

# Nie tylko alergeny: orzech laskowy

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

Kierownik NZOZ Centrum  
Alergologii w Łodzi

A L E R G E N Y

## Not only allergens: hazelnut

### S U M M A R Y

Hazelnuts (HN) are a good source of protein and unsaturated fats. Further, they contain a significant amount of B and E vitamins. HN are a frequent cause of food allergies. Several important HN allergens have been identified: Cor a 1- pathogenesis related protein 10, Cor a 2- profilin, Cor a 8- lipid transfer protein, Cor a 9- 11 S globulin, Cor a 11- vicilin, Cor a 12 and Cor a 13- oleosins, Cor a 14- 2S albumin. Depending on stability and dose of these proteins, clinical symptoms are limited to the oro-pharyngeal cavity or develop systemically. Clinical diagnosis is based on a positive case history, standardized and native skin tests (superior for unstable allergens ) with HN and corresponding allergic sensitization to pollen allergens. Allergen avoidance is only recommended in cases of clinical symptom

**Orzechy laskowe(OL) są dobrym źródłem białek i tłuszczów nienasyconych. Ponadto zawierają znaczące ilości witamin B oraz E. Jednocześnie OL są częstą przyczyną alergii pokarmowych. Zidentyfikowano szereg ważnych alergenów OL: Cor a 1-białko 10 związane z patogenezą roślin, Cor a 2 –profilina, Cor a 8 – białko przenoszące lipidy, Cor a 9- 11 s globulina, Cor a 11- wicylina, Cor a 12 i 13 – oleozyny, Cor a 14- 2S albumina. W zależności od stabilności i dawki powyższych białek , objawy kliniczne mogą być ograniczone do okolic jamy ustnej (Cor a 1, Cor a 2) lub rozwijać się układowo (pozostałe komponenty). Rozpoznanie kliniczne powinno być oparte o wywiad chorobowy, testy standardowe oraz natywne (dla alergenów niestabilnych) z OL, a także ocenę uczulającego wpływu odpowiednich pyłków roślin. W przypadkach objawów klinicznych jedynym zaleceniem jest unikanie alergenów.**

Buczyko K.: Nie tylko alergeny: orzech laskowy. Alergia, 2015, 2: 21-24

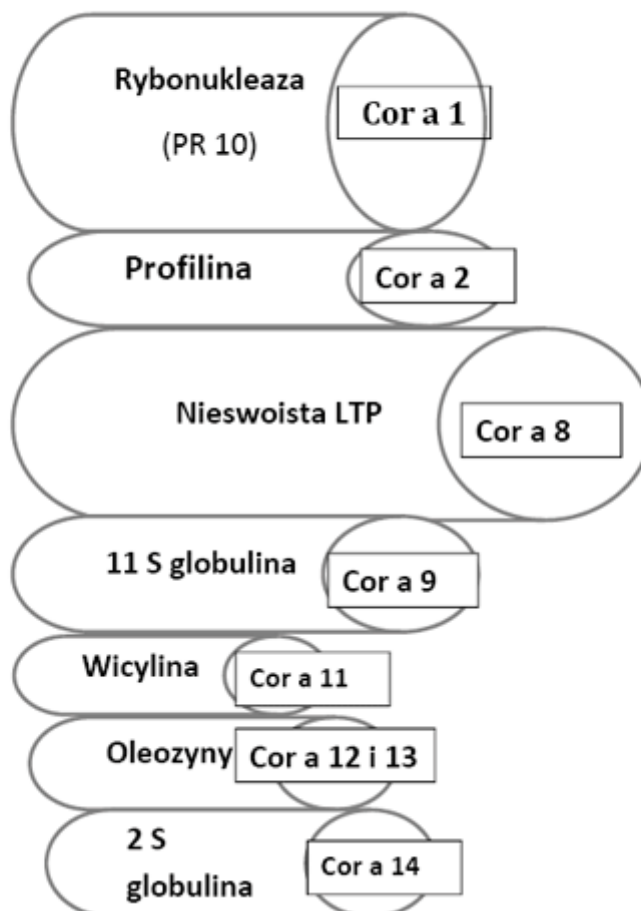
Współczesne zalecenia dietetyczne wyraźnie promują spożywanie orzechów, bowiem można znaleźć w nich nienasycone kwasy tłuszczowe oraz inne cenne mikroelementy, takie jak magnez, fosfor, potas czy selen, a także witaminy E oraz B, w tym tiaminę, białko i błonnik. Dzięki bogactwu składników odżywczych, orzechy wpływają na poprawne funkcjonowanie układu krążenia, obniżają poziom "złego" cholesterolu w organizmie, chronią przed zawałem serca i udarem mózgu. Zarówno w formie orzecha, jak i esencji czy oleju z orzecha laskowego zawdzięczają swój delikatny słodko-maślany smak i zapach cząsteczce filbertonu. Co ciekawe, cząstka ta bywa używana do badania autentyczności oliwy z oliwek, w celu wykluczenia zafalszowań tańszym olejem z orzechów laskowych [1].

