



Dr hab. n. med
i n. o zdr
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

Alergia na witaminy z grupy B – czy jest się czego obawiać cz. 2

Allergy to B vitamins – is there anything to be afraid of part 2

S U M M A R Y

Vitamins are substances necessary for the proper growth, development and functioning of cells. The human body does not produce vitamins on its own, therefore it is necessary to provide them as part of a balanced diet, optionally supplemented with appropriate supplementation. Vitamins are naturally present in natural sources, mainly plants. The chemical structure of these substances is well known, which also makes it possible to obtain vitamins by chemical synthesis. Vitamins, especially those from natural sources, are perceived as substances that are safe for health and do not cause adverse reactions. However, it appears that these substances may cause immediate or delayed hypersensitivity reactions. However, such adverse events are often underestimated and poorly recognized because only isolated cases have been reported in the literature and the underlying mechanisms are still poorly investigated. Due to the widespread use of vitamins, both as components of a natural diet, ingredients of cosmetics and medicinal preparations in various forms of administration, it is worth considering vitamins as the cause of unexpected hypersensitivity reactions with a difficult to determine cause.

The manuscript is a continuation of the text published in the *Alergia* no. 3/2024.

.....

Witaminy, w tym witaminy z grupy B, są substancjami niezbędnymi do prawidłowego wzrostu, rozwoju i funkcjonowania komórek. Organizm ludzki nie wytwarza witamin samodzielnie, stąd konieczne jest ich dostarczanie w ramach zbilansowanej diety opcjonalnie uzupełnionej odpowiednią suplementacją. Witaminy są obecne naturalnie w źródłach pochodzenia naturalnego, głównie roślinnych. Struktura chemiczna tych substancji jest dobrze znana, co umożliwia również pozyskiwanie witamin drogą syntezy chemicznej. Witaminy, szczególnie pochodzące ze źródeł naturalnych, postrzegane są jako substancje bezpieczne dla zdrowia, nie wywołujące reakcji niepożądanych. Wydaje się jednak, że substancje te mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego lub opóźnionego. Takie zdarzenia niepożądane są jednak często niedoceniane i słabo rozpoznane, ponieważ w literaturze opisano tylko pojedyncze przypadki, zaś mechanizmy leżące u ich podstaw są nadal słabo zbadane. Ze względu na powszechne stosowanie witamin, zarówno jako składników naturalnej diety, składników kosmetyków oraz preparatów leczniczych o różnej formie podania warto rozważyć witaminy jako przyczynę nieoczekiwanych reakcji nadwrażliwości o trudnej do ustalenia przyczynie.

Manuskrypt jest kontynuacją tekstu opublikowanego w kwartalniku *Alergia* nr 3/2024.

Słowa kluczowe:

witaminy
rozpuszczalne
w wodzie, alergia,
nadwrażliwość

Key words:

water-soluble
vitamins, allergy,
hypersensitivity

Lis K.: Alergia na witaminy z grupy B – czy jest się czego obawiać. *Alergia*, 2024, 4; 20-26

Witamina B6 (pirydoksyna)

Witamina B6 po raz pierwszy została opisana w 1934 roku przez P. György'ego [95], który wyizolował tę substancję z drożdży, otrębów ryżowych i wątroby [96]. Jest to grupa sześciu związków, w skład której wchodzi pirydoksyna, pirydoksal, pirydoksamina oraz ich estry z kwasem fosforowym. Związki te są rozpusz-

czalne w wodzie. W produktach roślinnych witamina B6 występuje w postaci glukozydu pirydoksyny [97].

Aktywne formy witaminy B6 (fosforan pirydoksalu i fosforany pirydoksaminy) są kofaktorami ponad stu enzymów uczestniczących w metabolizmie aminokwasów, glukoneogenezie, biosyntezie hemu oraz tworzeniu neurotransmiterów [98,99].



W świetle dostępnych danych wydaje się, iż witamina B6, niezależnie od jej formy, rzadko powoduje reakcje nadwrażliwości. Jak wynika ze zgłoszonych przypadków klinicznych nadwrażliwość na witaminę B6 zwykle przebiega pod postacią zapalenia skóry o różnym obrazie klinicznym i stopniu nasilenia.

Wskazano na kilka czynników predysponujących do rozwoju tego typu reakcji niepożądanych, w tym długotrwałą suplementację pirydoksyną, suplementację wysokich dawek, narażenie kontaktowe i ekspozycję na promieniowanie słoneczne w trakcie przyjmowania witaminy B6 [100].

Spośród wymienianych czynników predysponujących powstanie reakcji nadwrażliwości na witaminę B6 na szczególną uwagę zasługują jej własności fotouczulające. Wondrak i wsp. [101] w swoich badaniach wykazali, że różne pochodne 3-hydroksypirydyny, w tym witamina B6, stanowią chromatofory mogące powodować reakcje nadwrażliwości w obecności promieniowania UVA. Związki te mogą mieć własności fotouczulające nie tylko jako substancje stosowane na skórę, ale również po przyjęciu doustnym [102].

Murata i wsp. [103] opisali dwa przypadki pacjentek, u których wystąpiła reakcja fotouczulająca, którą powiązali z nadwrażliwością na pirydoksynę, co potwierdzili wynikami testów płatkowych i fotopłatkowych. U obydwu opisywanych pacjentek nie wykazano reaktywności na pirydoksynę (pirydoksyna 5% pet) w testach płatkowych, natomiast w testach fotopłatkowych z tą substancją występowała reakcja dodatnia, która nasilała się po dożylnym podaniu chlorowodoru pirydoksyny. Ponadto dożylne wstrzyknięcie chlorowodoru pirydoksyny zmniejszało minimalną dawkę wywołującą rumień (MED) po ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe A (UVA). Potwierdzoną nadwrażliwość na witaminę B6, zależną od promieniowania UVA, pod postacią rumienia grudko-płaskiego, ograniczonego do miejsc narażonych na działanie promieni słonecznych, przedstawił Tanaka i wsp. [104].

Mechanizm reakcji fotouczulających pirydoksyny i jej pochodnych został zbadany z wykorzystaniem hodowli ludzkich fibroblastów przez Maeda i wsp. [105] oraz Sato i wsp. [106]. Wyniki badań przeprowadzonych niezależnie przez obydwa zespoły sugerują, że witamina B6 pod wpływem promieniowania UVA rozkłada się do produktów o działaniu fototoksycznym. Ponadto, jak zauważyli Sato i wsp. [106], cytotoksyczność pirydoksyny, wywołana promieniowaniem UVA, nie wynika z uszkodzenia DNA i przypomina zjawisko obserwowane w przypadku fotouczulającego działania ryboflawiny.

