

Wanilia i wanilina

kontra reakcje nadwrażliwości

Vanilla and vanillin versus hypersensitivity reactions

S U M M A R Y

Vanilla owes its unique aroma to vanillin. Vanilla and vanillin are the most popular flavorings added to processed foods, medicines, cosmetics and e-liquids. Both vanilla and vanillin may cause a hypersensitivity reaction, probably a type IV reaction. Clinically, hypersensitivity to vanilla and/or vanillin is most commonly manifested as a localized rash (various types), accompanied by itching and/or swelling. It seems that hypersensitivity to vanilla and/or vanillin is not a common phenomenon, however, it is also possible that due to limited diagnostic possibilities, this phenomenon is underestimated. Diagnosis of vanilla and/or vanillin hypersensitivity is quite limited.

Wanilia swój niepowtarzalny aromat zawdzięcza wanilinie. Wanilia i wanilina to najpopularniejsze substancje zapachowe dodawane do przetworzonej żywności, leków, kosmetyków i płynów do e-papierosów. Zarówno wanilia jak i wanilina mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości prawdopodobnie przebiegającej w mechanizmie reakcji IV typu. Klinicznie nadwrażliwość na wanilię i/lub wanilinę manifestuje się najczęściej pod postacią ograniczonej wysypki (różnego typu), połączonej ze świądem i/lub obrzękiem. Wydaje się, że nadwrażliwość na wanilię i/lub wanilinę nie jest zjawiskiem częstym, niemniej jednak możliwe jest również, że ze względu na ograniczone możliwości diagnostyczne jest to zjawisko niedoszacowane. Diagnostyka nadwrażliwości na wanilię i/lub wanilinę jest dość ograniczona.

Lis K.: Wanilia i wanilina kontra reakcje nadwrażliwości. *Alergia*, 2023, 3; 13-19

Wstęp

Wanilia jest jednym z najczęściej używanych środków zapachowych stosowanym do aromatyzowania produktów spożywczych, kosmetycznych oraz leków [1]. Do Europy wanilia trafiła na przełomie XVI i XVII wieku, z amerykańki południowej, wraz z hiszpańskimi konkwistadorami [2]. Choć wanilia zyskała niezaprzecalnie ważne miejsce wśród aromatów żywności, leków i kosmetyków europejskich to jednak właśnie Majowie i Aztekowie opracowali pierwsze procesy peklowania strączków wanilii, na długo przed tym, zanim tym delikatnym aromatem zachwyciła się Europa. Wczesne kultury Ameryki Południowej używały peklowanych ziaren wanilii do perfumowania świątyń, natomiast ziarna zielone były stosowane w medycynie, do leczenia osób ukąszonych przez jadowite owady oraz zaopatrywania ran [3]. Europejscy farmaceuci także docenili lecznicze właściwości wanilii [4] i w 1721 roku po raz pierwszy została włączona do Farmakopei Królewskiego Kolegium Medycznego z Londynu (*fac. Pharmacopoeia Collegii Regalis Medicorum Londinensis*) [5]. Chociaż znane są liczne właściwości prozdrowotne wanilii [2] w dzisiejszych czasach stosowana jest przede wszystkim jako substancja aromatyzująca.

Wanilia i Wanilina

Wanilia jest pozyskiwana z niedojrzałych strączków pnącza Wanilii (*Vanilla spp.*), rośliny z rodziny storczykowatych (*fac. Orchidaceae*), głównie Wanilli płaskolistnej (*fac. Vanilla planifolia, V. planifolia*) (ryc. 1) [1].

Roślina ta w stanie dzikim rośnie w lasach tropikalnych Ameryki Południowej i Środkowej. Starożytni Aztekowie zamieszkujący obszar dzisiejszego Meksyku byli jedną z pierwszych cywilizacji, które używały wanilii, pozyskiwanej z *Vanilla Planifolia*, jako składnika smakowego, którym, między innymi, łagodzili gorycz surowej czekolady [6].

Podczas obróbki mającej na celu uzyskanie wanilii-przyprawy niedojrzałe strączki są gotowane oraz podlegają kilkukrotnemu, naprzemiennemu suszeniu i fermentacji. Powoduje to brązowienie i wysuszenie pierwotnie zielonych strączków rośliny. Brązowe strączki rośliny określane są nazwą „laski wanilii”. Wanilia może być również dostępna w postaci proszku, olejku lub cukru waniliowego [7].

Hiszpański podbój Azteków doprowadził do wprowadzenia Wanilli płaskolistnej do ogrodów Europy już w 1519 roku, ale dopiero zastosowanie metody sztucznego zapylania kwiatów tej rośliny, w 1841 roku, umożliwiło uzyskanie jej owoców i nasion w warunkach sztucz-



Dr n. med.
Kinga Lis
ORCID
0000-0003-2651-8468

Katedra Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med
Zbigniew Bartuzi

Słowa kluczowe:
wanilia, wanilina,
nadwrażliwość

Key words:
vanilla, vanillin,
hypersensitivity



nych hodowli poza endemicznym terenem występowania. Ciekawostką jest, że technikę tą opracował 12-letni niewolnik Edmond Albius [2]. Roślina ta jest bowiem zapylana jedynie przez specyficzny gatunek bezżądłowych pszczoł *Melipona*, który występuje tylko w krajach tropikalnej i subtropikalnej strefy Afryki, Azji, Australii i Ameryki [8,9].

Do pierwszej połowy XIX wieku jedynym producentem wanilii na świecie był Meksyk. Udoskonalenie techniki ręcznego zapylania spowodowało, że roślina jest skutecznie uprawiana w różnych rejonach świata, a głównym producentem wanilii jest aktualnie Madagaskar [10]. Trudności spowodowane mało efektywną uprawą roślin Wanilii spowodowały, że do dnia dzisiejszego wanilia, obok szafranu i kardamonu, jest jedną z trzech najdroższych przypraw na świecie [1,2,11].

Aktualnie spośród około 110 znanych gatunków wanilii, tylko trzy są ważne dla komercyjnej uprawy, tj. *Vanilla planifolia*, *Vanilla tahitensis* i *Vanilla pompona*. Jednak wanilia uzyskana z *V. planifolia* jest najbardziej cenioną spośród dostępnych ekstraktów wanilii [2].