Jednocześnie słabo dociera do społecznej świadomości inna prawda – orzechy mogą być dla niektórych osób śmiertelnie niebezpieczną przyczyną anafilaksji lub powodem innych ostrych lub uporczywych objawów alergii.

Drugą ważną sprawą jest powszechne przeciwstawianie produktów „naturalnych”, bez „dodatku chemicznego”, często określanymi przedrostkiem „bio-”, pokarmom „sztucznym”, „z dodatkiem chemii” jednym słowem „nienaturalnych”. Zgadzając się z ideą unikania nadmiernej, dodatkowej chemizacji pożywienia na różnych etapach jego powstawania, pragnę przybliżyć PT Czytelnikom tego tekstu „Bożą chemię” orzecha laskowego, oczywiście ograniczoną do kilku białek o znaczeniu chorobotwórczym dla dużej grupy ludzi cierpiących na alergiczny katar z zapaleniem spojówek, astmę, alergiczne zapalenie przewodu pokarmowego (w tym zespół jelita drażliwego) czy skóry.

## 1 RYC. Schemat rzeczywistych alergenów orzecha laskowego

Wielkość pola figur oznacza przybliżone znaczenie alergologiczne wymienionych protein



Wielkość pola figur oznacza przybliżone znaczenie alergologiczne wymienionych protein

Wreszcie dla specjalistów – do niedawna przekonanych, że alergen orzecha laskowego jest jeden i z zasady różni się od alergenu pyłku brzozy czy owocu brzoskwini- mam ważne przesłanie.

Każdy z poniżej scharakteryzowanych 9 alergenów białkowych orzecha uczula z różną częstością, wywołuje odmienne objawy kliniczne i wiąże się ze specyficznymi reakcjami krzyżowymi, w tym pyłkowo-pokarmowymi. Wiedza ta jest ogromnie przydatna, szczególnie w codziennej praktyce ambulatoryjnej, zarówno jak chodzi o wybór testów diagnostycznych jak i trafność zaleceń lekarskich.

## Mikroelementy orzechów laskowych (hapteny)

Niebiałkowe, składniki orzecha laskowego to między innymi mikroelementy takie jak żelazo (31,6- 51,6 mg/kg), cynk (22,3 – 44,03 mg/kg), miedź (16,23-32,23), bor (13,63 do 23,87 mg/kg) czy selen (0,96-1,39 mg/kg) oraz istotne dla alergologa, jak: nikiel (0,58-2,58 mg/kg), kobalt (0,47-0,82) czy chrom (0,22- 0,52) [2] W niedawnym badaniu u dzieci (zwłaszcza otyłych) z podwyższonym stężeniem niklu w moczu, potwierdzono za pomocą wieloczynnikowej analizy wariancji związek tej cechy z konsumpcją orzechów laskowych, innych orzechów, zbóż oraz czekolady [3] Orzechy jako ukryte źródło niklu i innych metali mogą być przyczyną zaostrzenia wyprysku u dzieci.

## Uczulające białka orzecha laskowego (alergeny)

Orzechy laskowe są w Europie częstą przyczyną alergii pokarmowej. Dotychczas zidentyfikowano i opisano szereg ważnych alergenów, ściślej komponent różnicujących diagnozę (KRD) [4]. Obejmują one według dzisiejszego stanu wiedzy markery niskiego ryzyka alergologicznego: PR-10, profilina oraz wysokiego ryzyka: białka zapasowe (wicyliny, oleozyny) oraz białka przenoszące lipidy- (LTP).

Cor a 1 – alergen główny, w postaci rekombinowanej (jako „sztuczny” wariant r Cor a 1.04) stwierdzany był w około 75% surowic osób uczulonych na orzechy laskowe [5].

