



Alergeny kota: nie tylko Fel d 1

Cat allergens: not only Fel d 1

S U M M A R Y

Pets are present in up to 60% of European households. The sensitization to cat is common risk factor for the development of allergic rhinitis and asthma. Cat extract allergen "e1" is known actually as a mixture of 8 proteins. Fel d 1 - the major cat allergen, is an uteroglobin expressed in salivary glands and skin. Positive sIgE to Fel d 1 is high specific marker of this animal sensitization. Fel d 2 cat serum albumin, minor allergen, is in pork-cat syndrome involved. High levels of IgE to Fel d 2 have been associated with atopic dermatitis in children with cat allergy. Fel d 3 is a minor allergen belonging to the cystatin protein family. Fel d 4 cat lipocalins, with high cross-reactivity, mainly to the major allergens of horses Equ c 1 and dogs Can f 6. Human lipocalin-9 is about 40% identity to Fel d 4. New discovered, small cat allergens named Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7, Fel d 8 are still under investigations. Reducing cat allergen exposures has the potential for a significant decrease in asthma morbidity. Allergen-specific immunotherapy is especially recommended for cat if the patient experiences asthma at indirect cat exposure and is primarily sensitized to cat.

Koty są obecne w niemal 60% gospodarstw domowych w Europie. Uczulenie na kota jest częstym czynnikiem ryzyka rozwoju alergicznego nieżytu nosa oraz astmy. Ekstrakt alergenowy kota „e1” jest obecnie znany, jako mieszanina 8 białek. Fel d 1 – to główny alergen kota, uteroglobina obecna w gruczołach ślinowych i skórze. sIgE dla Fel d 1 jest wysoce swoistym znacznikiem uczulenia na to zwierzę. Fel d 2 - albumina surowicy kota, alergen mniejszy, odpowiada za zespół wieprzowina-kot. Wysoki poziom Fel d 2 jest odpowiedzialny za objawy atopowego zapalenia skóry u dzieci z alergią na kota. Fel d 3 stanowi alergen mniejszy, należący do białkowej rodziny cystatyn. Fel d 4 - lipokalina kota, odznacza się wysoką reaktywnością krzyżową, stanowi też alergen główny konia Equ c 1 oraz psa Can f 6. Ludzka lipokalina - 9 jest w 40% identyczna z Fel d 4. Redukcja ekspozycji na alergen kota powoduje znaczący spadek zachorowalności na astmę. Nowo odkryte komponenty Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7 i Fel d 8 są nadal przedmiotem badań. Odczulanie na kota jest zalecane, zwłaszcza, gdy pierwotnie uczulony na kota chory cierpi na astmę nawet przy pośredniej ekspozycji.

Buczyłko K.: Alergeny kota: nie tylko Fel d 1 *Alergia*, 2017, 3; 23-28

Motto:

"Kobiety i koty zawsze będą robić to, co chcą, a mężczyźni i psy powinni się zrelaksować i powoli oswajając z tą myślą."

Robert A. Heinlein

W większości krajów (również w Polsce) koty uczulają częściej niż inne ssaki. Spostrzeżono, że zachodzi to także w okolicach, gdzie hoduje się więcej psów niż kotów, a alergizacja występuje niezależnie od kota [1]. Specjalista alergolog łatwo rozpoznaje alergię na sierść kota na podstawie wywiadów, punktowych testów skórnych (PTS) lub oznaczeń swoistych IgE (sIgE). Zgodnie z zasadą eliminacji czynnika chorobotwórczego zaleca wówczas stanowczo unikanie kontaktów z tym ssakiem. Czy zawsze jest to słuszne? - nie wiadomo, bowiem niektóre badania epidemiologiczne wskazują, iż osoby mające w domu kota rzadziej chorują na astmę [2].

Moim zdaniem nie oznacza to „ochronnego wpływu kota”, lecz po prostu sytuacji, w której

osoby bez atopii ani astmy chętniej trzymają kota w domu, niż rodziny ewidentnych alergików od pokoleń. Mimo tego chorzy uparcie szukają kotów mniej uczulających lub leków, dzięki którym mogliby, bez cierpień, nadal posiadać swojego mruczającego pupila. Lekarz powinien także brać pod uwagę ryzyko chorób odzwierzęcych np. toksoplazmozy, babeszjozy, wirusa Bourbon lub chlamydiozy [3]. O nich alergolog wie zazwyczaj niewiele, stąd krótkie przypomnienie.

Choroba kociego pazura i inne zoonozy.

