

Komary – nie tylko alergia

Mosquito – not only allergy

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: Ukąszenia owadów kłujących mogą być przyczyną reakcji alergicznych na białka znajdujące się w ich ślinie. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć postać miejscową lub systemową. Nadwrażliwość na antygeny zawarte w ślinie komara jest zjawiskiem powszechnym. Niekiedy obserwuje się cięższe reakcje miejscowe, obejmujące kilkucentymetrowy obrzęk i reakcje pęcherzowe z towarzyszącą gorączką, limfadenopatią i ogólnym złym samopoczuciem.

Summary: Bites by blood-feeding insects induce specific sensitisation to saliva proteins and may be associated with cutaneous or systematic hypersensitivity reactions. Sensitisation to mosquito saliva antigens is common in the general population. More severe local reactions, including swellings of several centimeters, bullae and pustular reactions, occur and are sometimes accompanied by fever, lymphadenopathy and malaise.

Słowa kluczowe: komary, alergia, alergen

Key words: mosquito, allergy, allergen

Ukąszenia owadów kłujących mogą być przyczyną reakcji alergicznych na białka znajdujące się w ich ślinie [1, 2]. Ślina zawiera też substancje o działaniu toksycznym. Samice komarów żywiących się krwią wprowadzają poprzez naruszoną warstwę powierzchniową skóry swoją ślinę zawierającą antygeny i substancje o działaniu toksycznym [1, 2]. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć postać miejscową lub systemową. Nadwrażliwość na antygeny zawarte w ślinie komara jest zjawiskiem powszechnym. Niekiedy obserwuje się cięższe reakcje miejscowe, obejmujące kilkucentymetrowy obrzęk i reakcje pęcherzowe z towarzyszącą gorączką, limfadenopatią i ogólnym złym samopoczuciem. Dolegliwości uogólnione są jednak rzadkie [1]. Niebezpieczne dla życia odczyny anafilaktyczne są bardzo rzadkie i dlatego alergii na komary poświęcono znacznie mniej uwagi niż dużo rzadszej alergii na jady owadów błonkoskrzydłych [3].

Owady przenoszą patogeny licznych chorób człowieka i zwierząt. Ocenia się, że co 6 człowiek na świecie cierpi na chorobę, której nosicielem jest owad [4]. Komary przenoszą żółtą febrę, filariozę, malarię, wirusowe zapalenie mózgu i dengę [4]. W okresie budowy Kanału Panamskiego w latach 1886–1894 na żółtą febrę zmarło 53 tys. robotników [4]. Wysłani do stłumienia powstania niewolników na Haiti żołnierze

napoleońscy masowo umierali na żółtą febrę. Spośród 33 tys. zmarło 29 tys. W tej grupie było też 5500 Polaków, z których powróciło jedynie 300 [4]. Jedną z najstarszych, ale wciąż groźnych chorób jest malaria. Hipokrates uważał malarię za chorobę „złego powietrza” [4]. Herodot (485–425 r. p.n.e.) opisywał, że Egipcjanie mieszkający na terenach bagnistych spali pod sieciami rybackimi, które osłaniały ich przed owadami. Zwracano też uwagę na osuszanie bagien, a Pitagoras w 450 r. p.n.e. zalecał drenowanie mokradeł na Sycylii celem zabezpieczenia ludności przed malarią [4]. W 1880 r. francuski lekarz wojskowy Charles Louis Alphonse Laveran odkrył we krwi chorego na malarię zarodek malarii (*Plasmodium malariae*), za co w 1907 r. otrzymał Nagrodę Nobla [5].

Malaria u ludzi jest wynikiem infekcji jednego lub więcej z czterech gatunków *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*). Inne gatunki *Plasmodium* zakażają zwierzęta. Zakażenie przenoszone jest przez zainfekowane samice *Anopheles* sp. [6]. Na malarię zapada rocznie 3,5–5,0 mln ludzi [6]. Czterdzieści dziewięć procent ludności świata żyje na terenach, gdzie występuje malaria, z tego milion ludzi rocznie umiera na malarię [7]. Na malarię zmarli w wieku 37 lat Rafael i Oliver Cromwell a w wieku 33 lat Aleksander Wielki [4]. Malaria jest

odpowiedzialna za ruinę Rzymu. W 1370 r. w obrębie murów miasta żyło zaledwie 17 tys. osób. Nawet papież przeniósł się do Avinionu [4]. Jeszcze w czasie pierwszej wojny światowej setki tysięcy osób chorowało i umierało na malarię na Bałkanach i we Włoszech [4].

