



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

Witaminy pod lupą nadwrażliwości - kwas foliowy

Vitamins under the microscope of hypersensitivity - folic acid

S U M M A R Y

Folic acid is a water-soluble B vitamin. The natural sources of this vitamin are mainly plant products, especially dark green plants and dry seeds of legumes and cereal grains, yeast and, to a small extent, foods of animal origin, mainly liver. Synthetic folic acid is a component of multivitamins, it can be used as a stand-alone supplement or as an additive that increases the nutritional value of food.

Available data show that synthetic folic acid may be a rare cause of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis. This phenomenon probably does not apply to folic acid and its derivatives occurring naturally in food. The mechanism of hypersensitivity to folates has not yet been clearly explained. Similarly, the reason why natural derivatives of folic acid do not cause sensitization has not been definitively clarified.

Although the diagnosis of hypersensitivity to folic acid is much more difficult due to the lack of standardized tests, it seems that it is worth taking into account the possibility of allergy to folic acid and its derivatives in the event of a hypersensitivity reaction whose cause is difficult to determine, especially in patients taking supplementation with this vitamin or multivitamins containing folic acid.

Kwas foliowy należy do rozpuszczalnych w wodzie witamin z grupy B. Naturalnym źródłem tej witaminy są głównie produkty roślinne, przede wszystkim rośliny ciemnozielone oraz suche nasiona roślin strączkowych i ziarna zbóż, drożdże i w niewielkim stopniu pokarmy pochodzenia zwierzęcego, głównie wątroba. Syntetyczny kwas foliowy jest składnikiem preparatów multiwitaminowych, może być samodzielnym suplementem oraz stanowić dodatek poprawiający wartość odżywczą żywności.

Jak pokazują dostępne dane syntetyczny kwas foliowy może stanowić rzadką przyczynę reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Zjawisko to prawdopodobnie nie dotyczy kwasu foliowego i jego pochodnych występujących w żywności naturalnie. Mechanizm reakcji nadwrażliwości na foliany nie został jak dotąd jednoznacznie wyjaśniony. Podobnie nie wyjaśniono ostatecznie przyczyny, z powodu której naturalne pochodne kwasu foliowego nie powodują uczulenia.

Choć diagnostyka nadwrażliwości na kwas foliowy jest znacznie utrudniona, z powodu braku standaryzowanych testów, to wydaje się, że warto uwzględnić możliwość uczulenia na kwas foliowy i jego pochodne w przypadku reakcji nadwrażliwości o przyczynie trudnej do ustalenia, szczególnie u pacjentów przyjmujących suplementację tą witaminą lub preparatami wielowitaminowymi.

Lis K.: Witaminy pod lupą nadwrażliwości - kwas foliowy. *Alergia*, 2024, 1; 32-37

Witamina B9 / B11 (kwas foliowy, folacyna)

Kwas foliowy jest to organiczny związek chemiczny, kwas pteroiłoglutaminowy (ryc. 1). Zawiera on w cząsteczce trzy elementy składowe: pochodną pterydynową (2-amino-4-hydroxy-6-metylopterydynę), kwas p-aminobenzoesowy (PABA) i kwas glutaminowy. Związek ten występuje głównie jako koniugat poli-glutaminianowy, gdzie do reszty pteroiłowej, utworzonej z pterydyny i PABA (kwas pteroiłowy), przyłączonych

jest 2–7 reszt glutaminowych. W warunkach naturalnych kwas foliowy występuje w postaci folianów. Foliany są pochodnymi kwasu foliowego o różnym stopniu utlenienia pierścienia pterydyny oraz różnej liczbie reszt kwasu glutaminowego. W każdej cząsteczce folacyny występuje przynajmniej jedna reszta glutaminowa. Kwas foliowy jest syntetyzowany przez rośliny wyższe, drożdże i niektóre bakterie (m.in. bakterie przewodu pokarmowego). Zwierzęta nie syntetyzują kwasu foliowego,

Słowa kluczowe:
kwas foliowy, alergia,
nadwrażliwość

Key words:
folic acid, allergy,
hypersensitivity



ponieważ nie wytwarzają PABA oraz nie mają zdolności do tworzenia połączenia reszty pteroilowej z glutaminianem [1-3].

Historia odkrycia folacyny sięga lat 30-tych XX wieku, kiedy to hematolog Lucy Wills zidentyfikowała „nowy czynnik krwiotwórczy” w drożdżach i wątrobie. Czynnik ten leczył tropikalną anemię makrocytarną u ludzi. Wówczas Janet Watson i William B. Castle nazwali nieznaną substancję „czynnikiem Wills”. Kolejne nazwy „czynnika Wills” wiązały się z obserwacjami właściwości tej witaminy. Kwas foliowy nazywano witaminą M (ang. monkey; małpa) - z powodu działania przeciw pancytopenii żywieniowej u małp i witaminą B(c) (ang. chick; pisklę) - z powodu leczenia niedokrwistości eksperymentalnej u kurcząt. Nazwa „kwas foliowy” pochodzi od łacińskiego słowa „folium”, oznaczającego liść, i nawiązuje do ekstraktu z liści szpinaku, z których po raz pierwszy wyizolowano kwas foliowy, co miało miejsce w 1941 roku [4,5].

