

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Nowy wymiar zespołu białek przenoszących lipidy – zwrócenie uwagi na seks, narkotyki i alkohol

A new dimension of the lipid transfer protein syndrome – attention to sex, drugs and alcohol

Krzysztof Buczyłko

Instytut Nauk o Zdrowiu, Państwowa Uczelnia Zawodowa, Włocławek, Polska

STRESZCZENIE

Diagnostyka molekularna zespołu białek przenoszących lipidy (zespół nsLTP) może poprawić identyfikację homologicznych komponentów uczulających w nowych źródłach, takich jak lateks (Hev b 12), konopie, piwo i wino. Większość badań wskazuje na Can s 3, niespecyficzne białko transferowe lipidów (LTP) *Cannabis sativa* jako alergen główny. Alergenami odpowiedzialnymi za alergię na wino mogą być białka winogronowe (*Vitis vinifera*), w szczególności składnik Vit v 1 (również LTP). Większość białek piwa pochodzi z jęczmienia (*Hordeum vulgare* – Hor v 14) lub z chmielu (Hum l LTP). LTP z chmielu, pszenicy, jęczmienia i kukurydzy bywa alergenem sprawczym obecnym w niektórych odmianach piwa. Ostatnio wiele produktów spożywczych i napojów jest aromatyzowanych przyprawami, ze wzrostem reakcji alergicznych zależnych od profilin, na przykład kolendra Cor s 2, lub białek przenoszących lipidy.

SŁOWA KLUCZOWE

alergia, LTP (białko przenoszące lipidy), lateks, marihuana, winorośl, chmiel.

ABSTRACT

Molecular diagnosis of LTP (lipid transfer protein) syndrome could benefit from the identification of homologue allergenic components in the new sources like latex (Hev b 12), hemp, beer, and wine. Most studies point to Can s 3, the nonspecific lipid transfer protein (LTP) of *Cannabis sativa* as a major allergen. Allergens responsible for wine allergy could be grape (*Vitis vinifera*) proteins, particularly the Vit v1 component (LTP too). Most beer proteins originate from barley (*Hordeum vulgare*- Hor v 14) or from hop (Hum l LTP). The LTPs from hops, wheat, barley, and maize were the causative allergen present in particular beer variety. More recently, lot of foods and drinks have been flavoured with spices, with a reported increase in allergic reactions profilin dependent, for example coriander Cor s 2, or lipid transfer proteins.

KEY WORDS

allergy, LTP (lipid transfer protein), latex, hemp, grape, hop.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Buczyłko, Centrum Alergologii prof. K. Buczyłko sp. z o.o., ul. M. Kopernika 67/69, 90-553 Łódź,
e-mail: buczylo@centrum-alergologii.lodz.pl

WSTĘP

Zespół nsLTP (*non specific lipid transfer protein* – białko przenoszące niespecyficznie lipidy) w swojej klasycznej postaci jest dobrze znany i opisany także przez polskich autorów [1]. NsLTP należą do rodziny prolamin i są odporne na gotowanie i trawienie [2]. Reakcje kliniczne indukowane przez nsLTP mogą być ciężkie, szczególnie gdy nie mają związku z pyłkowicą brzoową. Pru p 3, główny alergen brzoskwinowy, odgrywa główną rolę w uczuleniu na inne nsLTP [1]. Alergologicznie istotne nsLTP znajdują się nie tylko w owocach pestkowych, lecz także w orzechach, roślinach strączkowych i zbożach [2]. Dotychczas nie zwracano szczególnej uwagi na udział nsLTP w alergii na seks, narkotyki i alkohol. Dopiero od niedawna w jednorazowym badaniu Alex można oznaczyć rCan s 3 (konopi), rTri a 14 (pszenicy zwyczajnej), rZea m 14 (kukurydzy), rPru p 3 (brzoskwini), nVit v 1 (winogron) oraz dalsze 11 molekuł homologicznych do nsLTP [3].

Niniejsza praca poglądowa ma pomóc w określeniu nowego wymiaru zespołu nsLTP w odniesieniu do wymienionych przyjemności dla dorosłych.

ALERGIA NA SEKS

Zachowania seksualne mogą działać jako wyzwalacze reakcji alergicznych lub jako nośniki alergenów. Alergeny pokarmowe i lekowe są także przenoszone przez ludzkie płyny organiczne, takie jak ślina i nasienie [4]. Lateks w prezerwatywach i liczne substancje w smarach, środkach plemnikobójczych, miejscowych lekach i kosmetykach mogą powodować reakcje alergiczne lub kontaktowe zapalenie skóry [5]. Aktywność seksualna jest również potencjalnym wyzwalaczem objawów u pacjentów dotkniętych alergiami oddechowymi, takimi jak astma miesiaca miodowego i nieżyt nosa [4]. Objawy alergii na seks zazwyczaj pojawiają się podczas stosunku albo w ciągu około 1 godziny po stosunku. Objawy miejscowe obejmują świąd, zaczerwienienie i obrzęk pochwy oraz innych okolic, które miały kontakt z nasieniem [6]. Dotychczas opisano następujące objawy reakcji uogólnionej: duszność, cechy nieżyty nosa i spojówek, uogólniona pokrzywka, zaostrenie atopowego zapalenia skóry (AZS), wstrząs anafilaktyczny [7]. Objawy te mogą wynikać nie tylko z alergii na nasienie partnera (*human seminal plasma allergy* – HSPA), lecz także z uczulenia na lateks znajdujący się w prezerwatywach, środki plemnikobójcze (np. nonoxy-

nol-9) lub żele nawilżające [8]. Możliwe są również reakcje u osób uczulonych po narkotykach, pokarmach i napojach zawierających alergeny, np. LTP, takich jak owoce [1], marihuana [3], wino [9] czy piwo [10], spożywanych przed stosunkiem lub w trakcie wysiłków (!) seksualnych.