Chlamydie wywołują u ludzi tzw. chorobę kociego pazura, gdyż zarazki przenoszone są pod kocimi pazurami. Człowiek zaraża się poprzez kontakt bezpośredni (np. zadrapanie). Objawy kliniczne obejmują wzrost ciepłoty ciała, bóle mięśniowe, ropne krostki na skórze głównie rąk, a także powiększenie węzłów chłonnych [4]. Chlamydioza może dotyczyć także dróg oddechowych i spojówek oczu, zarówno kotów jak i u ludzi (zwłaszcza dzieci). Wywołuje ją koci szczep *Chlamydia psittaci*. Na rynku weterynaryjnym dostępne są szczepionki przeciw chorobie połączone



Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

Słowa kluczowe:

diagnostyka, terapia, ekstrakt e1, komponenty Fel d 1,2,3,4,5,6,7,8, reakcje krzyżowe

Key words:

diagnostics, therapy, e1 extract, Fel d 1,2,3,4,5,6,7,8 - components, cross-reactivity

z antygenami przeciwko chorobom wirusowym [3]. Istnieją obszerne opracowania związane z obecnością kota dotyczące toksoplazmozy, babeszjozy, boreliozy i wielu innych chorób (w tym wirusowych) groźnych także dla człowieka. Tzw. koci katar jest wywołany przez herpeswirus typu 1 (FHV-1) oraz kaliciwirus (FCV), lub przez drobnoustroje takie jak *Chlamydomphila*, *Bordetella* i *Mycoplasma* [4]. To cena, jaką płaci człowiek za wciąż dużą niezależność albo innymi słowy „dzikość” kota. Przytoczę tu zastysznaną relację pewnej damy z Londynu, która niemal nie spuszczała kota z kolan i uwielbiała go „myziać i całować”. Ponieważ czasami znikał na długie godziny, zaopatrzyła go w maleńką kamerę szpiegowską. Okazało się, że jej słodki pupil wychodził polować skutecznie na ogromne szczury w kanałach ściekowych sąsiadujących z Tamizą.

Choroby skóry kotów i ich ryzyko dla człowieka

Większość kotów linieje dwa razy w roku, co wpływa na okresowe nasilenie objawów alergii lub astmy u osób uczulonych [5]. Kot może mieć pasożyty skóry, takie jak pchły, kleszcze (w tym *Ixodes ricinus*), roztocza. Niektóre roztocza rozwijają się w przewodach słuchowych zewnętrznych i małżowinie ucha kota [4]. Grzybica skóry kota może się przenosić na człowieka. Koty są także podatne na alergię, które bywają związane z pokarmem, obecnością pcheł (łac. *Ctenocephalides felis*), substancjami służącymi higienie zwierząt, itp. [3].

Pewnym zaskoczeniem dla alergologów może być odkrycie, że najczęściej znajdowane w skórze kotów grzyby stanowiły szczepy rozpoznane jako Cladosporium oraz Alternaria [4].

Epidemiologia

Dane literatury wskazują na obecność małych ssaków w około 60% mieszkań w Europie oraz USA, przy czym najczęściej są to koty lub psy [6]. Cząsteczki alergenów kota są bardzo małe (10 razy mniejsze od alergenu roztoczy kurzu domowego). Mogą łączyć się z dużymi drobinami kurzu, wraz z nimi osadzają się na podłogach, dywanach, kanapach. Średnie stężenie alergenu Fel d 1 kota w kurzu podłogi wynosiło 41 ng/g (IQR 23-92) Dla porównania zawartość Can f 1 psa sięgała 101 ng/g (IQR 54-101) Natomiast w powietrzu tych samych pomieszczeń odpowiednio 18.6 ng/ m²/ dobę (IQR 5.9-25.1) dla Fel d 1 kota oraz 18.6 ng/ m²/ dobę (IQR 6.0-13.3) dla Can f 1 [7]. Ze względu na fakt, że alergeny zwierząt mogą być łatwo transportowane na ubraniach opiekunów, są one obecne powszechnie.

Stężenie alergenów w klasach z dużą liczbą właścicieli kotów okazało się wystarczające do wywołania alergizacji na kota [8] Wysoka względna wilgotność powietrza, duże zagęszczenie ludzi w pomieszczeniach oraz obecność alergenów powietrzno-pochodnych kota w szkołach zwiększały ryzyko zapalenia dróg oddechowych [7].

Dzieci z alergią powinny siedzieć w ławce z osobą nieposiadającą w domu kota. Wykazano, że narażenie

na alergeny kota w szkołach może prowadzić do napadów astmy u uczniów uczulonych na to zwierzę [5]. Mieszkania posiadaczy kotów wykazują 400-600 razy wyższe stężenie alergenów niż mieszkania, w których nie zamieszkuje zwierzę, przy czym wartości stężenia alergenów wahają się dość mocno. W domach ryzyko nasilało posiadanie kota, chemiczne wyziewy z malowanych ścian, nowe materiały podłogowe, przykre odory i wilgotność. Natomiast posiadanie psa działało ochronnie [7]. W badaniach populacyjnych opartych o kohorty urodzeniowe ponad 4000 dzieci z danymi obejmującymi obserwację od dzieciństwa po dorosłość, zaobserwowano wzrost uczuleń na sierść kota z 6,4% do 19%. Natomiast wobec sierści psa z 4, 8% do 22,6 %, a konia z 3,1 % do 10,6%. Przytoczone porównania dotyczyły podgrupy 1699 dzieci w wieku 4 oraz 16 lat [9] W Japonii astma rozpoznana przez lekarza jest częsta (13.4%), przy czym w 8.8% jest związana z uczuleniem na kota, a w 6.1% na psa [7]. Występowanie uczulenia na alergeny kota i psa jest w USA podobne i wynosi około 12% wg oceny National Health and Nutrition Examination Survey [6]. Badania PTS w ramach programu GA2LEN ujawniły odmienne profile uczuleń w zależności od geografii 14 krajów Europy. Wśród chorych zgłaszających się do ośrodków alergologicznych z podejrzeniem uczulenia wziewnego, przewaga PTS z sierścią kotów i psów była najwyższa w Danii i dolnej Austrii [2]. Uczulenie na zwierzęta ma tendencję wzrostową w krajach skandynawskich, co prawdopodobnie wynika z faktu częstszego przebywania np., kotów w mieszkaniach, z racji surowszego klimatu północnej części Europy [8].

