzenia nadwrażliwości na etanol proponuje się wykonanie punktowych testów skórnych z etanolem (w stężeniach 10% i 96%), aldehydem octowym (stężenia (0.1%, 1%, 10%), kwasem octowym (0.6%, 1.2%, 9.6%), histaminą oraz kontrolą ujemną (1). Wykorzystywano również inne stężenia badanych substancji np: dla aldehydu octowego (9,5% oraz 95%) i kwasu octowego (0.96% oraz 9.6%)(3). Oczywiście pacjent powinien być przygotowany do diagnostyki (odstawienie leków wpływających na reaktywność skóry) jak do typowych testów skórnych. W dostępnym piśmiennictwie opisywane są dodatnie wyniki testów skórnych z aldehydem octowym. Aldehyd nie powodował reakcji skórnych u osób dobrze tolerujących alkohol. Obraz kliniczny u pacjentów z dodatnimi wynikami testów skórnych z aldehydem octowym to najczęściej zmiany skórne o typie pokrzywki występujące w kilka – kilkanaście minut po spożyciu etanolu. Większość z tych pacjentów nie toleruje również octu jako dodatku do pokarmów. Brak jest w dostępnym piśmiennictwie opisu dodatnich wyników testów skórnych z etanolem. Opisywano próby wykonywania testów skaryfikacyjnych z etanolem i jego metabolitami, wydaje się jednak, że testy punktowe są łatwiejsze do wykonania i standaryzacji.

Próby prowokacji doustnej

Podstawą diagnostyki nadwrażliwości na alkohol, podobnie jak w przypadku innych alergii pokarmowych, jest zaślepią próba prowokacji doustnej. Ze względu na charakterystyczny smak i zapach etanolu oraz konsekwencje spożycia, zaślepienie próby może być trudne. Sugerowany schemat prowokacji zakłada podanie wzrastających dawek etanolu (96%) w roztworze soku z czarnej porzeczki z dodatkiem aromatów pomarańczowych (1). Po dniu prowokacji placebo, prowokacja substancją badaną rozpoczyna się od dawki 5 ml etanolu (96%) w 200 ml soku. Kolejne dawki zwiększane są o 5 ml co 30 minut do dawki sumarycznej 30 ml etanolu (5, 10, 15 ml). Pacjent powinien być przygotowany do prowokacji w sposób typowy (odstawienie leków potencjalnie wpływających na wynik próby, kontrola spirometryczna, monitorowanie RR, HR, PEF, wkłucie iv). Podstawą oceny próby są objawy kliniczne, które powinny być zbieżne ze zgłaszanymi przez pacjenta w wywiadzie. Po prowokacji zalecana jest co najmniej kilkugodzinna (optymalnie 24 godziny) obserwacja. Ehlers i wsp (1) stwierdzili dodatni wynik próby prowokacji doustnej etanolem, według opisanego powyżej schematu, u 6 z 11 pacjentów z sugestywnym wywiadem nadwrażliwości na etanol. Co ciekawe, u wszystkich pacjentów konieczne było dojście do dawki maksymalnej (30 ml etanolu). Objawy pojawiły się w czasie 10-20 minut po ostatniej dawce etanolu, a w

obrazie klinicznym dominowały dolegliwości ze strony spojówek, obrzęk, pokrzywka, świąd całego ciała. Objawy te były zbliżone do zgłaszanych wcześniej przez pacjentów. W badanej grupie testy skórne z etanolem i aldehydem octowym były ujemne.

Opisywane są również inne schematy prób prowokacji doustnej. Autorzy japońscy zastosowali próbę doustną otwartą podając 10 ml kolejnych stężeń etanolu (2.5%, 5%, 10%, 20%). Najwyższe stężenie spowodowało wystąpienie u badanego pacjenta świądu warg i języka, a kontynuacja prowokacji większymi objętościami rozcieńczonego alkoholu dała objawy obrzęku warg, zaczerwienienia, pokrzywki i świądu skóry tułowia (3).