ALERGIA NA LATEKSOWE PREZERWATYWY I INNE GADŻETY SEKSUALNE

Pierwszy przypadek nadwrażliwości na lateks opisano już w 1927 roku. Według danych od 1% do 6% Amerykanów ma uczulenie lub nadwrażliwość na lateks [5]. Alergia na lateks może być bezobjawowa, jeśli nie ma kontaktu z jego alergenami. W przypadku ekspozycji pojawia się szereg objawów – od pokrzywki i świądu, poprzez cechy „infekcji” dróg moczopłciowych po zatkany i ciekący nos. W profilaktyce zaleca się prezerwatywy silikonowe lub poliizoprenowe jako bezpieczne dla alergików [6–8]. Prezerwatywy poliizoprenowe chronią przed zakażeniem i ciążą, ale są dostępne tylko dla mężczyzn. Mogą być stosowane ze smarami na bazie wody lub silikonu [5].

ALERGIA NA SEKS ZALEŻNA OD WYSIŁKU I POKARMÓW (*HONEYMOON ASTHMA AND RHINITIS, SEXERCISE-INDUCED ASTHMA*)

Alergeny pokarmowe i lekowe mogą być przenoszone przez ludzkie płyny organiczne, takie jak ślina i nasienie. Podczas pocałunków ślina z alergenami pokarmowymi może wywołać śmiertelny wstrząs [8]. Zespół lateksowo-pokarmowy może być zależny od LTP [6]. Ryzyko wystąpienia alergii na lateks wzrasta przy istniejącym uczuleniu na awokado, banany, kiwi, marakuję, kasztany, pomidory, paprykę, ziemniaki, co powoduje alergię wywołaną pocałunkiem (*kiss-induced allergy*) [4]. Związek między alergią na lateks a alergią na owoce waha się od 21% do 58% [5].

UCZULENIE NA LUBRYKANTY (*LUBE ALLERGY*)

Lubrykanty mogą zawierać składniki, które wywołują reakcje alergiczne. Istnieją trzy rodzaje lubrykantów: oparte na olejach, bazujące na wodzie i zawierające silikony. Lubrykanty zmniejszają ból i poprawiają doznania seksualne, lecz u osób uczulonych na niektóre ich składniki mogą wywołać świąd, pieczenie, pokrzywkę, a nawet wstrząs anafilaktyczny [5]. Postępowanie polega na unikaniu nie-

właściwych dla danej osoby środków przy zastosowaniu innych. Zbierając materiał do niniejszego opracowania, natrafiono na informację handlową o lubrykantach na bazie oleju z konopi. Nie ma jednak doniesień o przypadkach uczulenia tą drogą na LTP konopi. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry narządów płciowych (ACD) jest niezbyt częstym zaburzeniem, ale poważnie pogarsza jakość życia zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Ze względu na kulturowe tabu, wielu pacjentów próbuje samoleczenia, co opóźnia właściwą diagnozę. Badanie płatkowe pomaga określić przyczynę i zapewnić ulgę pacjentowi. Miejscowe leki, w tym miejscowe środki znieczulające i glikokortykosteroidy, są najczęstszymi alergenami narządów płciowych. Inne typowe alergeny to: zapachy, konserwanty, kleje, barwniki i wyroby gumowe. Mniej powszechnie występujące alergeny obejmują zioła, przyprawy i lubrykanty [8].

ALERGIA NA BIAŁKA PŁYNU NASIENNEGO (*HUMAN SEMINAL PLASMA ALLERGY* – HSPA, *HUMAN SEMINAL PLASMA HYPERSENSITIVITY* – HSPH)

Uczulenie IgE-zależne na białka ludzkiego płynu nasiennego nie jest częstym zjawiskiem. Pierwszy przypadek opisano w 1976 roku, natomiast do 2011 roku było ich około 80. Prawdopodobnie występują częściej, lecz rzadko są zgłaszane [11]. Alergeny nasienia dzielimy na swoiste, takie jak PSA (*prostate specific antigen*; swoisty antygen stercza, homolog psiego Can f 5), oraz nieswoiste, np. leki, narkotyki, pokarmy, które mogą znajdować się w nasieniu [7]. Ryzyko rozwoju reakcji systemowej to głównie anafilaksja podczas stosunku płciowego w wyniku reakcji krzyżowej z ludzkim antygenem stercza – PSA [12]. Rozpoznawanie nadwrażliwości na nasienie wciąż budzi kontrowersje [5]. W opisach przypadków stosowane były PTS, ale nie ma dostępnych dla testów skórnych wyciągów nasienia. Zwraca się uwagę, że PTS z próbkami nasienia mogą być nieswoiste z powodu obecności prostaglandyny i jej wpływu rozszerzającego naczynia [12].

Przypadek 1. – uzależnienie od seksu. Kobieta, 38 lat, objawy anafilaksji pojawiały się natychmiast po stosunku. Jako przyczynę ustalono białko 28 kDa. Immunoblotting SDS-PAGE z płynem nasiennym męża pacjentki wykazał identyczność szkodliwego białka z ludzkim PSA [1]. Przypadek 2. – uzależnienie od seksu. Kobieta, 18 lat, u której podobne objawy HSPH samoistnie ustąpiły w ciągu 5 lat obserwacji [13]. Wbrew obawom tylko 4 kobiety spośród 22 uczulonych na psa (IgE Can f 5+) miało objawy po seksie [12].

Profilaktyka i leczenie alergii na PSA

Zastosowanie prezerwatywy eliminowało całkowicie objawy alergii na ludzki płyn nasienny. Niektórzy autorzy

zalecają podawanie leków przeciwhistaminowych godzinę przed zbliżeniem [6]. W jednym przypadku HSPA opisano zastosowanie omalizumabu [14].