Ciekawy przypadek wieloletniej nadwrażliwości na witaminę B6 został zgłoszony przez Bajaj i wsp. [107]. Autorzy ci opisali 45-letniego mężczyznę, u którego od 6 roku życia występował nawracający wyprysk na grzbiecie dłoni, grzbiecie i bokach palców, przedramionach i twarzy, u którego testami płatkowymi potwierdzono nadwrażliwość na witaminę B6. Wyniki testów punktowych z witaminą B6 były negatywne. Ciekawych obserwacji dostarczyła prowokacja doustna witaminą B6 wykonana u mężczyzny 2 miesiące po testach

płatkowych (podano 2 tabletki witaminy B6 po 100 mg w odstępie 6 godzin). Pacjent zaczął odczuwać świąd pomiędzy pierwszą a drugą dawką. Natomiast 18 godzin po drugiej tabletkie świąd znacznie się nasilił i wystąpił silny rumień na twarzy, szyi, grzbietach dłoni i przedramionach (były to obszary skóry wystawione na działanie słońca). Zaobserwowano także reaktywację zmian skórnych w miejscach, w których wykonano, poprzednio dodatkowo, testy płatkowe (zarówno na plecach, jak i przedramionach) oraz podrażnienie w miejscu, w którym poprzednio wykonano punktowy test skórny z witaminą B6 (wynik był wówczas ujemny).

Przypadek ten nasuwa spostrzeżenie, iż choć nie ma dowodów na to, aby witamina B6 wywoływała reakcje nadwrażliwości po podaniu doustnym, to jednak podana dojelitowo może zaostrzać reakcje skóry prowokowane promieniowaniem UV.

W literaturze znaleźć można także opis ogólnoustrojowej, ciężkiej reakcji alergicznej typu natychmiastowego powiązanej z dożylnym podaniem witaminy B6 [108]. Osada i wsp. [108] opisali 45-letnią pacjentkę z zapaleniem otrzewnej, która dwukrotnie rozwinęła nadwrażliwość typu natychmiastowego (uogólniany świąd, niskie ciśnienie krwi, zaburzenia świadomości) po dożylnym podaniu preparatów zawierających sześć różnych leków, w tym witaminę B6. W procesie diagnostyki u pacjentki wykonano testy skórne z zastosowanymi poprzednio lekami. Reakcję dodatnią zaobserwowano jedynie dla preparatu witaminy B6. W toku kolejnych badań ustalono, że za wynik pozytywny odpowiada czynny składnik, fosforan 5'-pirydoksalu, gdyż reakcja z rozpuszczalnikiem leku (sól fizjologiczna) była negatywna. Osada i wsp. [108] przetestowali również pirydoksynę, pirydoksaminy, pirydoksal, fosforan 5'-pirydoksanu i fosforan 5'-pirydoksaminy pod kątem wywoływania nadwrażliwości u opisywanej pacjentki. Reakcję pozytywną wywoływały tylko fosforan 5'-pirydoksanu i fosforan 5'-pirydoksaminy. Wyniki testów skórnych badacze ci potwierdzili testami z uwalnianiem histaminy. Autorzy ci uznali, że za alergiczny charakter fosforanowych pochodnych pirydoksyny odpowiadają połączenia rodników fosforano-

2
Tab.

Protokół odczulania z cyjanokobalaminą (1 mg/ml) wg. Kartal i wsp. [130] i wg. Carabello i wsp. [161].

Dzień	rozcieńczenie	Podawana objętość (ml)*
1	1/10000	0,1; 0,3; 0,6
	1/1000	0,1; 0,3; 0,6
	1/100	0,1; 0,3; 0,6
	1/10	0,1; 0,3; 0,6
	nierozcieńczony	0,1
7	nierozcieńczony	0,01; 0,03; 0,06
21	nierozcieńczony	0,1
49	nierozcieńczony	0,1

* Kolejne dawki w każdym dniu odczulania podawane są drogą iniekcji śródskórnej, w odstępach co 15 minut.

wych z pierścieniem pirydynowym, które prawdopodobnie spełniają funkcję haptenu i po połączeniu z białkami endogennymi stają się immunogenne [108].

Doustne suplementowanie witaminy B6 raczej rzadko prowadzi do rozwoju reakcji nadwrażliwości. Jedyne dostępne opisy takiego zdarzenia pochodzą z 1986 roku. Friedman i wsp. [109] zgłosili przypadek kobiety, u której rozwinęła się podnaskórkowa wysypka pęcherzykowa na grzbiecie dłoni i palców u stóp oraz czuciowa neuropatia obwodowa. Pacjentka przyjmowała 2 g pirydoksyny (witaminy B6) dziennie przez 2 lata. Objawy skórne i neurologiczne obserwowane u kobiety ustąpiły około 2 miesiące po zaprzestaniu przyjmowania pirydoksyny.

Zgłoszono również nieliczne przypadki kontaktowego zapalenia skóry po ekspozycji na witaminę B6 [110-112], w tym reakcje związane z narażeniem zawodowym na leki, których składnikiem jest ta witamina [113-115].

miny, dane 2244 dzieci w wieku 6–17 lat, u których częstym problemem zdrowotnym były zmiany skórne różnego typu. Analizowano stężenie witamin A, B6, B12, C, D i E w surowicy. Stwierdzono, że równoczesna ekspozycja na wysokie stężenia witamin A, C, B6, B12, D i E wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia egzemy u dzieci, przy czym witamina B6 była głównym czynnikiem nasilającym ogólny efekt.

Witamina B7 (witamina H, biotyna) i Witamina B9 / B11 (kwas foliowy, folacyna)

Problem nadwrażliwości na biotynę [125] i kwas foliowy [126] został przedstawiony szczegółowo w poprzednich numerach kwartalnika *Alergia* (*Alergia* 2024/2 i *Alergia* 2024/1).

Witamina B12 (kobalamina, cyjanokobalamina)

Witamina B12 (kobalamina, cyjanokobalamina) jest to organiczny związek chemiczny, o bardzo złożonej strukturze, zawierający kobalt jako atom centralny. Jest to koryna kobaltowa, która podobnie jak porfiryryny, należy do rodziny tetrapiolowych związków makrocyklicznych. Procesy wchłaniania i transportu witaminy B12 w płynach ustrojowych i pomiędzy komórkami są bardzo złożone i wymagają udziału tzw. białek transportowych (eskortujących; np. transkobalamina, czynnik wewnętrzny (Castl'a), białka transmembranowe) i wewnątrzkomórkowych białek opiekuńczych. Nadmiar kobalaminy jest wydalany z moczem [127]. Zwierzęta, w tym ludzie, nie syntetyzują witaminy B12. Jedyne bakterie, w tym bakterie jelitowe oraz inne organizmy jednokomórkowe posiadają zdolność jej wytwarzania. Synteza witaminy B12 przez bakterie jelitowe nie ma znaczenia, z punktu widzenia jej dostępności, ponieważ odbywa się poza miejscem aktywnego wchłaniania tej witaminy [127,128].