Kwas foliowy i jego pochodne ulegają w organizmie zwierzęcym przekształceniu w biologicznie aktywną formę, jaką jest kwas czterohydrofoliowy. Aktywny kwas foliowy ma kluczowe znaczenie w metabolizmie prekursorów kwasów nukleinowych i kilku aminokwasów, a także w reakcjach metylacji [3,6].

Nadwrażliwość na kwas foliowy

Dostępne dane bibliograficzne wydają się prowadzić do wniosku, że przyczyną reakcji nadwrażliwości jest jedynie syntetyczny kwas foliowy, będący składnikiem suplementów diety, leków lub dodawany do żywności celem wzbogacenia jej wartości odżywczych. Foliiany naturalnie występujące w produktach spożywczych, prawdopodobnie nie mają własności uczulających [7-24].

Pierwszy opis reakcji nadwrażliwości na kwas foliowy pochodzi z 1945, kiedy Mitchell i wsp. [7] zgłosili przypadek 35-letniej kobiety, u której dwukrotnie rozwinęła się reakcja nadwrażliwości po podaniu tej witaminy. Za pierwszym razem, po podaniu doustnym, pojawiła się u niej swędząca wysypka, która ustąpiła po odstawieniu leku; za drugim, po podaniu dawki dożylniej, wystąpiła reakcja uznana za rzekomoanafilaktyczną. Nadwrażliwość na kwas foliowy u tej pacjentki potwierdzono testami skórnymi [7]. Od tego czasu zgłoszonych zostało kilkanaście udokumentowanych przypadków nadwrażliwości alergicznej na kwas foliowy, o różnym stopniu nasilenia i różnej manifestacji objawów, w tym wstrząsu anafilaktycznego. Reakcje te zazwyczaj były związane z suplementacją tej witaminy w ramach profilaktyki zaburzeń rozwoju układu nerwowego płodu (kobiety ciężarne), leczenia niedokrwistości lub podczas chemioterapii chorób nowotworowych [8-24].

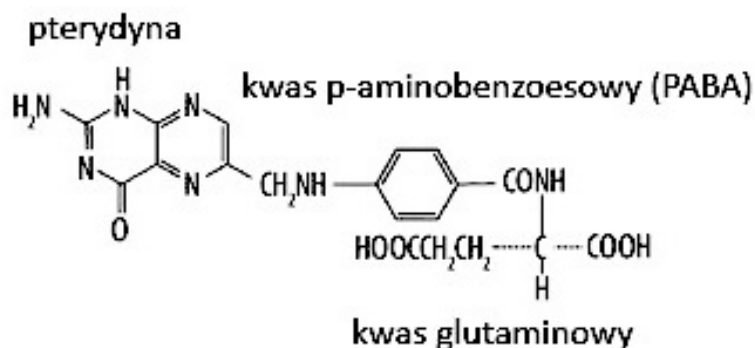
Smith i wsp. [8] opisali ciekawy przypadek kobiety, u której wystąpiły trzy epizody nadwrażliwości typu I, w tym anafilaksja, spowodowane doustnym przyjęciem

syntetycznego kwasu foliowego, jako składnika tabletek multiwitaminowych lub substancji podnoszącej wartość odżywczą produktów spożywczych. Pierwszy epizod miał miejsce w ciągu kilku minut po przyjęciu tabletki kwasu foliowego (5 mg). Wówczas u kobiety wystąpiły nudności, uogólniona wysypka, biegunka, zawroty głowy oraz świąd gardła. Objawy ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych. Drugie zdarzenie wystąpiło po spożyciu 800 ml wody o smaku limonkowym wzbogaconej kwasem foliowym. Wówczas w ciągu kilku minut po wypiciu napoju u pacjentki pojawił się świąd gardła, następnie świąd uogólniony i nudności. Skuteczne leczenie wymagało podania adrenaliny i leków przeciwhistaminowych. Trzeci epizod miał

1

Ryc.

Kwas foliowy – wzór strukturalny [2]



miejsce w ciągu kilku minut po wypiciu 150 ml napoju zawierającego feijoa (owoc z rodziny *Myrtaceae*) oraz suplementowanego kwasem foliowym, w ilości 53,5 µg/100 ml. Doszło do uogólnionej wysypki, wymiotów i zawrotów głowy. Kobiecie podano adrenalinę uzyskując ustąpienie objawów.

