

Wybrane aspekty alergii krzyżowej

The selected aspects of cross-allergenicity

Dr n. med. Piotr Rapiejko¹, dr n. med. Agnieszka Lipiec²

1. Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

2. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Akademia Medyczna w Warszawie

Streszczenie: Artykuł omawia wybrane aspekty alergii krzyżowej, ze szczególnym uwzględnieniem podstaw molekularnych oraz zwróceniem uwagi na pewne elementy kliniczne tego zjawiska.

Summary: In the article the selected aspects of cross-allergenicity, with special attention to molecular basis and clinical implication are discussed.

Obecność reaktywności krzyżowej jest dość częstym problemem klinicznym. Najczęściej zjawisko to obserwowane jest jako współistnienie alergii wziewnej na alergeny pochodzenia roślinnego z alergią pokarmową. Szacuje się, iż problem dotyczy średnio 30% chorych z alergią wziewną, choć odsetek ten może być bardzo różny w zależności od gatunku uczulającej rośliny [1]. I tak ocenia się, iż występowanie objawów zespołu anafilaksji jamy ustnej (OAS; zespół objawów zlokalizowanych głównie w jamie ustnej pojawiających się u chorych z pyłkowicą po spożyciu określonych owoców, warzyw) dotyczy blisko 80% uczulonych na antygeny pyłku brzozy. Zespół objawów obejmuje głównie obrzęk, świąd lub/i pieczenie, drętwienie błony śluzowej jamy ustnej (warg, dziąseł) i gardła, niekiedy wysypkę i napadowy rumień wokół ust [2]. Poza powyższymi symptomatologia objawów może być bardzo bogata. Objawy systemowe występują u ok. 9% chorych z zespołem anafilaksji jamy ustnej [3]. Opieka nad chorym z alergią pokarmową również winna uwzględniać występowanie zjawiska reaktywności krzyżowej. W przypadkach uczulenia na białka mleka krowiego nie jest zalecane zastępowanie mleka krowiego mlekiem innych zwierząt parzystonogich ze względu na wysoką reaktywność krzyżową, w przypadku mleka koziego dotyczącą ok. 90% uczulonych na mleko krowie [4]. Natomiast odsetek dzieci z alergią na białka mleka krowiego demonstrujących objawy po spożyciu mięsa wołowego, oceniany jest na 10% [5].

W literaturze przedmiotu opisywany jest również zespół mleko krowie–sierść krowy, gdzie u chorego uczulonego na mleko krowie wywołane

są objawy choroby alergicznej po kontakcie ze zwierzęciem [6], oraz zespół mięso–sierść różnych gatunkowo ssaków, tj. zespół wieprzowina–sierść kota [7]. Zespół drób–jajko łączący uczulenie na żółtko jaja z uczuleniem wziewnym na ptasie pióra, za które odpowiedzialna jest liwetyna obecna w piórach, mięsie drobiowym i jajach [3].

Problem alergii krzyżowej dotyka również osób uczulonych na lateks gumy naturalnej; spośród których 30–80% rozwija objawy alergiczne (objawy zespołu anafilaksji jamy ustnej, astmy, egzemy) po spożyciu produktów reagujących krzyżowo z antygenami lateksu, w tym m.in. zespół lateksowo-owocowy [3, 8].

Zjawisko reaktywności krzyżowej alergenów pojawia się, gdy przeciwciała IgE wytworzone pierwotnie w kierunku jednego alergenu wiążą lub rozpoznają podobne białko pochodzące z innego źródła [9–11]. Alergeny zawierające epitopy reagujące krzyżowo z IgE stwierdzone zostały m.in. w pyłku roślin, owocach, warzywach, orzechach i nasionach. Interakcja z homologicznym białkiem może spowodować reakcję alergiczną lub też może być całkowicie bez znaczenia dla pacjenta. Reakcje alergenu z receptorem komórki T mogą również wywołać reakcję. Przykładowo główny alergen pyłku brzozy inicjuje nadwrażliwość na homologiczny główny antygen selera Api g 1 na poziomie limfocytu T [12].

Tabela 1. Botaniczne pokrewieństwo Bukowatych (*Fagales*), wśród których przedstawiciele obserwuje się częste reakcje krzyżowe.