Specyficzne alergeny kota

Od niedawna drobiazgowo badania biochemiczne dotyczą wciąż aktualnego problemu ekspozycji człowieka na sierść, ślinę, moczu i naskórki kota i psa, z ich ewidentnym wpływem na przebieg astmy oraz nieżyty nosa. W organizmie kota opisano dotychczas 8 alergenów (dla porównania u psa-7) [5]. Stopniowo okazuje się, że uczulenie na sekretoglobinę i lipokaliny, lecz mniej na albuminy surowicze wyjaśnia alergiczne reakcje po kontakcie z małymi ssakami domowymi [1]. Z czym się kojarzą wymienione białka w organizmie kota?

Fel d 1 Sekretoglobina - uteroglobina

Fel d 1 to oryginalny, główny alergen kota (*Felis domesticus*) sIgE dla Fel d 1 jest swoistym znacznikiem uczulenia na to zwierzę. Chemicznie jest białkiem podobnym do uteroglobiny, czyli jedną z globulin wydzielniczych zwanych sekretoglobulinami (cat secretoglobulin protein) [10]. Masa cząsteczkowa 2 podjednostek tego ochronnego białka wynosi 2 x 19 kDa, czyli 38kDa, co sprawia, że łatwo unosi się w powietrzu i przylega do ubrań. W grupie 70 chorych zbadanych w Bydgoszczy z podejrzeniem alergii w 87,1% wykryto dodatnie sIgE dla Fel d 1 [5] W badaniu Bjerg i wsp [11] u 208 dzieci uczulonych na kota reakcja na Fel d 1 dotyczyła 83,7%, w tym monosensytyzacja 67,8 % [11] Występuje tylko u kota w gruczołach łojowych, około odbytniczych, ślinowych, kocich włosach, sierści i skórze. Jego produkcja jest związana z aktywnością hor-



monów plciowych [8,12] Wg Uklei-Sokolowskiej [5] odsetek dodatnich PTS, IgE z ekstraktem (mieszanina e1) oraz głównym alergenem kota Fel d 1, są niemal identyczne. Może to oznaczać niedostateczną reprezentację innych komponent kota w standardowych ekstraktach do PTS. Mycie kota zmniejsza stężenie Fel d 1, lecz efekt ten mija po 48 godzinach. Kastracja mniejsza poziom uteroglobiny kociej, kolor umaszczenia nie ma znaczenia. Reakcja IgE-zależna wobec Fel d 1 jest znaczącą przyczyną astmy u dzieci [8].

Fel d 2 (n Fel d 2)

Albumina surowicy kota. (CSA- Cat Serum Albumin) jest alergenem mniejszym. Wśród chorych z alergią na sierść kota (e1) od 4 do 23% jest nadwrażliwych na Fel d 2 [10]. Masa cząsteczkowa omawianej proteiny wynosi 69 kDa. Ryzyko reakcji krzyżowych albuminy surowiczej kota Fel d 2, wobec innych albumin surowicznych, wynosi 14-54% w zależności od porównywanego gatunku [8]. U znacznej części osób uczulonych na Fel d 2 współwystępuje alergja także na inne białka zwierzęce np. lipokaliny. Istnieją dowody, że Fel d 2 odpowiada za występowanie zespołu kot-wieprzowina (patrz niżej). Wysoki poziom Fel d 2 stwierdzono u dzieci z atopowym zapaleniem skóry. W polskich badaniach grupy 70 chorych sIgE (+) dla Fel d 2 stwierdzono u 22,9% [5].

Fel d 3 Cystatyna

Fel d 3 stanowi alergen mniejszy. Należy do rodziny inhibitorów proteazy cysteinowe [10]. Wykrywany jest u około 10% chorych z alergią na kota. Masa cząsteczkowa wynosi 11 kDa [8] Rola tego białka jest mało zbadana [5].