Ziarna wanilii zawierają ponad 300 pojedynczych substancji chemicznych, z których zidentyfikowano ponad 170 lotnych składników aromatycznych. Głównymi składnikami aromatu waniliowego laski wanilii są wanilina, kwas wanilinowy, alkohol waniliowy, p-hydroksybenzaldehyd, kwas p-hydroksybenzoowy i alkohol p-hydroksybenzylowy (tab. 1). Wanilina (3-metoksy-4-hydroksybenzaldehyd) stanowi około 2% całkowitej zawartości materiału roślinnego w roślinach *V. planifolia* [12,13].

Wanilia swój niepowtarzalny aromat zawdzięcza jednak, przede wszystkim, związkom aromatycznym – wanilinie i jej pochodnym, głównie etylowanilinie (ryc. 2).

Wanilina do zastosowań przemysłowych może być pozyskiwana na dwa sposoby: drogą ekstrakcji ze źródeł naturalnych (wanilina naturalna) oraz drogą syntezy chemicznej (wanilina syntetyczna). Warto wiedzieć, że wanilina występuje naturalnie nie tylko w strączkach roślin wanilii, ale jest obecna w bardzo wielu różnych źródłach pochodzenia roślinnego (np. ligninach, będących odpadem produkcyjnym podczas obórki drewna i produkcji celulozy). Wanilina może być również pro-

dukowana drogą syntezy chemicznej z fenolu lub gwałajolu [1,14]. Stosowane są także metody biotechnologiczne, polegające na biokonwersji kwasu ferulowego, otrzymanego z otrębów ryżowych oraz biokonwersji izoeugenolu lub eugenolu, przez szczepy bakterii *Corynebacterium* lub *Pseudomonas* [15]. Co ciekawe w 2007 roku japońska chemiczka Mayu Yamamoto została laureatką nagrody anty-Nobel (Ig Nobel) za wyekstrahowanie aromatu wanilii (waniliny) z krowich odchodów. Metoda ta, choć tania i niezwykle wydajna, nie została jednak zaadoptowana dla potrzeb przemysłowej produkcji waniliny, głównie z powodu spodziewanego oporu ze strony konsumentów nieakceptujących tego źródła aromatu [16,17].

Rozróżnienie waniliny naturalnej i sztucznej często nastęcza znacznych trudności. Jak się okazuje konsumenci nie tylko nie rozróżniają wanilii i waniliny, ale również jako wanilinę pochodzenia naturalnego wskazują jedynie aromat ekstrahowany z ziaren roślin *Vanilla spp.*. Faktem jest jednak, że nie każdy rodzaj waniliny naturalnej pochodzi z roślin *Vanilla spp.*. Z technologicznego punktu widzenia jeśli zarówno substrat, z którego pozyskiwana jest wanilina jak i droga wyodrębniania aromatu waniliny są naturalne to wanilina uzyskana w ten sposób pozostaje naturalna (choć nie pochodzi z roślin *Vanilla spp.*). Dlatego wanilina pozyskana drogą prostej ekstrakcji lub biokonwersji (np. fermentacji z udziałem drobnoustrojów) ze źródeł roślinnych, takich jak np. otręby ryżowe, klasyfikowana jest jako wanilina pochodzenia naturalnego.

Jeśli jednak używany jest naturalny substrat, taki jak np. lignina, ale wanilina jest izolowana (wyplukiwana) przy użyciu syntetycznych chemikaliów (np. kwasy nieorganiczne) to pozyskana tak wanilina jest uważana za sztuczną, podobnie jak wanilina pozyskana drogą syntezy chemicznej z innych substratów chemicznych [18].

We wszystkich rodzajach zastosowań (spożywcze, farmaceutyczne i kosmetyczne) jako substancja aromatyzująca wykorzystywana jest zarówno wanilia jak i wanilina [18]. Wanilina produkowana w drodze różnych procesów biotechnologicznych, ze źródeł innych niż strączki roślin *Vanilla*, jest około pięciokrotnie tańsza od ekstraktu wanilii pozyskiwanej z roślin *Vanilla spp.*



Powoduje to, iż wanilina tego typu, szczególnie wanilina syntetyczna, jest zdecydowanie częściej stosowanym źródłem aromatu waniliowego niż oryginalna wanilia [14,18].

Najpopularniejszym zastosowaniem waniliny jest użycie jej jako związku smakowego w przemyśle spożywczym (w zawartości od 50 do 1000 ppm) w produkcji: lodów, słodczy, wypieków (co stanowi ok. 60% całkowitego wykorzystania zużytej przemysłowo waniliny). Produkty kosmetyczne wykorzystują ok. 33% rynku światowego tego aromatu. Pozostałe 7% jest zużywane przez przemysł farmaceutyczny. Warto wiedzieć, że w przemyśle farmaceutycznym stosuje się wanilinę zarówno jako dodatek do leków, w celu zamaskowania ich nieprzyjemnego zapachu i smaku, jak również jako surowiec w syntezie niektórych farmaceutyków, np. pochodnej L-DOPA [14].

Nadwrażliwość na wanilię i/lub wanilinę

Szacuje się, że nadwrażliwość na naturalne przyprawy aromatyzujące, takie jak wanilia, cynamon czy goździki, może dotyczyć od 1% do nawet 16% populacji nieselekcjonowanej [19]. W wielu krajach uczulenie na środki zapachowe jest coraz częstsze, a alergia ta zajmuje nawet 2 miejsce po uczuleniu na nikiel, uważane za ważny czynnik uczuleń kontaktowych.

U osób uczulonych nadwrażliwość na aromaty najczęściej objawia się pod postacią alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, pokrzywki kontaktowej oraz reakcji fototoksycznych.

Mechanizm wywoływania reakcji nadwrażliwości przez substancje zapachowe pochodzenia naturalnego, w tym wanilię nie został, jak dotąd, ostatecznie wyjaśniony. Także alergeny wanilii nadal pozostają niescharakteryzowane. Na podstawie klinicznego obrazu reakcji wywołanych najprawdopodobniej przez ten aromat podejrzewa się, że wanilia może być przyczyną reakcji nadwrażliwości typu późnego (typ-IV) [20,21].

