

# Alergeny ryb nie tylko parwalbumina

Prof. dr hab. n. med.  
**Krzysztof Buczyłko**

Kierownik NZOZ Centrum  
Alergologii w Łodzi

A L E R G E N Y

## Fish allergens: not only parvalbumin

### S U M M A R Y

**Globally, the rising consumption of fish and its derivatives, due to its nutritional value and divergence of international cuisines, has led to an increase in reports of adverse reactions to fish. Prevalence rates of self-reported fish allergy range from 0.2 to 2.29 % in the general population, but can reach up to 8 % among fish processing workers. The manifestations can be IgE or non-IgE mediated. This review discusses interesting and new findings in the area of fish allergy including novel allergens identified and managing this disease. Fish allergy often develops early in life. Sensitization to fish allergens can be achieved by ingestion, inhalation, or skin contact. Diagnosis requires a thorough history, skin prick and in-vitro-specific IgE tests, and oral challenges may be needed for diagnostic confirmation. Allergic reactions to fishes can range from mild urticarial and oral allergy syndrome to life-threatening anaphylactic reaction. Parvalbumin and tropomyosin are the two major fish allergens, but several other allergens have been cloned and described. Histamine fish poisoning and intolerance to histamine can trigger clinical symptoms, which, are similar to true immunoglobulin E (IgE)-mediated allergic reactions.**

Globalnie wzrastające spożycie ryb oraz ich przetworów, z powodów zdrowotnych, ale także w związku z umiędzynarodowieniem współczesnej kuchni, prowadzi do wzrostu doniesień o reakcjach niepożądanych na ryby. Występowanie alergii na ryby według relacji ankietowych wynosi od 0,2 do 2,29%, ale może osiągać do 8% u pracowników przemysłu rybnego. Mechanizm zmian może być IgE zależny lub niezależny od IgE. Niniejszy przegląd omawia interesujące, aktualne dane w zakresie alergii na ryby, w tym nowo wykryte alergen i sposoby postępowania w tej chorobie. Alergia na ryby rozwija się często we wczesnym okresie życia. Uczulenie na alergen ryb może powstać na drodze pokarmowej, wziewnej lub kontaktu ze skórą. Rozpoznanie wymaga zebrania wywiadu, punktowych testów skórnych oraz oznaczeń swoistych IgE, oraz niekiedy prowokacji pokarmowej niezbędnej do potwierdzenia diagnozy. Alergiczna reakcja na ryby może obejmować zmiany, od umiarkowanej pokrzywki lub ustnego zespołu uczuleniowego, po zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny. Parwalbumina i tropomiozyna są dwoma głównymi alergenami, lecz sklonowano i opisano szereg innych

alergenów. Histaminowe zatrucie rybami lub nietolerancja histaminy mogą wyzwać symptomy podobne do prawdziwych reakcji IgE zależnych.

Buczyłko K: Alergeny ryb: nie tylko parwalbumina. Alergia, 2016, 3: 17-22

**Na stronie internetowej, która powstała w ramach grantu MNiSW N312 208136 podano, że składniki odżywcze w rybach bałtyckich to wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3; witaminy rozpuszczalne w tłuszczach jak witamina D3; niezbędne aminokwasy w tym lizyna, metionina i cysteina; łatwo przyswajalne białka o strawności ponad 90%; makro i mikroelementy– głównie fosfor, selen, jod i fluor [1].**

Obecna w mięsie i tłuszczu ryb rodzina wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 składa się głównie z kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA)[2]. Wpływają one korzystnie na układ krążenia: chronią przed powstawaniem blaszki miażdżycowej, obniżają krzepliwość i ciśnienie krwi, przywracają właściwe stężenie cholesterolu. Tylko dobrze zbilansowana dieta może zrównoważyć ewentualne niedobory, omega-3 można znaleźć np. w oleju rzepakowym czy orzechach włoskich [3]. Uważa się, że szczególnie n-3 długo-łańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids w skrócie n-3 LC-PUFAs) posiadają właściwości przeciwzapalne i mogą redukować ryzyko chorób alergicznych. Jednak wnioski te nadal budzą kontrowersje[4]. Ponadto kwasy te zmniejszają ryzyko występowania niektórych nowotworów, działają przeciwzapalnie, są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu nerwowego i odpornościowego. Opisano 2 pacjentów w podeszłym wieku z układowym zapaleniem naczyń z przeciwciałami ANCA, u których podawanie EPA w połączeniu ze sterydami wywołało i bezpiecznie podtrzymywało remisję, bez dodatkowych leków immunosupresyjnych. Inne obserwacje kliniczne i doświadczalne wskazują, że EPA mogą bezpiecznie wspierać konwencjonalne leczenie autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń [2]. Przykładowo łosoś zawierający średnio ponad 3800 mg/100g kwasów EPA+DHA powinien być polecany dla osób z problemami układu krążenia.

