

Zespół alergii jamy ustnej

Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek,

Lek.med.
**Wojciech
Szmagierewski**

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych Geriatrii
i Alergologii AM
we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

D I A G N O S T Y K A

Oral-allergy syndrome

S U M M A R Y

Oral allergy syndrome (OAS) is defined as the symptoms of IgE – dependent immediate allergic reaction localized usually in the oral mucosa. Sometimes these symptoms may progress into systemic symptoms, which occurs in 2% to 10% of the patients. OAS is observed in patients with prior cross-reactive aeroallergen sensitization and its symptoms are developed after ingestion of triggering fruit or vegetable. Pathophysiological factor plays a role in clinical presentation and outcome, depending on whether the cross-reactive allergen is a heat-labile or heat-stabile protein. In this presentation, varied clinical picture of the syndrome was discussed as well as management of this phenomenon. Available diagnostic tests and treatment options were presented. Diagnostic value of testing depends on kind of evaluated food products. Skin prick test with fresh food has the highest sensitivity. Methods of treatments include food avoidance and in special situations using a syringe of self-injectable epinephrine.

Zespół alergii jamy ustnej powstaje w następstwie IgE- zależnej, natychmiastowej reakcji alergicznej ujawniającej się objawami w zakresie jamy ustnej i gardła. Ryzyko progresji objawów w kierunku zmian systemowych obserwuje się w odsetku od 2% do 10 % pacjentów. Zmiany typowe dla tego zespołu pojawiają się u pacjentów z nadwrażliwością alergiczną na pyłki roślin, po spożyciu krzyżowo reagujących alergenów owoców, czy warzyw. W zależności od czynników wyzwalających mechanizmy patofizjologiczne obraz kliniczny może przybierać niejednorodny kształt związany z różnorodnością i właściwością poszczególnych alergenów reagujących krzyżowo, w szczególności odnoszącą się do ich labilności lub stabilności na działanie ciepła. W pracy podkreślono zróżnicowany obraz kliniczny oraz omówiono dostępne testy diagnostyczne i opcje terapeutyczne. Wartość diagnostyczna testów jest uzależniona od rodzaju badanych produktów. Najwyższą czułością charakteryzują się punktowe testy skórne z alergenami natywnymi, a wśród metod terapeutycznych, obok unikania wyzwalających objawy pokarmów, należy zwrócić uwagę na

potrzebę zabezpieczenia autostrzykawką z adrenaliną w wybranych przypadkach.

Panaszek B.: Zespół alergii jamy ustnej. *Alergia*, 2012, 2: 6-13

Zespół alergii jamy ustnej - OAS (ang. oral allergy syndrome) - to konsekwencja reakcji krzyżowej IgE-zależnej na pokarmy (najczęściej świeże owoce, orzechy, warzywa, przyprawy) u pacjentów uczulonych na alergeny inhalacyjne. Objawy mają charakter zespołu pokrzywki kontaktowej i obrzęku naczyniowego powstałej w następstwie kontaktu błony śluzowej jamy ustnej z alergenami pokarmowymi (1). Początkowo występują zmiany ustno-gardłowe, ale mogą one ulec progresji w kierunku objawów systemowych w zależności od czynników wyzwalających mechanizmy patofizjologiczne, a obraz kliniczny może przybierać różną postać zależną od niejednorodności i właściwości alergenów reagujących krzyżowo. Należy do nich głównie termo labilne białko związane z systemem obronnym roślin PR-10, częściowo wrażliwa na temperaturę profilina oraz termo stabilne białko transportujące lipidy LTP (ang. lipid transfer proteins).

Definicja i występowanie

Zespół OAS w doniesieniach medycznych istnieje od ponad 70 lat, od początku pozostając heterogenną jednostką chorobową. Już sama definicja schorzenia jest złożona, co wynika głównie z różnej klinicznej prezentacji, odrębnej patofizjologii, dostępności diagnostycznych testów, czy wreszcie opcji terapeutycznych. OAS, którego występowanie systematycznie wzrasta, reprezentuje najbardziej powszechny problem w alergii pokarmowej osób dorosłych, biorąc pod uwagę fakt, że obecność reakcji na aeroalergeny może dotyczyć nawet 40% populacji (2). Ocena częstości pojawiania się OAS jest zmienna w dotychczasowych publikacjach. W badaniu ankietowym z lat 70-tych cechy charakterystyczne dla OAS odnotowano u 4, 3 % wszystkich pacjentów włączonych do próby, a u chorych z klinicznie istotnym uczuleniem na ambrozię, częstość występowania objawów oszacowano na 6, 2% (3).