Nadwrażliwość na kwas foliowy, u opisanej pacjentki, została potwierdzona testami śródskórnymi z kwasem foliowym o stężeniu 0,05 µg/ml, które dały wynik pozytywny (bąbel 9 mm, zaczerwienienie 35 mm), przy jednoczesnych negatywnych wynikach testów z produktami spożywczymi i napojami, wskazanymi przez pacjentkę, jako potencjalne czynniki sprawcze. Także próba prowokacji pacjentki roztworem kwasu foliowego doprowadziła do rozległej pokrzywki po podaniu dawki 160 µg tej witaminy [8.]. Smith i wsp. [8], w oparciu o pogłębiony wywiad kliniczny, ustalili dodatkowo, że u pacjentki, jeszcze przed pierwszym epizodem reakcji ogólnoustrojowej, występowały pokrzywki, które towarzyszyły przyjmowaniu preparatów multiwitaminowych. Autorzy ci zwrócili również uwagę na fakt, że kobieta bez żadnych objawów mogła spożywać produkty zawierające naturalnie kwas foliowy, nawet te, które są bogatym źródłem folianów. Obserwacja ta wydaje się często powtarzać w opracowaniach innych autorów.

Szczególnego podkreślenia wymaga fakt, iż kwas foliowy przyjęty doustnie może być przyczyną ciężkiej, alergicznej reakcji ogólnoustrojowej. W 2015 roku opisano przypadek 53-letniej kobiety, u której wystąpił wstrząs anafilaktyczny (spadek ciśnienia, biegunka, obrzęk naczynioruchowy twarzy, duszność, nudności) 10 minut po przyjęciu kwasu foliowego (w dawce 5 mg) [9]. Pacjentka w wywiadzie zgłosiła, że w przeszłości występowały u niej nietypowe reakcje po spożyciu napojów i pokarmów wzbogaconych syntetycznymi witaminami (w tym kwasem foliowym), jednak ich objawy były łagodniejsze (pacjentka zgłaszała świąd, uderzenia gorąca, biegunkę i konieczność odpoczynku). Od dawna cierpiała także na przewlekłą pokrzywkę, leczoną lekami przeciwhistaminowymi. U pacjentki wykonano punktowe testy skórne z kwasem foliowym oraz innymi witaminami, wchodzącymi w skład stosowanych przez nią preparatów multiwitaminowych, a także z innymi, używanymi przez kobietę, lekami. Wyniki dodatnie uzyskano jedynie dla kwasu foliowego. Wobec uzyskanych wyników badań prawdopodobne wydaje się rozpoznanie u tej pacjentki, nadwrażliwości na kwas foliowy typu natychmiastowego [9].

Na kwas foliowy, jako ewentualny czynnik sprawczy reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, warto także zwrócić uwagę dlatego, iż suplementacja tą witaminą stosowana jest u kobiet planujących ciążę oraz w początkowych etapach jej trwania, jako element zapobiegania wadom rozwojowym cewy nerwowej u dziecka [25].

Zjawisko to może mieć więc niekorzystny wpływ na dobrostan kobiety ciężarnej i rozwijającego się płodu. Roy S. i Roy M. [10] opisali przypadek 29-letniej kobiety ciężarnej, która rozwinęła reakcję alergiczną, pod postacią uogólnionej wysypki plamisto-grudkowej z towarzyszącym świądem, będącą skutkiem reakcji nadwrażliwości na suplementowany kwas foliowy. Wyszło podejrzenie, że przyczyną tych zmian może być uczulenie na kwas foliowy, gdyż kobieta zgłosiła, że podobna reakcja wystąpiła u niej już wcześniej, co najmniej dwukrotnie, zarówno w pierwszej ciąży jak i przed nią i pokrywała się z okresem przyjmowania preparatów kwasu foliowego. U pacjentki nie przeprowadzono szczegółowej diagnostyki, mającej na celu jednoznaczne określenie czynnika sprawczego, ale odstawienie kwasu foliowego spowodowało ustąpienie obserwowanych objawów. U kobiety zaniechano suplementacji syntetycznym kwasem foliowym, co poskutkowało ustąpieniem objawów. Co jest znamienne, wprowadzona naturalna dieta bogatofolianowa nie prowokowała nawrotów obserwowanych wcześniej objawów.

Przypadek pokazuje, że u kobiet ciężarnych, u których występują różne objawy kliniczne reakcji nadwrażliwości, warto rozważyć suplementację kwasem foliowym jako przyczynę tych zmian, szczególnie, gdy czynnik wywołujący ich powstanie pozostaje niejasny [10].

Mechanizm nadwrażliwości na kwas foliowy

Mechanizm uczulenia na kwas foliowy i jego pochodne nie został, jak dotąd jednoznacznie wyjaśniony. Wielu autorów zwraca natomiast uwagę na to, iż prawdopodobne jest, że reakcje nadwrażliwości na tą witaminę mogą być zależne od różnych torów patogennych oraz, że nie można również wykluczyć mieszanych mechanizmów nadwrażliwości na foliany [9, 11-13].

Przykładowo, Nucera i wsp. [11] opisali w swoim raporcie trzy przypadki nadwrażliwości na kwas foliowy, związane z suplementacją doustną preparatami tej witaminy, z których dwa prawdopodobnie przebiegały w reakcji IgE-zależnej, zaś trzeci był niezależny od IgE.