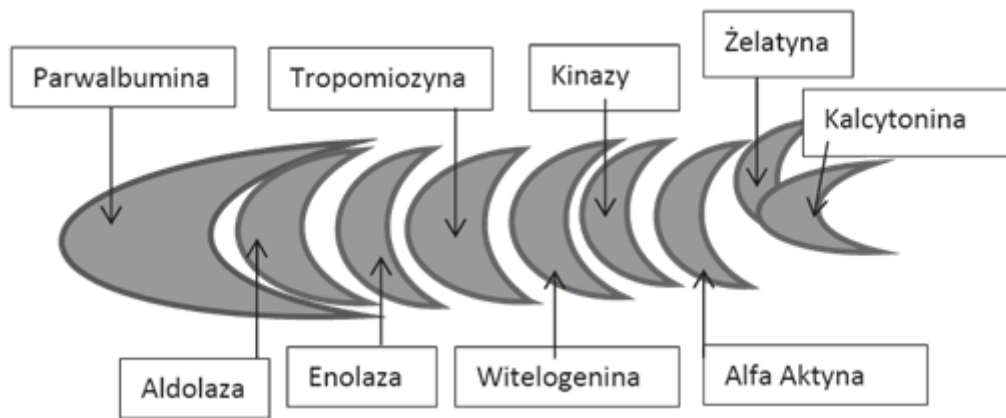
Już 2 porcje łososia po 100 g tygodniowo powinny zaspokoić zapotrzebowanie na te kwasy osobom z chorobami serca. Ponadto jest dobrym źródłem witaminy D3 (średnio 25,3 µg/100g tkanki), fosforu (średnio 304,8 mg/100 g tkanki) i selenu (średnio 26,4 µg/100 g tkanki)[1].

## Problemy alergii na ryby

Wśród alergii pokarmowych ważne miejsce zajmuje immunologiczna nadwrażliwość pokarmowa na białka ryb [5] Globalnie wzrastające spożycie ryb oraz ich przetworów, z powodów zdrowotnych wymienionych wyżej, ale także w związku z umiędzynarodowieniem współczesnej kuchni, prowadzi do wzrostu doniesień o reakcjach niepożądanych na ryby. Reakcje te obejmują nie tylko alergie związane z układem immunologicznym, lecz także pseudoalergie, zatrucia i reakcje na pasożyty. Odczyny wywołane uczuleniem na ryby mogą niekiedy zagrażać życiu i zazwyczaj nie obserwuje się „wyrastania” dzieci z tej alergii [6]. Odnotowano wzrost alergii na ryby i owoce morza w ciągu ostatnich 20 lat [5]. Stabilność termiczna białek ryb powoduje, że zachowują one właściwości alergenne pomimo stosowanych procesów technologicznych. Molekularne aspekty identyfikacji i charakterystyki alergenów pokarmowych, w tym alergenów ryb, są podstawą ich wykorzystania w praktyce klinicznej[7]. Alergia na ryby odegrała znaczącą rolę w historii alergologii. To właśnie w 1921 roku alergen ryby posłużył za model w legendarnej reakcji Prausnitza i Kustnera. We krwi chorego uczulonego na rybę po raz

pierwszy stwierdzono obecność „czynnika surowiczego przenoszącego alergię”, który wiele lat później został zidentyfikowany jako immunoglobulina IgE. Podanie surowicy osoby uczulonej na rybę osobie nie uczulonej zmieniało jej reaktywność skórą na alergen ryby [3].

### **RYC. 1** Schemat biochemiczny alergenów łososia



## **Patogeneza alergii na ryby**

Reakcje nadwrażliwości na ryby mogą wystąpić nie tylko po spożyciu, ale także na drodze inhalacyjnej (np. podczas gotowania czy smażenia) lub kontaktowej – po zetknięciu ze skórą [8].

Symptomy alergii typu I występują już po kilku minutach od spożycia. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić z opóźnieniem 24-48 godzin [3]. Ostatnio podkreśla się częściej możliwość nie IgE zależnej reakcji alergicznej na antygeny ryb [9]. Typową późną reakcją jest zaostrenie się neurodermitis w następnym dniu [3].