ALERGIA NA SEKS U MĘŻCZYZN (*ANOGENITAL DERMATITIS*)

Stwierdzono pojedyncze przypadki alergii mężczyzn na własną spermę. W grupie z zajęciem okolicy anogenitalnej mężczyźni byli częściej narażeni na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jako ostateczną diagnozę (60,5% vs 47,8% kobiet). Uczulenie na spermę u mężczyzn występuje zaraz po wytrysku i przypomina objawy grypy (gorączka, katar, silne zmęczenie). Chorobę diagnozuje się po kilkudniowej wstrzemięźliwości seksualnej – na podstawie badania krwi i stanu plemników w nasieniu [8]. W podobnych przypadkach należy starannie rozważyć mechanizmy autoimmunologiczne.

ZESPÓŁ OBJAWÓW POSTORGASMICZNYCH (*POST-ORGASMIC ILLNESS SYNDROME* – POIS)

U niektórych ludzi orgazm, zamiast wywoływać przyjemność i euforię, jest bolesny i powoduje silny świąd. Objawy mogą trwać przez 3–7 dni, a następnie ustępują samoistnie. POIS jest chorobą autoimmunologiczną. Nie ma skutecznego leczenia tego zespołu. Szybki początek objawów grypopodobnych, takich jak gorączka, skrajne zmęczenie, swędzenie i pieczenie oczu, występuje natychmiast po orgazmie. Po tych objawach mogą nastąpić zaburzenia poznawcze, takie jak trudności z koncentracją i szczególnie rozdrażnienie. O POIS należy pamiętać przy różnicowaniu z alergią na seks [15] (ryc. 1).

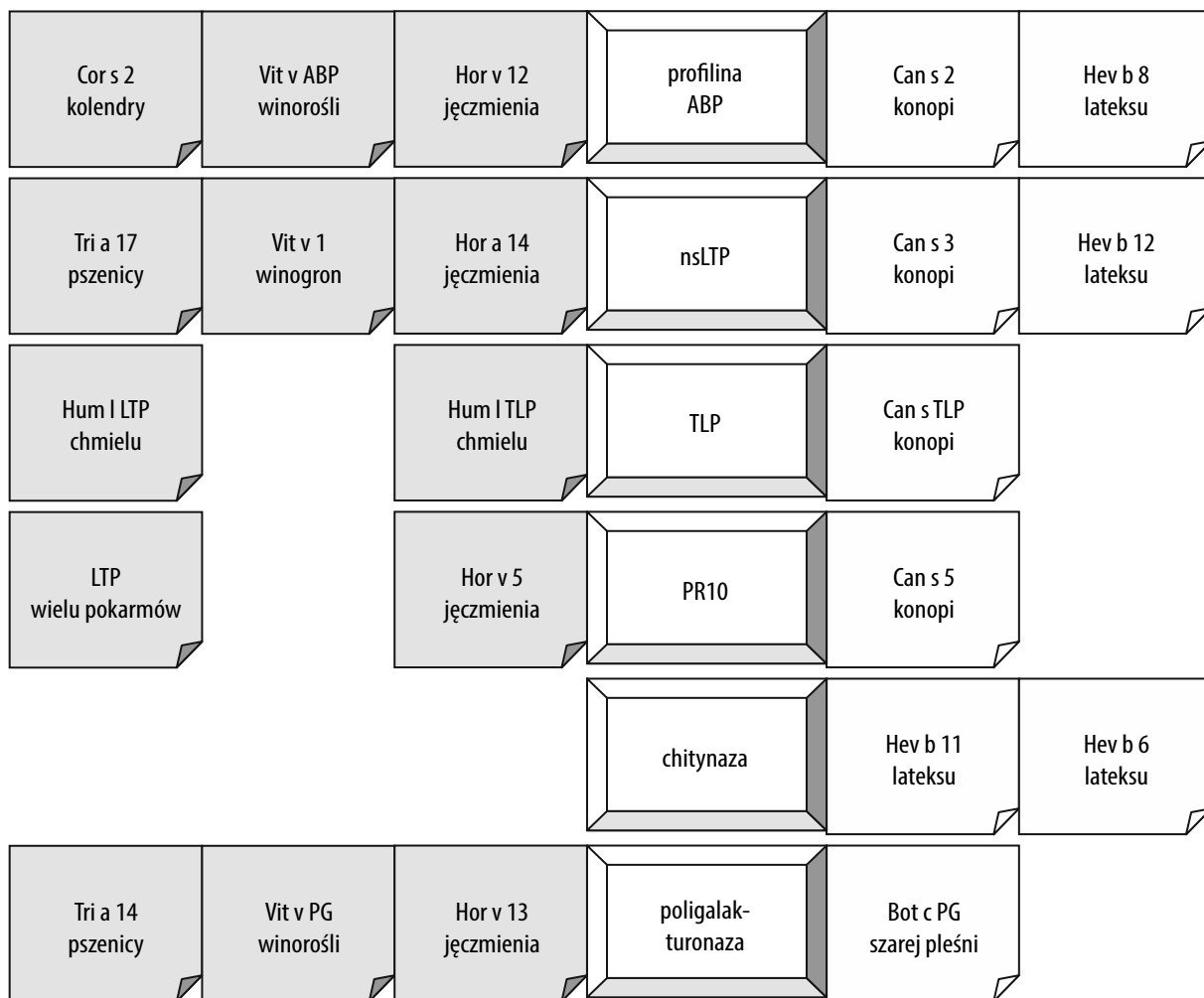
ALERGIA NA NARKOTYKI

Alergia na marihuanę pojawia się u pacjentów, którzy cierpieli wcześniej na uczulenia powietrzno-pochodne w przypadku pyłków innych roślin (wiązu, morwy, chmielu, pokrzywy) botanicznie spokrewnionych z konopiami [16]. Opublikowano wiele doniesień o alergii na różnych przedstawicielach rodziny *Cannabaceae*, w tym chmiel (*Humulus lupulus*) [17]. Autor niniejszego opracowania przedstawił wcześniej pierwszy w Polsce opis alergii na marihuanę [3].