W pierwszym opisie przedstawiono 47-letnią kobietę z ciężką niedokrwistością, u której w trzecim dniu leczenia kwasem foliowym (w dawce 5 mg) oraz preparatem złożonym (witamina B12, witamina C i kompleks żelaza) wystąpiła uogólniona pokrzywka, która ustąpiła po leczeniu przeciwhistaminowym, zaś ponowienie terapii w dniu kolejnym spowodowało nawrót objawów. U pacjentki wykonano punktowe testy skórne oraz testy śródskórne z preparatami stosowanymi podczas wcześniejszej terapii. Do diagnostyki zastosowano roztwory wodne pokruszonych tabletek, w kilku rozcieńczeniach. Uzyskano wynik dodatni dla kwasu foliowego (w stężeniu 5 mg/ml) i ujemny dla preparatu złożonego. Nucera i wsp. [11] rozpoznali nadwrażliwość na kwas foliowy w mechanizmie IgE-zależnym, pomimo, że nie oznaczono IgE swoistych dla kwasu foliowego.

Drugi przypadek, zgłoszony przez tych autorów [11], to 66-letni mężczyzna z ciężką niedokrwistością, u którego po 15 minutach od zażycia kwasu foliowego (5 mg) wystąpiła ostra pokrzywka i utrata przytomności, wymagająca leczenia w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego. Testy skórne punktowe, wykonane jak poprzednio, wykazały reakcję na kwas foliowy (w stężeniu 5 mg/ml). Dodatkowo u pacjenta wykonano prowokację doustną ze stosowanym preparatem kwasu foliowego, która dała wynik dodatni. U mężczyzny także postawiono rozpoznanie IgE-zależnej alergii na kwas foliowy.

W trzecim opisie przypadku Nucera i wsp. [11] przedstawili historię choroby 40-letniej kobiety, u której po 15 dniach leczenia kwasem foliowym pojawiła się okrągła rumieniowo-fioletowa, wyraźnie zaznaczona plamka w obszarze lewego kolca biodrowego, której towarzyszył świąd i pieczenie. Zmiana skórna i towarzyszące jej dolegliwości ustąpiły po 7 dniach od przerwania terapii folianami. U pacjentki wykonano punktowe testy skórne (SPT) i naskórkowe testy płatkowe (NPT), z kwasem foliowym, w obydwu przypadkach uzyskując wyniki negatywne. Następnie przeprowadzono doustną próbę prowokacji kwasem foliowym (wg. schematu: 0,1; 0,25; 0,5; 1 i 2 dawki - co 6 do 12 godzin) co spowodowało ponowne pojawienie się zmian skórnych. W przypadku tej pacjentki Nucera i wsp. [11] rozpoznali utrwalony wykwit polekowy, w mechanizmie IgE-niezależnym.



Wydaje się więc, iż nie można wykluczyć, że nadwrażliwość na kwas foliowy może przebiegać w kilku mechanizmach. Za słusznością powyższej hipotezy przemawiają także spostrzeżenia innych autorów. Apraxine i wsp. [12] przedstawili dwa przypadki anafilaksji na folocynę, podawaną w toku terapii nowotworów jelita grubego. Opisane przez tych autorów objawy kliniczne oraz wyniki badań diagnostycznych wydają się wskazywać na dwa różne mechanizmy nadwrażliwości (IgE-zależny oraz IgE-niezależny).

Pierwszy przypadek zgłoszony przez Apraxine i wsp. [12] dotyczył 72-letniego mężczyzny, u którego podczas kolejnych cykli chemioterapii z towarzyszącą suplementacją dożylną kwasem foliowym, począwszy od cyklu czwartego, zaczęły się pojawiać nasilające się objawy niepożądane, manifestujące się kolejno: bólami mięśni w dolnej części pleców (cykl 4); dreszcze, gorączka i obrzęk twarzy (cykl 5); rumień twarzy i klatki piersiowej z dreszczami (cykl 6, 5 minut po rozpoczęciu wlewu); natychmiastowy rozlany rumień z obrzękiem warg, tachykardią i wzrostem stężenia tryptazy we krwi (cykl 7). U tego pacjenta wykonano testy skórne (SPT), z kwasem foliowym oraz innymi lekami stosowanymi w terapii, które dały wyniki ujemne oraz testy śródskórne z tymi samymi substancjami. Zarówno w testach punktowych jak i śródskórnych wynik dodatni uzyskano tylko dla kwasu foliowego. Doustny test prowokacyjny z kwasem foliowym (z kumulującymi się dawkami od 0,12 mg do 4 mg po 90 minutach) dał wynik negatywny, nie obserwowano ani natychmiastowej ani też opóźnionej reakcji. Wobec obserwowanych objawów, wyników testów diagnostycznych i danych pochodzących z wywiadu u pacjenta rozpoznano nadwrażliwość na syntetyczny kwas foliowy, podawany dożylnie, w mechanizmie IgE zależnym, bez nadwrażliwości na naturalny lub syntetyczny kwas foliowy podawane drogą doustną [12].