## **Epidemiologia**

W klasycznym opracowaniu Edwarda Rudzkiego odnotowano, że w Hiszpanii i we Włoszech u dzieci z alergią pokarmową dominującą w obrazie klinicznym, prawie 1/3 jest nadwrażliwa na ryby, a u innych chorych atopowych będących w podobnym wieku odsetek ten jest 10-krotnie mniejszy. Z kolei wywiady zebrane przez telefon u blisko 15 tys. Amerykanów wykazały, że tylko 0,6% przepytanych było uczulonych na ryby [10]. Wg. badań ankietowych przeprowadzonych na Śląsku przez Rymarczyk i wsp.[11] ryby uczuły 1% badanych, plasując się na 12-tym miejscu wśród ocenianych alergenów, przy czym seler uczuły 0,87% a truskawki ponad 5% tej grupy. Rozpowszechnienie nadwrażliwości na mięso ryb jest uzależnione od regionu geograficznego oraz nawyków żywieniowych i wynosi od 4,6% w Hiszpanii do 19,1% w Australii [11]. Inne badania w Polsce, w oparciu o punktowe testy skórne (PTS) wykonywane w poradni specjalistycznej, a więc u osób chorych z podejrzeniem uczulenia, ujawniły dodatnie reakcje na ryby u około ¼ populacji w wieku 8-18 lat [12]. Według kolejnych doniesień alergologia na białka ryb dotyczy do 5% dzieci i do 2% dorosłych [2]. Na podstawie tegorocznej analizy 7333 publikacji, z których 61 spełniało kryteria wiarygodności ustalono, że w badaniach przesiewowych częstość występowania alergii (IgE zależnej oraz nie-IgE zależnej) na ryby wynosi od 0% do 0,9%. Przy zastosowaniu metody prowokacji pokarmowej objawy alergii potwierdzono w 0% do 0,3% analizowanych populacji [13]. Zbliżone wartości stwierdzone ankietowo wahały się w granicach od 0,2 do 2,29% w populacji ogólnej, z podkreśleniem, że w grupie pracowników przemysłu rybnego odsetek ten wzrastał do 8% [2]. W bardziej krytycznym podejściu

epidemiologicznym uznaje się, że częstość alergii na ryby jest zróżnicowana i występuje w co najmniej 0,2 % populacji [9].

## Molekularna analiza alergenów ryb jako czynników etiologicznych alergii

Parwalbumina oraz tropomiozyna są dwoma głównymi alergenami ryb, ale wykryto, sklonowano i opisano współcześnie szereg innych alergenów, mniej znanych alergologom praktykom.

Termostabilne, rozpuszczalne w wodzie białka lub ich glikozylowane pochodne pochodzące z ryb, które są odporne na działanie enzymów trawiennych układu pokarmowego człowieka są odpowiedzialne za nadwrażliwość immunologiczną.

Ich masa cząsteczkowa wynosi zwykle 5 do 70 kDa, aczkolwiek wiele alergenów jest oligomerami o masie cząsteczkowej większej niż 200 kDa [7]. Ich termostabilność oraz odporność na trawienie zwiększa ryzyko działania uczulającego [8].

Dla jasności wyводу dotyczącego mało znanej biochemii alergenów rybich innych niż parwalbumina, wybrano jako modelowy przykład łososia (*Salmo salar*). Przedstawione poniżej alergeny zostały zatwierdzone przez WHO/IUIS (World Health Organization/ International Union of Immunological Societies) i odnotowane w bazie IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee [14]. 7 Komponent alergenów mięsa łososia obejmuje oczywiście parwalbuminę (Sal s 1) wraz z jej wariantami Sal s 1.0101, Sal s 1.0201, plus następujące białka: Sal s 2, Sal s 2.0101, Sal s 3, Sal s 3.0101, Sal s 4, Sal s alpha Actin, Sal s CK (kreatyniny kinaza), Sal s NDKB (Nucleotide Diphosphate Kinase) oraz po jednej komponentce kawioru łososia Sal s 5, skóry łososia Sal s gelatin i kalcytoniny łososiowej Sal s calcitonin [14]. Razem mamy 10 białek odmiennie uczulających w jednej pysznej rybie, nie licząc wariantów.

### Sal s 1(Parwalbumina)

Łosoś zawiera parwalbuminę, termostabilny panalergen mięśni ryb, odpowiedzialny za występowanie reakcji krzyżowych. Sal s 1 jest też panalergenem, wykazującym duże podobieństwo między gatunkami takich ryb jak: dorsz, śledź, szprota, sardynka, karp, okoń, węgorz, makrela, tuńczyk. Z tego powodu alergia dotyczy najczęściej wszystkich gatunków (50-92% przypadków) [15]. Znacznie rzadziej zdarzają się pacjenci z alergią wywołaną spożyciem mięsa jednego, określonego gatunku [16].