ALERGENY BIAŁKOWE KONOPI INDYJSKICH

Can s 2 – profilina, homolog Bet v 2

Zarówno profilina Can s 2, jak i homolog głównego alergenu pyłku brzozy Bet v 1 (Can s 5) mogą odgrywać rolę w alergii na konopie indyjskie w krajach, gdzie brzoza jest endemiczna. W Europie większość pacjentów z alergią na



RYCINA 1. Diagram wybranych reakcji krzyżowych w alergii na seks, narkotyki i alkohole. Oprac. K. Buczyłko wg [2, 3, 5, 16, 23, 30, 31, 32]. Zwraca uwagę homologia nsLTP (rzadziej innych molekuł) lateksu, winogron, chmielu, jęczmienia i pszenicy, konopi indyjskich, szarej pleśni oraz kolendry. Pola pokarmów oznaczono kropkami. Objaśnienia skrótowców w tekście

marihuanę było uczulonych na rBet v 1, a część także na rBet v 2 [16].

Can s 3 – alergen główny konopi – białko przenoszące lipidy

W grupie 545 osób cierpiących z powodu objawów skórnych lub oddechowych PTS (+) (punktowe testy skórne dodatnie) z ekstraktem liści *C. sativa* dotyczyły 8,1%, nieco więcej wśród palaczy marihuany –14,6%. Częstsze były także wśród chorych z alergią na pomidory z powodu alergii na nsLTP o masie 10 kDa [18]. LTP należy do pan-alergenów o dużym znaczeniu klinicznym. Występuje w owocach, warzywach, orzechach, zbożach, pyłkach, lateksie i konopiach. Powoduje zależny od reakcji krzyżowych z IgE tzw. zespół LTP [19]. W Europie markerem

podobnych zespołów jest komponent Pru p 3 brzoskwini. Większość badań wskazuje na Can s 3, białko przenoszące nieswoiste lipidy *C. sativa* jako główny alergen, podczas gdy w USA dotyczy to 52% badanych. U osób zdrowych nie stwierdzono przeciwciał sIgE przeciwko ekstraktowi konopi ani rCan s 3, z wyjątkiem 1 przypadku. U osób z alergią na marihuanę sIgE dla ekstraktu konopi był dodatni w 85%, a w przypadku rCan s 3 w 20% [16]. Alergen główny konopi Can s 3 odpowiada za pierwotne uczulenie, a także wyzwała alergie pokarmowe, zależne od LTP, z pomidorem, brzoskwinia, tytoniem, chmielem, winoroślą, lateksem oraz pyłkowe z bylicą [2]. Zespół konopie/owoce/warzywa może być reakcją łagodną lub zagrażającą życiu, w zależności od drogi ekspozycji. Alergia na konopie może pojawić się podczas obróbki, wdychania, spożycia lub wstrzyknięcia pochodnych tej rośliny [18]. Warto

pamiętać, że molekuly LTP z różnych źródeł są nieco inne [2]. Dla roślin botanicznie niespokrewnionych homologia wynosi 35–95%, co nakazuje ostrożność przy tworzeniu zaleceń dla pacjentów, a także tłumaczy przypadki niekiedy ujemnego wyniku sIgE dla Pru p 3 [12].

Can s 4 (białko wzmacniające wydzielanie tlenu, dawna nazwa Can s OEP, *oxygen-evolving enhancer protein*), białko chloroplastu

Stwierdzono, że Can s 4 odgrywa również pewną rolę w alergii na konopie [20]. Chloroplast to otoczone podwójną błoną białkowo-lipidową organellum komórkowe roślin i eukariotycznych glonów, w którym zachodzi proces fotosyntezy. Chloroplasty zaliczamy do plastydów. Ich główną funkcją jest przemiana dwutlenku węgla oraz wody z wykorzystaniem energii świetlnej w glukozę oraz tlen. Możliwe są reakcje krzyżowe z pomidorem Sol e OEP [19].

Can s TLP (*thaumatin like protein*; białko podobne do taumatyny)

Proteina ta o masie cząsteczkowej 38 kDa występuje w liściach konopi. Słodkie białko podobne do taumatyny znaleziono w surowicach 8 badanych z grupy 44 uczulonych na marihuanę [2]. W serii przypadków z Hiszpanii alergii na TLP towarzysząca uczuleniowi na Can s 3 była jedyną przyczyną alergii na konopie z ryzykiem wystąpienia alergii krzyżowych na pokarmy.

Konopie szkodzą podobnie jak tytoń

Wdychanie dymu z konopi indyjskich jest najczęstszą, połączoną przyczyną objawów płucnych, takich jak kaszel, plwocina, świsły, szczególnie przy jednoczesnym paleniu tytoniu [20]. Inne typowe skutki to duszność oraz zmiany rozedmowe górnych płatów. Zdaniem niektórych autorów rola wdychania dymu w astmie jest kontrowersyjna, lecz zwiększa się liczba dowodów wskazujących na konopie jako czynnik wyzwalający ostre napady astmy [21].

Przypadek 1. – uzależnienie od narkotyków. Mężczyzna, lat 28, wcześniej bez objawów alergicznych, pokrzywka od konopi. Mężczyzna musiał zaprzestać używania konopi. Pojawiły się następujące objawy: nieżyt nosa, opuchnięcie powiek i swędzenie. Po kilku miesiącach rozwinęła się anafilaksja po spożyciu pomidorów, ostrej papryki i figi, pokrzywka po kontakcie ze skórą brzoskwini oraz alergii jamy ustnej wywołana jabłkami, migdałami, bakłażanem i kasztanami jadalnymi. Stwierdzono PTS (+) na konopie, jabłko, brzoskwinię i pomidora [20]. Przypadek 2. – uzależnienie od narkotyków. Pacjent zgłosił się do dermatologa, który rozpoznał pokrzywkę

kontaktową w wyniku alergii na konopie (*contact allergic urticaria*). Opisano także objawy podobne do zjawiska Raynauda, a nawet zapalenie naczyń [22]. Przypadek 3. – uzależnienie od narkotyków. Objawy uczulenia wystąpiły między innymi u hodowcy ptaków, który miał kontakt ze stosowanymi w karmie nasionami [3]. U 32 pacjentów z Belgii i Niemiec 5 osób miało pozytywny wynik w testach wiązania IgE z rekombinowanym białkiem Can s 2 (profilina, 14 kDa) sprzężonym z cytometryczną macierzą kulkową (CBA). Poziom IgE wynosił u nich od 0,35 do 65 kUA/l. Drogi ekspozycji stanowiły głównie wziewne, chociaż dwukrotnie było to spożycie, a wszyscy zgłaszali reaktywność skórą na konopie indyjskie [16].