Malaria w Polsce

Pierwsze wzmianki o zachorowaniu na malarię w Polsce pochodzą z połowy XIX w. [8]. Polska była wówczas krajem, w którym malaria występowała endemicznie. Epidemie malarii występowały na terenach Polski w latach: 1846, 1847, 1854–1856, 1873, 1898, 1920–1923 i 1946–1949 [8]. W 1921 r. na terenie Polski zanotowano ponad 52 tys. zachorowań na malarię, w tym 41 zgonów [8]. Pierwszą w Polsce akcją intensywnego zwalczania malarii podjęto w latach 1921–1926. Była ona na tyle skuteczna, że już w 1938 r. zanotowano jedynie 316 przypadków malarii wywołanej głównie przez *Plasmodium vivax* [8]. Wyraźny spadek zachorowalności na malarię odnotowano w 1950 r. (5,5 na 100 tys. mieszkańców), przy czym najwyższa była w Warszawie (49,9 na 100 tys. mieszkańców) [8]. Od 1956 r. notowano jedynie sporadyczne zachorowania zawleczone z innych krajów i Polska przestała być terenem endemicznym [8]. W 1968 r. Światowa Organizacja Zdrowia uznała Polskę za kraj wolny od malarii [8]. W latach 1994–2000 liczba zgłoszonych przypadków zachorowań na malarię wynosiła od 18 do 38. W tym czasie na malarię zmarło 7 osób [8]. Blisko 3/4 osób, które zachorowały, przebywało w Afryce [8]. Istnieje realne ryzyko, iż kraje, w których malaria występowała endemicznie, są zagrożone wznowieniem zachorowań [8]. Przykładem wznowienia są Stany Zjednoczone Ameryki, Niemcy czy azjatyckie republiki dawnego Związku Radzieckiego [8]. Dla lokalnego szerzenia się malarii niezbędne są 2 warunki: obecność komarych wektorów zdolnych do przenoszenia malarii i obecność gametocytemicznych osób [8]. Potencjalnie w Polsce są spełnione oba te warunki. Występują gatunki komara zdolne do przenoszenia malarii: *Anopheles maculipennis s.s.*, *Anopheles atroparvus*, *Anopheles messae*, *Anopheles claviger* i *Anopheles plumbeus* [8]. Do pełnego cyklu sporogonicznego zarodźców malarii niezbędna jest odpowiednio wysoka temperatura otoczenia utrzymująca się stosunkowo długo [6, 7]. W warunkach Polski – z uwagi na niższe wymagania temperaturowe i częste zawlekanie – zagrożeniem jest *Plasmodium vivax* [8]. Podobnie jak w przypadku najgroźniejszego *Plasmodium falciparum* również *Plasmodium vivax*

potrzebuje do ukończenia cyklu sporogonicznego temperatury ok. 27°C przez 8–13 dni [8]. Jednak pełen cykl rozwojowy *Plasmodium vivax* może zakończyć się również po 20 dniach przy temperaturze ok. 20°C lub po 30 dniach przy temperaturze ok. 18°C [8]. W dobie coraz częstszych podróży istnieje też realne ryzyko zarażenia przez komary będące nosicielami zarodźców malarii przywiezionych na przykład na pokładzie samolotu. W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o zachorowaniach na malarię (tzw. malaria lotniskowa) osób przebywających na lotniskach oraz wśród personelu lotnisk w wyniku ukłucia przez zarażone zarodźcami komary, przetransportowane samolotami z terenów endemicznych [11]. Uważa się, że liczba rejestrowanych przypadków malarii w Polsce oraz liczba ewidencjonowanych zgonów wywołanych malarią jest w Polsce znacząco zaniżona [9]. Liczba zgonów spowodowanych malarią w Polsce jest wysoka w porównaniu z liczbą przypadków zachorowań, co jest wynikiem opóźnienia w rozpoznawaniu inwazji i niewłaściwego leczenia ciężkiej malarii [8]. Niezbędne jest propagowanie i stosowanie odpowiedniej profilaktyki wśród osób wyjeżdżających do krajów endemicznego występowania malarii, choć wiadomo, że żadna ze stosowanych metod nie zabezpiecza całkowicie przed zakażeniem [8]. Polskie prawo nakłada na lekarzy obowiązek zgłaszania zachorowań do stacji sanitarno-epidemiologicznych.