Fel d 4 Lipokalina

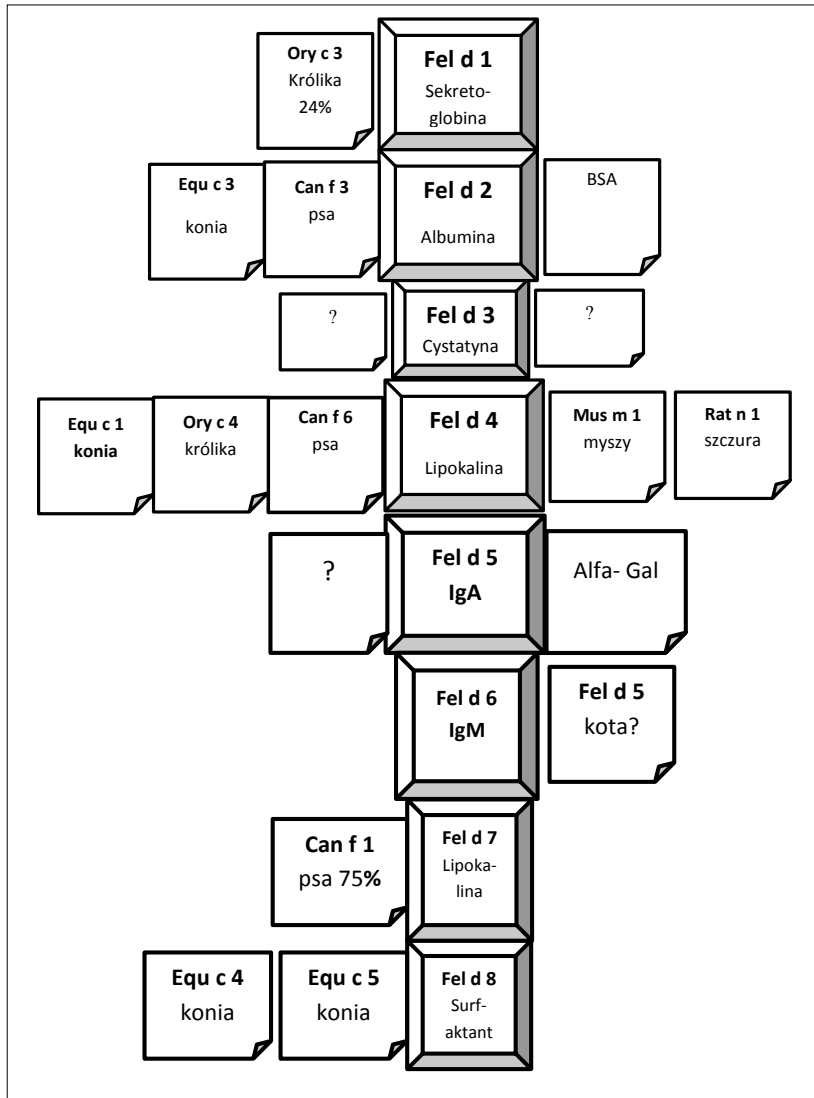
Dawniej uważany za alergen sierści i mięsa kota (r Fel d 4 lipokalina) [13]. Według Uklei Sokolowskiej [5] jest wydzielany wyłącznie przez śliniankę podżuchwową kota, zaś inne lokalizacje tkankowe obalono na podstawie badań DNA. Masa cząsteczkowa wynosi 22 kDa.5 [12]. Lipokaliny (LC) stanowią bardzo ważną rodzinę białek alergenowych [10.]

Wykazują charakterystyczną trójwymiarową strukturę przestrzenną, przy jednoczesnej niskiej identyczności sekwencyjnej. Ich synteza dokonuje się w gruczołach ślinowych i rozprzestrzenia się w środowisku przez ślinę i sierść. Większość z nich to alergeny główne (jak Fel d 4 kota, Equ c 1 konia, Can f 1 oraz Can f 6 psa. [8]. Według innych źródeł lipokalina Fel d 4 jest u kota traktowana, jako alergen mniejszy [5]. Ocena ta może być zależna od analizy częstości występowania Fel d 4 w odmiennych populacjach alergików. LC reprezentują szczególnie istotną grupę zwierzęcych alergenów inhalacyjnych.

Dotychczas poznano trójwymiarową strukturę niektórych z nich, lecz ich funkcja wciąż jest badana. Tzw. nowe alergeny LC wykazują wysoki stopień identyczności między- gatunkowej. LC obok albumin surowicznych (SA) tworzą, zatem drugą ważną grupę potencjalnych reakcji krzyżowych, stąd intensywne badania nad ich znaczeniem

klinicznym [14]. Niedawno opisano 2 przypadki uczulenia zawodowego na bydłą SA (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

1 Ryc. TOTEM kluczowych reakcji krzyżowych alergenów kota [1,5,8,12,16,17]



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. Warto także pamiętać, że ludzka lipokalina -9 jest w ponad 50% identyczna z jej odpowiednikami u naczelnych oraz w około 40% identyczna z alergenami myszy Mus m 1, szczura Rat n 1, konia Equ c 1, oraz kota Fel d 4. Wreszcie zgodność na poziomie aminokwasów pomiędzy lipokalina i człowieka, a LC psa Can f 1 osiąga prawie 60% [15]. Nowsze szacunki są ostrożniejsze i wskazują, że Fel d 4 stanowi ryzyko reaktywności krzyżowej wobec Equ c 1 konia oraz Can f 6 psa, na poziomie



ALERGENY

63% [8]. W polskich badaniach grupy 70 chorych sIgE(+) dla Fel d 4 stwierdzono u 45,7% [5] jednak w większości doniesień pretenduje on do miana alergenu głównego [16].