Z kolei wanilina, będąca głównym składnikiem aromatyzującym wanilii, ze względu na swoje właściwości chemiczne, może być prawdopodobnie traktowana jako małocząsteczkowy alergen kontaktowy (haptent), który może wywoływać reakcje opóźnione lub późne, w mechanizmie nadwrażliwości typu IV.

Uważa się, że wanilina, podobnie jak inne substancje drobnocząsteczkowe, może być przyczyną klasycznego, alergicznego wyprysku kontaktowego lub ogólnoustrojowych reakcji alergicznych po ekspozycji doustnej. Chemikalia o małej masie cząsteczkowej, takie jak konserwanty, barwniki, substancje smakowe (np. wanilina) mogą również wywoływać reakcje pseudoalergiczne o objawach klinicznych naśladujących alergię [22].

Pierwszy przypadek reakcji nadwrażliwości na wanilię, pod postacią wyprysku kontaktowego, został zgłoszony przez Hutchinsona w 1893 roku [23]. Wielu autorów odwołuje się do tego opisu, jako do pierwszego opublikowanego przypadku reakcji nadwrażliwości kontaktowej wywołanej kontaktem skóry z pokarmem zawierającym składnik uczulający, w tym przypadku wanilię.

Uważa się również, iż opis ten po raz pierwszy zwrócił uwagę na fakt, iż dodatki do żywności, w tym przyprawy, mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości, zaś wystąpienie objawów klinicznych nie musi być związane ze spożyciem uczulającego składnika [24-26].

W 1995 roku Ferguson i Beck [27] opisali nawracające zapalenie warg i skóry okolowargowej, u 13-letniej dziewczynki, wywołane ochronną pomadką do ust aromatyzowaną wanilią. U dziecka wykonano testy płatkowe z 10% wanilią oraz z używaną pomadką w obydwu przypadkach uzyskując wyniki dodatnie. Wydaje się to potwierdzać, iż przyczyną zapalenia skóry była wanilia zawarta w kosmetyku. Jedynie niepewność budzi fakt, iż nie sprecyzowano dokładnie czy pomadka zawierała naturalną wanilię czy wanilinę. Jest to o tyle istotne, iż naturalny ekstrakt wanilii z ziaren roślin *Vanilla spp.* oprócz waniliny zawiera liczne inne substancje (jak np. garbniki, polifenole, wolne aminokwasy, żywice, kwasy, etery, alkohole, acetale, związki heterocykliczne, fenole, węglowodory, estry i karbonyle) [12], które również mogą być przyczyną nadwrażliwości.

Inny przypadek nadwrażliwości skóry na wanilię zawartą w kosmetykach pochodzi z 1941 roku [28]. Legget [28] opisał wówczas pacjenta, u którego stosowanie szamponu do włosów aromatyzowanego wanilią było przyczyną uporczywego świądu skóry głowy i twarzy. Ciekawy, nawiązujący do tego opisu, przypadek nadwrażliwości skóry głowy, który warto przytoczyć pomimo nietypowego źródła publikacji, został szczegółowo zrelacjonowany także na łamach bloga [29]. Opisano tu kliniczną historię pacjenta, u którego wystąpił uporczywy świąd skóry głowy po zastosowaniu balsamu, własnej produkcji, zawierającego esencję waniliową (inne składniki balsamu to: chinina, spirytus lawendowy i spirytus rektyfikowany). Balsam był używany przez pacjenta wcześniej wielokrotnie i nie wywoływał żadnych objawów niepożądanych. Po około dwudziestu czterech godzinach od aplikacji kosmetyku u pacjenta wystąpiło intensywne swędzenie skóry

1

Tab.

Zawartość poszczególnych składników suchej masy suszonej łaski wanilii [12]

Składnik	Zawartość w suchej masie (g/kg)
Wanilina	20,0
Kwas wanilinowy	1,0
p-hydroksybenzaldehyd	2,0
eter p-hydroksybenzylometylowy	0,2
Cukry	250,0
Tłuszcze	150,0
Celuloza	150,0-300,0
Minerały	60,0
Woda	350,0

głowy, które stopniowo rozprzestrzeniało się na czoło, za uszami i w dół obejmując okolice szyi. Pacjent, chcąc złagodzić objawy, pocierał skórę głowy wanilią, gdyż był przekonany o jej łagodząco-chłodzącym działaniu i dodatkowo jako zwolennik homeopatii i medycyny naturalnej, wykorzystywał w tym celu olejki waniliowe już wcześniej. To działanie nie odniosło jednak oczekiwanego przez pacjenta rezultatu, a wręcz przeciwnie, doszło do zaostrzenia świądu i wystąpił obrzęk twarzy i okolicy oczu. Ponieważ pacjent wielokrotnie stosował wanilię już wcześniej był bardzo zaskoczony tą sytuacją i podjął decyzję o przeprowadzeniu samodiagnostyki. W tym celu esencją waniliową, którą stosował, natarł skórę przedramienia. Po 24 godzinach na skórze przedramienia pojawiła się wysypka, której towarzyszył dokuczliwy świąd. Wysypka samoistnie zniknęła i nawracała średnio co 6 godzin przez około 14 kolejnych dni. Podobnie jak miało to miejsce wcześniej, na skórze głowy. Pacjent wspomniął, iż swędzenie skóry głowy utrzymywało się bardzo długo i było uciążliwe szczególnie w nocy, kiedy uniemożliwiał mu sen. Pacjent prezentował ponadto liczne zadrapania na skórze głowy, twarzy i przedramion, co pokrywało się z obszarami, które miały kontakt z esencją waniliową lub zawierającym ją balsamem do włosów. Wydaje się, że z podanego opisu można wywnioskować, że u pacjenta rzeczywiście wystąpiły objawy reakcji nadwrażliwości po kontakcie skóry z esencją waniliową. Warto również dodać, że pacjent ten spożywał również wanilię wielokrotnie w swoim życiu, gdyż bardzo lubił ten aromat, nigdy wcześniej natomiast nie występowały u niego żadne inne objawy nadwrażliwości.

