

Alergie na lískový ořech – senzibilizační profily a hodnocení reakcí u souboru pacientů

Hazelnut allergy – sensitization profiles and evaluation of reactions in a group of patients

DANIELA POTYSZOVÁ¹, BARBORA GELBIČOVÁ², SIMONA BĚLOHLÁVKOVÁ^{3,4}

¹*Alergomed, s.r.o., Třinec*

²*Dětské oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha*

³*Immuno-flow, s.r.o., Praha*

⁴*Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova, Praha*

SOUHRN

Lískový ořech je častým spouštěčem IgE mediováných alergických reakcí, které mohou probíhat mírně s projevy limitovanými na orofaryngeální oblast až po anafylaktickou reakci. Charakter senzibilizace k alergenům lískového ořechu se různí v jednotlivých věkových kategoriích a je spojen s odlišnými klinickými projevy. Cílem práce bylo získat přehled senzibilizačních profilů u českých pacientů a hodnocení případné alergické reakce u pacientů senzibilizovaných k zásobním proteinům lískového ořechu. Analyzovány byly výsledky 611 pacientů s pozitivním specifickým IgE (>0,3 kUA/L) vůči kterémukoliv z pozorovaných alergenů lískového ořechu (rCor a 1.0401, rCor a 8, nCor a 9, nCor a 11 a nCor a 14), z celkového počtu 1 908 vyšetření provedených metodou ALEX[®] na pracovištích Alergomed, s. r. o., Třinec a Immuno-flow, s. r. o., Praha. Podle předpokladů se s vyšším věkem zvyšovala frekvence pacientů senzibilizovaných k Bet v 1 homolognímu alergenu Cor a 1, senzibilizace k zásobním proteinům byla naopak podstatně častější u dětí. Ze 153 pacientů senzibilizovaných k alespoň jednomu ze zásobních proteinů lískového ořechu (nCor a 9, nCor a 11 a nCor a 14) jsme u 32 zaznamenali alergickou reakci po jeho konzumaci. V 17 případech šlo o projevy orálního alergického syndromu, u 10 pacientů proběhla lehká, u 4 středně těžká a u 1 těžká alergická reakce. Očekávaný výskyt závažnějších reakcí u pacientů senzibilizovaných k zásobním proteinům se nepotvrdil.

Klíčová slova: alergie na lískový ořech, alergenové komponenty, senzibilizační profily

SUMMARY

Hazelnut is a frequent instigator of IgE-mediated allergic reactions, which can manifest mildly with symptoms limited to the oropharyngeal area up to an anaphylactic reaction. The nature of sensitization to hazelnut allergens varies by age and is associated with different clinical manifestations. The aim of the study was to obtain an overview of sensitization profiles in Czech patients and evaluation of possible allergic reactions in patients sensitized to hazelnut storage proteins. The results of 611 patients with positive sIgE (>0.3 kUA/L) against any of the observed hazelnut allergens (rCor a 1.0401, rCor d 8, nCor a 9, nCor a 11 and nCor a 14) were analyzed from a total of 1 908 tests performed by the ALEX[®] method at the workplaces of Alergomed, s. r. o., Třinec and Immuno-flow, s. r. o., Prague. As expected, the frequency of patients sensitized to Bet v 1 homologous allergen Cor a 1 was increasing with age, while sensitization to storage proteins was significantly more common in children. Of 153 patients sensitized to at least one of the hazelnut seed storage proteins (nCor a 9, nCor a 11 and nCor a 14), 32 showed an allergic reaction after hazelnut consumption. Oral allergy syndrome manifested in 17 cases, in 10 patients occurred mild, in 4 moderate and in 1 patient severe allergic reaction. The expected occurrence of more severe reactions in patients sensitized to storage proteins has not been confirmed.

Key words: hazelnut allergy, allergen components, sensitization profiles

Úvod

Stromové ořechy jsou častou příčinou IgE mediováných alergických reakcí s někdy těžkým až fatálním průběhem. Prevalence alergie na stromové ořechy se liší mezi regiony, IgE mediováných reakcí potvrzených expozičním testem je méně než 2 % (1). Alergie na lískový ořech je v Evropě nejčastější alergií na stromové ořechy u dospělých pacientů a stále významnější alergií u dětí (2, 3). Alergie na lískový ořech může i nemusí být spojena s alergií na pyl (pollen-food syndrom, PFS). Lískový ořech (*Corylus avellana*) je plodem lísky obecné, která se řadí do čeledi břízovitých. U pacientů s alergií na lískový ořech a související pylovou alergií proběhne senzibilizace pravděpodobněji vlivem inhalace pylových alergenů. Následně dochází k rozvoji alergických projevů po požití potravin, a to na podkladě zkřížené reaktivity mezi IgE proti pylovým alergenům s homologními proteiny v potravinách rostlinného původu (4). Minimálně 5 % populace České republiky má