Aspekty entomologiczne

Komarowate, komary

(*Culicidae* rodzina owadów z rzędu muchówek). Znanych jest ponad 40 rodzajów komarów i ponad 3 tys. gatunków komarów na całym świecie. Komary związane są w toku rozwoju ze środowiskiem wodnym (larwy żyją w wodzie). Dorosłe komary wyposażone są w aparat gębowy typu klująco-ssącego. Samice do rozwoju jaj wymagają odżywiania krwią określonych gatunków zwierząt. Samica przykładła do skóry zwierzęcia stałocięplnego klujkę i szczękami w kształcie lanceta poruszającymi się w górę i w dół przecina skórę. Następnie do rany wstrzykuje ślinę, której składniki zapobiegają krzepnięciu krwi. Samica odlatuje dopiero po całkowitym wypełnieniu żołądka krwią. Samce komarów żywią się nektarem kwiatów, niestety zaraz po kopulacji giną. Samica składa jaja na powierzchni wody. Z jaj wylęgają się larwy, a kolejnym stadium są poczwarki. W Polsce występuje 47 gatunków komarów [10]. Komary mogą występować na terenie Polski w liczebnościach plagowych, a to może zwiększyć prawdopodobieństwo mechanicznego przenoszenia patogenów nierozwijających się w ciele

	Alergen	Białko (protein name)	Masa molekularna	cDNA sekwencja	Funkcja biologiczna
Komar	<i>Aed a 1</i>	Apyrase	68	tak	czynni antyplatekrowy
	<i>Aed a 2</i>	Female – specific protein D7	37	tak	nieznane
	<i>Aed a 3</i>	-	30	tak	nieznane
	<i>Aed a 4</i>	α -Glukosidase (maltase-like 1)	67	tak	sugar digestion
	-	α -Amylase 1	81,5	tak	nieznane
	-	Esterase	65	nie	nieznane
	-	Sialokinins	1,4	tak	vasodilator
	-	Lysozyme	nieznana	nie	bacteriolysis

owada, ale przekazywanych podczas kolejnych pobrań krwi [11]. W normalnych warunkach zagrożenie w wyniku mechanicznego przenoszenia patogenu na człowieka jest niskie, jednak może wzrastać w czasie masowego występowania komarów [11]. Po powodziach, jakie w ostatnich latach wystąpiły na terenie Polski, zwiększyło się zainteresowanie komarami. W niektórych rejonach kraju wdrażano programy zwalczania komarów.

Samice komarów wabi kwas mlekowy zawarty w pocie i dwutlenek węgla. Wysysająca krew samica wydziela feromon, który wabi inne samice [4]. Badania Eosy Hallem [22] wykazały, że czułki samic komara zawierają receptory dla 4-metylofenolu będącego składnikiem ludzkiego potu. Na ukąszenia komarów narażeni są w większym stopniu młodzi mężczyźni, dzieci i kobiety w okresie owulacji. Wskazówką jest tu wyższa temperatura skóry. Komary mają bardzo czuły narząd termolokacyjny, a receptor węchowy ułatwia dotarcie do spoconej skóry. Do lokalizacji komary wykorzystują też receptory dwutlenku węgla wydychanego z powietrzem wydychowym w wyższym stężeniu.

Alergeny śliny komarów

Ślina komarów zawiera wiele biologicznych składników, które mogą być sklasyfikowane pod względem funkcji jako:

1. antykoagulanty i czynniki przeciwplatekowe oraz czynniki rozszerzające naczynia krwionośne, które zwiększają przepływ krwi zasysanej przez komara [12],
2. substancje mogące ułatwiać transmisję pasożytów [13],
3. enzymy rozkładające cukier [14],
4. lizozym zmniejszający wzrost bakterii na materiale zawierającym cukry [15],
5. immunomodulatory [16].

Część z tych substancji została zidentyfikowana jako alergen.

Ślina komara *Aedes aegypti* zawiera 31 białek, których sekwencja cDNA jest zdeponowana w banku genów [17]. Jednak analiza białek przy wykorzystaniu metody elektroforezy w żelu wykazała jedynie 20 białek w ślinie dorosłych okazów *Aedes aegypti*: α -amylazę, antykoagulanty, antytumor necrosis factor, apyrase, esterazy, D7, α -glukosidase, sialokininy.

Antygeny śliny gatunku *Aedes communis* i *Aedes punctator*, które są blisko ze sobą spokrewnione, wykazują całkowitą reaktywność krzyżową. W odniesieniu do bardziej odległych taksonomicznie gatunków *Aedes communis* i *Aedes aegypti* reaktywność krzyżowa jest znacznie słabiej wyrażona [1].

Aspekty kliniczne – reakcja alergiczna

Reakcja alergiczna o niewielkim nasileniu w odpowiedzi na zawarte w ślinie komara alergen występuje u większości ludzi. Peng i wsp. w grupie 1059 dorosłych dawców krwi żyjących na terenie, gdzie w okresie letnim występują duże populacje komarów, u 18% badanych stwierdzili obecność specyficznych przeciwciał IgE i IgG przeciwko alergenom śliny komarów [20].