<i>Fagales</i>		
<i>Betulace</i>	<i>Corylaceae</i>	<i>Fagaceae</i>
<i>Betula</i>	<i>Corylus</i>	<i>Fagus</i>
<i>Alnus</i>	<i>Carpinus</i>	<i>Quercus</i>

Wyniki badań molekularnych dostarczają wiedzy na temat podstaw zjawiska reakcji krzyżowych, u których leżą:

1. Wspólne pierwszo- i trzeciorzędowe cechy białek

W przypadku, gdy antygeny posiadają epitopy identyczne lub o bardzo zbliżonej budowie, przeciwciała swoiste IgE nie rozpoznają różnic pomiędzy nimi. Wystąpienie reakcji krzyżowej uznawane jest za wysoce prawdopodobne, gdy homologia sekwencji białek sięga 70%, przy homologii nieprzekraczającej 50% reakcja krzyżowa uważana jest za rzadką [9]. Homologia białek może dotyczyć zarówno roślin gatunkowo spokrewnionych, jak i niespokrewnionych.

Wśród drzew wyróżnienia wymaga tu rząd Bukowatych (*Fagales*), obejmujący rodziny *Betulace* (reprezentowana przez brzozę i olchę), *Corylaceae* (reprezentowana przez leszczynę i grab) oraz *Fagaceae* (reprezentowana przez dąb i buk). Rodziny te są na tyle blisko spokrewnione, a homologia struktury białek antygenowych na tyle wysoka, iż reakcje krzyżowe pojawiają się pomiędzy przedstawicielami różnych rodzin w obrębie *Fagales*.

Najlepszym przykładem jest tu główny antygen pyłku brzozy *Bet v 1* i reagujące z nim krzyżowo antygeny Bukowatych (*Fagales*), wykazujące bardzo duże podobieństwo trzeciorzędowej struktury [3], m.in. *Aln g 1* (w olszy), *Cor a 1* (w leszczynie) czy też homologi obecne w warzywach i owocach: *Mal d 1* (w jabłku), *Pru ar 1* (w wiśniach), *Api g 1* (w selerze), *Dau c 1* (w marchwi) oraz niektórych innych owocach i warzywach. Objawy zespołu anafilaksji jamy ustnej u osób uczulonych na pyłek brzozy wynikają najczęściej z obecności w owocach homologów antygeny głównego brzozy *Bet v 1*; a więc *Mal d 1* w jabłku czy *Cor a 1* w orzechach. Uważa się, iż rola, jaką pełnią te białka w organizmie rośliny, polegać może na transporcie roślinnych hormonów steroidowych [13].

Pozostałe drzewa, poza Bukowatymi, to różnorodność niespokrewnionych rodzin, gdzie reaktywność krzyżowa może być spodziewana głównie w obrębie jednej rodziny [14]. I tak stwierdza się wysoką reaktywność krzyżową w obrębie roślin rodziny *Oleaceae*, wynikającą z wysokiej homologii głównego alergenu drzewa oliwnego *Ole e 1* z antygenami ligustru pospolitego *Liv v 1*, bzu lilaka *Syr v 1* i jesionu *Fra e 1* [15]. Podczas gdy reaktywność krzyżowa pomiędzy *Ole e 1*-homologami spoza rodziny *Oleaceae*, np. w obrębie traw czy *Chenopodium*, wydaje się być bardzo niska, co wynika prawdopodobnie z niewielkiego stopnia podobieństwa sekwencji nieprzekraczającej 30–44% [3].

Silna jest reaktywność krzyżowa pomiędzy alergenami pyłku różnych gatunków traw. Wśród alergenów pyłku traw dominująca grupa 1 alergenów jest grupą białek scharakteryzowanych dla co najmniej 19 gatunków traw [16]. Pięć następujących po sobie epitopów zostało zidentyfikowanych dla *Phl p 1*, które obecne są w alergenach grupy 1 innych gatunków traw [3]. Antygeny pyłku traw reagują krzyżowo z antygenami melona, arbuza i pomidora. U chorych z uczuleniem na pyłek chwastów opisywane są natomiast najczęściej dwa zespoły kliniczne: bylica–seler–przyprawy oraz bylica–musztarda [17].

Panalergeny są to występujące powszechnie wspólne substancje, identyczne lub o podobnej budowie, odpowiedzialne za występowanie szeregu reakcji krzyżowych.

2. Profiliny

Profiliny to rodzina białek szeroko rozpowszechniona w królestwie roślin sprawujących kontrolę nad wiązaniem aktywności w komórkach eukariotycznych i transdukcją sygnału na drodze fosfotyloinozytoli [3]. Podobieństwo profilin królestwa roślin sięga nawet 80%, są one klasycznym panalergenem. Uczulenie na profilinę dotyczy ok. 20–40% osób z alergią pokarmową i alergią pyłkową.