Fel d 5 immunoglobulina A (rFel d 5)

Stanowi alergen mniejszy należący do klasy IgA. Masa cząsteczkowa Fel d 5 wynosi 400 kDa [10]. 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 [17]. Ryzyko reakcji krzyżowych Fel d 5 kota wobec innych IgA kota wynosi 38 % [8] Deglikozylowane IgA wiązało sIgE dla Fel d 5 bardzo słabo, stąd opinia, że oznaczenie IgE dla Fel d5 nie jest dobrym markerem alergii na kota.

Ostatnio opisano związek alergii na Fel d 5 oraz galaktozo-alfa 1,3 galaktozę (alfa- Gal) oraz opóźnioną anafilaksją na czerwone mięso i kleszcze [5], cetuximab, koloid żelatyny i anatoksynę jadu węży [18].

Fel d 6 Immunoglobulina M, Masa cząsteczkowa wynosi 800-1000 kDa. Reaguje krzyżowo z Fel d 5, być może z powodu wspólnego epitopu węglowodanowego [12].

Fel d 7 Białko wykryte w gruczołach językowych tylnych (gruczoły brodawek okolonych Ebnera) [5,16]. Ma sekwencję aminokwasów podobną do lipokaliny [12]. Masa cząsteczkowa wynosi 17,5 kDa. Ryzyko reakcji krzyżowych Fel d 7 kota wobec Can f 1 psa wynosi 38 % [8]. Natomiast odwrotnie Can f 1 może wiązać Fel d 7 w 52-75% przypadków [16].

Fel d 8 białko podobne do lateryny (latherin-like protein-LLP) Masa cząsteczkowa wynosi 24 kDa [16]. Białko surfaktantu wykryte również w pocie i ślinie konia [5]. U kota wyizolowane ze ślinianki żuchwowej. Ma sekwencję aminokwasów zbliżoną do Equ c 4 i Equ c 5 konia [12]. Ryzyko reakcji krzyżowych alergenu Fel d 8 kota wynosi 19% [8].

Obraz kliniczny alergii na kota

Następstwa kliniczne uczulenia na kota są zazwyczaj wielonarządowe, często związane z drogą ekspozycji na alergeny, mniej z rodzajem komponenty alergicznej [19]. Według osobistych doświadczeń autora najczęściej dotyczą spojówek (świąd, łzawienie, zaczerwienienie), górnych oraz dolnych dróg oddechowych (kichanie, katar, świąd podniebienia i gardła, chrypka, kaszel, świszczący oddech, duszność) oraz skóry (pokrzywka, świąd, rumień, wyprysk). Stosunkowo rzadko pojawiają się objawy nietolerancji (lub awersji) do surowego mięsa wieprzowego

(szczególnie wędlin długo dojrzewających) na przykład w postaci ustnego zespołu uczuleniowego bądź bólów brzucha [12]. Inni autorzy odnotowali sporadyczne przy-padki wstrząsu anafilaktycznego po ugryzieniu przez kota [20] występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci [2] oraz objawy alergii zawodowej podczas obróbki mięsa wieprzowego [5].

Kocia astma

„Niech pan doktor nie zajmuje się moimi kotami, niech pan leczy mnie” powiedziała pewna samotna kobieta z ciężką astmą, mieszkająca od lat z Teofanem i Teofilem (o ile dobrze pamiętam ich imiona) Podobny problem, bardzo na serio, ma wielu lekarzy weterynarii oraz profesjonalnych hodowców kotów rasowych. Ponad 30% napadów astmy w USA wynika z wysokiego poziomu alergenów kota w sypialniach osób uczulonych, co ma skutkować liczbą około 500 000 napadów rocznie, dla porównania ponad 44% napadów powodują psy, co daje niemal 1 milion napadów astmy [6]. Dane europejskie są mniej alarmujące. Według Segura-Navas L i wsp [21] czynniki związane z incydentami zaostrzeń astmy w Katalonii to współistnienie alergicznego nieżyty nosa, zapalenia oskrzeli, wiek matki podczas porodu oraz ssaki domowe inne niż pies czy kot [21]. Dość powszechnie przyjmuje się hipotezę tzw. marszu alergicznego, wg której początkowa alergia pokarmowa przeradza się często po latach w astmę. Osobiście mam do tej teorii stosunek sceptyczny. Ostatnio natrafiłem na ciekawą pracę z tym związaną. W grupie 304 dzieci z Japonii w średnim wieku 13 miesięcy z objawami AZS i/lub alergii pokarmowej bez cech astmy podczas włączania do badań przeanalizowano profile sIgE na wiele alergenów i ich komponent. Po 2 latach u 19, 7% rozpoznano astmę. Uczulenia na psa, kota i konia na początku obserwacji było częstsze w grupie z ujawnioną później astmą, w porównaniu do dzieci bez astmy. Przy okazji okazało się że uczulenie na komponenty Fel d i Can f 1 było częste już w tym bardzo młodym wieku [1].