W latach 80-tych badaniami objęto pacjentów z pyłkownicą, oceniając ich tolerancję na różne pokarmy. Wśród uczulonych na brzozę 70% reagowało zmianami typu OAS, a uczuleni na trawy i bylicę mieli podobne objawy w 20% przypadków (4). W nowszym badaniu, oceniającym postępowanie alergologów w OAS, podaje się częstość występowania zespołu na 5% u dzieci i 8% u osób dorosłych z uczuleniem na pyłki roślin z prawdopodobieństwem niedoszacowania objawów przez lekarzy oraz niedostatecznego zgłaszania symptomów OAS przez pacjentów (5). Wokół definicji zespołu pojawiały się kontrowersje, które odnoszono pierwotnie do szczególnej reakcji na wybrane alergeny pokarmowe z ustno-gardłową ograniczoną reakcją miejscową w postaci świądu, mrowienia warg i gardła połączonych z obrzękiem języka (6). W roku 1987 Amlot zwrócił uwagę na IgE zależny charakter tych zmian, współistnienie pyłkownicy (alergicznego zapalenia nosa i spojówek) i możliwą progresję zmian ustno-gardłowych w kierunku objawów pokarmowych takich jak: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha oraz rzadziej w kierunku objawów systemowych, anafilaktycznych (7).

Obecnie część autorów uważa, że zespół OAS powinien być traktowany, jako zjawisko ograniczone do zmian w obrębie jamy ustnej, a wszelkie reakcje pozostałe oraz systemowe należy włączyć w zakres anafilaksji pokarmowej. Podkreśla się, że niezdiagnozowanie groźnych reakcji pokarmowych może wpłynąć na niewłaściwe postępowanie terapeutyczne, głównie pominięcie zastosowania adrenaliny w zagrażających życiu sytuacjach klinicznych (5). Tymczasem, najnowsze metody diagnostyczne oparte na zdefiniowaniu najsilniej alergizujących pojedynczych cząsteczek alergenów (ang. component resolved diagnostics) pozwalają na zróżnicowanie reakcji

krzyżowych w nadwrażliwości alergicznej na pyłki roślin oraz izolowanej, pierwotnej alergii pokarmowej (8, 9). W latach 90-tych Ortolani definiuje OAS, określając go jako zespół objawów ujawnionych u pacjenta z alergią pyłkową w wyniku spożycia owoców i warzyw (10).

Na podstawie jego analizy i badań Ma i wsp. (5) uważa się, że oprócz typowych objawów ustno-gardłowych, dolegliwości systemowe poza układem pokarmowym występują u około 8, 7% pacjentów, a u 3 % pacjentów występują objawy systemowe bez zmian ustno-gardłowych, natomiast u 1, 7 % rozwija się wstrząs anafilaktyczny.

W praktycznym, klinicznym ujęciu określenie zespołu OAS autorzy odnoszą częściej do reakcji ograniczonej ustno-gardłowej. Pojęciem szerszym pozostaje określenie zespołu pyłkowo-pokarmowego (PFAS: pollen-food allergy syndrom), obejmującego także spektrum reakcji systemowych, występujących po pokarmowych alergenach homologicznych, u osób z uczuleniem na pyłki roślin (1). W polskim nazewnictwie określenie OAS tłumaczono jako zespół alergii jamy ustnej, ale pojawiały się także takie określenia jak: ustny zespół uczuleniowy (UZU), zespół alergicznych objawów jamy ustnej, anafilaksja miejscowa jamy ustnej, anafilaksja jamy ustnej, zespół alergicznych objawów okołoustnych, zespół Amllet-Lessofoa czy alergiczny zespół zapalenia jamy ustnej (11). Zróżnicowanie obrazu klinicznego, brak jednoznacznych wytycznych diagnostycznych, nieuporządkowane nazewnictwo nakazuje analizę różnych wariantów klinicznych tej jednostki chorobowej. Bardzo ważna jest ocena ryzyka rozwoju objawów poza jamą ustną .