Drugi przypadek, opisany przez Apraxine i wsp. [12] dotyczył 45-letniej kobiety, poddawanej chemioterapii z powodu raka jelita grubego, u której podczas 10 cyklu leczenia (chemioterapia z suplementacją dożylną kwasem foliowym) wystąpił ból mięśni dolnej części pleców z towarzyszącą gorączką. Objawy te powtórzyły się podczas dwóch następnych cykli chemioterapii. Nie nasiadyły się i nie towarzyszył im wzrost stężenia tryptazy we krwi. Sześć miesięcy później, podczas ponownego włączenia chemioterapii, z powodu nawrotu choroby podstawowej i przerzutów, już podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentki wystąpiło drżenie, plamy na skórze, tachykardia i sinica, bez wzrostu stężenia tryptazy we krwi. U kobiety wykonano testy skórne punktowe i testy śródskórne ze wszystkimi stosowanymi w terapii lekami oraz kwasem foliowym. Pomimo braku wyników dodatnich zdecydowano się na eliminację kwasu foliowego, co ostatecznie pozwoliło na ukończenie wszystkich cykli chemioterapii bez objawów reakcji nadwrażliwości. Na podstawie objawów klinicznych i wyników badań diagnostycznych autorzy, w tym przypadku, rozpoznali u pacjentki

reakcję nadwrażliwości na kwas foliowy w mechanizmie IgE-niezależnym [12]. To rozpoznanie wydaje się prawdopodobne, choć jednoznaczne potwierdzenie takiego rozpoznania wymagałoby przeprowadzenia dodatkowych badań.

Zauważyć można, że w wielu opisanych przypadkach reakcji nadwrażliwości na kwas foliowy i jego pochodne, zarówno manifestacja kliniczna jak i wyniki przeprowadzonych prób diagnostycznych wydają się wskazywać, że IgE-zależny charakter tych reakcji jest bardzo prawdopodobny. Co więcej, obecność przeciwciał IgE swoistych (sIgE) dla kwasu foliowego została wykazana przez Dykiewicz i wsp. [13]. Badacze ci wykryli przeciwciała sIgE dla koniugatu (folian/HSA) - kwas foliowy / albumina surowicy ludzkiej (ang. human serum albumin; HSA) u kobiety, u której wystąpiła anafilaksja po spożyciu dwóch różnych preparatów multiwitaminowych zawierających kwas foliowy. W badaniu posłużono się autorskimi testami immuno(dot)blot oraz ELISA (ang. enzyme linked immunassay). Dodatkowo, w teście ELISA, pierwotnie dodatni wynik, uzyskany dla surowicy pacjenta, został znacząco zahamowany przez współinkubację tej surowicy z koniugatem folian/HSA, ale nie z HSA lub kwasem foliowym zastosowanymi oddzielnie. Ponadto u pacjentki wystąpiły dodatnie reakcje, typu natychmiastowego, w testach skórnych, na kwas foliowy i jego pochodne oraz po prowokacji doustnej ta witaminą (pod postacią pokrzywki).

Także Gaeta i wsp. [14] wykryli przeciwciała IgE swoiste dla kwasu foliowego w surowicy dwóch pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w związku ze spożywaniem suplementów zawierających kwas foliowy (kobieta, lat 34) lub pieczywa wzbogaconego dodatkiem kwasu foliowego (kobieta, lat 30). Warto wspomnieć, że autorzy ci również wykorzystali testy ELISA opracowane we własnym zakresie.

Przedstawione badania, szczególnie doświadczenia opisane przez Dykiewicz i wsp. [13] i Chanarini wsp. [15] wskazują, iż kwas foliowy nie ma własności antygenowych, ale może pełnić rolę haptenu lub determinanty antygenowej jeśli znajdzie się w większym kompleksie, który może powstawać endogennie po połączeniu z białkami nośnikowymi.

Chanarini wsp. [15], uwzględniając złożony metabolizm kwasu foliowego oraz jego pochodnych, a także udział tych związków w przemianach wewnątrzustrojowych sugerują, że prawdopodobną przyczyną uczulenia na foliany jest właśnie kwas pteroiloglutaminowy, nie zaś aktywne produkty jego metabolizmu.

Według tych autorów możliwe, że brak reakcji nadwrażliwości na naturalnie obecny w produktach spożywczych kwas foliowy wynika z faktu, że obecny tam kwas pteroiloglutaminowy nie jest wchłaniany w formie niezmienionej z pożywienia jako takiego, albo, że wchłanianie się go zbyt mało aby wywołać tego typu reakcje.