Posiada masę cząsteczkową 17 kDa [ 1] Należy do białek niskiego ryzyka, powoduje zazwyczaj objawy miejscowe, jak ustny zespół uczuleniowy (UZU), jest przedstawicielem rodziny białek PR-10, wysoce homologiczny dla Bet v 1 brzozy. Cor a 1 to białko labilne po poddaniu działaniu temperatury i soku żołądkowego. Zwykle dobrze tolerowane po gotowaniu i prażeniu. Uzyskana od chorego podczas zbierania wywiadu przyczynowego informacja o ewentualnej szkodliwości orzechów świeżych w odróżnieniu od gotowanych wyraźnie sugeruje alergię na Cor a 1. Także dodatkowe pytanie o nie lubiane lub źle tolerowane pokarmy może wesprzeć rozpoznanie alergii na główną KRD orzecha laskowego.

Homologi Cor a 1.04, czyli odpowiedniki w znacznym stopniu identyczne i często reagujące krzyżowo to: Gly m 4 soi, Act d 8 kiwi, Api g 1 selera, Aln g 1 pyłku olszy, Pru p 1 brzoskwini, Ara h 8 orzeszków ziemnych, Mal d 1 jabłka oraz oczywiście Bet v 1 pyłku brzozy.

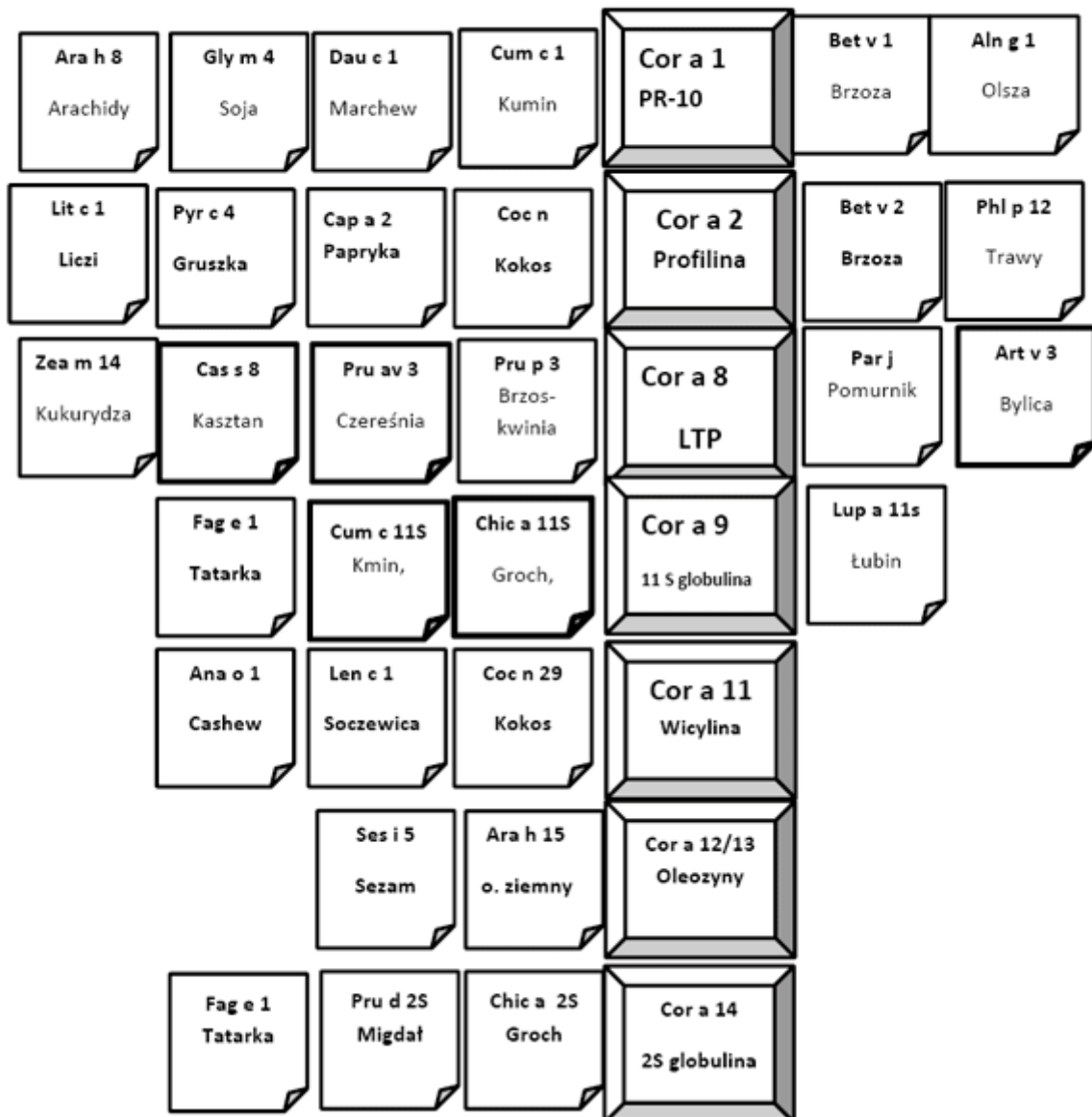
Podobieństwa strukturalne pomiędzy wymienionymi i w mniejszym stopniu innymi orzechami, owocami czy warzywami posiadającymi struktury białek związanych z patogenezą roślin (PR 10) są dobrze ustalone w literaturze [6]. W jednym z najnowszych doniesień przedstawiono to następująco: W grupie 38 pacjentów z objawami UZU alergia na Cor a 1.04 dotyczyła aż 36, natomiast wśród 37 chorych z objawami uogólnionymi – tylko 14. Ponadto tylko u 3 chorych z objawami ogólnymi stwierdzono alergię wyłącznie na Cor a 1.04 [7] Z praktyki dydaktycznej autora wynika, że opisane zależności są mało znane i niezbyt zrozumiałe zarówno dla pacjentów, jak też wielu lekarzy nie-alerlogów. Doświadczenia z przebiegu immunoterapii szczepionką pyłku drzew wskazują, że uczulenie pokarmowe na Cor a 1 może zmniejszać się wraz z ustępowaniem alergii oddechowej i wzrostem poziomu ochronnych przeciwciał IgG blokujących Bet v 1. Najwyższe odsetki występowania alergii na Cor a 1.04 stwierdzono w północnych regionach Europy (Szwajcaria , Dania- po 100%) w porównaniu z południem kontynentu (Hiszpania 18%) [5]