OBJAWY NIEALERGICZNE WYMAGAJĄCE RÓŻNICOWANIA

Najczęstsze skutki palenia marihuany to: bóle gardła, zapalenie oskrzeli i astma. U kobiet regularnie palących występują zaburzenia miesiączkowania, a u mężczyzn – zaburzenia produkcji testosteronu. Przetwory konopi indyjskich, w tym marihuana, najczęściej palone są w papierosach (tzw. skręty, jointy, blanty) lub w fajkach albo lufkach. Mogą być przyjmowane doustnie, rzadziej są używane do produkcji naporów i słodczy (np. ciasta) [19]. Diagnostyka molekularna może przynieść korzyść z identyfikacji nowych składników uczulających [20]. Często marihuanę łączy się z alkoholem dla większego efektu euforyzującego [19].

ALERGIA I/LUB NIETOLERANCJA ALKOHOLI

Spożycie alkoholu, nawet w umiarkowanych ilościach, wiąże się ze zwiększeniem całkowitego IgE i specyficznych stężeń IgE. Reakcje nadwrażliwości na napoje alkoholowe (szczególnie czerwone wino) są częste, dotyczą około 10% populacji ogólnej. Pod względem patogenezy należy rozróżnić reakcje immunologiczne, głównie IgE-zależne, i reakcje nietolerancji, w których nie można wykryć mechanizmów immunologicznych [23]. Reakcje nieimmunologiczne i immunologiczne na alkohol występują w różnych sytuacjach klinicznych i nakładają się na siebie. Reakcje immunologiczne po spożyciu alkoholu wykazują spektrum objawów – od zapalenia skóry po astmę i anafilaksję [24]. Klinicznie dobrze znane są objawy, takie jak zaczerwienienie twarzy, astma czy ustny zespół uczuleniowy z pieczeniem i obrzękiem błony śluzowej. Częstość ich występowania wynosi dla: zaczerwienienia skóry – 57%, świądu – 35%, wycieku z nosa – 32%, biegunki – 28%, tachykardii – 25%, skurczów żołądka lub jelit – 25% [25]. Inni jako najczęstsze wymieniają: bóle głowy, rumień, katar i zatkanie nosa, biegunkę i astmę. Objawy ze strony dróg oddechowych zaobserwowano

znacznie częściej u osób z wcześniej istniejącym nieżytem nosa i astmą [26].

ALERGIA IGE-ZALEŻNA NA ETANOL LUB JEGO METABOLITY

Rzadko występują alergię IgE-zależne na kwas octowy – produkt rozpadu metabolizmu etanolu. U takich osób można wykazać PTS (+) na kwas octowy, podczas gdy odpowiedzi na etanol są niezmiennie negatywne [27], podobnie jak na winogrona, aldehyd octowy, oraz ujemną podwójnie ślepą próbę kontrolowaną placebo (PSPKP) w przypadku pirosiarczynu i salicylanu. U tych osób mogą występować reakcje jedynie po doustnym narażeniu na etanol. Wymienione chemikalia spożywcze oraz winogrona są nieobecne w ginie, wódce i whisky.

Przypadek 1. – uzależnienie od alkoholu. Kobieta, lat 22. Stwierdzono uogólnioną pokrzywkę i omdlenie po spożyciu 30 ml białego wina musującego Chardonnay (12% etanolu v/v). Pacjentka odzyskała przytomność po kilku minutach i spożyła lek przeciwhistaminowy, co zmniejszyło wysypkę. Nie musiała szukać nagłej pomocy medycznej. PTS świeże winogrono (-). PSPKP z pirosiarczynem (-) i salicylanem (-). Pokrzywka została wywołana po spożyciu 5 ml Chardonnay. PSPKP z 20 ml 96% etanolu w 300 ml soku winogronowego (+), objawy wystąpiły już po 5 ml mieszaniny, bez reakcji w stosunku do soku z winogron (-). Nastąpił wzrost całkowitej tryptazy w surowicy z niewykrywalnego poziomu do 14,2 ng/ml godzinę po wystąpieniu objawów. PTS (+) na 2% kwas octowy, brak reakcji na różne stężenia etanolu (9,6%, 19,2%, 48%, 96%). Opracowano dietę bez alkoholu oraz plan działania w anafilaksji (adrenalina) [28]. Przypadki 2., 3. – uzależnienie od alkoholu. Stwierdzono uczulenie na białe wino. U 2 pacjentek pojawiły się pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i uczucie zwężenia gardła w ciągu kilku minut od spożycia białego wina. U obu nie wykazano żadnych działań niepożądanych w podwójnie zaślepionej kontrolowanej placebo próbie prowokacji pokarmowej (PSKPPP) z pirosiarczynem lub salicylanem sodu. Otwarta prowokacja białym winem wywołała pokrzywkę u obu pacjentek. PSKPPP z etanolem wykazała wzrost stężenia tryptazy w surowicy. Dodatkowo PTS na 2% kwas octowy, produkt rozpadu etanolu, uzyskano u obu kobiet, ale u nikogo z grupy kontrolnej [28].