alergii na jarní stromy, mezi něž patří bříza, habr, olše a líska obecná (5). Alergen lísky Cor a 1 (*Corylus avellana*) a hlavní alergen břízy Bet v 1 (*Betula verrucosa*) patří do alergenní rodiny PR – 10 proteinů (pathogenesis related proteins 10), které jsou zodpovědné za zkříženou reaktivitu mezi pyly a rostlinnými proteiny. Jejich homologie je 72,5 % (6). PFS je nejčastější příčinou potravinové alergie (PA) dospívajících a dospělých ve střední Evropě, popisuje vztah alergie na pyl s alergickými projevy po konzumaci některých rostlinných potravin, jako je ovoce, zelenina, semena a stromové ořechy včetně lískového. Jedná se o fenotyp s benigním průběhem a nízkým rizikem systémové reakce (5, 7).

Část pacientů s vysokým rizikem závažné reakce na lískový ořech je senzibilizována na termostabilní alergeny, které nejsou asociovány s pylem, předpokládá se senzibilizace orální cestou po ingestivní potraviny (4, 8). Fenotyp se závažnějšími projevy (riziko anafylaxe) je spojován se senzibilizací k rizikovým alergenům Cor a 9, Cor a 11

a Cor a 14, což je, možná překvapivě, častější u dětské populace (5, 9).

Podrobné **zhodnocení anamnézy a posouzení senzibilizace** jsou základní pilíře v diagnostice potravinové alergie (5). Nepostradatelnou vyšetřovací metodou v rámci diagnostiky jsou kožní prick testy (SPT, skin prick test). Vzhledem k nízké dostupnosti komerčně vyráběných extraktů jsou používány zejména nativní potraviny (prick-to-prick testy). Pozitivní prediktivní hodnota (PPV, positive predictive value) pro lískový ořech, tedy pravděpodobnost reálné alergie, je pro velikost pupenu u SPT ≥ 8 mm 74 %, pro SPT ≥ 17 mm 100 % (10). Mimo SPT slouží k diagnostice IgE-mediované alergie i vyšetření specifického IgE (sIgE). Vyšetření sIgE je dostupné ve formě směsi alergenů z více zdrojů (méně vhodná varianta), jako samostatný alergenový extrakt nebo pro jednotlivé alergenové komponenty (5).

Kožní testy a detekce specifického extraktového IgE nemusí být dostačující pro rozlišení skutečné PA od pouhé senzibilizace a často nelze predikovat tíži symptomů, zejména v případě PFAS (4). Molekulární diagnostika (CRD, component-resolved diagnosis) umožňuje zpřesnit diagnózu a identifikovat specifické klinické fenotypy. K identifikaci specifických molekul odpovědných za senzibilizaci nebo alergii se používají purifikované přírodní (značeny „n“, např. nCor a 9) nebo rekombinantní (značeny „r“, např. rCor a 8) alergeny (11). Specifické IgE proti alergenovému extraktu lískového ořechu lze aktuálně v ČR vyšetřit pomocí metody Immulite (Siemens) nebo ImmunoCAP Phadia (ThermoFisher Scientific), která nyní jako jediná umožňuje i vyšetření samostatných alergenových komponent lískového ořechu (rCor a 1, rCor a 8, rCor a 9, rCor a 14). V posledních letech jsou dostupné metody umožňující vyšetřit větší množství jednotlivých sIgE v rámci jednoho odběru krve pomocí biočipové technologie. ImmunoCAP ISAC® (ThermoFisher Scientific) umožní stanovení 112 sIgE z 51 alergenových zdrojů, z toho 3 sIgE proti lískovému ořechu (rCor a 1.0401, rCor a 8 a nCor a 9). Dalším zástupcem multiplexových testů je ALEX® (Allergy Explorer, MacroArray Diagnostics, Rakousko) umožňující měření sIgE vůči 157 alergenovým extraktům a 125 komponentám. Aktuálně je již dostupná i inovovaná verze Allergy Explorer 2 stanovující 296 alergenů. Z alergenů lískového ořechu lze stanovit sIgE proti rCor a 1.0401, rCor a 8, nCor a 9, nCor a 11, nCor a 14 a alergenovému extraktu. Jednou z výhod této metody zlepšující specifitu vyšetření je eliminace IgE proti uhlovodíkovým determinantům (CCD, cross-reactive carbohydrate determinants). CCD v rostlinách a hmyzích jedech nefigurují jako spouštěče alergických reakcí, ale představují IgE reaktivní struktury jako častou příčinu falešně pozitivních výsledků (12).