Metody in vitro

Brak jest wystandaryzowanych badań in vitro w kierunku nadwrażliwości na alkohol. Opisano obecność sIgE przeciwko kompleksom aldehyd octowy (jako hapten) plus białko u pacjentów z opisywanymi ciężkimi reakcjami nadwrażliwości na alkohol. Nie jest to jednak badanie powszechnie dostępne. W pojedynczych pracach analizowano poziom leukotrienów (1) czy poziom tryptazy (4) w surowicy u pacjentów po doustnej prowokacji etanolem obserwując istotny wzrost poziomu tych mediatorów u osób z dodatnim wynikiem prowokacji. Wyniki tych obserwacji sugerują istotną rolę eikozanoidów oraz udział (aktywację) komórek tucznych w przebiegu reakcji nadwrażliwości na etanol.

Testy płatkowe

Dostępne są komercyjne testy płatkowe wielkości 11x11 mm zawierające żel o zawartości 14% etanolu (Alcohol Constitution Patch Test, Life Care Giken Co. Toyama, Japonia). Warto w tym miejscu podkreślić, że testy te nie służą do diagnostyki nadwrażliwości na etanol, ani nie są przygotowane do diagnostyki reakcji skórnych typu kontaktowego. Szeroko stosowane w krajach azjatyckich testy płatkowe z etanolem umożliwiają identyfikację grupy osób z opisanym powyżej genetycznie uwarunkowanym wariantem dehydrogenazy aldehydu octowego, który w konsekwencji daje mniejszą zdolność do metabolizmu aldehydu octowego i powoduje gorszą tolerancję alkoholu (9). Po nałożeniu testu na skórę przedramienia po kilku minutach (7-15 minut), po zdjęciu testu, za dodatni wynik uznaje się rumień w miejscu badania.

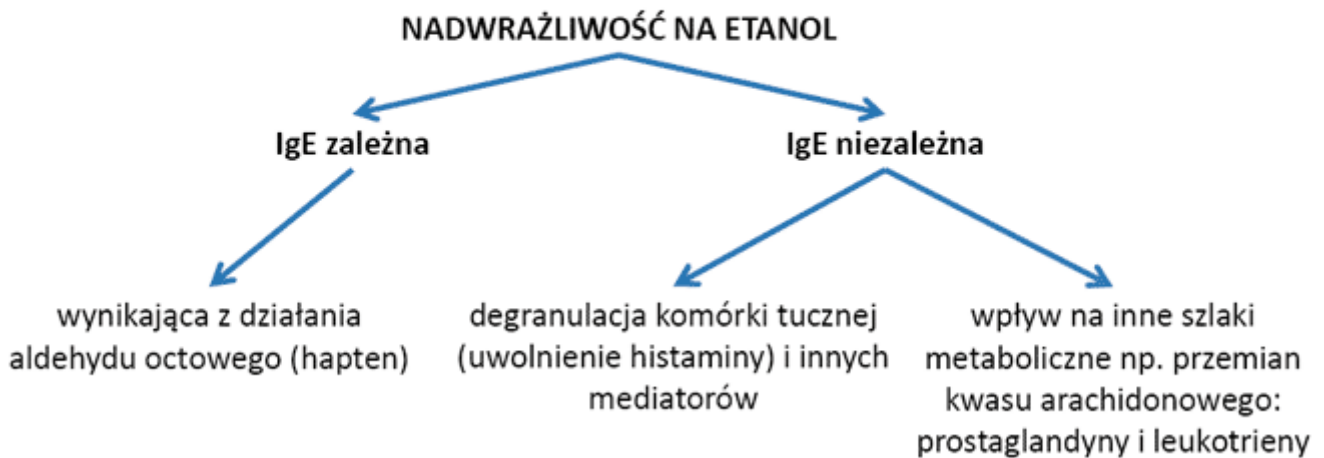
Potencjalne mechanizmy i możliwości terapii.