Cor a 2 – alergen mniejszy – profilina, stanowi znaczną pulę KRD, bo wykryto, że jako rekombinowany wariant rCor a 2 wywołuje dodatnią reakcję z surowiczym sIgE dla orzecha laskowego w około 42 % przypadków [5].

Masa cząsteczkowa ~14 kDa [1] Należy do białek wiążących aktynę, niezbędnych w rozmnażaniu niemal wszystkich roślin, stąd bardzo liczne możliwe reakcje krzyżowe [8], z których najważniejsze przedstawiono na rycinie 2. Dla klinicysty (tak samo jak dla pacjenta) istotny jest fakt, że jawna choroba alergiczna wywołana przez profilinę orzecha laskowego występuje znacznie rzadziej niż obecność w surowicy sIgE dla Cor a 2, ponadto ma zazwyczaj objawy lekkie i przejściowe [6]. Opisywano jednak przypadki dramatycznych reakcji anafilaktycznych wywołanych uczuleniem na profilinę.

2  
RYC.

## Uproszczony TOTEM orzecha laskowego



Cor a 8 alergen mniejszy jest homologiem LTP (stabilne białka przenoszące lipidy, w krajach śródziemnomorskich odpowiedzialne głównie za groźne reakcje układowe) Występuje w około 28% surowic alergików na orzech laskowy [5].

Zdaniem Faber i wsp. [7] objawy alergii na Cor a 8 są rzadkie. Zarysowana sprzeczność wynikać może z faktu przeprowadzenia cytowanych badań w populacjach odmiennych krajów Europy Masa cząsteczki około 12 kDa [1].

Następstwa spożycia często powiązane są z objawami zależnymi od innych homologów LTP, zawartych także w brzoskwini, sałacie, orzechach włoskich, wiśniach, w stopniu zależnym od stabilności, spożytej dawki i stopnia wchłaniania tego białka.