Parwalbuminy należą do nadrodziny białek wiążących wapń (domeny EF). Mają trzy strukturalne motywy helisa-skręt-helisa i odznaczają się niewielką wagą molekularną. Biochemicznie czynność parwalbumin opisano jako białka wiążące wapń (Calcium Binding Protein- CBPs). Stanowią one wszechobecny alergen pyłku roślin (traw, drzew i chwastów) oraz ważny alergen pokarmowy ryb i gadów[1]. Trzeciorzędowa struktura obejmuje trzy domeny: AB, CD i EF (polkalcyny), z czego dwie ostatnie odpowiadają za transfer jonów wapnia w komórce. Phl p 7 tymotki jest najsilniej reagującym alergenem krzyżowym spośród polkalcyn. Pomimo tej aktywności nie potwierdzono istotnych reakcji krzyżowych CBPs roślin, ryb i człowieka. O ile Phl p 7 może być używany jako marker do identyfikacji chorych uczulonych na pyłek wielu roślin, to Gad c 1 dorsza czy Cyp c 1 karpia selektywnie oznaczają alergię na ryby. Ludzki autoantygen CBPs (Hom s 4), może być ciekawym kandydatem do monitorowania przewlekłego zapalenia skóry u chorych atopowych i nieatopowych. Podjęto nawet próby stworzenia hypoalergicznego cząsteczki CBPs do SIT [17]. Poza tym CBPs spełniają ważną rolę w funkcjach mózgu i w niektórych tkankach endokrynnych [18]. Do parwalbumin należy m.in. alergen Gad c I, występujący w mięsie dorsza. Wywołuje on reakcje alergiczne u człowieka po spożyciu potraw z ryb.

Gad c I można używać jako wskaźnik w diagnozie reakcji alergicznych na mięso ryb.

Pojawiło się pytanie, czy białka wiążące wapń są rzeczywiście nazbyt zbliżone u ryb, roślin i ludzi. Na szczęście okazuje się, że CBPs mogą się różnić między sobą, nawet jak chodzi o ryby. Obecnie zidentyfikowano parwalbuminy specyficzne dla danych gatunków (Sal s 1 to łosoś, Cyp c 1 karp, Gad m1 dorsz oraz Sco j 1, Sco a 1 i Sco s 1 makrela). Za pomocą PTS możemy odróżnić roztwory alergenów 514 karpia, 515 łososa, 520 soli, 522, tuńczyka [14].

Termiczna obróbka, konserwowanie, suszenie, wędzenie ryb nie zmienia struktury ani alergogenności CBPs. Co więcej aerozol białek unoszący się w powietrzu podczas gotowania lub smażenia ryb może również wywołać natychmiastową reakcję bronchospastyczną, jak to miało miejsce w przypadku opisanym przez Rymarczyk i wsp. [19].

Reakcje takie występują w przypadkach astmy zawodowej występującej u pracowników zakładów przetwórstwa rybnego [19]. Alergie związane ze spożyciem mięsa wielu gatunków ryb ujawniają się u około 50–90% osób [15]. Odpowiedzialna jest za to parwalbumina, termostabilny panalergen mięśni ryb, związana z występowaniem reakcji krzyżowych. Białka należące do tej grupy kontrolują ruch jonów wapnia z i do komórki. Stwierdzono ich obecność w mięśniach ryb (0,05-0,1%) i gadów. Obecność białka zbliżonego w swojej strukturze do Gad c 1 została potwierdzona w tkance mięsnej innych gatunków ryb, np. karpia czy szczupaka. Masa cząsteczkowa alergenu Gad c 1 wynosi 12,3 kDa. Jest on zbudowany ze 113 reszt aminokwasowych i jednej cząsteczki glukozy[20].

### **Sal s 2 (Enolaza)**

Enolaza, enzym pełniący podstawową rolę w procesie glikolizy, zidentyfikowana została w wielu organizmach żywych od bakterii do wyższych kręgowców. W świecie grzybów początkowo alergen drożdży *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans*. W kolejnych etapach sklonowano enolazę *Cladosporium herbarum* (antygen Cla h 6) i enolazę *Alternaria alternata* (antygen Alt a 5) [21]. Badania uczulonych na okonia nilowego (*Lates niloticus*) wykazały niskie miana parwalbumin. Rozpoznano 8 innych alergenów. W tym 5 wspólnych z dorszem. Dalsze analizy wykazały reakcje krzyżową z enolazą 3 od okonia nilowego u 7 z 12 uczulonych (58%) oraz u 11 z 12 uczulonych na dorsza (92%) G. morhua. Jednak atopowi chorzy z grupy porównawczej byli również uczuleni na enolazę 3 z obu badanych ryb. Należy poprawić identyfikacje swoistych gatunkowo IgE [22] Hev b 9 enolaza lateksu; reaguje krzyżowo z enolazami roślin i pleśni *Cladosporium Cla h 6*, *Alternaria Alt a 5* [23].