Potencjalne mechanizmy nadwrażliwości na etanol nie są jasne (Rycina 1). Być może wynika to z nakładających się na siebie różnych patomechanizmów, które w konsekwencji dają podobny obraz kliniczny (różne endotypy nadwrażliwości na etanol). Wśród najczęściej postulowanych wymienia się działanie aldehydu octowego jako hapten (podobnie do aldehydu mrówkowego). Potwierdzono obecność sIgE skierowanych przeciwko kompleksowi aldehyd octowy-białko (11). Klinicznie pacjenci ci mają dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z aldehydem octowym, w wywiadzie często zgłaszają nietolerancję octu. Mechanizmy IgE niezależne mogą obejmować bezpośredni wpływ etanolu (lub jego metabolitów) na degranulację komórki tucznej, lub obniżenie progu pobudliwości do degranulacji. Mechanizmy nieimmunologiczne mogą obejmować bezpośredni efekt drażniący i uszkodzający skórę oraz błony śluzowe lub wpływ na grę naczyniową (rozszerzenie naczyń). Obserwacje dowodzące większej częstości występowania nietolerancji etanolu w grupie pacjentów nadwrażliwych na aspirynę (12) oraz opisujące wpływ inhibitorów cyklooksygenaz (niesteroidowe leki przeciwzapalne) na redukcję objawów wydają się sugerować istotną rolę mechanizmów zależnych od cyklu przemian kwasu arachidonowego. W próbach klinicznych obserwowano wzrost uwalniania leukotrienów po ekspozycji na etanol (1), co może wynikać z aktywacji komórek tucznych. Badania laboratoryjne sugerują, że etanol może indukować syntezę prostaglandyn i hamować ich metabolizm. Prostaglandyny w większym stężeniu dają objawy zbliżone do zgłaszanych przez pacjentów nietolerujących alkoholu, takie jak bóle

głowy, nudności, wymioty, gorączka, zaczerwienienie, uderzenia gorąca, skurcze mięśni, kurczowe bóle brzucha. Obserwowano korelację stężenia tromboksanu B2 w surowicy z poziomem etanolu (13).

1
RYC.

Potencjalne mechanizmy nadwrażliwości na etanol



Brak jednoznacznych mechanizmów obserwowanych zjawisk utrudnia zaproponowanie skutecznej metody terapii. Podstawą wydaje się zalecenie unikania ekspozycji na etanol. Pojedyncze doniesienia sugerują skuteczność leków przeciwhistaminowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów, kromonów w redukcji nasilenia objawów niepożądanych po spożyciu alkoholu (1,2,12). Trudno na podstawie tych doniesień wybrać skuteczną metodę prewencji. Pacjenci z najcięższymi uogólnionymi postaciami nadwrażliwości na etanol, z obrazem klinicznym przypominającym reakcję anafilaktyczną, powinni zostać zaopatrzeni w zestaw ratunkowy zawierający adrenalinę, leki przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroid w dawce odpowiedniej do masy ciała oraz powinni zostać poinstruowani i przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania zestawu ratunkowego.

Przykładowy zestaw ratunkowy dla osoby dorosłej o masie ciała ok. 70-80 kg to np. cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna 3-4 krotność dawki podstawowej, prednizon 30-40 mg (0.5 mg na kg m. c.), adrenalina 300 µg w autostrzykawce.

Nietolerancja alkoholu a nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ

Częstość występowania reakcji nietolerancji alkoholu wydaje się być istotnie wyższa w grupie pacjentów z astmą z nadwrażliwością na aspirynę (ASA) i inne NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) z towarzyszącym zapaleniem zatok i polipami nosa. Skalę problemu próbowali ocenić Cardet i wsp (12). Za pomocą własnego kwestionariusza badacze opisali częstość i obraz kliniczny reakcji nietolerancji alkoholu w grupie 59 pacjentów z astmą aspirynową, 54 z astmą bez nadwrażliwości na aspirynę, 50 pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok oraz 50 zdrowych ochotników. Częstość występowania jakichkolwiek objawów ze strony górnych dróg oddechowych (wydzielina, blokada nosa) oraz dolnych dróg oddechowych (obturacyja) była najwyższa w grupie pacjentów z astmą aspirynową (83% badanej grupy), w porównaniu z pacjentami z astmą bez nadwrażliwości na ASA (43%), pacjentami z polipami nosa (43%), pacjentami z zapaleniem zatok (30%) oraz zdrową kontrolą (14%). Co istotne większość pacjentów zgłaszała wystąpienie reakcji w ciągu pierwszych 15 minut (około 30% badanych z nietolerancją alkoholu) do 1 godziny po spożyciu alkoholu (w sumie około 80% badanych). Podobnie większość pacjentów z astmą aspirynową (51%) oraz 40% z astmą z dobrą tolerancją ASA obserwowało objawy po pierwszych kilku