Zespół wieprzowina- kot

Albuminy surowicze mogą powodować objawy zespołu wieprzowina- kot, w którym pierwotnym mechanizmem jest uczulenie na kota [13]. Stąd niejednoznaczne spektrum biochemiczne alergii na kota u różnych pacjentów, część z nich, bowiem ma objawy wywołane panalergenem ssaków – lipokaliną (LC), 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 [10]. Na podstawie doświadczeń z zahamowaniem reakcji na albuminę surowiczą 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. Według odosobnionego zdania Jappe i wsp. [22]. 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 [13]. 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 alergia na albuminy surowicze w pasmie 66 kD i 50 kD, niedawno opisana w literaturze [23]. Niekiedy obserwuje się alergię zawodową na wieprzowinę u osób uczulonych na kota [5].

Zasady diagnostyki w alergii na kota

Testy skórne

Podstawowym badaniem potwierdzającym „in vivo” wynikające z wywiadu uczulenie „na kota” (kod e1) jest pozytywny punktowy test skórny (PTS+) [5]. Z wieloletnich doświadczeń –zapewne nie tylko moich- wynika częsta niezgodność skórnej reakcji natychmiastowej z alergenem o nazwie „Kot”, gdy zastosujemy preparaty odmiennych producentów. Prawdopodobnie wynika to z innych wzorców ekstraktów „sierści kota” w różnych wytwórniach alergenów. Może to być związane z subtelnymi różnicami w procesie ekstrakcji, genetyką i epigenetyką poszczególnych ras kocich oraz brakiem międzynarodowego wzorcowego profilu komponent alergenowych omawianego źródła.

Z drugiej strony dodatni PTS na psa lub kota, aż 14 razy zwiększa ryzyko alergii na inne ssaki [12]. Specjalista, gdy uchwyci przyczótek diagnostyczny w postaci PTS (+) dla kota powinien wykonać analogiczne badanie PTS lub/i sIgE wobec sierści psa, konia, chomika, myszy, królika, szczura oraz potencjalnie krzyżowych pokarmów, takich jak mleko i jego przetwory, wołowina, wieprzowina, mięso królika.

Dostępność preparatów do PTS produkcji Allergopharma obejmuje wszystkie z wymienionych. Staje się to tym bardziej istotne, gdy pacjent „nie lubi mięsa ani wędlin” lub zgłasza pomysł zamiany obecnego pupila na inne milutkie zwierzę. Według moich doświadczeń PTS(+)/wobec sierści kota wystarcza do podjęcia prób eliminacji lub co najmniej ograniczenia kontaktów z kotem.

Natomiast należy zachować daleko idącą ostrożność przed immunoterapią opartą jedynie o PTS. Wielokrotnie osobiście spostrzegłem zdecydowanie rozbieżne wyniki testów skórnych przy jednoczesnym nałożeniu alergenów kota od różnych producentów.

Thomsen i wsp. [24] w grupie 90 chorych wykonał PTS m.in. z alergenem kota, używając 2 partii ekstrak-

tów tego samego producenta. Rozbieżności sięgały 11% pomiędzy kolejnymi partiami wyciągu. Diagnostyka in vitro z wyciągiem (mieszaniną alergenów) oznaczanym e1 wydaje się bardziej precyzyjna niż PTS. Może być jednak obciążona podobnymi wadami, jakie podano powyżej. Dostępne są opracowania wskazujące u konkretnych chorych różnice do 2 klas w odniesieniu do antygenu kota e 1, pomiędzy zestawem Policheck, a ImmunoCap lub Euroimmun. Wprawdzie zanikają w opracowaniach dużych grup, lecz dla niektórych pacjentów mogą być istotne, szczególnie przed planowaną immunoterapią. Dlatego pojawia się coraz więcej opublikowanych danych o roli diagnostycznej poszczególnych komponent odkrytych dotychczas w podstawowym (ongis jedyne) ekstrakcie kota. Jednakowoż oznaczanie IgE wobec Fel d 1 jest równie dobre, jak sIgE dla klasycznego ekstraktu e1 tylko w przewidywaniu objawów alergii na kota [8].

Diagnostyka z wykorzystaniem komponent alergenowych

Wart podkreślenia jest fakt, że klasyczny ekstrakt alergenowy kota e1 potwierdzał IgE zależne uczulenie u 66 z 69 chorych z dodatnim wynikiem PTS, natomiast Fel d 1 – u 61/69 (87,1%), Fel d 2 16/69 (22,9%) oraz Fel d 4 u 32/69 (45,7%) [5].

Ze względu na fakt, że kot, pies i koń posiadają reagujące krzyżowo molekuly, takie jak albumina surowicza czy lipokaliny, ważne dla podjęcia immunoterapii staje się określenie pierwotnego źródła uczulenia [12]. Ocena wyników badania komponent powinna być ostrożna, gdyż nie zawsze reakcja krzyżowa in vitro odpowiada krzyżowym objawom klinicznym [8].