Etiopatogeneza

Obecna wiedza w zakresie patofizjologii zespołu OAS wyjaśnia zróżnicowanie obrazu klinicznego. Zarówno izolowane objawy ograniczone do jamy ustnej, jak i uogólniona reakcja anafilaktyczna znajdują odzwierciedlenie w zróżnicowanej strukturze alergenów i ich właściwościach. Kluczowy pozostaje przede wszystkim związek z nadwrażliwością alergiczną na pyłki roślin. Już w latach 70-tych za pomocą techniki immunoelektroforezy krzyżowej wykazano podobieństwo pomiędzy alergenami brzozy, jabłka, ziemniaka i orzecha laskowego (12) . Autorzy wykazujący immunologiczne podobieństwo badanych alergenów brali pod uwagę także możliwy udział roślinnych lektyn w reakcjach krzyżowych (12). Rozwinięcie tych badań skutkowało w latach 90-tych wprowadzeniem metod ilościowych ocen alergicznych reakcji krzyżowych za pomocą technik RAST oraz techniki immunoblotingu (ang. immunoblot inhibition assays). Za pomocą wymienionych powyżej metod badawczych zidentyfikowano specyficzne dla IgE epitopy alergenów pokarmowych i ich podobieństwo do alergenów pyłkowych, co pozwoliło na konkluzję, że to właśnie pyłki roślin są odpowiedzialne za ujawnienie i utrzymanie objawów OAS (13). Obecnie zespół OAS związany z wcześniejszym uczuleniem na alergeny wziewne jest klasyfikowany jako typ 2. alergii pokarmowej, w przeciwieństwie do typu 1., w którym do pierwotnego uczulenia dochodzi na drodze pokarmowej poprzez odporne na trawienie roślinne alergeny białkowe.

Wśród grup alergenów wywołujących OAS najliczniejszy zestaw stanowią białka związane z systemem obronnym roślin PR (ang. pathogenesis-related proteins), które pełnią funkcje zapobiegające infekcjom grzybiczym i bakteryjnym, a także chronią rośliny przed urazami mechanicznymi, niską temperaturą, wilgocią, suszą, promieniowaniem UV-B oraz ozonem (Tabela 1).

TABELA 1 Charakterystyka OAS

--	--	--	--

Etiologia	Diagnostyka	Zagrożenie anafilaksją	Profilaktyka i leczenie
<p>Homologi Bet v1 – alergeny pyłkowe: brzoza (Bet v1), leszczyna (Cor a1), olcha (Aln g1), grab (Car b1), dąb (Que a1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad lekarski • testy skórne punktowe z alergenami natywnymi • testy skórne punktowe z alergenami komercyjnymi • oznaczenia specyficznych IgE • metody prowokacyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • większość objawów ograniczona jest do jamy ustnej • zagrożenie anafilaksją wiąże się przede wszystkim z alergenem selera i soi 	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie surowych produktów wyzwalających objawy • obróbka termiczna pokarmów • próby immunoterapii (ograniczony czas działania, sprzeczne doniesienia w przypadku objawów anafilaksji) • autostrzykawka z adrenaliną • zaopatrzenie pacjenta w leki antyhistaminowe i steroidy systemowe
<p>Homologi Bet v1 – alergeny pokarmowe: seler (Api g1), orzech ziemny (Ara h8), orzech laskowy (Cor a1), marchew (Dau c1), truskawka (Fra a1), soja (Gly m4), jabłko (Mal d1), gruszka (Pyr c1), morela (Pru ar1), czereśnia (Pru av1), ziemniak (Sol t1), fasola mung (Vig r1)</p>			
<p>Profiliny – alergeny pyłkowe: brzoza (Bet v2), grab (Car b2), leszczyna (Cor a2), jesion (Fra e2), drzewo oliwne (Ole e2), palma daktylowa (Pho d2), platan (Pla a), bermuda (Cyn d12), życica trwała, rajgras angielski (Lol p12)</p> <p>tymotka łąkowa (Phl p12),</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad lekarski • testy skórne punktowe z alergenami natywnymi • testy skórne punktowe z alergenami komercyjnymi • oznaczenia specyficznych IgE • metody prowokacyjne 	<ul style="list-style-type: none"> • większość objawów ograniczona jest do jamy ustnej • profilina w cukinii i owocu lichee jest częściowo stabilna na temperaturę, może wywołać objawy systemowe 	<ul style="list-style-type: none"> • unikanie surowych produktów wyzwalających objawy • obróbka termiczna pokarmów • próby immunoterapii (ograniczony czas działania, zależność skuteczności od stosowanej dawki, sprzeczne doniesienia w przypadku