łykach alkoholu. Rodzaj spożywanego alkoholu nie miał znaczenia, podobne reakcje obserwowano po czerwonym, białym winie, piwie i wódce. Autorzy badania stwierdzili istotną korelację pomiędzy ciężkością reakcji klinicznej w próbie prowokacyjnej z aspiryną a nasileniem objawów po spożyciu alkoholu. Duża część pacjentów z astmą aspirynową (63%) u których wdrożono procedurę desensytyzacji z zastosowaniem wysokich dawek ASA raportowała istotne zmniejszenie objawów nietolerancji alkoholu. W dyskusji autorzy pracy pokusili się o rozważania dotyczące potencjalnych mechanizmów obserwowanych reakcji. Biorąc pod uwagę czas wystąpienia objawów nietolerancji alkoholu stwierdzono, że nie należy raczej ich wiązać z intoksykacją (szczyt stężenia alkoholu we krwi występuje około 30 minut po spożyciu). Podobnie nietolerancja siarczynów, barwników, dodatków spożywczych nie wydaje się bardzo prawdopodobna ze względu na występowanie podobnych objawów po różnych typach alkoholi, w tym po czystej wódce. Spożycie etanolu wiąże się ze wzrostem syntezy leukotrienów i wyższym poziomem leukotrienu E₄ (LTE₄) w moczu. U osób zdrowych nie ma to istotnych konsekwencji klinicznych. U pacjentów z astmą, u których drogi oddechowe są ponad 200 razy bardziej wrażliwe na LTE₄, a tym bardziej u pacjentów z astmą aspirynową (16 razy wyższa wrażliwość na LTE₄ niż pacjenci z astmą dobrze tolerującą ASA) może to skutkować wystąpieniem istotnych objawów klinicznych, w tym bronchospazmu.

Nietolerancja alkoholu w chorobach rozrostowych

W literaturze medycznej można spotkać wiele opisów przypadków wiążących wystąpienie nietypowych objawów po spożyciu alkoholu z współistniejącą u danego pacjenta chorobą nowotworową (14,15). Opiswane symptomy obejmują cały zakres dolegliwości od istotnego pogorszenia tolerancji alkoholu, istotnie większych objawów intoksykacji, poprzez objawy ze strony przewodu pokarmowego (nagłe epizody nudności, wymiotów, biegunki tuż po spożyciu niewielkich ilości alkoholu), zmiany skórne, epizody krwawienia oraz objawy ze strony dróg oddechowych. Jednym z najczęstszych objawów jest bardzo silny, przejmujący, dobrze zlokalizowany ból. Badania obrazowe dowiodły, że dolegliwości bólowe pokrywają się zwykle z lokalizacją choroby rozrostowej lub węzłów chłonnych, gdzie najprawdopodobniej zlokalizowane są przerzuty choroby podstawowej.

Dokładniejsze analizy (16) wykazały, że dolegliwości po spożyciu alkoholu najczęściej występują w przypadku chorób rozrostowych układu chłonnego (szczególnie często w ziarnicy złośliwej (chorobie Hodgkina) – u około 20-40% pacjentów), mięsakach oraz rakach (piersi, płuca, szyjki macicy, pęcherza).