W organizmie witamina B12 występuje w postaci metylokobalaminy, adenozylokobalaminy oraz hydroksykobalaminy. Witamina ta jest koenzymem niezbędnym w reakcjach metylacji, w tym metylacji homocysteiny do metioniny oraz konwersji metylomalonylo-CoA do bursztynylo-CoA. Kobalamina uczestniczy m. in. w procesach syntezy kwasów nukleinowych, neuroprzekazników i osłonek mielinowych [128].

Nadwrażliwość na witaminę B12 jest uważana za zjawisko występujące raczej rzadko, jednak ze względu na częstość terapii tą witaminą (np. w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych szacuje się, że niedobór witaminy B12 występuje nawet u około 20% osób powyżej 60. roku życia) może stanowić istotny problem [129]. W latach 2014-2022 El Rherrmoul i wsp. [129] u 29 osób leczonych witaminą B12 wykonali punktowe testy skórne cyjanokobalamina (1 mg/ml) i hydroksykobalamina (1 mg/ml) oraz testy śródskórne z tymi substancjami (w dwóch stężeniach: 0,1 i 0,01 mg/ml). Dodatkowo u pacjentów z ujemnymi wynikami testów skórnych wykonano test prowokacji lekiem z witaminą B12. U 62% badanych osób rozwinęła się reakcja natychmiastowa (w tym reakcje anafilaktyczne), zaś u 13% reakcja opóź-

3 Tab. Protokół odczulania na cyjanokobalaminę wg Costa i wsp. [162] (pacjent 1).			
Dzień	roztwory/stężenia	podawana objętość (ml)	dawka skumulowana/dzień
1	1:100 (10 µg/ml)	0,1; 0,2; 0,5	8 µg
2	1:10 (100 µg/ml)	0,1; 0,2; 0,4; 0,8	150 µg
3	1:1 (1000 µg/ml)	0,15; 0,25; 0,5	900 µg
10 iniekcji domięśniowych w odstępach 30 minut w czasie 3 dni			

Niezależnie od własności fotouczulających lub haptenujących pirydoksyny i/lub jej pochodnych warto zauważyć, że istnieją hipotezy, według których zarówno niedobór jak i nadmiar witaminy B6 w organizmie może zaburzać homeostazę układu odpornościowego, co z kolei może predysponować do reakcji nadwrażliwości na różne substancje. Dostępne są badania, których wyniki sugerują, że niedobór witaminy B6 upośledza zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną [116-119]. Według niektórych autorów niedobór tej witaminy zaburza równowagę limfocytów pomocniczych T (ang. T helper, Th) Th1/Th2 w kierunku nadmiernej odpowiedzi Th2, co może predysponować do rozwoju alergii [120-122]. Z drugiej strony dostępne są także dane, według których to nadmiar witaminy B6 predysponuje do rozwoju zmian zapalnych skóry wynikających z nadwrażliwości na różne substancje egzogenne u osób atopowych. Ito i wsp. [123] na podstawie przeprowadzonych badań zwyczajów żywieniowych w grupie 70 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (43 mężczyzn i 27 kobiet) zauważyli, że wyższe spożycie witaminy B6 korelowało z zaostreniem objawów choroby w tej grupie pacjentów. Według tych autorów [123] nadmiar witaminy B6 w diecie, lub zbyt intensywna jej suplementacja, może nasilać aktywność Th1, zakłócając barierę skórną i w rezultacie zaostrzać chorobę. Te spostrzeżenia wydają się znajdować potwierdzenie w badaniu Wang i wsp. [124]. Zespół ten przeanalizował, pod kątem zaspokożenia zapotrzebowania na wita-



niona na obydwie formy tej witaminy. Zauważono, że większość pacjentów reagowała na domięśniowe podanie kobalaminy (tylko jeden pacjent nie tolerował postaci doustnej). Spostrzeżenie to wydają się potwierdzać również dostępne opisy przypadków nadwrażliwości na witaminę B12, które, w zdecydowanej większości, dokumentują różnego rodzaju reakcje skórne pojawiające się w różnym czasie po iniekcji domięśniowej preparatów tej witaminy [130-134]. Możliwa jest również nadwrażliwość na witaminę B12 podawaną drogą pozajelitową z jednoczesną tolerancją doustnych preparatów tej witaminy [135-136].

Pomimo, że opisywano reakcje krzyżowe na różne formy chemiczne witaminy B12 (cyjanokobalamina, kobalamina, hydroksykobalamina) [137,138] to nadwrażliwość, konkretnego pacjenta, na witaminę B12 może dotyczyć tylko jednej z nich, przy równoczesnej tolerancji pozostałych [139-141]. Moloney i wsp. [139] opisali przypadek 42-letniej kobiety, z zespołem wielogruzołowym w wywiadzie, która rozwinęła natychmiastową reakcję nadwrażliwości typu I na cyjanokobalaminy podawaną domięśniowo. Nadwrażliwość na cyjanokobalaminy potwierdzono testami śródskórnymi, które jednocześnie wykazały brak reakcji na hydroksykobalaminy. Pacjentka była dalej skutecznie leczona hydroksykobalaminy, bez żadnych reakcji niepożądanych. Odwrotną sytuację opisali Vidal i Lorenzo [140]. Zgłosili oni przypadek 33-letniej kobiety z chorobą Crohna, która rozwinęła reakcję anafilaktyczną (uogólniona pokrzywka, obrzęk, trudności w oddychaniu), 2 godziny po zastrzyku z hydroksykobalaminy, po roku systematycznej terapii domięśniowej (10mg, 1 raz w miesiącu). Testy śródskórne z hydroksykobalaminy (we wzrastających dawkach) i cyjanokobalaminy potwierdziły uczulenie na hydroksykobalaminy przy jednoczesnym braku nadwrażliwości na cyjanokobalaminy. Dalsze leczenie pacjentki iniekcjami cyjanokobalaminy przebiegało bez zakłóceń. Obydwa te przypadki nasuwają jednak pytanie czy długotrwałe leczenie inną formą chemiczną witaminy B12 nie będzie jednak prowadziło do rozwoju nadwrażliwości na tą postać. Niestety autorzy żadnego z dostępnych doniesień nie podali długoterminowych obserwacji opisywanych pacjentów, która trwałaby przez co najmniej tak długi okres czasu, po jakim wystąpiła poprzednia reakcja alergiczna. Prawdopodobne wydaje się, iż uczulenie na jedną formę chemiczną witaminy B12 może predisponować do uczulenia na inne postaci tej witaminy w późniejszym czasie. Przykładowo, u opisanej przez Heyworth-Smith i Hogan [142] 45-letniej pacjentki z potwierdzoną, testami śródskórnymi, nadwrażliwością na hydroksykobalaminy, której objawy narastały w miarę trwania terapii i wykluczoną nadwrażliwością na cyjanokobalaminy, w czasie 12-miesięcznej terapii wystąpiła jednak jednorazowa, incydentalna wysypka w miejscu iniekcji cyjanokobalaminy.