UCZULENIE NA BIAŁKOWE ALERGENY WINOROŚLI I WINA

Alergenami odpowiedzialnymi za alergię na wino mogą być: białka winogronowe (*Vitis vinifera*) (szczególnie Vit v 1, homolog nsLTP) oraz białka i składniki stosowane do klarowania i stabilizacji win. W celu wytrącenia

tanin, nadmiaru polifenoli i innych niekorzystnych związków używa się białek o ładunkach jonowych dodatnich, takich jak jaja kurze, żelatyna czy klej rybi (karuk) uzyskiwany z wysuszonych żołądków jesiotra [23]. Czynniki etiologicznymi zawartymi w winie są: proteiny (LTP, taumatyna, endochitynaza), aminy biogenne (m.in. histamina, tyramina, kadaweryna, fenyletylamina, piperydyna, putrescyna, spermidyna, serotonina, propylamina), siarczyny, drożdże i bakterie użyte w produkcji wina, a także enzymy (lizozym) [9]. Komponentami o mniejszym znaczeniu alergizującym są 28-kDa proteina, 37,5 kDa poligalakturonaza, 39 kDa β -1,3-glukanaza, 60-kDa proteina, które zostały uznane za mniejsze alergeny [23].

LTP Vit v 1

LTP Vit v 1 o masie cząsteczkowej 9 kD jest głównym alergenem winorośli, winogron i wina. Reaguje krzyżowo z LTP brzoskwiowym i wiśniowym. U winiarza z reakcją anafilaktyczną na białe wino udało się wywołać tolerancję poprzez doustne podawanie zwiększających się stężeń białych winogron. Po osiągnięciu dziennej dawki podtrzymującej 20 g winogron pacjent tolerował 66,5 ml białego wina w teście próbnym. Spośród 14 pacjentów z alergią na winogrona (lub wino) 71% wykazało wiązanie IgE z 9 kD Vit v 1 na immunoblocie ekstraktu winogronowego [29–31].

Endochitynaza A4

Endochitynaza A4 jako alergen występuje w winogronach, młodych winach oraz w winach marki Fragolino (o smaku truskawkowym). Być może jest to związane z resztkami alergenów szarej pleśni *Botrytis cinerea*. Osoby narażone na *B. cinerea* mogą być uczulone na ten grzyb bez żadnych objawów klinicznych lub doświadczać zaostrzenia objawów astmy, kataru siennego lub zapalenia zatok. Może też wystąpić zapalenie płuc z nadwrażliwości (znane również jako „płuca plantatora winorośli”). Składniki wiążące IgE z *B. cinerea* wydają się mieć antygeny zarówno wczesnej, jak i późnej fazy. Szacuje się, że częstość występowania alergii na *B. cinerea* waha się od 1,3% do 52% (mediana 18,8%) [30].

TLP (homolog taumatyny)

TLP (homolog taumatyny) jest mniejszym alergenem obecnym także w brzoskwini [23] i konopiach. Został zidentyfikowany w winogronach, a także w winie u 3 pacjentów bez pyłkowicy, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na czerwone wino, i u 11 pacjentów z alergią na winogrona [29]. Reaguje krzyżowo z Can s TLP konopi, Pru p 2 brzoskwini oraz Mal d 2 jabłka [3].

ALERGIA NA PIWO

Piwo jest jednym z najczęściej spożywanych napojów alkoholowych na świecie. Chociaż produkcja i spożycie tego napoju jest powszechne, reakcje alergiczne są bardzo rzadko zgłaszane, głównie z powodu uczulenia na pszenicę, drożdże lub chmiel. Ponadto wiele produktów spożywczych i napojów bywa aromatyzowanych przyprawami; stwierdza się wzrost reakcji alergicznych [32, 33]. Większość białek piwa pochodzi z jęczmienia. Wiadomo, że zboże to zawiera prolaminy podobne do gliadyny (hordeiny – Hor v 20) wraz z innymi immunogennymi białkami, które wytrzymują proteazy słodowe i trudne warunki warzenia. Ponadto wiele peptydów, które mogą zachować lub nawet wzmocnić potencjał immunostymulujący, jest uwalnianych w piwie z powodu proteolizy [26].

Główne alergeny produktów jęczmiennych

Główne alergeny produktów jęczmiennych to α -amylaza (Hor v 16) i β -amylaza (Hor v 17), inhibitor α -amylazy (Hor v 28) oraz gluten [27]. Najsilniejszym alergenem piwa jest niewielkie białko nsLTP (Hor v 14), o masie 10 kDa, dość znacznie przekształcone w procesie technologicznym. Opisano bogaty wybór odmian piwa, które mogą zawierać potencjalne alergeny. Należą do nich: przyprawy [32] oraz drożdże, sód jęczmienny, chmiel, kukurydza, pszenica, ryż [26]. Metasiarczyzny, drożdże piwne, chmiel i jęczmień zawarte w piwie mogą wszystkie odpowiadać za epizodyczne zmiany skórne i anafilaksję [23]. Diagnoza alergii na piwo obejmuje wywiady o reakcji organizmu badanego na wypite piwo lub na kontakt z jego poszczególnymi składnikami. Należy wykonać PTS, które będą obejmować ewentualne alergeny, wspomniane w poprzednim akapicie.

Przypadek 4. – uzależnienie od alkoholu. Młoda kobieta, która doświadczyła anafilaksji z powodu piwa o smaku kolendry. Jest to pierwszy przypadek anafilaksji piwnej spowodowanej kolendrą, która została dodana do piwa jako substancja aromatyzująca [32]. Według wiedzy autora we wspomnianej przyprawie znajdują się alergeny Cor s 1 – białko homologiczne do Bet v 1 brzozy – oraz Cor s 2 – profilina. Przypadek 5. – uzależnienie od alkoholu. Mężczyzna 32-letni, przyjęty na oddział alergii i immunologii z powodu anafilaksji występującej w ciągu kilku minut po spożyciu piwa Franziskaner. Pacjent toleruje wszystkie inne napoje alkoholowe. PTS (++++) dla pszenicy, kukurydzy, jęczmienia i brzoskwini, a także z dziewięcioma markami piwa. IgE w stosunku do Pru p 3 wynosiło 14,8 kU/l. Ekstrakt z pszenicy, jęczmienia i kukurydzy oraz oczyszczone białko Pru p były w stanie prawie całkowicie zahamować wiązanie IgE z ekstraktem badanego piwa. Pasma wiążące IgE wykry-

te w wyciągu z piwa odpowiadały nsLTP ze zbóż [34]. Przypadek 6. – uzależnienie od alkoholu. Mężczyzna, lat 28, u którego rozwinęła się reakcja anafilaktyczna na specjalną odmianę piwa. PTS (++++) dla pszenicy, jęczmienia i kukurydzy. Testy *in vitro* IgE dały pozytywne wyniki dla Pru p 3, czyli nsLTP z brzoskwini. Dalsze badania laboratoryjne potwierdziły, że nsLTP z pszenicy, jęczmienia i kukurydzy były alergenem sprawczym nadal obecnym w tej odmianie piwa [34].