W wielu przypadkach zmiana tolerancji alkoholu poprzedzała rozpoznanie choroby podstawowej. Objawy bólowe po spożyciu alkoholu, jako dość charakterystyczne dla choroby Hodgkina, wymieniane są w wielu podręcznikach interny i hematologii. Co ciekawe rozpoczęcie terapii choroby rozrostowej (cytostatyki lub radioterapia) wiązało się z ustąpieniem zgłaszanych wcześniej objawów. Pojedyncze doniesienia sugerują, że objawy po alkoholu ustępują po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, prednizonu lub ibuprofenu (16). Rozważania na temat potencjalnych mechanizmów leżących u podłoża obserwowanych objawów obejmują sugestię wazodylatacji w obrębie torebki węzła chłonnego (co ma prowadzić do silnego zlokalizowanego bólu), uwalnianie substancji disulfiramopodobnych przez komórki nowotworowe lub istotną zmianę metabolizmu alkoholu w obrębie guza. W wielu liniach komórkowych wywodzących się z komórek nowotworowych obserwowano istotnie zwiększoną ekspresję dehydrogenazy mleczanowej. Być może wzrasta również ekspresja dehydrogenazy alkoholowej, co może wiązać się z szybkim, lokalnym metabolizmem etanolu do aldehydu octowego (w przeciwieństwie do typowego metabolizmu wątrobowego), który ze względu na swoje właściwości toksyczne może odpowiadać za opisywane objawy (15). Niektórzy autorzy sugerują, że wazodylatacja może wynikać z lokalnych zaburzeń metabolizmu pochodnych kwasu arachidonowego (wzrost produkcji prostaglandyn), stąd poprawa po zastosowaniu inhibitora cyklooksygenaz – ibuprofenu.

Opisano również pojedyncze przypadki nietolerancji alkoholu (objawy takie jak bóle stawowe, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, bóle brzucha, osłabienie, nudności, biegunka) w kilka minut po spożyciu niewielkich ilości alkoholu u pacjentów z zespołami hypereozynofilowymi. U jednego z pacjentów, u którego zastosowane leczenie (prednizolon, winkrystyna) doprowadziło do remisji choroby podstawowej, ustąpiły również objawy nietolerancji alkoholu (17).

Podsumowanie

Objawy nadwrażliwości na alkohol mogą obejmować całe spektrum objawów klinicznych począwszy od upośledzenia tolerancji alkoholu, poprzez izolowane zmiany jednonarządowe (zmiany skórne, katar, duszność) aż do reakcji uogólnionych przypominających swoim obrazem reakcję anafilaktyczną. Biorąc pod uwagę skalę ekspozycji na napoje alkoholowe, objawy nadwrażliwości po spożyciu są dość rzadkie. W diagnostyce pacjentów podających objawy nietolerancji alkoholu należy uwzględnić nietolerancję innych pokarmów, zaburzenia wrodzone (uwarunkowane genetycznie np. „oriental flush”) lub nabyte metabolizmu etanolu (np. interakcje ze stosowanymi przez pacjenta lekami). Nietolerancja jednego typu napoju alkoholowego wskazuje na potrzebę dokładniejszej diagnostyki w kierunku alergii na dodatki, konserwanty, antyoksydanty czy alergeny białkowe zawarte w danym napoju. Objawy nietolerancji różnych alkoholi sugerują nadwrażliwość na etanol. Najczęściej opisywany obraz kliniczny to rumień, zaczerwienienie, pokrzywka na tułowie lub całym ciele, niekiedy z towarzyszącą nietolerancją octu winnego i dodatnimi wynikami testów skórnych z aldehydem octowym. Podstawowe metody diagnostyki to testy skórne (dodatnie najczęściej z aldehydem octowym) oraz testy prowokacji doustnej. Mechanizmy obserwowanych zjawisk nie są jasne. Najczęściej sugeruje się alergię na metabolit etanolu – aldehyd octowy (działający jako hapten), zaburzenia napięcia naczyń, degranulację komórek tłuszczowych czy zmianę metabolizmu eikozanoidów (udział leukotrienów czy prostaglandyn). Niejasne mechanizmy mogą wynikać z nakładających się na siebie różnych zjawisk (różne endotypy nadwrażliwości na alkohol?) o zbliżonym obrazie klinicznym. Brak jednoznacznych patomechanizmów uniemożliwia zastosowanie skutecznej terapii. Podstawą wydaje się unikanie ekspozycji. Pacjenci z najcięższymi reakcjami powinni posiadać zestaw ratunkowy zawierający adrenalinę, glikokortykosteroid, lek przeciwhistaminowy oraz powinni być przeszkoleni w sposobie prawidłowego zastosowania tych leków.



Pracę nadesłano 2015.07.16
Zaakceptowano do druku 2015.07.26

Wkład pracy: według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)