Stąd wachlarz objawów klinicznych może być ograniczony do jamy ustnej i/lub gardłowej, ale także może obejmować reakcje układowe wykraczające daleko poza miejsce ekspozycji alergenu [6] Co ciekawe uczulenie na białko przenoszące tłuszcze (r Cor a 8) dominowało w Hiszpanii (71%) w porównaniu ze Szwajcarią (15%) czy Danią-(5%) [5].

Cor a 9 alergen mniejszy należy do białek zapasowych, jest 11 S globuliną.

Stabilne, silnie uczulające białko. Masa cząsteczkowa około 60 kDa [1] Zwykle wywołuje reakcje uogólnione. Alergia na nie może pojawiać się we wczesnym okresie życia. W doskonałym badaniu Verweij i wsp. [9] 60% z grupy 20 dzieci z dodatnim wynikiem IgE wobec orzecha laskowego wykazywało uczulenie na Cor a 9, czyli na białko spichrzowe ziaren podobne do 11S- leguminy. U dzieci tych nie stwierdzano alergii na Cor a 1 (PR-10) ani Cor a 8 (LTP)

Natomiast, co wydaje się ważne w praktyce alergologicznej, połowa dzieci uczulonych na Cor a 9 wykazywała reaktywność krzyżową z Ara h 3 orzeszków ziemnych (*Arachis hypogaea*) a 5 z nich było ponadto nadwrażliwych na Gly m 6 soi (*Glycine max*) Alergia na odpowiedniki Cor a 9 tłumaczy także reakcje krzyżowe dla przypraw takich jak anyż, kmin, kminek, pietruszka.

Opisano przypadek chłopca w wieku 7 lat, z anafilaksją III stopnia po spożyciu ciasteczka z zawartością mąki gryczanej, uprzednio przeżył on silną reakcję alergiczną na orzechy laskowe oraz łagodny incydent UZU po zjedzeniu porcji ziaren maku. Po zbadaniu komponent uczulających ujawniono alergię na białka 2S albuminy i 11 S globuliny, które wykazywały reakcje krzyżową zarówno z mąką gryczaną, jak też orzechem laskowym czy makiem. Najsilniejsze reakcje krzyżowe były związane z 11 S globuliną [10]

.Epidemiologicznie uczulenie na Cor a 9 odnotowano u 26 z 37 chorych z reakcjami uogólnionymi i u 4 z 14 dzieci z atopowym zapaleniem skóry [7]

Cor a 11 alergen mniejszy, wicylina. W badaniu Skamstrup-Hansen i wsp. [5] dotyczył 2% chorych z alergią na orzechy laskowe, ale zdaniem Lauer i wsp. [4] częstość wykrywanej obecności sIgE dla tej wicyliny wynosi „poniżej 50%”.

Choć wymienione grupy autorów stosowały rekombinowaną rCor a 11, to podkreślają jej wysoce zgodną z natywną wicyliną strukturę drugorzędową [5] Obie zaś formy omawianego białka indukują uwalnianie mediatorów z bazofilów ze zbliżonym nasileniem, wykazując silną reakcję krzyżową niezależną od komponent węglowodanowych (CCD) [4Lauer] Jednak zdaniem Faber i De Graag [7] uczulenia na Cor a 8, r Bet v 2 oraz CCD bywają rzadkie. Z punktu widzenia alergologa praktyka istotna wydaje się informacja, że dla wyzwolenia reakcji wspomnianych bazofilów stężenie Cor a 11 musi być 10 000 razy wyższe w porównaniu do Cor a 1 [4] Nieco inne wartości występowania uczulenia na wicylinę zaobserwowali Verweij i wsp. [11] w grupie 40 pacjentów z reakcją układową po spożyciu orzechów laskowych, w tym 22 dzieci przedszkolnych, 10 w wieku szkolnym i 8 dorosłych. Mieli oni dodatnie wyniki oznaczeń sIgE dla Cor a 11 odpowiednio w 36%, 40%, oraz 12.5%. Wśród 40 innych badanych (w wieku przedszkolnym 22, szkolnym 10 dzieci i 24 dorosłych), którzy zgłaszali tylko miejscowe objawy UZU po spożyciu orzechów laskowych, tylko u 2 dzieci przedszkolnych wykryto przeciwciała e wobec Cor a 11. Podobnej reaktywności nie zaobserwowano u żadnego z badanych dorosłych ani w porównawczych grupach osób zdrowych lub uczulonych na pyłek brzozy bez alergii na orzechy laskowe [11].