Profilina występuje w: brzozie (*Bet v 2*), jabłku, marchwi, pomidorze, selerze, kiwi, bananie, melonie, brzoskwini, gruszkach, wiśniach, maku, pieprzu [18, 19]. Odpowiedzialna jest między innymi za reakcje krzyżowe w zespołach: pyłek brzozy/bylicy–seler–przyprawy, pyłek traw–seler–marchew czy też pyłek drzew–orzech laskowy [3]. Jeden z alergenów lateksu ma również charakter profiliny (*Hev b 8*), wywołującej reakcje krzyżowe m.in. z bananem, ananasem, selerem, papryką.

3. Determinanty węglowodanowe (*cross-reactive carbohydrate determinants, CCD*) – wspólne dla pyłku roślin, owoców i warzyw wykazujące zdolność do wiązania N-glikanów protein roślinnych. Zakres istotności klinicznej pozostaje nadal w fazie badań [3].

4. Chitynazy – do tej grupy białek należą alergeny związane z występowaniem zespołu lateks–owoce (*Hev b 11, Hev b 6.02*), odpowiedzialne za wystąpienie reakcji krzyżowych z antygenami banana, kiwi, awokado, kasztana jadalnego, papai, pasiflory, mango, pomidora [20].

5. Lipidowe białka transferowe (*Lipid Transfer Proteins, LTP*) – to szeroko rozpowszechnione białka biorące udział w transporcie lipidów wewnątrz błony komórkowej oraz w mechanizmach obronnych organizmu roślinnego. Obecne są w dużej ilości w brzoskwini, jabłoni i śliwie, ponadto bogate w te białka są: morela, wiśnia, migdały, marchew, pomidor, groch, soczewica, kapusta, seler, pietruszka, koper, brokuły, kukurydza, słonecznik, jęczmień, pszenica, soja, orzechy.

Lipidowe białko transferowe odpowiedzialne może być za reakcje krzyżowe pomiędzy niespokrewnionymi warzywami i owocami. Tym samym alergizacja na LTP może prowokować objawy chorobowe zarówno po spożyciu orzechów laskowych, będących owocami leszczyny, jak i po orzeszkach ziemnych będących roślinami strączkowymi.

Zaobserwowano, iż do alergizacji na LTP może dojść na drodze doustnej, nie musi ona towarzyszyć pyłkowicy [21]. Nadwrażliwość na tę grupę alergenów wiąże się z wyższą częstością ciężkich objawów choroby alergicznej, nierzadko dotycząca wielu narządów [3]. Dla porównania, nadwrażliwość na białka owoców i warzyw będące homologami alergenów pyłku Bukowatych, m.in. *Bet v 1*, prowadzi zazwyczaj do łagodniejszych objawów chorobowych, ograniczonych najczęściej do obszaru jamy ustnej [3].

6. Tropomiozyna – białko obecne w mięśniach krewetek, krabów i ostryg. Wykazuje ponad 65% homologię z białkiem alergenowym roztoczy kurzu domowego z gatunku *Dermatophagoides pteronyssinus*.

7. Enolaza – to enzym odpowiedzialny za procesy glikolizy i glukoneogenezy. Jako alergen grzybów po raz pierwszy wykryty w badaniach nad *Saccharomyces cerevisiae*, aktualnie uważany za pan-alergen grzybów [3]. Silna reaktywność krzyżowa wykazana została pomiędzy enolazą pochodzącą z różnych gatunków: *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum*, *Fusarium solani* [3,22]. Enolaza grzybów gatunku *Alternaria alternata* (*Alt a 5*) i *Cladosporium herbarum* (*Cla h 6*) wykazuje podobieństwo sekwencji aminokwasów w ok. 60% do enolazy lateksu (*Hev b9*), skąd możliwość reakcji krzyżowych [23].

8. Polikalcyiny

Alergeny pyłku wiążące wapń mogą być uznawane za markery wieloważnego uczulenia na pyłek różnych gatunków roślin (24). Jako polikalcyiny zidentyfikowano m.in. antygeny pyłku brzozy *Bet v 3* i *Bet v 4*, olszy *Aln g 4*. Najsilniejszą reaktywność krzyżową w tej grupie białek wykazuje jeden z antygenów pyłku traw *Phl p 7* [25].