### **Sal s 3 (Aldolaza)**

Aldolaza ryb (fructose-bisphosphate aldolase A) –masa cząsteczkowa wynosi 40 kDa. Przebadano 62 chorych z alergią na ryby (wywiad +, PTS +, sIgE+ dla ryb. Rozpoznano 2 nowe ag u ryb: łosoś, tuńczyk i dorsz. 72.6% osób było uczulonych na parwalbuminę, 20% of z nich tylko na parwalbuminę łososa. IgE dla enolazy stwierdzono u 62.9% dla aldolazy w 50.0% oraz dla żelatyny ryb u 19.3% chorych. Krzyżowe reakcje międzygatunkowe, występujące w ograniczonym nasileniu, wykryto dla aldolazy i enolazy przez zahamowanie IgE met. ELISA. Aldolazę ryb (podobnie jak enolazę) rozpoznano jako nowe ważne alergeny, szczególnie istotne w diagnostyce, gdy wynik sIgE dla parwalbuminy jest ujemny [24].

### **Sal s 4 (Tropomiozyna)**

Dorsz zawiera parwalbuminę (CBP) i tropomiozynę Sal s 4 [8]. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia alergii na nicienia pasożytującego w organizmach ryb (często łososia) i skorupiaków- *Anisakis simplex*. Jego główne alergeny należą do grupy tropomiozyn.

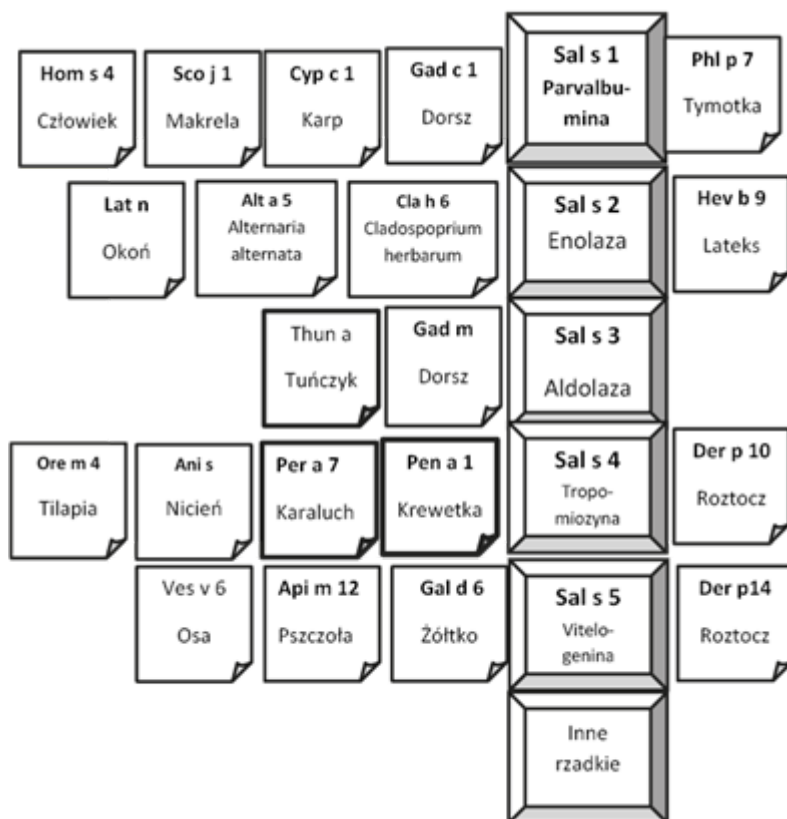
To mięśniowe białko jest ważnym alergenem wśród wielu bezkręgowców. Odpowiada za wystąpienie reakcji krzyżowych między skorupiakami, a owadami. Występuje m.in. w krewetce (Pen a 1), karaluchu (Per a 7) i w roztoczach kurzu domowego (Der p 10, Der f 10)[24].

Podsumowując sprawę wymienionych reakcji krzyżowych: tropomiozyna *Anisakis simplex* reaguje z Sal s 4 łososia, podobnie jak tropomiozyna roztoczy Der p 10. Pierwszą tropomiozyną ryby zidentyfikowaną jako białko alergenne była tropomiozyna Ore m 4.0101 pochodząca z tilapii mozambijskiej (*Oreochromis mossambicus*) Tropomiozyny wiążą aktywną i pełnią rolę funkcjonalną w czynnościach skurczowych komórek mięśniowych [25]. Dominującą strukturą drugorzędową tropomiozyn jest heliks- $\alpha$ [5]. Na podstawie analizy występowania wspólnych fragmentów w sekwencjach aminokwasowych można spodziewać się odkrycia dalszych alergennych tropomiozyn.