<p>wiechlina łąkowa (Poa p12), ambrozja (Amb a), bylica (Artemisia v4), komosa biała (Che a), słonecznik (Hel a2), lateks (Hev b8)</p>			<p>objawów anafilaksji)</p> <ul style="list-style-type: none"> • autostrzykawka z adrenaliną, • zaopatrzenie pacjenta w leki antyhistaminowe i steroidy systemowe
<p>Profiliny – alergeny pokarmowe:</p> <p>ananas (Ana c1), seler (Api g4), szparag (Asp o), papryka (Capa2), arbuz (Citr l), melon (Cuc m3), dynia olbrzymia (Cuc p), ogórek (Cuc s), marchew (Dau c4), soja warzywna (Gly m3), śliwka chińska (Lit c1), pomidor(lyc e1), jabłko (Mal d4), banan (Mus xp1) wiśnia (Pru av4), brzoskwinia (Pru p4)gruszka (Pyr c4) orzech ziemny (Ara h5) rzepak (Bra n) orzech laskowy (Cor a2)</p>			
<p>Lipidowe białka transportujące – alergeny pyłkowe:</p> <p>platan (Pla a3), kasztanowiec (Cas s8), lateks (Hev b12), bylica (Art v3), parietaria (Par j1, Par j2, Par o1), ambrozja</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad lekarski • testy skórne punktowe z alergenami natywnymi • testy skórne punktowe z alergenami komercyjnymi • oznaczenia specyficznych IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • duże ryzyko systemowych reakcji anafilaktycznych • często typ 1. alergii pokarmowej połączony z typem 2. 	<ul style="list-style-type: none"> • nieskuteczna obróbka termiczna pokarmów • często konieczne zaopatrzenia pacjenta w autostrzykawkę z adrenaliną

(Amb a6), oliwka (Ole e7)	<ul style="list-style-type: none"> • metody prowokacyjne • metody oparte na ocenie alergenów rekombinowanych 		
<p>Lipidowe białka transportujące – alergeny pokarmowe: brzoskwinia (Pru p3), jabłko (Mal d3), pomarańcza (Cit s3), czereśnia (Pru av3), winogron (Vit v1), truskawka (Fra a3), cytryna (Cit l3), morela (Pru ar3), śliwka (Pru d3) orzech laskowy (Cor a8), orzech włoski (Jug r3), kukurydza (Zea m14), sałata (Lac s1), kapusta (Bra o3), szparag (Aspa o1), pomidor (Lyc e3)</p>			

Chociaż w życiu roślin stanowią one ochronę przed środowiskiem zewnętrznym, to dla człowieka są istotnymi klinicznie alergenami.

- **Najbardziej klasyczną rodzinę stanowią białka PR -10 z ich czołowym przedstawicielem – alergenem głównym brzozy (Bet v 1).**

Właśnie uczulenie wziewne na pyłki brzozy (Be tv1) może skutkować reakcją krzyżową typu OAS po kontakcie błony śluzowej z homologicznymi proteinami, występującymi w pokarmach, takich jak rodzina owoców Śliwowatych (Rosacea family), do której należy jabłko (Mal d1), wiśnia (Pru Av 1), morela (Pru ar 1), gruszka (Pyr c1), czy warzyw Psiankowatych (Apiaceae family), wśród których wymienia się: marchew (Dau c1), seler (Api g1), ziemniak (pSTH) oraz orzech laskowy (Cor a1) (14). Alergen główny brzozy Bet v1 jest stabilnym białkiem, natomiast cała rodzina pozostałych, homologicznych białek PR-10 jest wrażliwa na ogrzewanie i trawienie. Fakt ten tłumaczy brak progresji objawów ze strony jamy ustnej i reakcji systemowych degradacją białek w wyniku trawienia w przewodzie pokarmowym.

- **Inną istotną grupą alergenów odpowiedzialnych za reakcje typu OAS są profiliny - strukturalne białka wiążące aktywną w komórkach wszystkich organizmów eukariotycznych.**

Odpowiadają one za utrzymanie cytoszkieletu komórki, są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie zarówno wśród alergenów inhalacyjnych jak i pokarmowych. Podobnie jak

homologi Bet v1 cechują się termolabilnością i wrażliwością na trawienie, co warunkuje ograniczenie objawów OAS do jamy ustnej. Znotowano jednak częściowo stabilną na temperaturę profilinę w cukinii i owocu lichee (15, 16). Wśród przedstawicieli alergenów, bogatych w profiliny należy wymienić alergeny jabłka (Mal d4), gruszki (Pyr c 4) marchwi (Dau c 4), selera (Api g4), ziemniaka i pomidora (Lyc e1) (14, 17). Z profilinami bywa kojarzony między innymi zespół seler-bylica-przyprawy (17).