Rhermoul i wsp. [129] zauważyły także, że reakcja na tabletkowaną witaminę B12 może być spowodowana nadwrażliwością na substancje pomocnicze, służące do formułacji tabletki (np. glikol polietylenowy; PEG), nie

zaś na substancję czynną (witamina B12). Taką reakcję zaobserwowano u jednego z 29 pacjentów analizowanych przez ten zespół [129]. Według tych autorów [129] należy alergię na witaminę B12 rozpoznawać ostrożnie, ponieważ jest to problem raczej rzadki, a sama suplementacja kobalaminy (lub jej pochodnymi) może powodować objawy, które można pomylić z alergią (zmęczenie, kołatanie serca, biegunka, zmiany skórne). Ponadto, jak podają Rhermoul i wsp. [129], szybki wzrost stężenia witaminy B12 we krwi może skutkować objawami dermatologicznymi (świąd i wysypka), biegunka lub uczuciem obrzęku kończyn.

Problem nadwrażliwości na witaminę B12 w szczególności może dotyczyć również osób uczulonych na kobalt [143,144]. Pongcharoensuk i Thaiwat [145] zgłosili przypadek systemowego pigmentacyjnego kontaktowego zapalenia skóry (potwierdzonego badaniami histopatologicznymi), które wystąpiło u 55-letniej kobiety, podczas trzymiesięcznej suplementacji witaminy B12 (600µg/dzień) z powodu bólu neuropatycznego. Standardowe testy płatkowe, wykonane zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kontaktowego Zapalenia Skóry (ang. European Society of Contact Dermatitis; ESCD) [146] z serią standardową i serią kosmetyczną potwierdziły uczulenie na kobalt (reakcje hiperpigmentacyjne; odczyt w 48 i 72 godzinie testu).

Ze względu na to, że nie można wykluczyć związku pomiędzy uczuleniem na kobalt a nadwrażliwością na witaminę B12 pacjentom ze stwierdzoną alergią na kobalt zaleca się zachowanie czujności w przypadku konieczności suplementacji preparatów zawierających tą witaminę [147,148].

Mechanizm nadwrażliwości na witaminę B12 nie został ostatecznie wyjaśniony i choć niektórzy autorzy wskazują na IgE-zależne podłoże tych reakcji [135,139,149,150] to badania histopatologiczne wycinków z miejsca zmian skórnych nie pozwalają wykluczyć komórkowego charakteru odpowiedzi immunologicznej na tą witaminę [145]. Co ciekawe, dyskusowane są także inne, bardziej nietypowe, mechanizmy, w które zaangażowane mogą być bakterie skórne z rodziny *Propionibacteriaceae* [151,152]. Jak wynika z badań Kang i wsp. [153] wysokie stężenie witaminy B12 w mieszkach włosowo-łojowym promuje produkcję porfiryń w koloniach *Propionibacterium acnes* (aktualna nazwa *Cutibacterium acnes*). Porfiryryny, przechodząc proces utleniania na powierzchni skóry, uwalniają substancje prozapalne, które ostatecznie sprzyjają rozwojowi zmian trądzikopodobnych [154-159], mogących pozostawiać trwałe blizny [151]. Zjawisku temu wydaje się sprzyjać suplementacja wysokimi dawkami witaminy B12 lub długotrwałe jej stosowanie [160].

Choć uczulenie na witaminę B12 wydaje się być raczej rzadkie, to może stanowić znaczny problem kliniczny, głównie ze względu na to, iż suplementacja tą witaminą dotyczy znacznej grupy osób, u których niedobory spowodowane są głównie zaburzeniami wchłaniania lub ograniczeniami dietetycznymi i/lub niedo-

żywieniem i bezwzględnie wymagają uzupełnienia. Terapia witaminą B12 jest z reguły długotrwała, rozwiązanie alternatywne nie jest dostępne, a prawdopodobne wydaje się, że to właśnie systematyczne podawanie tej witaminy przez długi czas (niezależnie od postaci chemicznej) może prowadzić do uczulenia na różne pochodne kobalaminy. Z tego punktu widzenia problem ten jest na tyle istotny, że podejmowane są próby odczulania pacjentów, którzy wymagają stałej suplementacji tą witaminą, a działania te wydają się przynosić oczekiwane rezultaty [130,161-165].

4
Tab.

Protokół odczulania na cyjanokobalaminę wg Costa i wsp. [162] (pacjent 2).

Dzień	roztwory/stężenia	podawana objętość (ml)	dawka skumulowana/dzień
1	1:500 (2 µg/ml)	0,5; 1,0; 2,0	7 µg
2	1:50 (20 µg/ml)	0,5; 1,0	30 µg
3	1:10 (100 µg/ml)	0,4; 1,0	140 µg
4	1:5 (200 µg/ml)	1,0; 1,5	500 µg
5	1:1 (1000 µg/ml)	0,5; 0,5	1000 µg

11 iniekcji domięśniowych w odstępach 30 minut w czasie 5 dni

Kartal i wsp. [130] opisali 39-letnią vegetariankę z niedoborem witaminy B12, która przyjmowała co miesiąc zastrzyki po 10 mg cyjanokobalaminy. Około 30 minut po podaniu 10 zastrzyku u kobiety wystąpiła swędząca osutka i rozsiane zmiany pokrzywkowe na skórze całego ciała. Pacjentka nie miała żadnej wcześniejszej historii atopowej. Dodatkowo wyniki testów skórnych potwierdziły uczulenie na hydroksykobalaminę i cyjanokobalaminę. Pacjentkę, za jej zgodą, poddano odczulaniu z wykorzystaniem protokołu odczulania zastosowanego wcześniej przez Carabello i wsp. [161] (tabela 2).

Odczulanie pacjentki prowadzone było bez premedykacji przez Kartal i wsp. [130] i przebiegało bez żadnych działań niepożądanych. Po zakończeniu całego cyklu odczulania u kobiety wykonano skórny test punktowy z cyjanokobalaminą (1mg/ml), którego wynik był negatywny, co według autorów potwierdziło skuteczność terapii [130]. Wynik tej terapii wydaje się obiecujący, ale uwagę zwraca fakt, że autorzy nie ocenili skuteczności efektu po podaniu terapeutycznym witaminy B12 ani też długoterminowego utrzymywania się osiągniętych rezultatów tej desensytyzacji. To w znacznym stopniu ogranicza wnioskowanie.