Występowanie reakcji krzyżowych winno być uwzględnione w ocenie przebiegu i terapii chorób alergicznych, w tym między innymi swoistej immunoterapii alergenowej. Postęp, jaki przyniesie oparcie diagnostyki i terapii na rekombinowanych formach epitopów naturalnych lub ich izoformach, stanowić będzie również o postępie w diagnostyce i leczeniu alergii krzyżowej.

Tabela 2. Najczęstsze alergeny reagujące krzyżowo.

pyłek brzozy	pyłek leszczyny, olszy, dębu, grabu, buku owoce pestkowe (jabłko, gruszka, morela, wiśnia, czereśnia) kiwi, brzoskwinia, mango seler, marchew, mak, pieprz
pyłek leszczyny	pyłek drzew brzozy, olszy, dębu, grabu, buku orzech laskowy
pyłek traw	melon, arbuz, pomidor mąka (żyto, pszenica)
pyłek bylicy	seler, marchew, przyprawy
pyłek drzew oliwnych	pyłek jesionu, ligustru pospolitego, pyłek bzu lilaka
roztocze kurzu domowego	skorupiaki: krewetki, kraby, ostrygi ślimaki
grzyby <i>Alternaria alternata</i>	grzyby <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Penicillium citrinum</i> , <i>Fusarium solan</i> lateks
pióra	jajo kurze, mięso kurze
sierść kota	mięso wieprzowe
lateks gumy naturalnej	banan, awokado, kiwi, papaja, ananas, melon, mango, kasztan jadalny, migdały, grejpfruty, seler, ziemniaki, orzechy, pomidory, marchew, papryka, szpinak, sałata, przyprawy fikus
mleko krowie	mleko kozie, mleko owcze, mięso wołowe



Piśmiennictwo:

1. Osterballe M. et al.: The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005; 60:218-225.
2. Amlot P.L., Kemeny D.M., Zachary C., Parkes P., Lessof M.H.: Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clinical Allergy* 1987; 17 (1):33-42
3. Ferreira F., Hawranek T., Gruber P.: Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004; 59:243-267.
4. Bellioni-Businco B., Paganelli R., Lucenti P.: Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1191-1194.
5. Werfel S.J., Cooke S.K., Sampson H.A.: Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:293-300.
6. Szeffalusi Z., Ebner C., Urbanek R. et al.: Detection of IgE antibodies in cow milk and cow dander: milk-dander syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102:288-294.
7. Drouet M., Sabbah A.: The pork/cat syndrome or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat. *Mongr Allergy* 1996; 32:164-173.
8. Brehler R., Theissen U., Mohr C., Luger T.: „Latex-fruit syndrome”: frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52:404-10.
9. Aalberse R.C.: Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:228-238.
10. Weber R.W.: Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:229.
11. Aalberse R.C., Akkerdaas J., van Ree R.: Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56:478-490.
12. Bohle B., Radakovics A., Jahn-Schmidt B.: Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1 the major allergen in celery: evidence at T cell level. *Eur J Immunol* 2003; 33 (12):3303-10.
13. Markovic-Housley Z., Degano M., Lamba D.: Crystal structure of a hypoallergenic isoform of major birch pollen allergen Bet v1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol* 2003; 325:123-133.
14. Steinman H., Reden S.: Tree pollens. *Allergy-Which allergens?* Pharmacia Diagnostics AB. Uppsala Sweden 2005; ISBN 91-93440-5-2.
15. Lombardero M., Obsipo T., Calabozo B.: Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ole e 1-related proteins. *Allergy* 2002; 57:29-34.
16. Andersson K., Lidholm J.: Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130:87-107.
17. Egger M. et al.: Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006; 61 (4):461-76.
18. Valenta R., Duchene M., Pettenburger K. et al.: Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science*, 1991; 253:557-560.
19. Asero R. et al.: Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:427-32.
20. Sanchez-Monge R. et al.: Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunology*; 106:190-5.
21. Miguel-Moncin M.S. et al.: Lettuce anaphylaxis: identification of a lipid transfer protein as a major allergen. *Allergy* 2003; 58:511-517.
22. Simon-Nobbe B., Probst G., Kajava A.Y.: IgE-binding epitopes of enolases, a class of highly conserved fungal allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:887-895.
23. Wagner S. et al.: Hev b 9, an enolase, a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000; 267:7006-14.
24. Mari A.: Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125:57-65.
25. Tinghino R., Twardosz A., Barletta B. et al.: Molecular, structural and immunologic relationship between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:314-320.

Adres autora:

Dr n. med. Piotr Rapiejko

Klinika Otolaryngologii WIM

ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

tel./fax (022) 681-74-79

e-mail: redaktor@allergy.pl