- **Analiza wariantów klinicznych zespołu OAS wskazuje także na możliwy udział w jego patogenezie białek opornych na ciepło i trawienie, a tym samym odpowiedzialnych za rozwój uogólnionych reakcji systemowych.**

Do grupy tych panalergenów należą lipidowe białka transportujące LTP (ang. lipid transfer proteins). W komórce pełnią one rolę transportującą fosfolipidy z liposomów do mitochondriów, a także funkcję obronną przeciwgrzybiczną i przeciwbakteryjną. Grupa tych białek jest klasyfikowana jako 14 białek związanych z systemem obronnym roślin PR-14. Struktura biochemiczna (3 pętlowe łańcuchy, alfa-helisa i reszty cysteinowe) daje im termolabilność i oporność na proteolizę. Lipidowe białka transportowe jako szeroko rozpowszechnione w świecie roślin mogą więc wywoływać typowe objawy OAS (typ 2. alergii pokarmowej), jak i objawy uogólnione z pozostałych odcinków przewodu pokarmowego i reakcji anafilaktycznej (typ 1 alergii pokarmowej). Białka te występują także w rodzinie Śliwowatych, która obejmuje: brzoskwinie, morele, śliwkę, wiśnię, a także jabłko, marchew, jęczmień (Hor v4), kukurydzę (Zea m14), pszenicę (Tri a14), ryż, cebulę (All c3) i winogron (Vit v1) (18). Tak więc zróżnicowanie struktury biochemicznej i właściwości panalergenów wywołujących objawy pozwala wyjaśnić złożony obraz kliniczny: od ograniczonych objawów ustno-gardłowych, aż do rozwoju ciężkich reakcji anafilaktycznych.

Diagnostyka

Równie złożonym problemem, jak obraz kliniczny, są działania diagnostyczne w zespole alergii jamy ustnej. Wywiad pozostaje kluczowym elementem diagnostyki. Należy pamiętać o wzajemnej relacji alergenów pyłkowych z roślinnymi produktami pokarmowymi i wynikających z kontaktu z nimi objawów klinicznych. Obecność alergicznego nieżytu nosa, spojówek, czy astmy oskrzelowej nakazuje dokładniejszą anamnezę w zakresie alergii pokarmowej.

- **Ważne pytania dotyczą występowania reakcji na surowe owoce i warzywa, które przemawiają za zespołem alergii jamy ustnej.**
- **Pojawianie się objawów po spożyciu gotowanych i przetworzonych pokarmów roślinnych budzi podejrzenie cięższych reakcji systemowych. Przykładem tego typu sytuacji klinicznej może być reakcja na seler reprezentujący zarówno alergeny termolabilne, jak również termolabilne. Warto dopytać o rzadziej spożywane produkty, a mające powiązanie strukturalne z alergenami pyłkowymi.**

Testy diagnostyczne różnią się czułością i swoistością. W diagnostyce alergii pokarmowej za złoty standard uważana jest podwójnie ślepa próba z podejrzanym pokarmem kontrolowana placebo (double-blinded placebo-controlled food challenge –DBPCFC). Przyjmuje się, że jest to także najlepszy test diagnostyczny w zespole OAS (19). Mimo tego, niektóre doniesienia, jak na przykład Rodrigueza i wsp. (20), wykazują, że wśród 53 pacjentów z zespołem OAS po melonie, niespełna połowa demonstruje dodatnią reakcję w otwartej próbie prowokacji owocem (open food challenge), natomiast znacznie mniej chorych to znaczy tylko 17 wykazuje dodatnią podwójnie ślepą próbę kontrolowaną placebo. Procedura techniczna procesu zaślepiania może ograniczyć niezbędny kontakt określonej ilości alergenu z błoną śluzową, aby sprowokować objawy. Coraz częściej za

złoty standard bywa również uznawana dokładna analiza historii choroby, która może najlepiej potwierdzić występowanie tego złożonego zespołu (2). Analiza tylko objawów chorobowych w zespole alergii jamy ustnej po jabłkach miała 100% negatywną i 92% pozytywną wartość predykcyjną w porównaniu z otwartą próbą prowokacji pokarmem (21). Tak więc zdarza się, że ocenę swoistości i czułości laboratoryjnych testów diagnostycznych ocenia się w porównaniu z historią choroby (2). Punktowe testy skórne komercyjne i natywne bardzo różnią się budową w zależności od badanych produktów pokarmowych, rodzajów owoców, czy warzyw.