Ponadto nie wszystkie znane teoretycznie komponenty alergenowe są dostępne komercyjnie. Przykładowo spośród alergenów kota dostępne są Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4 [12], a w zestawie FABER. W teście Faber oprócz ekstraktu alergenu kota są również jego główne molekuly Fel d 1 oraz Fel d 2. Badając surowicę pacjenta tym testem otrzymamy jednocześnie odpowiedź czy układ immunologiczny reaguje również na inne homologii z grupy albumin surowicznych, m.in.: Bos d 6 (krowa), Can f 3 (pies), Equ c 3 (koń), Gal d 5 (kurczak), Mus m4 (mysz), Rat n4 (szczur), Sus s1 (swinia domowa), Ovi a 6 (owca domowa), Ory c 6 (królik), które mogą reagować krzyżowo z Fel d 2.

Alergen kota znalazł się na 9 miejscu po alergenach roztoczy *D. farinae*, *D. pteronyssinus* oraz alergenach olchy, psa leszczyny, żyta, brzozy i tymotki łąkowej wśród przebadanych 16 267 pacjentów w ramach rutynowej diagnostyki alergologicznej podejrzanych o związek przyczynowo skutkowy pomiędzy alergenami wziewnymi a towarzyszącymi objawami [28].

Rola celowych prowokacji alergenami kota jest w praktyce znikoma, wobec jednoznacznych wywiadów dotyczących naturalnej ekspozycji. W praktyce spotykamy się z relacjami o odmiennym wpływie uczulającym rozmaitych ras, kotów kastrowanych bądź nie, „swoich” lub „obcych”. Dalsze poznanie wymienionych zależności może przynieść ciekawe rozwiązania. Brakuje danych



o sensie wykonywania diagnostyki reakcji typu IV na kota, nie ma także odczynników testowych do testów płatkowych. Kwestie tą pozostawiam otwartą, choć intuicja każe mi przewidywać rozwój w tym obszarze w przyszłości.

Aspekty psychologiczne relacji człowiek-kot

Problem ilustruje wiele wypowiedzi „kocich mam” na forach internetowych. Oto jedna z nich: „Gdyby lekarz zaproponował mi oddanie kota, ja bym mu zaproponowała, aby oddał swoje dziecko (Joisana)” W swojej wieloletniej praktyce alergologicznej kilka razy spotkałem się z sytuacją, w której „ukochany narzeczony” został porzucony przez kobietę, gdyż „twierdził, razem z lekarzem”, że ma alergię na jej kotka.

Podejrzewam, że za takimi postawami kryją się głębsze problemy psychologiczne, co będzie szerzej omawiane 07.10.2017 w Łodzi podczas Sympozjum i Warsztatów poświęconych alergii i astmie od kota. Zwracam uwagę, że szczególnie w przypadku próby eliminacji kota, jako źródła alergenów lekarz zazwyczaj napotyka na znaczne trudności ze strony –skądinąd cierpiącego – chorego.

Postępowanie

Kiedyś sądzono, że usunięcie zwierzęcia z domu przynosi szybką poprawę. Wiele obserwacji wykazało, że problem jest bardziej złożony, chociażby z racji reakcji krzyżowych z innymi małymi ssakami [25]. Niektórzy eksperci radzą regularnie kąpać kota. Nie jest to zbyt skuteczne, skoro głównym źródłem alergenów jest ślina (Fel d 1) [14]. Zdaniem Edwarda Rudzkiego [26] po usunięciu zwierzęcia z domu jego antygeny utrzymują się bardzo długo, pomimo bardzo starannego sprzątnięcia. Ponadto alergeny te często znajdują się w ilościach zdolnych uczulać osoby zdrowe (lub powodować wystąpienie objawów u osób wcześniej nadwrażliwych) w pomieszczeniach takich jak kościoły, szpitale, szkoły, żłobki czy

urzędy, w których koty nigdy nie przebywały (alergeny są tam przenoszone na odzieży i obuwiu) [26]. Objawy astmy lub nieżytu nosa i spojówek występujące u chorego podczas ekspozycji na sierść kota, nawet podczas właściwej farmakoterapii, wymagają, by pacjenta uprzedzić, że stały i długotrwały kontakt ze zwierzęciem może mieć szkodliwy wpływ na zdrowie. Z drugiej strony zmniejszenie narażenia powoduje znaczący spadek zachorowania na astmę [6]. W przypadku pojawiania się objawów astmy podczas pośredniego narażenia na alergeny kota (poza powyższymi tramwaj, a nawet samolot!) zaleca się immunoterapię specyficznym alergenem, pod osłoną lekami objawowymi.

Należy jednak pamiętać, że odczulanie, w przypadku alergenów kota, ma silne skutki uboczne, w porównaniu z terapią odczulającą na inne alergeny [8]. Jest to prawdopodobnie związane z wymienioną na wstępie złożonością biochemiczną wciąż poznawanego profilu alergenów kota, ale także z możliwością znacznie różniących się reakcji poszczególnych pacjentów na uteroglobiny, lipokaliny, cystatyny i inne białka uczulające kota [27].