Zwykle występują dwa rodzaje reakcji:

1. bąbel i zaczerwienienie mediowane specyficznym IgE pojawiające się do 15 minutach w miejscu ukłucia,
2. reakcja opóźniona mediowana przez IgE i IgG.

Rozróżnia się 5 stadiów tego uczulenia [1, 3]. W stadium pierwszym ukąszenie jest bezobjawowe (brak reaktywności). W stadium drugim występuje reakcja alergiczna opóźniona,

przejawiająca się wystąpieniem po upływie doby małej swędzącej grudki. W stadium trzecim reakcji typu natychmiastowego towarzyszy reakcja opóźniona [1, 3]. Zazwyczaj dolegliwości są większe na początku sezonu i stają się łagodniejsze jesienią [3]. W czwartym stadium występuje reakcja typu natychmiastowego. Stadium piąte charakteryzuje się tolerancją antygenów śliny komara (występuje u osób narażonych na częste ukąszenia komarów).

Reakcja typu natychmiastowego charakteryzuje się pojawieniem rumienia i bąbla, a rzadziej miejscowego obrzęku [1]. Bąbel i zaczerwienienie oraz świąd skóry zmniejszają się stopniowo po 15 minutach od ukąszenia [1]. Objawy mogą jednak utrzymywać się do 24 godzin. Po 2–6 godzinach od ukąszenia komara u osoby nadwrażliwej mogą pojawić się swędzące grudki, które mogą utrzymywać się przez 24–72 godziny i są najczęściej wynikiem późniejszej fazy reakcji typu natychmiastowego [1]. Zmiany, jakie pojawiają się po 24 godzinach, mają charakter reakcji typu opóźnionego [1].

Ponieważ podawanie leku przeciwhistaminowego przynosi nieraz ulgę chorym z tymi zmianami, wyrażano pogląd, że przynajmniej część takich wykwitów jest fazą późną odczynu natychmiastowego, a w ich powstawaniu odgrywają rolę eozynofile. Natomiast w pozostałych przypadkach za powstawanie grudek odpowiedzialna jest alergja opóźniona. Klinicznie oba typy wykwitów skórnych są niemożliwe do odróżnienia, ale czas powstawania grudek spowodowanych fazą późną alergii natychmiastowej jest wyraźnie krótszy, a zmiany te osiągają maksymalną wielkość przeciętnie po upływie 4 godzin [3].

Profilaktyka i leczenie

Główny nacisk kładzie się na eliminację wszystkich form rozwojowych komarów poprzez stosowanie środków owadobójczych. Skuteczne jest też zabezpieczenie otworów okiennych i drzwiowych pomieszczeń mieszkalnych siatkami.

Poza ubraniami ochronnymi zalecane są praktycznie biorąc wyłącznie środki o działaniu miejscowym, zawierające N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) [21]. Mark Fradin i John Day opublikowali w 2002 r. w prestiżowym „*New England Journal of Medicine*” [21] testy 16 różnych preparatów zawierających zarówno DEET, jak i preparaty roślinne [21]. Ochotnicy zastosowali na skórę testowane preparaty, wprowadzali przedramię do klatek z komarami i liczono czas do pierwszego ukąszenia, oceniając tym samym skuteczność poszczególnych preparatów [21].

Preparaty zawierające DEET działały w zależności od stężenia nawet do 5 godzin, gdy tymczasem preparaty roślinne zawierające olejek sojowy, cytrusy, eukaliptus działały od 20 minut do maksymalnie 2 godzin [21]. U osób dorosłych zaleca się środki o stężeniu DEET minimum 20%, a u dzieci o koncentracji nie wyższej niż 10% [21]. Jest to spowodowane ryzykiem działań ubocznych środków zawierających DEET – szczególnie w przypadku wysokich stężeń substancji czynnej.

Obecnie kilka ośrodków pracuje nad uzyskaniem preparatów zaburzających funkcjonowanie narządu węchu komarów (wyspecjalizowane komórki zlokalizowane na czułkach i wokół otworu gębowego). Pewne nadzieje wiąże się z odkryciem genu Or83b odpowiedzialnego u owadów za prawidłowe funkcjonowanie zmysłu węchu.

W wielu badaniach, szczególnie badaczy fińskich, wykazano wysoką skuteczność ogólnie przyjmowanych leków antyhistaminowych w łagodzeniu objawów po ukąszeniach komarów.