Proces przygotowania alergenów do testów komercyjnych prowadzi do denaturacji labilnych alergenów, szczególnie z grupy białek związanych z systemem obronnym roślin.

Skutkuje to czasem znamienne niską czułością, sięgającej nawet 0 % w przypadku gruszki, w porównaniu z 87, 5 % czułością w przypadku alergenu ziemniaka (22). Zestawiając wyniki testów komercyjnych z testami nатыwnymi w porównaniu z historią choroby (kontrola dodatnia) uważa się, że testy natywne cechują się większą czułością i swoistością w diagnostyce zespołu OAS (22). Dotyczy to szczególnie alergenów takich jak: jabłko, pomarańcza, pomidor, marchew, seler, wiśnia i brzoskwinia (22). W przypadku jabłka czułość testów nатыwnych sięgała 70-80%, w porównaniu z czułością 10 % przy zastosowaniu testów komercyjnych (23). W jednym z badań pacjentów z zespołem OAS i uczuleniem na pyłki traw i/lub brzozy oceniano testy skórne z nатыwnymi owocami orzecha laskowego, jabłka, melona, wykazując czułość odpowiednio 0, 97; 0, 92; 0, 98 oraz swoistość 0, 78; 0, 72; 0, 82. w odniesieniu do otwartej próby prowokacji pokarmem (24). W ocenie testów alergologicznych należy pamiętać o możliwym uczuleniu na różne alergeny, nie tylko pochodne białek związanych z systemem obronnym roślin grupy 10, a również o profilinach, czy stabilnych białkach transportujących lipidy, w które bogata jest skórka owocu, stykająca się z jamą ustną. Z kolei szerokie rozpowszechnienie tych alergenów w przyrodzie może prowadzić do fałszywie dodatnich testów.

Oznaczenia specyficznych IgE stanowią oczywiście istotny element diagnostyczny. Ocena swoistych IgE będzie zależna od rodzaju produktu żywnościowego, którego alergeny powodują reakcję IgE-zależną. Wykazano porównywalną wartość diagnostyczną pomiędzy testami punktowymi z nатыwnymi alergenami, a metodą RAST (Phadebas Rast) oznaczania swoistych IgE dla takich produktów roślinnych jak: orzech ziemny, orzech laskowy i groszek, natomiast w przypadku orzecha włoskiego – przewagę diagnostyczną wykazywała metoda RAST. Wyższą czułość wykazały zaś skórne testy punktowe z nатыwnymi alergenami jabłka, pomarańczy, pomidora, marchwi, wiśni, selera i brzoskwini (22). Wykazano także porównywalną pozytywną i negatywną wartość predykcyjną skórnym testom punktowym ze świeżym owocem i metody ImmunoCap w przypadku występowania objawów po melonie. Odsetek osób z dodatnim wynikiem testu, u których obserwuje się objawy nadwrażliwości alergicznej wynosił 42% w przypadku testów punktowych i 44% przy zastosowaniu metody ImmunoCap, natomiast odsetek osób z ujemnym wynikiem testu, u których nie występowały reakcje nadwrażliwości wynosił odpowiednio: 77% dla testów prick i 70% dla metody ImmunoCap. (25). Ponadto, należy zwrócić uwagę, że zróżnicowanie wyniku testów wiąże się również z rodzajem badanego alergenu.

Metodą *in vitro*, wykorzystywaną również w diagnostyce zespołu OAS jest test aktywacji bazofilów (BAT) z oceną ilościową wyzwanych mediatorów lub ekspresją CD63. W jednym z badań metoda wykazywała czułość 85% dla marchwi i selera i 90% dla orzecha laskowego. Natomiast porównanie czułości BAT ze skórnym testem punktowym wykazało 100% czułość dla alergenów nатыwnych marchwi i selera oraz 90% dla orzecha laskowego (26). W badaniu zespołów OAS, występujących po spożyciu jabłka u osób uczulonych na pyłek brzozy test BAT wykazywał czułość i specyficzność 100% w

porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (27). Jednakże zróżnicowanie grupowe badanych na osoby uczulone na brzozę z zespołem OAS i bez współistnienia OAS wykazało wyraźny spadek czułości i specyficzności testu do odpowiednio - 88% i 75%. Podobne badania z wykorzystaniem alergenów rekombinowanych charakteryzowały czułość i swoistość testu BAT odpowiednio - 75% i 68% dla jabłka, 65% i 100% dla marchwi oraz 75% i 77% dla selera (28).