Być może rozwiązaniem będzie monowalentna szczepionka oparta o Fel d 1, lub szczepionki spersonalizowane dla jednego pacjenta, ale dopiero wtedy, gdy na paletach alergologów pojawiają się testy skórne z komponentami Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3 itd., na co się na razie nie zanośsi. Na ostatnim Kongresie EAACI przedstawiono nową drogę – odczulanie kota na Fel d 1. Pozwoliła ona na około 10-krotne zmniejszenie siły uczulającej kota. Czy jednak przyjaciele kotów zechcą męczyć swoje maleństwa zastrzykami? Osobiście wątpię. Na tu i teraz pozostaje nam nowoczesna, skuteczna farmakoterapia przeciwzapalna lub złożona (objawowa i przeciwzapalna), oraz staranne rozdzielanie terytoriów kota od azylów alergika, w ich wspólnym domu. ■

**Prace nadesłano
30.07.2017
Zaakceptowano do
druku 02.08.2017**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliceniami wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Nagao M, Borres MP, Sugimoto M et al. Sensitization to secretoglobulin and lipocalins in a group of young children with risk of developing respiratory allergy. *Clin Mol Allergy*. 2017 Mar 3;15:4. doi: 10.1186/s12948-017-0061-8. eCollection 2017. 2. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1160-1170. 3. Olivry T, Mueller RS. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): prevalence of cutaneous adverse food reactions in dogs and cats. *BMC Vet Res*. 2017 Feb 15;13(1):51 4. Meason-Smith C, Diesel A, Patterson AP et al. Characterization of the cutaneous mycobiota in healthy and allergic cats using next generation sequencing. *Vet Dermatol*. 2017 Feb;28(1):71-e17. doi: 10.1111/vde.12373 5. Ukleja – Sokolowska N. Analiza uczuleń na komponenty alergenowe zwierząt. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych UMK CM Bydgoszcz 2017 6. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A et al. Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul 7. pii: S2213-2198(17)30381-1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.019. 7. Takaoka M, Suzuki K, Norback D. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan. *J Asthma*. 2017 Feb 10:1-10. doi: 10.1080/02770903.2016.1255957 8. van Hage M, Hilger C. Allergy to cat, dog and horse. Part B. Using molecular allergology in the clinical practice. In EAACI Molecular Allergy User's Guide. Wyd. EAACI 2016 9. Wickmann M, Asarnoj A, Tillander H et al. Childhood-to adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:580-582. 10. Allergome.org 11. Bjerg A, Winberg A, Berthold M et al. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:6, 557-63 12. Ukleja-Sokolowska N, Bartuzi Z. Nowoczesna diagnostyka alergii na psa i kota. *Alergia Astma Immunologia*. 2016, 21, 2, 6, 81-87 13. Hilger C, Köhnen M, Grigioni F et al. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy*. 1997;52(2):179-87 14. Hilger C, Kuehn A, Hentges F. Animal lipocalin allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(5):438-47 15. Ganfornina MD, Gutierrez G, Bastiani M, Sanchez D. A phylogenetic analysis of the lipocalin protein family. *Mol Biol Evol* (2000) 17:114–2610.1093/oxfordjournals.molbev.a026224 16. Smith W O'Neil SE, Hales B et al. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156, 2, 159-70 17. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I et al. Multiple IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma: Airway Diseases. *Journal Allergy* 2012; 67(5):661-669. 18. Buczyłko K. Zespół alfa gal- nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne. *Alergia* 2017,2,36-38 19. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:813-821.e7. 20. Maeda Y, Akiyama K. Anaphylaxis after a cat bites. *Allergol Int* 2012;61:511-512. 21. Segura-Navas L, Arnedo-Pena A, Tosca-Segura R et al. Incidence of asthma in young adults from Castellon, Spain: A prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul 7. pii: S2213-2198(17)30381-1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.019. 22. Jappe U. Update on meat allergy. α-Gal: a new epitope, a new entity? *Hautarzt*. 2012;63(4):299-306. 23. Sousa N, Faria E, Bartolome B et al. Pork-cat syndrome: A case report. *Journal Rev Port Imunoalergol* 2010; 18(5):451-457 24. Thomsen GF, Schlünssen V, Skadhauge IR et al. Are allergen bath differences and the use of double skin prick tests important? *BMC pulmonary Medicine* 2015, 15, 33-5 25. Gawlik R. Charakterystyka wybranych alergenów zwierzęcych. *Alergia*, 2008, 4, 18-20 26. Rudzki E. *Alergia na włos kota*. Rozdz. w monografii: *Alergeny*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2009 27. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4: 28 28. Majsiak E. (2016). Analiza przesiwowa występowania swoistych przeciwciał E w surowicach dzieci i dorosłych w Polsce (niepublikowana rozprawa doktorska). Łódź, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.