Podany powyżej protokół odczulania został po raz pierwszy zaproponowany i sprawdzony w warunkach klinicznych przez Caballero i wsp. [161]. Zespół ten opisał dwa przypadki pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu natychmiastowego po podaniu hydroksykobalaminy. U pierwszej pacjentki wystąpiła uogólniona pokrzywka 10 min po wstrzyknięciu 1 mg hydroksykobalaminy. Przeprowadzono u niej badanie z cyjanokobalaminą i hydroksykobalaminą. Wyniki punktowych

testów skórnych (obydwa roztwory 1 mg/ml) były ujemne, zaś testów śródskórnych testy z obydwoma preparatami (obydwa rozcieńczenia 1/100) wykazały reakcję dodatnie. U drugiej pacjentki wystąpiła anafilaksja 5 minut po wstrzyknięciu 1 mg hydroksykobalaminy. Objawy obejmowały obrzęk naczynioruchowy twarzy, opuchnięty język, uogólnioną pokrzywkę, niedociśnienie, zawroty głowy i ucisk w klatce piersiowej. U tej pacjentki był to kolejny epizod sprowokowany podaniem witaminy B12. Za pierwszym razem objawy wystąpiły 30 minut po wstrzyknięciu preparatu i były łagodniejsze (pieczenie oczu, łagodny obrzęk naczynioruchowy twarzy). Wykonano punktowe testy skórne i testy śródskórne jak u poprzedniej pacjentki uzyskując podobne wyniki. Caballero i wsp. [161] podają, iż uzyskali dobrą tolerancję witaminy B12 u obydwu pacjentek już po pierwszym dniu tego cyklu odczulania (co potwierdzili testami śródskórnymi). Z ich obserwacji wynika również, że destenytizacja ta była długotrwała i obie pacjentki kontynuowały comiesięczne zastrzyki z cyjanokobalaminą z dobrą tolerancją [161].

Costa i wsp. [162] opisują proces diagnostyczny oraz protokół domięśniowej desensytyzacji na witaminę B12 przeprowadzony u dwóch pacjentów. Do protokołu odczulania domięśniowego włączono dwóch pacjentów z niedoborem witaminy B12, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości w trakcie leczenia dostępnymi na rynku preparatami tej witaminy. U pierwszego pacjenta po domięśniowym podaniu hydroksykobalaminy wystąpiła reakcja anafilaktyczna, u drugiego po podaniu domięśniowym cyjanokobalaminy i doustnego kobamidu wystąpiły objawy uogólnionej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego twarzy. U obydwu pacjentów przeprowadzono testy skórne punktowe i testy śródskórne testy z różnymi preparatami witaminy B12, które były stosowane we wcześniejszej terapii pacjentów. Wyniki testów u obydwu pacjentów potwierdziły uczulenie na witaminę B12. U obu pacjentów przeprowadzono desensytyzację według dwóch różnych protokołów (tabela 3 i tabela 4). Protokół odczulania był dobierany z uwzględnieniem indywidualnej reaktywności pacjentów w testach skórnych. Pacjent 2 był bardziej reaktywny i z tego powodu odczulanie rozpoczęto od niższej dawki i trwało ono dłużej.

Według Costa i wsp. [162] w obu przypadkach odczulanie przebiegało bez powikłań, a uzyskana tolerancja była długotrwała i pozwoliła na wieloletnią (pacjent 1 - 8 lat, pacjent 2 - 4 lata) kontynuację leczenia u obydwu pacjentów.

Opisany powyżej protokół odczulania (tabela 3), według którego przeprowadzono desensytyzację pacjenta 1 [162] był już wcześniej zastosowany przez ten sam zespół [163] do odczulania 54-letniego pacjenta, u którego w toku leczenia niedokrwiistości złośliwej iniekcjami hydroksykobalaminy (5000 µg co 3 miesiące) dwadzieścia minut po szóstym wstrzyknięciu wystąpiła uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wymioty, tachykardia i niedociśnienie. U pacjenta wykonano punktowe testy skórne z dwoma komercyjnymi preparatami hydrok-



sykobalaminy (do iniekcji) i jednym komercyjnym preparatem cyjanokobalaminy (do iniekcji), rozpuszczalnikami tych leków oraz powszechnymi alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi. Wyniki tych prób były dodatnie jedynie dla hydroksykobalaminy (obydwa preparaty). Następnie wykonano testy śródskórne z hydroksykobalamina (dwa preparaty) i cyjanokobalamina oraz ich rozpuszczalnikami, zaczynając od rozcieńczenia 1:10 000 i z 10-krotną progresją. Wyniki znacząco dodatnie zaobserwowano od rozcieńczenia 1:10 dla obu preparatów hydroksykobalaminy oraz dla cyjanokobalaminy. Reakcja na cyjanokobalamina była jednak znacznie słabsza. Wyniki testów z rozpuszczalnikami były ujemne. U pacjenta prowadzono odczulanie w warunkach szpitalnych (wg. protokołu z tabeli 3). Podczas całego procesu desensytyzacji nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, a pacjenta wypisano ze szpitala 6 godzin po ostatnim zastrzyku. Następnie u pacjenta kontynuowano leczenie iniekcjami cyjanokobalaminy (500 µg co 2 tygodnie) w warunkach szpitalnych. Nie obserwowano żadnych reakcji niepożądanych, a wyniki parametrów hematologicznych i stężenie witaminy B12 pozostawały prawidłowe. Testy skórne, powtórzone około 1 roku po odczulaniu, wykazały zanik reakcji na hydroksykobalamina w skórnym testach punktowych i zmniejszenie reakcji na hydroksykobalamina i cyjanokobalamina w testach śródskórnych (wynik pozytywny wystąpił tylko przy rozcieńczeniu 1:1. Odczyn dla hydroksykobalamina pozostawał silniejszy niż dla cyjanokobalamina, podobnie jak miało to miejsce przed odczulaniem [163].

W odróżnieniu od poprzednich protokołów, trwających od kilku dni [162,163] do kilku tygodni [161] Alves-Correia z zespołem [164] zaproponowali krótki, trwający 2,5 godziny, schemat odczulania cyjanokobalamina (tabela 5).