Nietolerancja nie-IgE-zależna na alkohole i/lub ich składniki

Poza rzeczywistymi alergiami na opisane powyżej białkowe składniki alkoholi lub produkty ich metabolizmu duże zainteresowanie i kontrowersje budzą reakcje pseudoalergiczne.

Nietolerancja siarczynów jako konserwantów wina

Najczęstsze reakcje nietolerancji siarczynów występują szczególnie po spożyciu białego wina u pacjentów z astmą. Opisano próby prowokacji, którym poddano 24 osoby z astmą i PŚKPPP (+) po spożyciu 300 ppm siarczynów. Następnie podawano im wino w warunkach podwójnego zaślepienia. Jedynie 4 osoby zareagowały spadkiem FEV₁ poniżej 15%. Reakcja trwała do 60 minut. W innej próbie u 12 astmatyków reagujących silnie na wino oceniono wpływ różnych dawek siarczynów. Tylko dwóch astmatyków nadwrażliwych na wino zareagowało na prowokację. Rola NTP siarczynów jest przeceniana. Być może wpływ mają inne komponenty [33]. Nietolerancja metasiarczywnych i salicylanów występujących w winie została wykryta w niewielkiej liczbie badań jako przyczyna epizodycznej pokrzywki, nieżytu nosa, astmy i anafilaksji, przy czym większość z tych badań przeprowadzono u osób z wcześniej istniejącą astmą [27]. Nowsze dowody wykorzystujące PŚPPKP sugerują, że nietolerancje na te chemikalia są bezpośrednio odpowiedzialne tylko za niewielką liczbę przypadków u astmatyków [33].

Reakcje nietolerancji histaminy i innych amin biogennych

W przypadku różnicowania reakcji po alkoholu ważne jest, czy mamy do czynienia z alergią pokarmową czy pseudoalergią (nietolerancją histaminy), np. z niedoboru diaminooksydazy (DAO). Jeśli po spożyciu alkoholu lub innych dojrzewających produktów spożywczych wystąpią objawy ładząco podobne do alergii, a testy alergiczne tego nie potwierdzają, możemy mieć do czynienia z nietolerancją histaminy [35]. Objawy zależne od histaminy występują w nieżytach nosa i spojówek, astmie, pokrzyw-

kach, obrzękach, zapaleniach jelit. U pacjentów z niedoborem DAO oraz istniejącą alergią IgE-zależną obserwuje się wzmożone reakcje kliniczne. Szczegóły tego zjawiska omówiono szerzej w odrębnych doniesieniach.

Przypadek 7. – uzależnienie od alkoholu. Mężczyzna, lat 72. Stwierdzono zespół nietolerancji histaminy. U pacjenta wystąpiły liczne objawy, takie jak kichanie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pokrzywka, a także ból głowy, nawet migrenowy. Alkohol hamował aktywność DAO oraz metabolizm histaminy i innych amin biogennych. Zwiększał także przepuszczalność ścian jelit, dzięki temu aminy w brandy mogły przekroczyć barierę krew–mózg. Histamina wiąże się z receptorami H3 małych naczyń mózgowych, co powoduje ich rozszerzenie i ból głowy. Połączenie alkoholu i żywności bogatej w histaminę (alkohol i ser) jest szczególnie źle tolerowane [23].

Inne nietolerancje alkoholu

Flawonoidy (antocyjany i katechiny) są znanymi czynnikami wywołującymi reakcje nietolerancji (reakcje pseudoalergiczne) [33].

W przypadku podejrzenia nadwrażliwości na etanol proponuje się wykonanie PTS z etanolem (w stężeniach 10% i 96%), aldehydem octowym (o stężeniu 0,1%, 1%, 10%), kwasem octowym (o stężeniu 0,6%, 1,2%, 9,6%), histaminą oraz kontrolą ujemną [27].

Alkohol nie jest najczęstszą bezpośrednią przyczyną wstrząsu anafilaktycznego

Alkohol nie jest najczęstszą bezpośrednią przyczyną wstrząsu anafilaktycznego, jest jednak tzw. kofaktorem, czyli czynnikiem współistniejącym z innym alergenem. Wtedy inne nietolerancje mogą się uaktywnić [36]. Alkohol jako kofaktor może mieć związek nawet z 15% anafilaksji [33]. Powoduje zwiększoną przepuszczalność przewodu pokarmowego, m.in z powodu wpływu na wiązania międzykomórkowe poprzez działanie na białka ZO-1 i kładynę 1 [36].

POSTĘPOWANIE W ALERGII NA ALKOHOLE

W przypadku alergii spowodowanej przez alergen główny winogron LTP, który jest stabilną proteiną o dużej sile alergenowej, wywołującą anafilaksję, opisano skuteczną próbę wytworzenia doustnej tolerancji przez regularne spożywanie określonej ilości wina (metoda SOTI – *specific oral tolerance induction*). Doprowadziło to do wytworzenia u chorego tolerancji [33]. Skutecznie próbowano też odczulania za pomocą wzrastających dawek winogron. W przypadku alergii na środki klarujące wino (lizozym, kazeina, żelatyna) pić wolno tylko wino

filtrowane [23]. Leczenie alergii na piwo ogranicza się do wyeliminowania ze spożycia piwa oraz zrezygnowania z zakupu produktów zawierających w składzie skoncentrowaną postać piwa. Zalecenia dla chorych z niedoborem DAO obejmują unikanie alkoholi ze szczególnym uwzględnieniem piwa i czerwonego wina. Jako środek wspomagający sugeruje się suplement (Daosin, Hista-solv) zawierające natywny wieprzowy enzym diamino-oksydazę [35].