Powyższe spostrzeżenia wydają się potwierdzać także dostępne opisy przypadków, z których wynika, że przyczyną reakcji nadwrażliwości, zazwyczaj był synte-

ALERGENY

tyczny, niezmetabolizowany, kwas foliowy, a nie foliany występujące w żywności naturalnie. Według Schrijvers i wsp. [9] jest to szczególnie prawdopodobne w sytuacji intensywnej suplementacji tą witaminą, gdy wchłanianiu ulega niezmieniony kwas foliowy, z powodu nasycenia enzymów żołądkowo-jelitowych, po nadmiernej ekspozycji. Prawdopodobne jest, że właśnie taki kwas foliowy

ne to żaden z przedstawionych przypadków nie dotyczył kwasu foliowego występującego w żywności naturalnie. We wszystkich przypadkach czynnikiem uczulającym były suplementy lub żywność wzbogacona [14], które zazwyczaj zawierają syntetyczny kwas foliowy. Na ten problem szczególną uwagę zwrócili Sima Roy i Malay Roy [10], o czym wspomniano już wcześniej. W opisanym przez nich przypadku kobiety ciężarnej, po odstawieniu suplementacji preparatami kwasu foliowego pacjentce zalecono dietę bogatą w foliany naturalnego pochodzenia (np. szpinak), co nie wywoływało u niej żadnych niepożądanych reakcji, natomiast każda kolejna próba ponownego wprowadzenia suplementacji kwasem foliowym skutkowała nawrotem zmian skórnych.

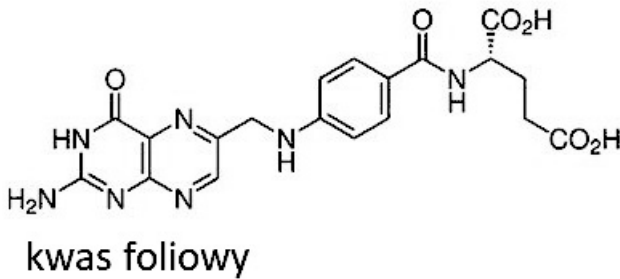
Obserwacje te nasuwają kolejne pytania o immunogenność kwasu foliowego. Czy kwas foliowy w naturalnym produkcie spożywczym jest naturalnie niealergizujący, czy może staje się niealergizujący w wyniku przetwarzania żywności (np. gotowania), czy też może determinanty antygenowe, odpowiedzialne za wywoływanie odpowiedzi immunologicznej, są nieobecne, ukryte lub zablokowane w przypadku cząsteczek kwasu foliowego w źródłach naturalnych. Według Sparling i wsp. [16] za tą sytuację odpowiada prawdopodobnie fakt, iż foliany w naturalnych produktach spożywczych występują w postaci poliglutaminianów, w przeciwieństwie do preparatów farmaceutycznych zawierających kwas foliowy w postaci monoglutaminianu. Monoglutaminiany dostarczone do organizmu w wysokim stężeniu mogą wyczerpać jego zdolność do metylacji i redukcji do 5-etylotetrahydrofolianu. To z kolei może prowadzić do wchłaniania niezmienionych monoglutaminianów kwasu foliowego i bardzo wysokiego ich stężenia w osoczu, ułatwiając natychmiastową reakcję nadwrażliwości. Mechanizm ten wydają się dobrze tłumaczyć obserwowane zjawisko nadwrażliwości na syntetyczny kwas foliowy z jednoczesnym brakiem nadwrażliwości na foliany pochodzenia naturalnego [13,16].

Nadwrażliwość na kwas foliowy a możliwe reakcje krzyżowe

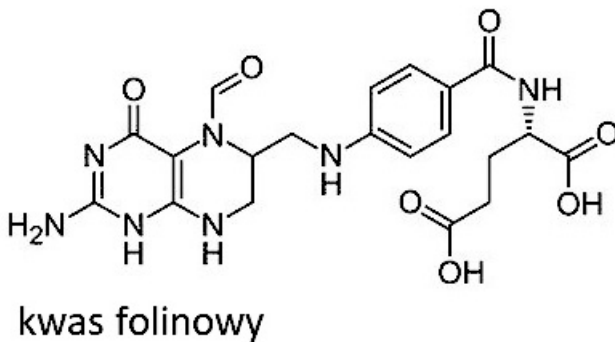
Ponieważ grupy składowe cząsteczki kwasu foliowego są również istotnymi grupami budującymi cząsteczki różnych chemioterapeutyków zrodziło się pytanie czy istnieje możliwość wystąpienia krzyżowych reakcji nadwrażliwości w przypadku związków zawierających w budowie cząsteczki motywy wspólne z cząsteczką kwasu foliowego. Sytuacja taka mogłaby mieć szerokie implikacje kliniczne. Nishitani i wsp. [17] opisali przypadek 42-letniej kobiety, u której 2 godziny po przyjęciu suplementu zawierającego kwas foliowy wystąpiła uogólniona pokrzywka i duszność. Pacjentka nigdy wcześniej nie doświadczyła takich objawów, choć przyjmowała już preparaty kwasu foliowego około 2 lat wcześniej. U pacjentki wykonano punktowe testy skórne z wykorzystaniem podejrzane-

2a
Ryc.