Desensytyzację wg. protokołu z tabeli 5 przeprowadzono, w warunkach szpitalnych, u 61-letniego mężczyzny z niedoborem witaminy B12, który był leczony przez 5 lat iniekcjami domięśniowymi preparatów witaminy B12 (cyjanokobalamina w dawce 1 mg/ml lub kobamamid w dawce 10 mg/2ml; 1 dawka co 2 miesiące) bez żadnych działań niepożądanych [164]. U pacjenta dwie godziny po ostatnim podaniu cyjanokobalamina wystąpił obrzęk naczynioruchowy twarzy i rąk z uogólnionym świądem i pokrzywką. U pacjenta przeprowadzono testy skórne punktowe z cyjanokobalamina i kobamamidem (odpowiednio 1 mg/ml i 5 mg/ml), których wyniki

były ujemne. Następnie przeprowadzono testy śródskórne z cyjanokobalamina i kobamamidem, zaczynając od rozcieńczenia 1:1000 i zwiększając je 10-krotnie. Pozytywny wynik obserwowano w odczycie natychmiastowym po 20 minutach, przy stężeniu 1:10 zarówno dla cyjanokobalamina (stężenie 1:10; bąbel, 10 mm, rumień i świąd), jak i kobamamidu (stężenie 1:10; bąbel, 8 mm, rumień, świąd, okołoczołowy obrzęk naczynioruchowy). Nie było żadnych reakcji późnych. Śródskórne testy z rozpuszczalnikami były ujemne. U pacjenta stwierdzono ponadto astmę i alergiczny nieżyt nosa. Całkowite stężenie IgE wynosiło 1440 kU/l, a wyniki punktowych testów skórnym z roztoczami kurzu domowego, pyłkami oliwki i sierścią kota były pozytywne [164]. W toku odczulania (tabela 5) pacjentowi podano łącznie 9 zastrzyków podskórnych, przy całkowitej skumulowanej dawce 1010 µg cyjanokobalamina. Alves-Correia i wsp. [164] zdecydowali się na iniekcję podskórną witaminy B12 jako, że jest ona mniej bolesna dla pacjenta od wstrzyknięć domięśniowych tej witaminy. W czasie odczulania nie zaobserwowano żadnych miejscowych ani ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Pacjenta wypisano ze szpitala 4 godziny po ostatnim zastrzyku. Zespół medyczny skontaktował się z pacjentem w ciągu 24 godzin. Pełna morfologia krwi i stężenie witaminy B12 w surowicy były prawidłowe. Po desensytyzacji u pacjenta wznowiono terapeutyczne iniekcje witaminy B12 (w dawce 1 mg co 2 miesiące). Nie obserwowano żadnych reakcji niepożądanych (autorzy [164] nie podają jak długo kontynuowano terapię). Wyniki testów śródskórnych z cyjanokobalamina, powtórzonych 6 miesięcy po odczulaniu, były ujemne [164].

Podsumowując, warto zauważyć, że choć uczulenie na witaminę B12 wydaje się być raczej rzadkie, to może stanowić znaczny problem kliniczny, głównie ze względu na to, iż konieczność suplementacji tą witaminą dotyczy osób, u których niedobory spowodowane są głównie zaburzeniami wchłaniania lub ograniczeniami dietetycznymi i/lub niedożywieniem, zaś leczenie alternatywne nie jest dostępne.

Co więcej, terapia witaminą B12 jest z reguły długotrwała, a prawdopodobne wydaje się, że właśnie systematyczne podawanie tej witaminy przez długi czas (niezależnie od odmiany chemicznej) może prowadzić do uczulenia na różne pochodne kobalaminy [132,166]. Ze względu na konieczność suplementacji witaminy B12 w niektórych przypad-

5 Tab.		
Protokół przyspieszonego odczulania cyjanokobalamina ^(a) wg. Alves-Correia i wsp. [164].		
Rozcieńczenie / stężenie	podawana objętość (ml)	dawka skumulowana/dzień
1:100 / 10 µg/ml	0,1 ml ^(b) ; 0,3 ml ^(b) ; 0,6 ml ^(b)	10 µg
1:10 / 100 µg/ml	0,1 ml ^(b) ; 0,3 ml ^(b) ; 0,6 ml ^(b)	100 µg
1:1 / 1000 µg/ml	0,1 ml ^(c) ; 0,3 ml ^(c) ; 0,5 ml	900 µg
^(a) zmodyfikowany na podstawie Kartal [130] i Caballero [161]		
^(b) odstęp 15 minut między wstrzyknięciami podskórnymi		
^(c) odstęp 30 minut między wstrzyknięciami podskórnymi		

kach klinicznych i brak możliwości zastąpienia tej formy leczenia inną terapią opracowano kilka protokołów odczulania, które wydają się być skuteczne [130,161-166]. Alternatywa dla desensytyzacji pozostaje podawanie witaminy B12 z premedykacją [138].

Podsumowanie (cz. 1 i cz. 2)

Witaminy z grupy B stanowią szeroką gamę związków chemicznych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Są dostarczane w pożywieniu (substancje naturalnie obecne i/lub wzbogacające), lekach, suplementach oraz kosmetykach. Choć nadwrażliwość na witaminy z grupy B wydaje się niezbyt częsta to może stanowić znaczący problem w przypadku niektórych grup pacjentów (np. wymagających intensywnej suplementacji lub łagodzenia zmian skórnych). W przypadku witaminy B12 problem jest na tyle istotny, że podejmowane są skuteczne próby odczula-

nia pacjentów, u których suplementacja tej witaminy jest niezbędna, a terapia alternatywna nie jest możliwa.

Choć mechanizmy tych reakcji nie są na dzień dzisiejszy całkowicie zbadane, to wydaje się, że witaminy, lub poszczególne ugrupowania chemiczne obecne w ich cząsteczkach mogą pełnić funkcję haptenu, które po połączeniu się z białkami endogennymi nabywają pełnych własności antygenowych. Reakcje nadwrażliwości na witaminy z grupy B rozwijają się częściej po podaniu doustnym, domięśniowym lub przekórnym niż po podaniu doustnym, chociaż zauważono, że substancje te przyjęte doustnie mogą uwrażliwiać skórę na działanie promieniowania UVA. Nie jest także jednoznacznie określony charakter reakcji nadwrażliwości na witaminy z grupy B, choć wiele obserwacji przemawia za reakcjami typu natychmiastowego (IgE zależnymi) to nie można wykluczyć reakcji komórkowych oraz moderowanych przez nietypowe mechanizmy, w tym zależne od mikrobiomu skóry. ■