### Sal s 5 (Witelogenina)

Witelogenina to białko prekursorowe biorące udział w produkcji żółtka w oocytach ryb. Wśród 653 próbek laboratoryjnych od dorosłych, stwierdzono sIgE dla mleczu łososia u 25% i dorsza u 9%. Korelacja alergii na mlecz tych ryb była bardziej znacząca niż w badaniu IgE dla ich mięsa. Oznacza to istnienie odrębnego alergenu mleczu ryb. Natomiast u 91 dzieci sIgE (+) dla mleczu łososia i dorsza wystąpiły odpowiednio w 2,2% oraz 1,2% [26]. Kawior łososia może uczulać z powodu zawartości Sal s 5, a kazuistycznie może być przyczyną wstrząsu anafilaktycznego. Opisano pacjentkę wyprowadzoną ze wstrząsu po pierwszorazowym spożyciu kawioru (PTS +++ z płynem kawioru), za pomocą adrenaliny, mimo stosowanego przez nią metoprololu oraz lisinoprilu. Próbką kawioru hamowała wiązanie z IgE już w stężeniu 0,01 mg/ml [27]. Do niedawna opisywano istnienie tylko jednego alergenu żółtka jaja – alfa liwetyny Gal d 5. Opublikowano pracę, w której bliżej określono drugi alergen żółtka – Gal d 6. Zbadano w tym celu 27 pacjentów z uczuleniem na jajka. U 18% badanych (5/27) za pomocą m.in. SDS-PAGE wykryto alergen żółtka o masie 35 kDa. Ogrzewanie i inne próby redukcji nie zmieniały jego alergenicności, ale trawienie w symulowanym soku żołądkowym zmniejszało zdolność wiązania IgE. N-terminalna sekwencja aminokwasów odpowiadała białku YPG42, czyli prekursorowi witelogeniny [28].

**RYC. 2** TOTEM kluczowych reakcji krzyżowych alergenów ryb



## Reakcje krzyżowe witelogeniny

Reakcje krzyżowe witelogeniny ryb roztoczy/owadów. Alergeny roztoczy grupy 1, do których należą Der p 1, Der f 1 i Eur m 1, są proteazami cysteinowymi. Dużą zdolność wiązania IgE wykazują również alergeny grupy 3 (trypsyna) i 9 (proteaza serynowa o właściwościach kolagenolitycznych), a także prawdopodobnie grupa Der p 11 (paramiozyna) czy Der p14 (witelogenina)[29]. Ta sama witelogenina stanowi prekursor białek żółtka jaj (także kurzych) z funkcją apolipoporyny. Ostatnio poznano białko 200kDa, z sekwencją zidentyfikowaną w ok. 40%, które należy do rodziny witelogenin i jest obecne u wszystkich zwierząt jajorodnych, oraz stanowi pierwszą witelogeninę będącą komponentem jadu pszczoły czy osy [30].

## Sal s alpha Actin (białko wiążące ATP)

Transportery ABC (ATP-Binding Cassette Transporters) – rodzina białek posiadających kasetę wiążącą ATP. Energia uwalniana przez nie w wyniku hydrolizy ATP jest wykorzystywana do przemieszczenia różnego rodzaju substratów przez błonę lub do procesów nie związanych z transportem, takich jak translacja RNA i naprawa DNA. Białka te występują u wszystkich grup organizmów (od prekariontów do Homo sapiens)[31].

## Sal s CK (Kinaza kreatyniny)

Już dawno temu opisano 3 powiązane ze sobą kinazy kreatyniny karpia i ich geny. Sekwencja aminokwasów karpia Cyp c CK (od *Cyprinus carpio*) ujawniła homologię (około 85%) do izoenzymu CK ssaków[32].

## Sal s NDK B (Kinaza ND B)

Homologiem Sal s NDKB (Nucleotide Diphosphate Kinase) jest kinaza B ND grenadiera. Białko to rozpoznano jako alergen w roku 2007 i jest typowe dla całej rodziny buławikowatych. Znalaziono je także u niektórych ryb akwariowych jak babki (*Gillichthys*

mirabilis). Opisana kinaza służy do identyfikacji gatunkowej w technice jonowej selektywnej masowej spektrometrii[33].

## **Sal s Gelatin (kolagen I)**

W grupie 10 pacjentów z alergią na mięso ryby, 3 miało sIgE wobec żelatyny ryb. U dwu badanych stwierdzono jednoczesne reagowanie z żelatyną wołową i rybią. Zbadanie 15 osób z AZS i alergią na mięso ryb u 5 ujawniło sIgE dla żelatyny rybiej. Potwierdzono reaktywność krzyżową na żelatynę pomiędzy różnymi gatunkami ryb (m.in. tuńczyk, tilapia), lecz mało znaczącą pomiędzy żelatyną ryb i bydła czy innych ssaków[34].