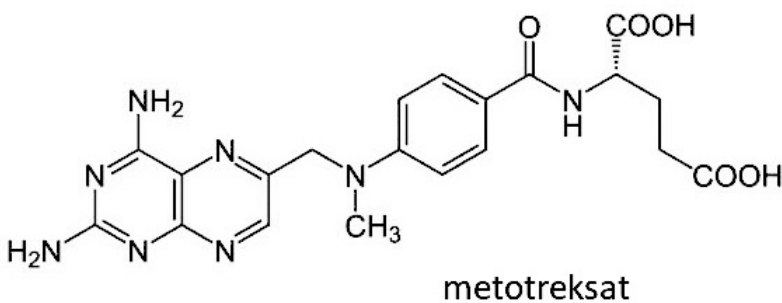
Kwas foliowy

2b
Ryc.

Kwas folinowy

2c
Ryc.

Metotreksat



może działać jako hapten, który ma zdolność szybkiego łączenia się z białkami lub polipeptydami endogennymi, tworząc kompletny alergen [13]. Teorię tą wydaje się potwierdzać fakt, że choć opisano kilkanaście przypadków nadwrażliwości na kwas foliowy i/lub jego pochod-



go suplementu i jego składników: kwasu foliowego (5 mg/ml), ryboflawiny, biotyny, niacyny, tiaminy, chlorowodoru pirydoksyny, pantotenu wapnia i drożdży. Wykonano także punktowe testy skórne z analogami kwasu foliowego, w tym metotreksatem (2 mg/ml) i kwasem folinowym (1 mg/ml) (ryc. 2). Stwierdzono reakcje pozytywne dla stosowanego suplementu witaminowego, kwasu foliowego i metotreksatu, ale nie dla kwasu folinowego. Badacze ci dodatkowo wykonali również test uwalniania histaminy z bazofili (ang. histamine release test; HRT) z kwasem foliowym, kwasem folinowym i metotreksatem uzyskując wyniki dodatnie dla kwasu foliowego i metotreksatu, ale nie dla kwasu folinowego, analogicznie do wyników testów skórnych.

Wydaje się więc, iż krzyżowe reakcje nadwrażliwości między kwasem foliowym a jego analogami są możliwe, choć nie muszą dotyczyć wszystkich pochodnych.

Obserwacje znajdują także potwierdzenie w wynikach testów inhibicji Gaeta i wsp. [14]. Badacze ci zauważyli, że przeciwciała IgE swoiste dla kwasu foliowego są związane w teście inhibicji kwasem foliowym, ale nie blokuje ich kwas folinowy, zaś metotreksat wykazuje taką właściwość, choć nie tak silną jak kwas foliowy. Do podobnych wniosków doszli także inni autorzy [9, 13], choć podkreślają oni często, że wspomniana możliwość reakcji krzyżowych prawdopodobnie nie dotyczy wszystkich pochodnych, nie jest równie silna w każdym przypadku, ale nie można jej całkowicie wykluczyć. Zjawisko to z pewnością wymaga dalszych badań.

Diagnostyka nadwrażliwości na kwas foliowy

Diagnostyka nadwrażliwości na kwas foliowy może być obciążona pewnymi trudnościami głównie ze względu na brak standaryzowanych testów zarówno do diagnostyki in vitro jak i in vivo. Komercyjne alergeny (kwas foliowy lub jego pochodne) nie są dostępne. Autorzy cytowanych powyżej opisów przypadków do diagnostyki in vitro wykorzystywali autorskie testy ELISA, zaś do diagnostyki in vivo stosowali dostępne preparaty

farmaceutyczne kwasu foliowego i/lub jego pochodnych oraz preparaty wskazane przez pacjenta jako potencjalną przyczynę reakcji nadwrażliwości (zarówno w testach skórnych punktowych i testach śródskórnych oraz próbach prowokacji doustnej) [7-24].

Podsumowanie

Kwas foliowy jest naturalnie występującą witaminą z grupy B. Stosowany jest również jako składnik suplementów diety, samodzielny suplement oraz składnik wzbogacający żywność i poprawiający jej wartości odżywcze.

Dostępne dane pokazują, że nadwrażliwość na kwas foliowy może mieć różne spektrum objawów klinicznych, do wstrząsów anafilaktycznych włącznie. Chociaż zjawisko to nie wydaje się być częste to nie można go całkowicie wykluczyć. Na nadwrażliwość na kwas foliowy warto zwrócić uwagę szczególnie w przypadku reakcji towarzyszących suplementacji witaminami, zwłaszcza, gdy podawane są duże dawki folianów, zarówno drogą doustną jak i doustną. Wydaje się, że zjawisko to dotyczy tylko syntetycznego kwasu foliowego, ale nie jest związane z folianami naturalnie występującymi w pożywieniu.

Szczególną grupę pacjentów, u której problem ten wydaje się być bardzo istotny, stanowią kobiety w ciąży oraz chorzy w toku chemioterapii chorób nowotworowych. W tej drugiej grupie pacjentów, jak i pacjentów leczonych lekami z innych grup, warto również mieć na uwadze ewentualną możliwość wystąpienia krzyżowych reakcji nadwrażliwości u osób uczulonych na foliany.

Mechanizm reakcji nadwrażliwości na kwas foliowy nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Dopuszcza się jednak, iż procesy te mogą mieć charakter IgE-zależny, IgE-niezależny jak i mieszany.