W 1961 roku Hjorth [30] ocenił potencjał skórki owoców *Vanilla planifolia* i *Vanilla tahitensis* do wywoływania podrażnienia skóry. Badanie przeprowadził na 31 pacjentach cierpiących na egzemę o różnym podłożu. U badanych osób przeprowadzono serię testów płatkowych z wykorzystaniem miazgi z lasek wanilii (o długości 5 mm / test). Co ciekawe żaden z pacjentów nie wykazał reakcji dodatniej po 48 godzinach, 96 godzinach czy 120 godzinach testu. W jednym przypadku zaobserwowano natomiast bardzo późną reakcję w miejscu nałożenia miazgi wanilii, która wystąpiła dopiero w 9 dniu po nałożeniu papki na skórę. Ten sam autor, w dalszej części badania, przeprowadził serię testów w podobnym schemacie na 73 pacjentach wrażliwych na balsam peruwiański. Trzydziestu czterech przebadanych pacjentów (46%) miało pozytywne reakcje na oba gatunki roślin wanilii. Według autora uczulenie na balsam peruwiański może być związane z zawartą w nim waniliną. Dziewięciu pacjentów z egzemą z poprzedniego badania zostało ponadto poddanych testom płatkowym z ekstraktem alkoholowym wanilii (10% wag.) oraz ekstraktem acetonowym wanilii (10% wag.). Źródłem roślinnym obu ekstraktów była *Vanilla planifolia* lub *Vanilla tahitensis*. Siedmiu z 9 pacjentów miało pozytywną reakcję na alkoholowy ekstrakt wanilii, a 1 na ekstrakt acetonowy. Podsumowując, Hjorth [30] nie wyklucza całkowicie roli wanilii w wywoływaniu lub zaostrzaniu

zapalenia skóry, ale nie uważa, aby było to zbyt częste zjawisko, które dotyczy raczej osób uczulonych na wanilinę niezależnie od źródła jej pochodzenia.

Kanny i wsp. [31] przeprowadzili analizę związku różnych substancji aromatyzujących z występowaniem atopowego zapalenia skóry u dzieci. W tym celu u jedenaściorga dzieci, poniżej piątego roku życia, cierpiących na ciężkie atopowe zapalenie skóry przeprowadzono kwestionariusz dietetyczny (wypełniany przez rodziców/opiekunów) oraz wykonano podwójnie ślepe próby doustnej prowokacji z naturalną wanilią (50 mg), syntetyczną waniliną (12,5 mg) oraz balsamem peruwiańskim (225 mg), naturalną żywicą, której jednym z głównych aromatów jest wanilina. Substancje do testowania zostały wybrane w oparciu o dane pochodzące z kwestionariusza dietetycznego, z których wynikało wysokie dzienne spożycie naturalnej wanilii i/lub waniliny, które dominowały wśród innych, spożywanych przez dzieci, naturalnych i sztucznych aromatów. U 9 na 11 badanych dzieci w wyniku prowokacji wystąpiły reakcje wypryskowe, u jednego z nich wystąpił dodatkowo obrzęk Quinckego. U dwojga dzieci wyniki przeprowadzonych testów były negatywne. U wszystkich dzieci, u których uzyskano wyniki dodatnie, zalecono eliminowanie żywności zawierającej wanilię lub wanilinę. Takie postępowanie przyniosło redukcję zmian skórnych u sześciorga spośród tych dzieci. Autorzy [31] zwrócili także uwagę na to, ryzyko związane ze spożyciem środków aromatyzujących, w tym waniliny, często nie jest wystarczająco doceniane zaś tradycyjne podejście do uznawania tych substancji za bezpieczne lub obojętne może być szkodliwe dla konsumentów.

Ciekawy przypadek nadwrażliwości na wanilinę został zgłoszony przez Kojder i wsp. [32]. Autorzy ci opisali przypadek kontaktowego zapalenia skóry po ekspozycji na wanilinę drogą powietrzno-pochodną. Opisywana przez nich pacjentka rozwinęła objawy nadwrażliwości pod postacią zaczerwienienia, pokrzywki i obrzęku skóry twarzy i szyi 48 godzin po ekspozycji na rozpylony ekstrakt wanilii.

Także obserwacje poczynione przez van Assendelft [33] mogą potwierdzać, że ekspozycja na wanilinę drogą inhalacyjną może powodować skurcz oskrzeli, co zaobserwowali w kontrolowanych, podwójnie zaślepionych testach prowokacyjnych z waniliną.

To zwraca uwagę na kolejny problem, jakim może być potencjalnie niekorzystny wpływ aromatów, w tym waniliny, zawartych w płynach do e-papierosów, na drzewo oskrzelowe i potencjalną możliwość indukowania lub zaostrzania astmy.

Wanilina jest jednym z częściej stosowanych tu aromatów. Jest obecna w 35% wszystkich płynów do papierosów elektronicznych [34]. Jest niewiele dostępnych danych na ten temat. Winter i wsp. [35] wykazali, że niektóre aromaty dostępne w e-papierosach, w tym etylowanilina, wykazują zależne od dawki hamowanie komórkowego enzymu CYP2A6 (głównego enzymu metabolizującego nikotynę) i na tej drodze potencjalnie mogą modyfikować komórkowy metabolizm nikotyny w drzewie oskrzelowym. Smith i wsp. [36] przeanalizowali wpływ waniliny pocho-

dzającej z e-papierosów na metabolom ludzkiego nabłonka oskrzelowego. Wykazali oni, że wanilina zaburza specyficzne szlaki energetyczne oraz szlaki metabolizmu aminokwasów, przeciwutleniaczy i sfingolipidów, których zmiany mogą modyfikować metabolom komórek poddanych działaniu waniliny. To z kolei może predysponować do rozwoju różnych chorób w tym obszarze. Badacze ci uważają, że wanilina zawarta w e-papierosach może być istotnie związana z rozwojem chorób układu oddechowego u osób na nią eksponowanych tą drogą.

Także Noël i wsp. [37] wykazali na modelu zwierzęcym, że narażenie na e-papierosy o smaku waniliowym w okresie życia płodowego zwiększa podatność na rozwój astmy w życiu późniejszym.