## **Sal s Calcitonin**

Kalcytonina łososiowa jest stosowana jako lek w zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej (osteoporoza, ch. Pageta itp.) Istnieje niewiele opisów alergii na ten hormon. Porcel i wsp.[35] przedstawili przypadek 60-letniej kobiety z wieloma uprzednimi napadami nieżytu nosa, zapalenia spojówek i duszności zaraz po podaniu kalcytoniny łososiowej w aerozolu donosowym lub domięśniowo (prep. Calsynar) PTS z kalcytoniną komercyjną (Miacalcic. 50 UI/ml) był (+), w kontroli (-). Prowokacja donosowa aerozol 150 UI (-) Domięśniowe podanie 25 UI prep. Miacalcic (+) z natychmiastową reakcją anafilaktyczną [35].

## **Objawy kliniczne alergii na ryby**

Alergia na ryby często rozpoczyna się we wczesnym okresie życia [8]. Reakcje alergiczne na ryby lub owoce morza mogą występować w szerokim wachlarzu objawów klinicznych od łagodnej pokrzywki i zespołu alergii jamy ustnej po zagrażającą życiu anafilaksję [5].

**W starannym opracowaniu Ciesielczyk-Kopacz i Rogali [3] podano, że u osób po spożyciu ryby mogą wystąpić objawy ze strony:**

- 1. przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, świąd i obrzęk jamy ustnej);**
- 2. skóry (pokrzywki, obrzęk naczyńioruchowy, świąd),**
- 3. układu oddechowego (duszność astmatyczna, ucisk w klatce piersiowej oraz nieżyt nosa i spojówek).**

Alergia na ryby może być również przyczyną wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na białka ryb nie jest związane tylko ze spożyciem mięsa ryb. W przypadku ryb reakcje nadwrażliwości występują również podczas kontaktu chorego z aerozolem białek unoszącym się w powietrzu podczas smażenia lub gotowania np. w specyficznym środowisku pracy, wywołując natychmiastową reakcję bronchospastyczną [2]. Niektórzy reagują nawet na pył suszonych ryb lub parę przy gotowaniu. Opisuje się reakcje na zapach ryb[3].

**Alergia na ryby może mieć trudniejszy do diagnozy mechanizm nie- IgE zależny i manifestować się klinicznie jako indukowany białkiem pokarmowym zespół zapalenia jelit (IBPZZJ ang. FPIES czyli Food protein-induced enterocolitis syndrome):**

- ostra postać IBPZZJ obejmuje wymioty, błądź powłok i cechy letargu pojawiające się po 1 do 4 godzinach od posiłku**
- postać przewlekła to przedłużające się nudności i wymioty, biegunki, utrata wagi oraz zahamowanie wzrostu [36].**



## Diagnostyka

Rozpoznanie alergii na ryby wymaga starannego zebrania wywiadu, także rodzinnego w tym odnośnie alergenów krzyżowych, następnie wykonania PTS, oraz oznaczeń sIgE a w razie dalszych wątpliwości prowokacji doustnej [8]. Podstawowym narzędziem diagnostycznym są PTS (punktowe testy skórne -skin prick tests). Istnieją jednak rozbieżności w ocenie znaczenia testów skórnych. Wielu autorów uważa, że cechują się one małą czułością i swoistością. Dodatkowo PTS bez towarzyszących objawów klinicznych stwierdzono u 65% osób atopowych. PTS pozostają, więc niedostatecznie wiarygodnym narzędziem diagnostycznym alergii na ryby [3]. Około 50% osób z alergią reaguje na wszystkie gatunki ryb, pozostali tylko na jeden gatunek [11]. W opisanym przez Rymarczyk i wsp.[19] przypadku kilkakrotna ekspozycja na mięso dwóch gatunków ryb i wywołane przez nią różne objawy alergii (obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka kontaktowa, pokrzywka uogólniona, duszność, kaszel) poparte wynikami oceniającymi obecność swoistych IgE przeciw alergenom ryb, pozwoliły na wykluczenie nieimmunologicznej przyczyny reakcji [19]. Oznaczania swoistych IgE stanowi czułą metodę w rozpoznawaniu alergii na ryby i dobrze koreluje z objawami klinicznymi. Ostatnio coraz większą popularnością cieszą się panele multialergenowe, takie jak ISAAC (ponad 100 komponent alergenów) oraz oparty na nanotechnologii FABER (240 komponent uczulających). Dokładna analiza możliwości diagnostycznych testu FABER ujawnia 5 mieszanin alergenów ryb z gatunku dorsz, łosoś, sardynka, sola i tuńczyk oraz jedną molekułę morskuszka Mer h 1. W tym kontekście przedstawione w niniejszym doniesieniu konstelacje alergenów ryb jeszcze długo pozostaną dostępne tylko dla badań naukowych. Podwójnie zaślepiona próba prowokacji pokarmem kontrolowana placebo stanowi zatem nadal złoty standard rozpoznawania alergii pokarmowej. Metoda ta jest bardzo czuła, chociaż w przypadku alergii na ryby rzadko wykonywana. Próba ekspozycji śluzówki jamy ustnej pokarmem, w tym przypadku rybą, może być przydatną metodą diagnostyczną [3].

## Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej alergii na ryby należy rozważyć również nieimmunologiczne przyczyny reakcji wywołanych spożyciem mięsa ryb [3].

Należy pamiętać, że niektóre reakcje niepożądane, w tym histaminowe zatrucie rybami (histamine fish poisoning -HFP), a także nietolerancja histaminy, mogą wyzwać objawy kliniczne, które są łudząco podobne do alergii rzeczywiście zależnych od IgE i wymagają starannego różnicowania, w tym z alergią na pasożyty ryb (nicień *Anisakis simplex*) [5].

Wobec panującej mody na alergię, zapomina się niekiedy o obecności w mięsie ryb bakterii, wirusów oraz rozmaitych toksyn, takich jak: dioksyny, pestycydy chloroorganiczne, polichlorowane bifenyle wskaźnikowe, metale toksyczne, w tym rtęć, związki cynoorganiczne, środki weterynaryjne, w tym antybiotyki [1]. Pochopne rozpoznanie alergii zamiast zatrucia pokarmowego skutkuje nadmiernie restrykcyjną dietą. Zidentyfikowanie powyższych czynników pozwala na spożywanie świeżych, wolnych od pasożytów ryb z czystych ekologicznie akwenów bez większej obawy [9].

## Postępowanie profilaktyczne

Aktualne dowody pokazują, że jedzenie ryb w dzieciństwie zmniejsza ryzyko wyprysku oraz ANN u dzieci, jednak spożywanie ryb przez matki w czasie ciąży nie ma wpływu na występowanie chorób atopowych u dziecka [4]. Przed-urodzeniowa suplementacja n-3 LCPUFA nie zmniejsza częstości występowania chorób alergicznych w 6 roku życia. Okazało się jednak, że wpływa na rzadsze występowania alergii na roztocze *D. farinae*

[37]. Stosowanie obróbki technologicznej może w istotny sposób wpływać na zmianę alergenicności białek ryb. Białka ryb ze względu na stabilną strukturę zachowują swoją alergenicność po hydrolizie pepsyną i stosowaniu obróbki termicznej (gotowanie i smażenie) [4]. Wykazano, że główny alergen smuklicy w wyniku ogrzewania w temperaturze 100°C przez 10 min tworzył dimeryczne agregaty, które będąc odporne na proces trawienia, były też bardziej alergenne niż ich forma nieprzetworzona. W wyniku działania ekstremalnych temperatur i ciśnienia podczas konserwowania tuńczyka i łososia aktywność wiązania IgE została zmniejszona od 100- do 200 razy w porównaniu do ryb poddanych gotowaniu [7]. Z kolei gotowanie na parze przy jednoczesnym zastosowaniu wysokiego ciśnienia, jest wymieniane jako najskuteczniejsza metoda przyspieszenia trawienia tropomiozyny w przewodzie pokarmowym [38]. Osoby cierpiące na immunologiczną nadwrażliwość pokarmową na białka ryb mogą wówczas spożywać konserwy z łososia i tuńczyka. Większość reakcji alergicznych na białka ryb jest wywołana przez parwalbuminę [7]. Zazwyczaj zalecamy choremu zdecydowane unikanie ryb, jednak PTS z różnymi gatunkami lub potrawami z ryb mogą wykryć postacie lepiej tolerowane [9].

## Odczulanie w alergii na ryby

Swoista immunoterapia alergii pokarmowej (FAST -food allergy-specific immunotherapy) to projekt mający na celu stworzenie i rozwinięcie bezpiecznej oraz skutecznej metody podskórnego odczulania w alergii na ryby, za pomocą rekombinowanego preparatu hypoalergicznego parwalbuminy Cyp c 1. W oparciu o badania 26 surowic pacjentów uczulonych na ryby, po uprzedniej podwójnie zaślepionej prowokacji pokarmowej, wykazano redukcję aktywności alergennej modyfikowanej Cyp c 1, od 10 do 5000 razy (średnio około 1000x), przy jednoczesnym zachowaniu immunogenności i zdolności do stymulowania ludzkich PBMCs [39]. Obecnie trwają wielośrodkowe badania kliniczne w tym zakresie, co niesie nadzieję dla wielu pacjentów. □

Pracę nadesłano 2016.10.12

Zaakceptowano do druku 2016.10.13

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)