Cor a 12 alergen mniejszy – oleozyna. Orzechy laskowe zawierają liczne izoformy oleozyn. Badania z użyciem rekombinowanej formy rCor a 12 (masa cząsteczkowa 17 kDa) sugerują, że ten sam alergen występuje w orzeszkach ziemnych i sezamie [12].

Dokładniej owa reakcja krzyżowa zachodzi z oleozynami orzeszków ziemnych (*Arachis hypogaea*) Ara h 15 oraz sezamu Ses i 5 [8]. Chociaż nie określono precyzyjnie częstości występowania alergii na oleozyny, mogą zdarzać się sporadyczne przypadki anafilaksji, co autor obserwował w swojej praktyce u chorej lat 45, z gwałtownymi objawami ogólnymi natychmiast po spożyciu jednego cukierka czekoladowego wypełnionego masą orzechowo – sezamową. Sezam stanowił 11% zawartości cukierka.

Cor a 13 – również oleozyna, alergen mniejszy (14-16 kDa) [8].

Oleozyny tworzą białkową otoczkę wokół kropli tłuszczu zawartych w orzechach, struktura ta nosi nazwę oleosomu. Ogrzewanie i prażenie orzechów uwalnia zwarty w oleosomach tłuszcz i białka, co sprzyja alergizacji. Białko odkryte w składzie orzecha laskowego stosunkowo niedawno, stąd uboga literatura dotycząca jego znaczenia klinicznego. Pojedyncze doniesienia biochemiczne koncentrują się na technikach izolacji oleozyn [1].

Cor a 14 to inne, ważne białko zapasowe z rodziny 2S albumin. Stabilne, silnie uczulające.

Może wywoływać reakcje uogólnione. Alergia może pojawiać się we wczesnym okresie życia [7]. Uczulenie na Cor a 14 występowało u 18 spośród 20 dzieci w wieku przedszkolnym, 8 z 10 w wieku szkolnym oraz u 2 z 7 dorosłych z reakcjami uogólnionymi, ale tylko u trójki z 14 dzieci cierpiących na AZS i tylko u dwojga z 38 chorych z objawami UZU. Nie stwierdzono obecności Cor a 14 u żadnej z osób zdrowych ani chorych dobrze tolerujących orzechy laskowe.

Wykrycie Cor a 14, łącznie z Cor a 9, pozwala na trafną diagnozę przyczynową niemal 90% przypadków uogólnionych reakcji na orzechy laskowe u dzieci [7].

## Epidemiologia

Alergia na orzechy laskowe, rozpatrywana niezależnie od poszczególnych komponent, występuje z częstością ponad 4,5% dorosłych mieszkających w regionach z silną ekspozycją na pyłek brzozy i pokrewnych drzew oraz u około 0,2% dzieci [13]. Przytoczone powyżej dane są sprzeczne z innymi publikacjami, ale warto zwrócić uwagę na fakt użycia odmiennych technik diagnostycznych w cytowanych pracach. W powyższej była to mieszanina alergenów orzecha laskowego, a w drugiej jeden kluczowy składnik alergenowy orzecha laskowego - tzw. komponenta rozstrzygająca rozpoznanie (KRD) o nazwie Cor a 1. Wg tego typu doniesień w wieku poniżej 4 lat reaguje z Cor a 1 mniej jak 10% dzieci w 8 rz. ok 14%, a w wieku 16 lat już ponad 20% populacji [11]. W obszernym badaniu Barzegar i wsp. [14] opisano 193 napady anafilaksji nie zakończonej zgonem u 63 dzieci. Najczęstszą przyczyną były pokarmy (niemal 90%), głównie mleko (prawie 50%) i pszenica. Około 26% przypadków [14]. W Rosji, Estonii i na Litwie uczulały najczęściej następujące produkty: owoce cytrusowe, czekolada, miód, jabłko, orzech laskowy. W Szwecji i Danii – pokarmy zależne od pyłku brzozy, takie jak: orzechy, jabłko, gruszka, kiwi, marchew [13]. Wśród osób z objawami alergii na orzechy laskowe 91% ma dodatnie sIgE z wyciągiem tych orzechów. Co ciekawe, wśród mieszkańców Szwajcarii i Hiszpanii wartość ta osiąga 100%, podczas gdy w Danii tylko 75% [5]. Zbadano 34 surowice dzieci poniżej 1 roku życia, z atopowym zapaleniem skóry w wieku. W 29 z nich wykryto alergię pokarmową na tradycyjne potrawy. W tym aż 20 dzieci wykazywało obecność sIgE dla orzechów laskowych [9].