Wydaje się, że wanila oraz wanilina i jej pochodne mogą być również przyczyną alergii zawodowej,

się przyczyniać do wywoływania lub zaostrzenia zmian zapalnych skóry [40].

Na podstawie dostępnych opisów wydaje się, że zawodowe zapalenie skóry związane z częstym kontaktem z wanilią i waniliną może wystąpić w wyniku działania samej wanilii lub obecnych olejków eterycznych lub innych substancji drażniących, które znajdują się w naturalnych ekstraktach roślinnych [39-41].

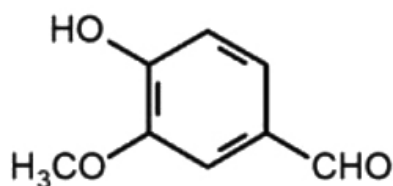
Balsam peruwiański - inne popularne źródło waniliny

Balsam peruwiański, to patologiczna, żywiczna wydzielina otrzymywana poprzez mechaniczne uszkodzenie kory drzewa woniawca balsamowego (*Myroxylon balsamum Harms var. pereirae Leguminosae*), z rodziny motylkowatych, rosnącego w Ameryce Południowej [42].

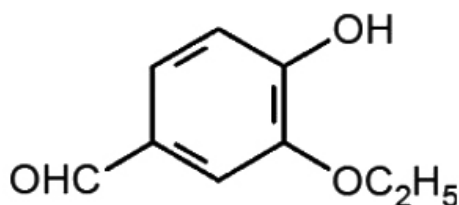
2

Ryc.

Wzory strukturalne waniliny i etylwaniliny



wanilina



etylwanilina

w tym szczególnie kontaktowego zawodowego zapalenia skóry wynikająca z podrażnienia [38]. Opisywane są przypadki kontaktowego zapalenia skóry u osób zawodowo zajmujących się uprawą wanilii lub przetwarzaniem wanilii lub waniliny takich jak cukiernicy, piekarze, producenci słodczy, napojów czy kosmetyków, do których w procesie produkcji, dodawana jest wanilia lub wanilina [39-41].

Wang i wsp. [40] opisali sytuację, w której atopowe zapalenie skóry, wystąpiło u 53 na 105 pracowników (zarówno kobiet jak i mężczyzn) fabryki wytwarzającej wanilinę, co stanowiło 50,5% załogi. Spośród tych pracowników staż pracy 48 osób był dłuższy niż 1 rok. Badacze ci przeprowadzili liczne testy płatkowe oraz śródskórne z substancjami chemicznymi, które były używane na całej linii technologicznej oraz z wyjściowym substratem (pochodne ropy naftowej) i gotowym produktem (waniliną). Równocześnie podobną serię testów przeprowadzono na 10 świnkach morskich. Wyniki uzyskane dla ludzi oraz dla zwierząt były zbieżne. Co ciekawe zaobserwowano dodatnie reakcje w próbach z poszczególnymi chemikaliami linii technologicznej, ale nie z substratem wyjściowym ani nie z waniliną. Autorzy tego badania doszli do wniosku, że sama wanilina, aplikowana na skórę nie ma własności drażniących, ale nie można wykluczyć, iż wanilina znajdująca się w dużych ilościach w kurzu unoszącym się w fabryce w połączeniu z innymi składnikami tego kurzu, w tym z szorstkimi pyłami, może

Choć wanilina stanowi tylko 1,3 % zawartości balsamu peruwiańskiego, to szacuje się, że właśnie nadwrażliwość na wanilinę odpowiada za opóźnioną reakcję u około 2,6% pacjentów uczulonych, na tą żywicę, zarówno drogą kontaktową jak i pokarmową [30,43-45].

W przypadku uczulenia na balsam peruwiański warto jednak mieć w pamięci, że zawarte w nim inne czynniki związki mogą również wywoływać reakcje nadwrażliwości, o różnym stopniu nasilenia, co znacznie utrudnia jednoznaczną identyfikację czynnika sprawczego, którym może, ale nie musi być wanilina. Przykładowo w badaniach przeprowadzonych w Polsce [46], w grupie 22 pacjentów z zapaleniem skóry wywołanym propolisem, 19 pacjentów miało dodatnie wyniki testów płatkowych nie tylko z propolisem, ale także z balsamem peruwiańskim. Spośród tych pacjentów, którzy byli wrażliwi jednocześnie na balsam peruwiański i propolis, 12 zostało przebadanych z niektórymi powszechnymi aromatami, w tym waniliną. Wyniki pozytywne dla waniliny uzyskano u 2 osób. Warto także zauważyć, że w tej grupie pacjentów powszechnie występowała również nadwrażliwość na olejek goździkowy [46], którego głównym składnikiem jest eugenol [47], będący jednym z substratów do otrzymywania waniliny na drodze utleniania. Ta sytuacja zwraca uwagę na kolejny problem związany z możliwą reaktywnością krzyżową pomiędzy różnymi przyprawami, która nadal jest zjawiskiem słabo zbadanym i stanowi wyzwanie zarówno dla diagnostyki jak

i późniejszego postępowania terapeutycznego u osób uczulonych na składniki przypraw.

Trudności związane z analizą danych dotyczących nadwrażliwości na wanilię i/lub wanilinę

Analiza i ocena opisanych przypadków nadwrażliwości na wanilię i/lub wanilinę nastrocza pewnych trudności. Wynika to między innymi z niewielkiej liczby dostępnych

publikacji z jednej strony jest niezwykle mylący, gdyż opisane zdarzenie nie ma nic wspólnego z wanilią, z drugiej jednak, poddaje pod zastanowienie fakt, iż tym co może wywołać reakcję alergiczną po spożyciu lodów waniliowych nie musi być wcale wanilia. Być może warto na to zwrócić uwagę.