Prace nadesłano

25.10.2024

Zaakceptowano do

druku 2.12.2024

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 hab. n. med i n. o zdr 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 (cz. 2): 98.** Gašo-Sokač D i wsp. The Chemistry and Biochemistry of Vitamin B6: Synthesis of Novel Analogues of Vitamin B6. W: Food and Nutritional Components in Focus No. 4B Vitamins and Folate: Chemistry, Analysis, Function and Effects Edited by Victor R. Preedy. The Royal Society of Chemistry 2013. Published by the Royal Society of Chemistry **99.** Calogiuri G. Hypersensitivity to Vitamins. Bentham Science Publishers Pte. Ltd. 2021 Singapore **100.** Kato N. Role of vitamin B6 in skin health and diseases. VR. Preedy (ed.), Handbook of diet, nutrition and diseases. No. 2. Wageningen Academic Publishers 2012, str. 59-66. DOI 10.3920/978-90-8686-729-5_4 **101.** Wondrak GT, Roberts MJ, Jacobson MK, Jacobson EL. 3-hydroxypyridine chromophores are endogenous sensitizers of photooxidative stress in human skin cells. *J Biol Chem.* 2004;279(29):30009-30020. doi:10.1074/jbc.M404379200 **102.** Justiniano R, Williams JD, Perer J, i wsp. The B6 -vitamin Pyridoxal is a Sensitizer of UVA-induced Genotoxic Stress in Human Primary Keratinocytes and Reconstructed Epidermis. *Photochem Photobiol.* 2017;93(4):990-998. doi:10.1111/php.12720 **103.** Murata Y, Kumano K, Ueda T, Araki N, Nakamura T, Tani M. Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2Pt2):314-317. doi:10.1016/s0190-9622(98)70379-2 **104.** Tanaka M, Niizeki H, Shimizu S, Miyakawa S. Photoallergic drug eruption due to pyridoxine hydrochloride. *J Dermatol.* 1996;23(10):708-709. doi:10.1111/j.1346-8138.1996.tb02685.x **105.** Maeda T, Taguchi H, Minami H, i wsp. Vitamin B6 phototoxicity induced by UVA radiation. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(11):562-567. doi:10.1007/s004030000174 **106.** Sato K, Taguchi H, Maeda T, Yoshikawa K. Pyridoxine toxicity to cultured fibroblasts caused by near-ultraviolet light. *J Invest Dermatol.* 1993;100(3):266-270. doi:10.1111/1523-1747.ep12469648 **107.** Bajaj AK, Rastogi S, Misra A, Misra K, Bajaj S. Occupational and systemic contact dermatitis with photosensitivity due to vitamin B6. *Contact Dermatitis.* 2001;44(3):184. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.440308-5.x **108.** Osada M, Oki N, Okubo Y, Oh-T, Koga M, Arai S. Immediate-type hypersensitivity to pyridoxal 5'-phosphate: Study of in vivo and in vitro cross-reactivity and identification of the antigenic determinant. *Allergy International.* 2001; 50:231-238. **109.** Friedman MA, Resnick JS, Baer RL. Subepidermal vesicular dermatitis and sensory peripheral neuropathy caused by pyridoxine abuse. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(5Pt2):915-917. doi:10.1016/s0190-9622(86)70112-6 **110.** Yoshikawa K, Watanabe K, Mizuno N. Contact allergy to hydrocortisone 17-butyrate and pyridoxine hydrochloride. *Contact Dermatitis.* 1985;12(1):55-56. doi:10.1111/j.1600-0536.1985.tb01046.x **111.** Camarasa JG, Serra-Baldrich E, Lluich M. Contact allergy to vitamin B6. *Contact Dermatitis.* 1990;23(2):115. doi:10.1111/j.1600-0536.1990.tb03235.x **112.** Córdoba S, Martínez-Morán C, García-Donoso C, Borbujo J, Gandolfo-Cano M. Non-occupational allergic contact dermatitis from pyridoxine hydrochloride and ranitidine hydrochloride. *Dermatitis.* 2011;22(4):236-237 **113.** Dooms-Goossens AE, Debusschere KM, Gevers DM, Dupré KM, Degreef HJ, Loncke JP, Snauwaert JE. Contact dermatitis caused by airborne agents. A review and case reports. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(1):1-10. doi:10.1016/s0190-9622(86)70135-7. PMID: 2941461. **114.** Wigger-Alberti W, Elsner P. Occupational contact dermatitis due to pyridoxal. *Contact Dermatitis.* 1997;37(2):91-92. doi:10.1111/j.1600-0536.1997.tb00047.x **115.** Gielen K, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in healthcare workers. *Contact Dermatitis.* 2001;45(5):273-279. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.450504.x **116.** Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:404-423. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28073.x **117.** Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev.* 1993;51(8):217-225. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x **118.** Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, et al. Vitamin B6 Prevents IL-1β Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammation Activation. *J Biol Chem.* 2016;291(47):24517-24527. doi:10.1074/jbc.M116.743815 **119.** Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients.* 2021; 13(9):3229. <https://doi.org/10.3390/nu13093229> **120.** Zhu S, Zhong S, Cheng K, et al. Vitamin B6 regulates IL-33 homeostasis to alleviate type 2 inflammation. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(7):794-807. doi:10.1038/s41423-023-01029-6 **121.** Qian B, Shen S, Zhang J, Jing P. Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations. *J Immunol Res.* 2017;2017:2197975. doi:10.1155/2017/2197975 **122.** Elmadaia I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(8):1100-1115. doi:10.2174/1871530319666190529101816 **123.** Ito M, Morita T, Okazaki S, et al. Dietary habits in adult Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2019;46(6):515-521. doi:10.1111/1346-8138.14881 **124.** Wang F, Wang X, Wang J and Liu B (2024) Associations of single and multiple vitamin exposure with childhood eczema: data from the national health and nutrition examination survey. *Front. Pediatr.* 12:1328592. doi:10.3389/fped.2024.1328592 **125.** Lis K.: Pogoń za pięknem jako przyczyna alergii - biotyina. *Alergia.* 2024;2:28-32. **126.** Lis K.: Witaminy pod lupą nadwrażliwości - kwas foliowy. *Alergia.* 2024;1:32-37. **127.** Rizzo J, Laganà AS. A review of vitamin B12. *Molecular Nutrition, Vitamins.* Chapter 6, Elsevier Inc. 2020; str. 105-129. (dostęp 23.10.2024) **128.** Mocarska J, Koczorowski T. Hem i kobalamina w świecie medycyny i farmacji. *Farmacja Współczesna.* 2015;8:44-51. **129.** El Rhermoul FZ, Mustafa A, Wagner A i wsp. Vitamin B12 Hypersensitivity: A Retrospective Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):699-704. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.037 **130.** Kartal O, Gulec M, Demirel F, Yesililk S, Caliskaner Z, Sener O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40(5):324-325. doi:10.1016/j.aller.2011.10.003 **131.** Ugwu CN, Gibbins FJ. Anaphylactic reaction to vitamin B12 appearing after several years of therapy. *Age Ageing.