Diagnostyka nadwrażliwości na kwas foliowy może nastręczać pewnych trudności, głównie ze względu na mało znany charakter tego potencjalnego alergenu jak i brak standardowych testów do diagnostyki in vitro i in vivo.

Prace nadesłano
17.02.2024

Zaakceptowano do
druku 04.04.2024

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. Watanabe H, Miyake T. Folic and Folate Acid [Internet]. Functional Food - Improve Health through Adequate Food. InTech; 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69383> 2. Czeczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii. Postępy Hig Med Dosw. 2008;62:405-419. 3. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. Nutr Rev. 2004;62(6):S3-12; discussion S13. doi: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00070.x. 4. Rosenberg IH. A history of the isolation and identification of folic acid (folate). Ann NutrMetab. 2012;61(3):231-5. doi: 10.1159/000343112. 5. Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. Br J Haematol. 2001;113(3):579-89. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02822.x. 6. Kłaczko GL, Anuszczyk E. Kwas foliowy i jego znaczenie dla prawidłowego rozwoju organizmu człowieka. Profilaktyka wad wrodzonych układu nerwowego. Przewodnik Lekarski / Guide for GPs. 2000;86-90. 7. Mitchell DC, Vilter RW, Vilter CF. Hypersensitivity to folic acid. Ann Intern Med. 1949;31(6):1102-5. doi: 10.7326/0003-4819-31-6-1102. 8. Smith J, Empson M, Wall C. Recurrent anaphylaxis to synthetic folic acid. Lancet. 2007;370(9588):652. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61330-0. 9. Schrijvers R, Chiriac AM, Demoly P. Allergy Work up for Suspected Folic Acid Hypersensitivity. J Invest Allergol Clin Immunol. 2015;25(3):233-6. 10. Roy S, Roy M. A case of folic Acid allergy in pregnancy. J Obstet Gynaecol India. 2012;62(S1):33-34. doi: 10.1007/s13224-013-0371-9. 11. Nucera E, Aruanno A, Mezzacappa S, Pascolini L, Buonomo A, Schiavino D. Hypersensitivity reactions to folic acid: Three case reports and a review of the literature. Int J Immunopathol Pharmacol. 2018;32:2058738418817704. doi:10.1177/2058738418817704. 12. Apraxine M, Van den Eynde M, De Cuyper A, Pirson F. Hypersensitivity reactions to folic acid: mechanisms involved based on two case reports and a literature review. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022;18(1):107. doi: 10.1186/s13223-022-00752-5. 13. Dykewicz MS, Orfan NA, Sun W. In vitro demonstration of IgE antibody to folate-albumin in anaphylaxis from folic acid. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(2):386-389. doi: 10.1067/mai.2000.108502. 14. Gaeta F, Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL. IgE-mediated anaphylactic reaction against free synthetic folic acid and methyl folate. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):809-811. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.026. 15. CHANARIN I, FENTON JC, MOLLIN DL. Sensitivity to folic acid. Br Med J. 1957;1(5028):1162-1163. doi: 10.1136/bmj.1.5028.1162. 16. Sparling R, Abela M. Hypersensitivity to folic acid therapy. Clin Lab Haematol. 1985;7(2):184-185. 17. Nishitani N, Adachi A, Fukumoto T, Ueno M, Fujiwara N, Ogura K, Honikawa T. Folic acid-induced anaphylaxis showing cross-reactivity with methotrexate: a case report and review of the literature. Int J Dermatol. 2009;48:522-524. 18. Raush F. [Anaphylactic shock after folic acid therapy]. Ther Ggw. 1956;95(2):53-5. German. 19. Levander-Lindgren M. Hypersensitivity to folic acid in a case of erythroblastomatosis. Acta Med Scand. 1957;157(3):233-234. doi: 10.1111/j.0954-6820.1957.tb14432.x. 20. Woodliff HJ, Davis RE. Allergy to folic acid. Med J Aust. 1966;1(9):351-352. doi: 10.5694/j.1326-5377.1966.tb72353.x. 21. Sesin GP, Kirschenbaum H. Folic acid hypersensitivity and fever: a case report. Am J Hosp Pharm. 1979;36(11):1565-1567. 22. Pfab F, Willi R, Albert A, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Jakob T, Ollert M, Ring J, Darsow U. Anaphylactic reaction to folic acid verified by provocation testing. Allergy. 2007;62:823-824. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01371.x. 23. Valdivieso R, Cevallos F, Caballero MT, Quiroce S. Chronic urticaria caused by folic acid. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(1):81-82. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60149-4. 24. Florit-Sureda M, Conde-Estévez D, Vidal J, Montagut C. Hypersensitivity reaction caused by folic acid administration: a case report and literature review. J Chemother. 2016;28(6):500-505. doi: 10.1179/1973947815Y0000000048. 25. Zimmer M, Sieroszewski P, Oszukowski P, Huras H, Fuchs T, Pawłosek A. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendations on supplementation during pregnancy. Ginekol Pol. 2020;91(10):644-653. doi: 10.5603/GP.2020.0159.