## Patogeneza

Objawy natychmiastowe wywołane przez alergeny orzecha laskowego bez uprzedniego kontaktu uczulającego wynikają zazwyczaj z obecności IgE reagujących z alergenami krzyżowymi. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za alergię pokarmową związane z

pyłkowymi, na przykład reakcja na owoce w przypadkach alergii pyłkowej na brzozę czy zespół seler – przyprawy – pyłek bylicy [6]. Zacytowana opinia w gruncie rzeczy pomija analizę różnie reagujących krzyżowo KRD orzecha laskowego. Podobne uproszczone myślenie może skutkować nieprecyzyjną diagnozą oraz zwiększonym ryzykiem nieoczekiwanej anafilaksji.

## Diagnostyka

Rozpoznanie kliniczne powinno opierać się na dodatnim wywiadzie danego przypadku, jak chodzi o następstwa spożycia orzechów laskowych, ale także na towarzyszącej alergii pyłkowej [6]. Wykonywanie punktowych testów skórnych (PTS) z natywnymi produktami (tzw. testy punktowo –punktowe- ang. prick to prick) przewyższa w praktyce użycie wyciągów fabrycznych standaryzowanych, zwłaszcza w odniesieniu do komponent niestabilnych [6] W określonych sytuacjach wykonujemy oznaczenia sIgE dla orzecha laskowego, jako mieszaniny wyżej opisanych alergenów (kod f17) Coraz częściej sięgamy także po diagnostykę molekularną, w tym oznaczanie komponent Cor a 1 (kod f 428) oraz Cora a 8 (kod 425) albo ich homologów w pokrewnych pyłkach i pokarmach. W podsumowaniu procedur diagnostycznych lekarz alergolog powinien ustalić, czy dany przypadek należy do grupy łagodnej, miejscowej postaci alergii atopowej, pokarmowej jamy ustnej i gardła, związanej z obecnością sIgE dla Cor a 1 i Cor a 2 oraz krzyżowej dla pyłku brzozy, leszczyny i olchy lub ich KRD( głównie Bet v 1 oraz Bet v 2).

Czy też do zupełnie innej grupy objawów klinicznych alergii anafilaktycznej, zwykle uogólnionych, czasem bardzo groźnych, zależnych od białek termostabilnych i opornych na trawienie jak LTP ( Cor a 8), globuliny 11S (Cor a 9), wicyliny ( Cor a 11), oleozyny ( Cor a 12 i 13), 2S albuminy (Cor a 14). W tej grupie przypadków reakcje krzyżowe będą rzadkie, a alergia na pyłki może nie występować w ogóle.

Ma to także ogromne znaczenie przy planowaniu prowokacji pokarmowych. Wreszcie u pewnej grupy chorych wszystkie testy alergologiczne na orzechy laskowe oraz pyłki będą ujemne, a charakterystycznie opóźnione, dokuczliwe reakcje wypryskowe i pokarmowe związane będą wyłącznie z obecnością niklu czy innych metali w miększu orzecha, z jednoczesną złą tolerancją zielonej i czarnej herbaty, czekolady, kakao, ketchupu czy owsianki. Edukacja oparta o diagnozę molekularną to coraz bliższa nadzieja.

## Postępowanie

Osoby chore powinny być zapoznane z opisanymi powyżej wzorami reakcji krzyżowych, zmodyfikowanymi indywidualnie w zależności od ustalonego przez doświadczonego alergologa profilu danego pacjenta. W przypadkach jawnych klinicznie, a zwłaszcza uogólnionych reakcji, unikanie alergenów orzecha laskowego pozostaje nadal jedyną zalecaną metodą postępowania [6]

Zdaniem piszącego ten tekst, w części przypadków z wyraźną zależnością krzyżową głównych alergenów pyłku brzozy Bet v 1 i orzecha laskowego Cor a 1, można oczekiwać poprawy w zakresie alergii pokarmowej w czasie immunoterapii. □

Pracę nadesłano 2015.05.22

Zaakceptowano do druku 2013.06.05  
Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.  
Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Zamknij

Drukuj