* 1981;10(3):196-197. doi:10.1093/ageing/10.3.196 **132.** Plicksack G, Luft C, Stichtenoth DD. Allergische Reaktion nach i.v. Gabe von Vitamin B12 [Allergic reaction after intravenous application of vitamin B12]. *Med Monatsschr Pharm.* 2010;33(2):57-58. **133.** Sobolevskii AI, Zhizhonkov NV, Bezhenar AA. Sluchai anafylakicheskogo shoka, vyzvannogo vitaminom B12 [Case of anaphylactic shock caused by vitamin B12]. *Vestn Dermatol Venerol.* 1984;4(4):66-67. **134.** Stroud C, Spickett G. Vitamin B12 injections and resolution of urticaria. *CupD Bulletin Immunology and Allergy.* 2002;2(3):92-93. **135.** Bilwani F, Adil SN, Sheikh U, Humera A, Khurshid M. Anaphylactic reaction after intramuscular injection of cyanocobalamin (Vitamin B12): a case report. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(5):217-219. **136.** Wajih Ullah M, Amray A, Qaseem A, Siddiqui T, Naeem T. Anaphylactic Reaction to Cyanocobalamin: A Case Report. *Cureus.* 2018;10(5):e2582. doi:10.7759/cureus.2582 **137.** James J, Warin RP. Sensitivity to cyanocobalamin and hydroxycobalamin. *Br Med J.* 1971;2(5756):262. doi:10.1136/bmj.2.5756.262. **138.** Jordjman R, Genereau T, Guinnepain MT, et al. Reintroduction of vitamin B12 in 2 patients with prior B12-induced anaphylaxis. *Eur J Haematol.* 1998;60(4):269-270. doi:10.1111/j.1600-0609.1998.tb01037.x **139.** Moloney FJ, Hughes R, O'Shea D, Kirby B. Type I immediate hypersensitivity reaction to cyanocobalamin but not hydroxycobalamin. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(4):412-414. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02584. **140.** Vidal C, Lorenzo A. Anaphylactoid reaction to hydroxycobalamin with tolerance of cyanocobalamin. *Postgrad Med J.* 1998;74(877):702. doi:10.1136/pgmj.74.877.702 **141.** Djuric V, Bogic M, Popadic AP, Spirc VT, Raskovic S. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin with tolerance to cyanocobalamin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(3):207-208. doi:10.1016/j.anaai.2011.12.009 **142.** Heyworth-Smith D, Hogan PG. Allergy to hydroxycobalamin, with tolerance of cyanocobalamin. *Med J Aust.* 2002;177(3):162-163. doi:10.5694/j.1326-5377.2002.tb04709.x **143.** Brescoll J, Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(1):27-33. doi:10.1007/s40257-014-0107-3 **144.** Price ML, MacDonald DM. Cheilitis and cobalt allergy related to ingestion of vitamin B12. *Contact Dermatitis.* 1981;7(6):352. doi:10.1111/j.1600-0536.1981.tb04113.x **145.** Pongcharoensuk T, Thawit S. Systemic pigmented contact dermatitis to cobalt following ingestion of cobalamin supplement. *Clin Case Rep.* 2021;9(5):e04103. doi:10.1002/ccr3.4103 **146.** Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195-221 **147.** Vitamin B12 products: risk of sensitivity reactions in patients with cobalt allergy. *Reactions Weekly.* 2024;1989:10. <https://doi.org/10.1007/s40278-024-52156-7> **148.** https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65b1192c160765001118f712/Drug_Safety_Update_December_2023.pdf (dostęp 23.07.2024) **149.** de Blay F, Sager MF, Hirsh C, i wsp. IgE-mediated reaction to hydroxycobalamin injection in patient with pernicious anaemia. *Lancet.* 1992;339(8808):1535-1536. doi:10.1016/0140-6736(92)91297-1 **150.** Calogiuri G, Garvey LH, Nettis E, i wsp. Hypersensitivity to Vitamins with a Focus on Immediate-Type Reactions: Food or Drug Allergy?. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(10):1804-1816. doi:10.2174/1871530321666201223103411 **151.** Bahbouth I, Aboudourib M, Hocar O, Amal S. Vitamin B12 induced acneiform eruption. *Heliyon.* 2023;9(5):e16120. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16120 **152.** Zamil DH, Perez-Sanchez A, Katta R. Acne related to dietary supplements. *Dermatol Online J.* 2020;26(8):13030/q19p712p2. **153.** Kang D, Shi B, Erle MC, Craft N, Li H. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2015;7(293):293ra103. doi:10.1126/scitranslmed.aab2009 **154.** Morales-Gutierrez J, Diaz-Cortés S, Montoya-Giraldo MA, Zuluaga AF. Toxicity induced by multiple high doses of vitamin B12 during pernicious anemia treatment: a case report. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(2):129-131. doi:10.1080/15563650.2019.1606432 **155.** Veraldi S, Benardon S, Diani M, Barbaresi M. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(1):112-115. doi:10.1111/jocd.12360 **156.** Aalif AS, Scholvinck LH, Horváth B. Acneiform eruption in a 5-year-old due to vitamin B12 supplementation. *Eur J Dermatol.* 2013;23(5):726-727. doi:10.1184/ejcd.2013.2131 **157.** Balta I, Ozuguz P. Vitamin B12-induced acneiform eruption. *Cutiscan Ocul Toxicol.* 2014;33(2):94-95. doi:10.3109/15569527.2013.808657 **158.** Braun-Falco O, Lincke H. [The problem of vitamin B6/B12 acne. A contribution on acne medicamentosa]. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1976;118:155-60. [PMID: 130553]. **159.** Martínez de Espronceda Ezquerro I, Oscoz Jaime S, Yanguas Bayona JI. Vitamin B12-induced acne. *Med Clin (Barc).* 2018;151:e15. [PMID: 29496247]. **160.** Sherertz EF. Acneiform eruption due to 'megadose' vitamins B6 and B12. *Cutis.* 1991;48:119-20 **161.** Caballero MR, Lukawska J, Lee TH, Dugue P. Allergy to vitamin B12: two cases of successful desensitization with cyanocobalamin [published correction appears in *Allergy.* 2008 Feb;63(2):250]. *Allergy.* 2007;62(11):1341-1342. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01389.x **162.** Costa AC, Branco-Ferreira M, Spinola-Santos A, Pedro E, Palma-Carlos A, Pereira-Barbosa M. Hipersensibilidade à Vitamina B12 - A possibilidade de dessensibilização. *Rev Port Imunol alergologia.* 2005;13:177-185. **163.** Branco-Ferreira M, Clode MH, Pereira-Barbosa MA, Palma-Carlos AG. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin. *Allergy.* 1997;52(1):118-119. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb02561.x **164.** Alves-Correia M, Gaspar A, Borrego LM, Mota I, Moraes-Almeida M. Desensitization to Cyanocobalamin: Rush Protocol. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2017;27(3):196-197. doi:10.18176/jiaci.0160 **165.** Pevny I, Hartmann A, Metz J. Vitamin B 12 (Cyanocobalamin) allergy. *Hautarzt.* 1977;28(11):600-603. **166.** Meerbeke SWW, Petrov AA, Barrie AM, Fajt ML. A Safe and Novel Outpatient Subcutaneous Vitamin B12 Desensitization Protocol in A Patient with Crohn's Disease and Vitamin B12 Allergy: A Case Report. *Curr Drug Saf.* 2023;18(2):270-272. doi:10.2174/1574886317666220328160026