W teście uwalniania leukotrienów przez bazofile za pomocą CAST-ELISA ocena osób uczulonych na alergen brzozy z zespołem OAS w odniesieniu do pozytywnej kontroli z podwójnie ślepą kontrolowaną placebo próbą pokazała, że czułość tej metody wynosi od 71 do 95% w przypadku alergenu selera oraz od 73 % do 80% z orzechem laskowym i od 43% do 86% z alergenem marchwi. Porównywalną czułość wykazano w punktowych testach skórnych z alergenami natywnymi z selerem, orzechem laskowym i marchwią - odpowiednio 100%, 80% i 100% (29). Wydaje się, że test CAST -ELISA ma wyższą specyficzność w przypadku diagnozy OAS i wyższą pozytywną wartość predykcyjną niż testy ilościowej oceny specyficznych przeciwciał IgE (29).

Testem z którym wiąże się największe nadzieje jest alergenny test mikrooznaczeń oparty na dobrze scharakteryzowanych alergizujących białkach CRD (Component Resolved Diagnostics).

Metoda została zastosowana w połączeniu z techniką microarray w teście ImmunoCAP ISAC (Immuno Solid-phase Allergo Chip). Wykrywamy tutaj nadwrażliwość IgE zależną na składowe alergenów- na ich najsilniej alergizujące pojedyncze cząsteczki w złożonym źródłowym materiale alergenowym (30). Metoda oparta na CRD jest szczególnie pomocna w diagnostyce alergii krzyżowej. Pozwolić może na ocenę czynników ryzyka reakcji systemowej u pacjentów z alergią na produkty roślinne. Alergeny uzyskane z materiału źródłowego lub uzyskane metodą rekombinacji mogą być zastosowane nie tylko do testów skórnych, ale także do oceny stężenia specyficznych IgE. Metoda ImmunoCAP ISAC, wykorzystując technikę mikrorozcińczeń z technologią chipową (protein microarray chip technology) pozwala zbadać panel 103 składowych alergenów z ponad 47 produktów roślinnych i alergenów środowiskowych, wykorzystując próbkę zaledwie 500 mcl krwi pobranej z opuszki palca (9). Badanie to może dać olbrzymią ilość informacji w złożonej diagnostyce zespołów pyłkowo-pokarmowych, aczkolwiek wymaga bardzo precyzyjnej interpretacji oraz walidacji testu za pomocą otwartych prób prowokacji, aby ustalić kliniczną korelację wyników (8). Zaletą metody jest niewątpliwie bezpieczeństwo, diagnostyczna dokładność, czułość i specyficzność (31). W jednym z badań w przypadku alergii na selera czułość metody opartej na CRD zwiększyła się o 20 % (z 67% do 88%) w porównaniu z diagnostyką opartą na wykorzystaniu ekstraktów alergenów (32). Metodę wykorzystano w różnicowaniu alergii krzyżowej na orzeszki ziemne i Betv1 oraz w ocenie reakcji systemowych po orzeszkach ziemnych. W badaniu tym 87% dzieci wykazało reakcję alergiczną IgE zależną na alergeny orzeszków ziemnych niezwiązanych homologicznie z pyłkami brzozy (Ara h 1, 2 lub 3), natomiast u 17 % dzieci odnotowano łagodniejsze objawy kliniczne na alergen Ara h8.

W innym doniesieniu wykazano, że alergen Ara h2 jest najważniejszym klinicznym wyznacznikiem alergii na orzeszki ziemne. Potwierdzono także, że stabilne alergeny, nie wykazujące krzyżowej reakcji z pyłkami (Ara h1, Ara h2 i lipidowe białko transportowe) odpowiadają za większe ryzyko reakcji systemowych i anafilaksji (34, 35).

W przypadku uczulenia na kiwi, monowalentna reakcja na aktinidynę (Api g1) jest czynnikiem predysponującym do reakcji systemowych w przeciwieństwie do poliwalentnego uczulenia na Api g8 (homolog Bet v1) i Api g9 (profilina) (36).

Metoda mikrooznaczeń to także możliwość wykrycia innych panalergenów, na przykład krzyżowo reagujących reszt węglowodanowych (cross-reactive carbohydrate

determinants-CCDS). Te wspólne struktury antygenowe pochodzące z różnych taksonomicznych źródeł odpowiadają za fałszywie dodatnie, nie związane z klinicznymi objawami, wyniki oznaczeń in vitro specyficznych IgE. Metoda mikrooznaczeń pozwoliłaby na zróżnicowanie tych panalergenów.