PODSUMOWANIE

Alergia na homologi nsLTP wyjaśnia w znacznym stopniu przyczyny anafilaksji po użyciu prezerwatyw lateksowych, marihuany, wina lub piwa. Alergia na inne molekuly lateksu, winorośli, jęczmienia, marihuany oraz szarej pleśni może powodować objawy w miejscu kontaktu, a także zaostreżenia alergicznego nieżytu nosa, astmy, zapalenia skóry i jelit. Dotychczasowy kanon zespołu LTP warto, jak się wydaje, poszerzyć o molekuly LTP, TLP i inne spotykane w przyjemnościach dla dorosłych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ukleja-Sokołowska N, Zaniewski R, Gocki J, et al. Uczulenie na LTP czy anafilaksja zależna od posiłku indukowana wysiłkiem fizycznym? *Alergia Astma Immunologia* 2017; 22: 87-92.
2. Palacín A, Gómez-Casado C, Rivas LA, et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PLoS One* 2012; 7: e50799.
3. Buczyłko K. Nie tylko alergeny: marihuana i inne pochodne konopi. *Alergia* 2018; 1: 4-9.
4. Caminati M, Giorgis V, Palterer B, et al. Allergy and sexual behaviours: an update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56: 269-77.
5. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Committee of latex allergy; SEAIAC. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 313-30.
6. Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Żbikowska-Gotz M, et al. Analysis of allergen profile in patients sensitized to canine allergen and potential Can f 5 cross-reactivity with human PSA. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35: 20587384211023670.
7. Allam JP, Haidl G, Novak N. Semen allergy. *Hautarzt* 2015; 66: 919-23.
8. Yale K, Awosika O, Rengrifo-Pardo M, et al. Genital allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2018; 29: 112-9.
9. Cichecka E, Zagórny G, Gawlik R. Nadwrażliwość na wino. *Alergoprofil* 2014; 10: 28-32.
10. Vasconcelos MJ, Badas J, Bartolomé B, et al. Beer allergy: when malt is the culprit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 211-3.
11. Tal Y, Bernstein JA, Lorberbaum M, et al. Is skin testing reliable for confirming sensitization to seminal fluid proteins? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 798-9.

12. González-de-Olano D, Gandolfo-Cano M, de-Calzada-Bustingorri MP, et al. Prevalence of allergy to human seminal fluid among women with allergy to male dog and sensitization to Can f 5. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1368-70.
13. Wolthers OD. A five-year follow up of human seminal plasma allergy in an 18-year-old woman. *Case Rep Med* 2012; 2012: 257246.
14. Burguete-Cabanas MT, Fajardo-Ramirez OR, Yesaki R, et al. Omalizumab for hypersensitive reaction to seminal plasma: a case report. *Allergol Int* 2017; 67: 278-9.
15. Niederberger C. Re: post-orgasmic illness syndrome. *J Urol* 2020; 204: 864-5.
16. Ebo DG, Decuyper II, Rihs HP, et al. IgE-binding and mast cell-activating capacity of the homologue of the major birch pollen allergen and profilin from *Cannabis sativa*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2509-12.
17. Decuyper II, Van Gasse AL, Cop N, et al. Cannabis sativa allergy: looking through the fog. *Allergy* 2017; 72: 201-6.
18. de Larramendi CH, López-Matas MÁ, Ferrer A, et al. Prevalence of sensitization to *Cannabis sativa*. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 115-22.
19. Van Gasse AL, Sabato V, Bridts CH, et al. Emerging allergens: cannabis. *Rev Fr Allergol* 2014; 54: 144-7.
20. Self TH, Shah SP, March KL, et al. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma* 2017; 54: 714-22.
21. Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, et al. Cannabis-associated asthma and allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56: 196-206.
22. Hermanns-Lé T, Delvenne P, Piérard GE. Risking the skin for some joints. *Rev Med Liege* 2013; 68: 311-4.
23. Wüthrich B. Allergic and intolerance reactions to wine. *Allergol Select* 2018; 2: 80-8.
24. Adams KE, Rans TS. Adverse reactions to alcohol and alcoholic beverages. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 439-45.
25. Jaeckels N, Bellinghausen I, Fronk P, et al. Assessment of sensitization to grape and wine allergens as probable causes of adverse reactions to wine: a pilot study. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 21.
26. Picariello G, Mamone G, Nitride C, et al. Shotgun proteome analysis of beer and the immunogenic potential of beer polypeptides. *J Proteomics* 2012; 75: 5872-82.
27. Bocheńska-Marciniak M, Kupczyk M. Nietolerancja alkoholu w praktyce lekarza alergologa. *Alergia* 2015; 4: 21-7.
28. Fernando SL, Clarke LR. Two case reports of life-threatening ethanol-induced anaphylaxis. *Case Rep Dermatol* 2009; 1: 1-6.
29. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 350-9.
30. Jurgensen CW, Madsen A. Exposure to the airborne mould *Botrytis* and its health effects. *Ann Agric Environ Med* 2009; 16: 183-96.
31. Hosseinpour M, Mashayekhi K, Falak R, et al. Production and characterization of monoclonal antibody against Vit v1: a grape allergen belonging to lipid transfer protein family. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020; 19: 139-48.
32. Brussino L, Nicola S, Giorgis V, et al. Beer anaphylaxis due to coriander as hidden allergen. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2018225562.
33. Gawlik R. Nadwrażliwość na wino. *Alergia* 2018; 2: 12-4.
34. Pita JS, Sousa N, Bartolome B, et al. Beer: an uncommon cause of anaphylaxis. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e227723.
35. Buczyłko K. Nie tylko alergeny: nietolerancja histaminy. *Alergia* 2016; 1: 35-8.
36. Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, et al. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 392-400.