Innym problemem utrudniającym analizowanie zjawiska nadwrażliwości na wanilię i/lub wanilinę może

2
Tab.

Skład mieszanek zapachowych do wykonywania testów naskórkowych wg. Polskiej Serii Podstawowej [51-53]

Mieszanka zapachowa 1 [51]	Mieszanka zapachowa 2 [52]	Balsam peruwiański [53]
<ul style="list-style-type: none"> Absolut mchu dębowego (INCI: Evernia prunastri extract): 1% Aldehyd amylocynamonowy (INCI: Amyl cinnamal): 1% Aldehyd cynamonowy (INCI: Cinnamal): 1% Alkohol cynamonowy (INCI: Cinnamyl alcohol): 1% Eugenol (INCI: Eugenol): 1% Geraniol (INCI: Geraniol): 1% Hydroksycytronellal (INCI: Hydroxycitronellal) Izoegenol (INCI: Isoeugenol) : 1% 	<ul style="list-style-type: none"> Hydroksyizoheksylo 3-cyklohekseno-2,4-dimetylo-1-karboksyaldehid (synonim: HICC, Lyrall™): 2,5% Aldehyd heksylocynamonowy (synonim: aldehyd alfa-heksylocynamonowy, INCI: Hexyl cinnamal): 5% Cytral (synonimy: geranial, aldehyd geraniolu, 3,7-dimetylo-2,6-oktadienal, neral, INCI: Citral): 1% Cytronelol (synonim: 3,7-dimetylo-6-octen-1-ol, dihydrogeraniol, INCI: Citronellol): 0,5% Farnezoł (synonim: 3,7,11-trimetylo-2,6,10-dodekatrien-1-ol, INCI: Farnesol): 2,5% Kumaryna (synonimy: 1,2-benzopiren, bezwodnik kwasu o-kumarynowego, INCI: Coumarin): 2,5% 	<ul style="list-style-type: none"> cynamonian benzylu estry kwasu cynamonowego estry kwasu benzoowego, wanilina styracyny

danych, częstego mylenia uczulenia na wanilię z uczuleniem na wanilinę, brakiem jednoznacznego rozróżnienia pochodzenia składnika uczulającego (naturalny czy syntetyczny). Część dostępnych przeglądów oparta jest także na badaniach retrospektywnych, obejmujących analizę wyników testów płatkowych, różnych serii oraz różnych mieszanek zapachowych. Większość dostępnych danych pochodzi z przed więcej niż 10 lat i brakuje nowych opisów przypadków i badań zjawiska nadwrażliwości na wanilię, wanilinę i inne środki zapachowe powszechnie stosowane w pożywieniu, lekach, kosmetykach i innych artykułach codziennego użytku.

Ponadto niektóre z publikacji, których tytuły odwołują się do uczulenia na wanilię zupełnie nie są związane z tym tematem. W tym kontekście ciekawym przykładem może być opis przypadku anafilaksji zgłoszony przez Jappe i wsp. [48], która wystąpiła u mężczyzny po przypadkowym spożyciu orzeszków ziemnych, a został opublikowany pod niezwykle mylącym tytułem „Anafilaksja na lody waniliowe: prawie śmiertelne zjawisko reaktywności krzyżowej” (ang. „Anaphylaxis to vanilla ice cream: a near fatal cross-reactivity phenomenon”) [48]. W całym raporcie z tego przypadku autorzy jedynie wspomnieli, iż pacjent, aktualnie diagnozowany z powodu wstrząsu po przypadkowym spożyciu orzeszków ziemnych, kilka lat przed bieżącym zdarzeniem przeżył anafilaksję po spożyciu lodów waniliowych, ale czynnikiem sprawczym tamtego wstrząsu był tubin nie wanilia. Tak więc tytuł

być również fakt, że wanilina występuje naturalnie również w innych ekstraktach i wydzielinach roślinnych, niż te pochodzące z roślin *Vanilla spp.*, gdzie jest tylko jedną z wielu czynnych substancji składowych. Klasycznym przykładem może być tutaj wspomniany balsam peruwiański, który oprócz waniliny zawiera również m.in. kwas cynamonowy i jego związki (m.in. cynameinę), seskwiterpeny, kwas benzoowy oraz farnezoł. Każda z tych substancji może potencjalnie być związkiem wywołującym nadwrażliwość. To dodatkowo utrudnia jednoznaczną analizę roli samej wanilii lub waniliny w wywoływaniu reakcji nadwrażliwości na substancje złożone, szczególnie pochodzenia naturalnego.

Diagnostyka

Ze względu na fakt, iż mechanizm wywoływania reakcji nadwrażliwości przez wanilię i/lub wanilinę nie jest jednoznacznie ustalony diagnostyka uczulenia na te substancje może nastroczać pewne trudności. Aktualnie możliwe jest oznaczanie stężenia swoistych przeciwciał IgE dla alergenu wanilii metodą Phadia ImmunoCAP (alergen f234, ekstrakt z *Vanilla planifolia*) [49].

Jeśli jednak uwzględnimy dane kliniczne wynikające z nielicznych opisanych przypadków nadwrażliwości na wanilię/wanilinę to wydaje się raczej, że są to reakcje opóźnione lub późne, co powoduje, że mechanizm IgE-zależny wydaje się w tym przypadku mało prawdopodobny.



Inna ścieżka diagnostyczna, która wydaje się tu bardziej odpowiednia, to wykonanie naskórkowych testów płatkowych (NPT). Najpopularniejsze zestawy substancji zapachowych, w większości serii podstawowych, obejmują mieszkankę zapachową 1, mieszkankę zapachową 2 i balsam peruwiański (tab. 2) [50].

W odniesieniu do testów płatkowych warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że Polska Seria Podstawowa daje możliwość testowania z balsamem peruwiańskim, którego jednym ze składników jest wanilina (tab. 2). Nie jest to rozwiązanie doskonałe, jeśli uwzględni się, że wanilina jest tylko jednym z wielu aktywnych składników tego balsamu, spośród których każdy może być przyczyną reakcji nadwrażliwości. Warto zauważyć, że wyniki testów naskórkowych wykonane przez Hausen i wsp. [54] z różnymi aromatami i mieszkankami aromatów z powszechnie stosowanymi w testach płatkowych na grupie 102 pacjentów z nadwrażliwością na balsam peruwiański potwierdzają, że uczulenie na balsam peruwiański nie musi oznaczać uczulenia na wanilinę i może być wywołane innym, dowolnym składnikiem tej naturalnej żywicy.