Leczenie:

Praktycznie leczenie zespołu OAS nie odbiega od zasad terapeutycznych stosowanych w alergii pokarmowej. Konieczne jest unikanie odpowiedzialnych za objawy produktów, a w razie ryzyka rozwoju anafilaktycznej reakcji uogólnionej zastosowanie iniekcji adrenaliny.

Podkreśla się znaczenie trafnej diagnozy zespołu OAS oraz zróżnicowanie tego stanu z anafilaksją pokarmową, co implikuje dalsze zalecenia terapeutyczne.

W badaniu Ma i wsp. (5) stwierdzono, że 20 % alergologów potraktowało systemową reakcję na brzoskwinię jako zespół alergii jamy ustnej, a ponadto 25% nie zaleciło stosowania adrenaliny w systemowej reakcji manifestującej się wstępnie alergią ustno-gardłową. Konieczne jest postawienie właściwej diagnozy OAS oraz ocena ryzyka anafilaksji u tych pacjentów. Należy pamiętać, że 8,7% pacjentów z zespołem OAS doświadcza reakcji systemowej z pominięciem objawów ze strony układu pokarmowego, a u 1,7% występuje wstrząs anafilaktyczny. W tym samym doniesieniu podkreśla się, że 3% alergologów zawsze zaleca użycie autostrzykawki z adrenaliną wśród pacjentów z OAS, 67% zapisuje adrenalinę sporadycznie, natomiast 30% nigdy nie przepisało adrenaliny.

Konieczna wydaje się indywidualizacja terapii, poprzedzona próbą oceny czynników ryzyka anafilaksji systemowej.

Zasadne zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę ma miejsce:

- **w przypadkach przebytego incydentu reakcji systemowej**
- **potwierdzonej nadwrażliwości alergicznej na orzeszki ziemne, orzechy, czy musztardę niezależnie od stopnia ciężkości przebytej reakcji w przeszłości, ponieważ te pokarmy wiążą się z większym ryzykiem reakcji systemowych (1)**
- **ponadto zaleca się zaopatrzenie w adrenalinę pacjentów, u których wystąpiły niepożądane reakcje na gotowane produkty roślinne niezależnie od stopnia ciężkości reakcji**
- **oraz w przypadku szczególnych pokarmów, występujących na określonym terenie, gdzie ryzyko ciężkiej reakcji na dany produkt jest większe.**

Takim przykładem jest reakcja na brzoskwinię w krajach śródziemnomorskich. W razie przebytej w przeszłości jedynie reakcji ustno-gardłowej, ale z potwierdzeniem alergii pokarmowej w testach komercyjnych należy także zaopatrzyć chorego w autostrzykawkę z adrenaliną. Bierze się przy tym pod uwagę preferencje pacjenta odnośnie zestawu zawierającego adrenalinę, ponadto informuje się chorego o nieprzewidywalnej naturalnej historii choroby (1).

Biorąc pod uwagę fakt, że zespół alergii jamy ustnej pierwotnie wiąże się z uczuleniem na pyłki roślin analizowano możliwy terapeutyczny wpływ alergenowej immunoterapii swoistej na występowanie objawów, wynikających z kontaktu błony śluzowej jamy ustnej z pokrewnymi alergenami pokarmowymi. Dotychczasowe doniesienia nie są jednoznaczne zarówno w odniesieniu do immunoterapii iniekcyjnej, jak i podjęzykowej (2). Podkreśla się ograniczony czas efektu terapeutycznego oraz zależność efektu od dawki odczulającej (37, 38). Dawka alergenu skuteczna w terapii objawów pyłkowicy może się okazać

niedostateczna w terapii OAS. (38). Są także doniesienia oceniające efekt terapeutyczny zarówno iniekcyjnej jak i podjęzykowej terapii w odniesieniu do zastosowana placebo (39). Oceniano w tym aspekcie grupę 72 dzieci z alergią na pyłek brzozy z objawami OAS i nie wykazano, aby efekt terapeutyczny był różny w trzech grupach pacjentów otrzymujących szczepionkę iniekcyjną, podjęzykową oraz placebo.

OAS mimo kilkudziesięciu lat obserwacji tej złożonej jednostki chorobowej nadal pozostaje wyzwaniem zarówno w zakresie klinicznej precyzyjnej diagnostyki, jak opcji terapeutycznych.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)