Immunoterapia poprzez iniekcje preparatów uzyskanych z całych ciał owadów mogą zapobiegać reakcjom alergicznym w wyniku ukąszeń komarów [19], jednak wyciąg z całych ciał owadów – dostępny obecnie komercyjnie – zawiera zarówno alergeny śliny komarów, jak i wiele białek nieobecnych w ślinie komarów, co może być przyczyną nowych uczuleń i efektów ubocznych [18]. Badania nad alergenami śliny komarów stały się znacznie łatwiejsze wraz z uzyskaniem alergenów rekombinowanych. Obecnie dostępne są alergeny rekombinowane: rAed a 1, rAed a 2, rAed a 3, rAed a 4 [18]. Dostępność wysokooczyszczonych alergenów śliny komara lub alergenów rekombinowanych przyczynia się do lepszej diagnostyki i skuteczniejszej oraz bezpieczniejszej terapii chorych uczulonych na alergeny śliny komarów [18].

Piśmiennictwo:

1. Gluck J., Rogala B.: Nadwrażliwość na komary – problem kliniczny i terapeutyczny. *Wiad Lekarskie* 2000; 3-4:176-179.
2. Jarish R., Hemmer W.: Mosquito and horsefly allergy. In: Bonifazi F., Bilo M.B., Antonicelli L. (ed): *Insect Allergy. JGC. Neapol* 2002; 67-85.
3. Rudzki E.: Alergeny: komary. *Medycyna Praktyczna*. 2005; 4:161-163.
4. Boczek J.: *Owady i ludzie*. PWN, Warszawa 1990.
5. Tarnowska B. (red.): *Nagrody Nobla. Leksykon PWN*, Warszawa 2001.
6. Skarbinski J., James E.M., Causer L.M. et al.: Malaria surveillance-United States, 2004. *MMWR Surveill Summ* 2006; 26, 55 (4):23-37.
7. Roll Back Malaria, World Health Organization, and United Nations Children's Fund (UNICEF). *World malaria report 2005*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. Report no. WHO/HTM/MAL/2005.1102. Dostępny w Internecie <http://rbm.who.int/wmr2005>.
8. Szata W.: *Malaria w Polsce*. www.pzh.gov.pl/epimeld/2001/M_01_08A.pdf
9. Pawłowski Z.: Sugestie pokonferencyjne. Zasady zapobiegania i leczenia malarii u osób podróżujących do rejonów endemicznych. www.pzh.gov.pl/epimeld/2001/M_01_08A.pdf
10. Kubica-Biernat B.: Distribution of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Poland. *Eur Mosq Bull* 1999; 5:1-17.
11. Gliniewicz A., Sawicka B., Czajka E.: *Owady – szkodniki sanitarne w środowisku miejskim. Zagrożenia i możliwości zwalczania*. <http://www.pzh.gov.pl/nawosci/owady.pdf>
12. Ribeiro J.: Role of arthropod saliva in blood feeding. *Annu Rev Entomol* 1987; 32:463-78.
13. Valenzuela J.G., Belkaid Y., Garfield M.K. et al.: Toward a defined anti-*Leishmania* vaccine targeting vector antigens: Characterization of a protective salivary protein. *J Exp Med* 2001; 194:331-341.
14. Grossman G.L., James A.: An alpha-glucosidase in the salivary glands of the vector mosquito *Aedes aegypti*. *Insect Biochem* 1990; 20:619-623.
15. Rossignol P.A., Lueders A.M.: Bacteriolytic factor in the salivary glands of *Aedes aegypti*. *Comp Biochem Physiol* 1986; 83:819-822.
16. Charlab R., Valenzuela J.G., Andersen J. et al.: The invertebrate growth factor/CECR1 subfamily of adenosine deaminase proteins. *Gene* 2001; 267:13-22.
17. Peng Z., Estelle F., Simons R.: Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:198-209.
18. Peng Z., Xu W., Lam H. et al.: A new recombinant mosquito salivary allergen, rAed a 2: allergenicity, clinical relevance, and cross-reactivity. *Allergy* 2006; 61:485-490.
19. Ariano R., Panzani R.C.: Efficacy and safety of specific immunotherapy to mosquito bites. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36:131-138.
20. Peng Z., Rasic N., Liu Y. i wsp.: A survey of mosquito allergy by measuring serum saliva-specific IgE and IgG antibodies in 1059 blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:816-187.
21. Fradin M.S., Day J.: Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347, 1:13-18.
22. Hallem E.A., Fox A.N., Zwiebel L.J. et al.: Mosquito receptor for human – sweat odorant. *Nature* 2004; 427, 15:212-213.

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