W kontekście diagnostyki uczulenia na wanilię ważną wydaje się wiedza, iż wanilina jest jedyną substancją znajdującą się w naturalnych wyciągach pochodzących ze strączków roślin *Vanilla spp.*, która może mieć potencjalne własności alergizujące, zaś na dzień dzisiejszy nie opisano żadnego alergenu wanilii.

Podsumowanie

Wanilia, której głównym składnikiem zapewniającym aromat jest wanilina, jest najpopularniejszym

środkiem aromatyzującym dodawanym do żywności, leków i kosmetyków. Wanilina jest również najpopularniejszym aromatem płynów do e-papierosów. Zarówno wanilina jak i wanilina mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości. Mechanizm powstawania tej reakcji nie został jednoznacznie wyjaśniony. Biorąc jednak pod uwagę kliniczny przebieg zgłoszonych przypadków, w tym głównie ograniczony zakres zmian oraz czas od ekspozycji do pierwszych objawów, wydaje się jednak, iż z dużym prawdopodobieństwem mechanizm ten oparty jest o IV-ty reakcji nadwrażliwości. Klinicznie nadwrażliwość na wanilię i/lub wanilinę manifestuje się najczęściej pod postacią ograniczonej wysypki (różnego typu), połączonej ze świądem i/lub obrzękiem. Możliwe jest jednak także zaostrzenie astmy lub atopowego zapalenia skóry. Zmiany mogą rozwijać się po ekspozycji kontaktowej, pokarmowej lub powietrzno-pochodnej. Wanilina może być również alergenem zawodowym u osób, które w środowisku pracy są narażone na kontakt z tą substancją drogą kontaktową i/lub wziewną. Aromat ten może być również nowym, mało jeszcze zbadanym, czynnikiem uszkodzającym drogi oddechowe po aplikacji drogą inhalacyjną z papierosów elektronicznych.

Wydaje się, że nadwrażliwość na wanilię i/lub wanilinę nie jest zjawiskiem częstym, niemniej jednak możliwe jest również, że ze względu na ograniczone możliwości diagnostyczne i brak nowych badań jest to zjawisko niedoszacowane. Możliwości diagnostyki nadwrażliwości na wanilię i/lub wanilinę są dość ograniczone, niezależnie od ewentualnego mechanizmu rozwoju reakcji.

Prace nadesłano

22.08.2023

Zaakceptowano do druku 30.08.2023

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

Autor korespondujący:

Dr n. med. Kinga Lis
Katedra Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu
Ul. K. Ujejskiego 75
85-164 Bydgoszcz
Tel. 52 36 55 511
e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl

- Piśmiennictwo:** 1. Pleszczyńska M. Perspektywy zastosowania biotechnologii w produkcji lotnych związków smakowo-zapachowych. *Żywność*, 2001;1(26):14-26. 2. Arya SS, Lenka SK. Vanilla Farming: The Way Forward. *Eden Horti*, 2019; 2(3):20-24. doi: 10.13140/RG.2.2.18451.02087 3. Bythrow JD. Vanilla as a Medicinal Plant. *Seminars in Integrative Medicine*, 2005; 3(4):129-131. <https://doi.org/10.1016/j.sigm.2006.03.001>. 4. <https://herbiness.com/wanilia-jako-skladnik-kosmetykow-i-lekow-receptariusz-vintage-cz-5/> 5. Pharmacopoeia Collegii Regalis Medicorum Londinensis. Royal College of Physicians of London. London: G. Bowyer for R. Knaplock, etc., 1721. <https://wellcomecollection.org/works/n9mqfwnb> 6. Cotton S. Vanillin – the flavour of vanilla ice cream. *Molecule of the Month*, 2008. <https://www.chm.bris.ac.uk/motm/vanillin/Vanillin%20of%20the%20Month%202008.pdf> (dostęp 18.08.2023) 7. <https://www.oetker.pl/pl-wanilia/od-pnacza-do-laski-wanilii-proces-pielęgnacji> (dostęp 18.08.2023) 8. Yurrita C.L., Ortega-Huerta M.A., Ayala R. Distributional analysis of *Melipona stingless bees* (Apidae:Meliponini) in Central America and Mexico: settingbaseline information for their conservation. *Apidologie*, 2017; 48, pages247–258 DOI: 10.1007/s13592-016-0469-z 9. Mexican Vanilla Production, w *Handbook of Vanilla Science and Technology*, Second Edition, redakcja Book Havkin-Frenkel D., Belanger F.C. Wiley On-Line Library, 2018, <https://doi.org/10.1002/9781119377320.ch110>. 10. Tan B.C., Chin C.F. Vanilla planifolia: an economically important orchid and its propagation. *Min Biot*, 2015;27(2):107-116. 11. <https://www.forbes.pl/biznes/ceny-wanilii-w-2018-r-przyprawo-drozeje/1k5rfr0> 12. Rao SR, Ravishankar GA. Vanilla flavor: production by conventional and biotechnology routes. *J Sci Food Agric* 2000;80:289-304. [https://doi.org/10.1002/1097-0010\(200002\)80:3<289::AID-JSFA543>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0010(200002)80:3<289::AID-JSFA543>3.0.CO;2-2). 13. Ainscough E.W., Brodie A.M. The determination of vanillin in vanilla extract: An analytical chemistry experiment. *J Chem Educ*, 1990; 67(12):1070-1071. 14. Rachwałik R. Technologie Wybranych związków zapachowych. *Monografie Politechniki Krakowskiej. Seria Inżynieria i technologia chemiczna*. Kraków 2018. Strony: 135-153. 15. Kijeńska M. When identical means identical. *Chemik*, 2010; 64(10):631-640. 16. Yamamoto M., Futamura Y., Fujioka K., Yamamoto K., Novel Production Method for Plant Polyphenol from Livestock Excrement Using Subcritical Water Reaction. *International Journal of Chemical Engineering*, 2008, Article ID 603957 <https://doi.org/10.1155/2008/603957> 17. <https://www.science.org/content/article/ig-nobel-prizes-stranger-fiction> (dostęp 18.08.2023) 18. DeCarlo S, Alright Stop, Collaborate and Listen: Vanillin not Vanilla. U.S. International Trade Commission, 2022. https://www.usitc.gov/publications/332/working_papers/id-080_vanillin-compliant.pdf 19. Kieć-Swierczyńska M., Kręciż B., Swierczyńska-Machura D. Uczulenie na kosmetyki (I) Środki zapachowe. *Medycyna Pracy*, 2004; 55(2):203-206. 20. Kieć-Swierczyńska M., Swierczyńska-Machura D. Alergia na substancje zapachowe. *Prace Instytutu Włókiennictwa*. 2006; 56:29-37. 21. Słowiński M., Leszczyczyński J. Alergeny przypraw. *Żywność, Nauka, Technologia, Jakość*; 2011; 3(76): 15-28. 22. Ring J., Brockow K., Behrendt H. Adverse reactions to foods. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;756(1-2):3-10. doi: 10.1016/S0378-4347(01)00066-4 23. Hutchinson J. An eruption caused by vanilla. *Arch Surg*, 1893; 4:49-50. 24. Chan E.F., Mowad C. Contact dermatitis to foods and spices. *Am J Contact Dermat*. 1998;9(2):71-79. 25. Brancaccio R.R., Alvarez M.S. Contact allergy to food. *Dermatol Ther*. 2004;17(4):302-313. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04030.x 26. Kilijs C., Werfel T. Reakcje kontaktowe na pokarm. 2009, 08. <https://podyplomie.pl/medycyna/27008.reakcje-kontaktowe-na-pokarm> 27. Ferguson J.E., Beck M.H. Contact sensitivity to vanilla in a lip salve. *Contact Dermatitis*. 1995;33(5):352. doi:10.1111/j.1600-0536.1995.tb02054.x 28. Leggett W. Vanilla as a skin irritant. *BMJ* 1941; 1:1351-1352 29. <https://homyio.com/vanilla-as-a-skin-irritant/> (dostęp 18.08.2023) 30. Hjorth N. Eczematous allergy to balsams, allied perfumes and flavouring agents, with special reference to balsam of Peru. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1961;41(Suppl 46):1-216. 31. Kanny G, Hatahet R, Moneret-Vautrin DA, Kohler C, Bellut A. Allergy and intolerance to flavouring agents in atopic dermatitis in young children. *Allerg Immunol (Paris)*. 1994;26(6):204-210. 32. Kojder PL, Erickson CL. Airborne Allergic Contact Dermatitis to Vanillin. *Dermatitis*. 2021;32(2):e32-e34. doi:10.1097/DER.0000000000000677 33. van Assendelft AH. Bronchospasm induced by vanillin and lactose. *Eur J Respir Dis*. 1984;65(6):468-472. 34. Krüsemann EJZ, Havermann A, Pennings JLA i wsp. Comprehensive overview of common e-liquid ingredients and how they can be used to predict an e-liquid's flavour category. *Tox Control* 2020;0:1-7. doi:10.1136/tobaccocontrol-2019-055447 35. Winters BR, Clapp PW, Simmons SO, Kochar TK, Jaspers I, Madden MC. E-Cigarette Liquids and Aldehyde Flavouring Agents Inhibit CYP2A6 Activity in Lung Epithelial Cells. *ACS Omega*. 2023;8(12):11261-11266. Published 2023 Mar 13. doi:10.1021/acsomega.2c08258 36. Smith MR, Jarrell ZR, Orr M, Liu KH, Go YM, Jones DP. Metabolome-wide association study of flavorant vanillin exposure in bronchial epithelial cells reveals disease-related perturbations in metabolism. *Environ Int*. 2021;147:106323. doi: 10.1016/j.envint.2020.106323 37. Noël A, Yilmaz S, Farrow T, Schexnayder M, Eickelberg O, Jelešević T. Sex-Specific Alterations of the Lung Transcriptome at Birth in Mouse Offspring Prenatally Exposed to Vanilla-Flavored E-Cigarette Aerosols and Enhanced Susceptibility to Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3710. Published 2023 Feb 20. doi:10.3390/ijerph20043710 38. Doutre MS. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2005;15(6):419-424. 39. TZANCK. Dermite professionnelle par vanilline [Occupational dermatitis caused by vanilla (illustration)]. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1952;79(1):40-40. Wang XS, Xue YS, Jiang Y et al. Occupational contact dermatitis in manufacture of vanillin. *Chin Med J (Engl)*. 1987;100(3):250-254. 41. Opdyke DJ. Vanillin. *Fd Cosmet Toxicol* 1977;15:633-638 42. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-myroxyton-balsamum-l-harms-var-perireae-royle-harms-balsamum_en.pdf (dostęp 18.08.2023) 43. Scheman A, Rakowski EM, Chou V, Chhatrivala A, Ross J, Jacob SE. Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis*. 2013;24(4):153-160. doi: 10.1097/DER.0b013e31828afab2 44. Hanifin JM A. Atopic dermatitis. *Allergy*. 1988;43 Suppl 8:36-38. doi: 10.1111/j.1398-9995.1988.tb02442.x 45. Pirliá V. Endogenic contact eczema. *Allerg Asthma (Leipz)*. 1970;16(1):15-19. 46. Rudzki E, Grzywa Z. Dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*. 1983;9(1):40-45. doi:10.1111/j.1600-0536.1983.tb04624.x 47. Farmakopea Polska X, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2014, s. 4276, ISBN 978-83-63724-47-4. 48. Jappe U, Kull S, Opitz A, Zabel P. Anaphylaxis to vanilla ice cream: a near fatal cross-reactivity phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(1):e22-e23. doi:10.1111/jdv.14445 49. https://www.abacusdx.com/media/PU_Product%20Catalogue_2023.pdf (dostęp 18.08.2023) 50. Reeder MJ. Allergic Contact Dermatitis to Fragrances. *Dermatol Clin*. 2020;38(3):371-377. doi: 10.1016/j.det.2020.02.009 51. http://www.allergology.eu/hapten/mieszanka_zapachowa.html (dostęp 18.08.2023) 52. http://www.allergology.eu/hapten/mieszanka_zapachowa.html (dostęp 18.08.2023) 53. http://www.allergology.eu/hapten/myroxyton_perireae.html (dostęp 18.08.2023) 54. Hausen BM. Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am J Contact Dermat*. 2001;12(2):93-102.