Negativita SPT a specifického IgE PA nevyklučuje (nižší senzitivita), na druhou stranu pozitivní výsledek těchto vyšetření PA nepotvrzuje (nižší specifita). Proto by dalším krokem v diagnostice PA mělo být provedení potravinového expozičního testu (OFC, oral food challenge) (13).

Aktuálně je v databázi Allergome registrováno 12 **alergenových komponent lískového ořechu**, což je o jednu více než v databázi International Union of Immunological Societies. Alergen Cor a TLP (thaumatin-like protein) do ní v současné době není zařazen (14, 15) – tab. 1.

Komponentová diagnostika hraje důležitou roli pro odlišení primární alergie na rizikové lískoříškové alergeny

od senzibilizace k panalergenům s homologii k pylu břízy (3). V oblastech, kde jsou břízy endemické (včetně ČR), koreluje alergie na lískový ořech nejčastěji se zkříženou reaktivitou k alergenům břízy Bet v 1 a Bet v 2, obvykle jde o mírné symptomy OAS. Zkříženě reagující komponenty lískového ořechu jsou Cor a 1 a Cor a 2 (profilin) (2). Senzibilizace k alergenům Cor a 1 je častější u dospělých (76,2 %) než u dětí (61,5 %) (17). Bylo identifikováno 10 izoform alergenů Cor a 1 (14). Izoforma Cor a 1.0401 představuje jeden z hlavních alergenů lískového ořechu a je termolabilní (18).

Ve středomořských oblastech je alergie na lískový ořech nejčastěji spojena s termostabilní komponentou Cor a 8 (LTP, lipid transfer protein) a těžším průběhem reakcí (2).

Senzibilizace ke komponentám Cor a 9 (11S globulin, legumin) a Cor a 14 (2S albumin) je markerem fenotypu závažnějších alergických reakcí na lískový ořech (3). Cut-off hodnoty sIgE proti rizikovým alergenům se liší v jednotlivých studiích. Hodnoty pro Cor a 9 ≥ 1 kUA/L a Cor a 14 ≥ 1 kUA/L by měly mít specifitu vyšší než 90 % (19–22). Se systémovou reakcí je spojována i pozitivita Cor a 11 (7S globulin, vicilin), zejména u dětí (23). Senzibilizace k zásobním proteinům (seed storage proteins) semen může na podkladě zkřížené reaktivity zvyšovat riziko závažné reakce i na jiné potraviny (24, 25).

Mezi další alergenní komponenty lískového ořechu patří oleosiny (Cor a 12, Cor a 13, Cor a 15), které korelují se systémovými reakcemi a negativitou SPT s komerčně vyráběnými extrakty (26). Tyto proteiny hydrofobní povahy jsou součástí oleosomu (organela se zásobou lipidů pro rostlinu) (27). Mezi výrobní kroky diagnostických extraktů patří i odstranění tuku, což vysvětluje nízkou senzitivitu detekce IgE proti těmto lipofilním molekulám i jejich nepřítomnost v komerčních SPT extraktech (26).

Nižší četnost závažných projevů u pacientů senzibilizovaných k zásobním proteinům byla pozorována u těch s kosenzibilizací k pylu břízy nebo k alergenům asociovaným s pyly (jako je Cor a 1), což je považováno za možný protektivní faktor (28).

Senzibilizační profily se podstatně liší v závislosti na věku a geografické poloze. U dětí se častěji vyskytuje senzibilizace k zásobním proteinům Cor a 9, Cor a 11 a Cor a 14, která je asociována se závažnějšími reakcemi po konzumaci syrového i zpracovaného lískového

Tab. 1: Přehled alergenů lískového ořechu (5, 15, 16)

Alergen	Alergení molekula / rodina	Klinické projevy
Cor a 1	PR-10	Většinou mírné (OAS)
Cor a 2	Profilin	Většinou mírné (OAS)
Cor a 6	Isoflavon reduktáza	?
Cor a 8	LTP homologie	Riziko systémové reakce
Cor a 9	11S globulin (legumin)	Riziko systémové reakce
Cor a 10	Heat shock protein	?
Cor a 11	7S globulin (vicilin)	Riziko systémové reakce
Cor a 12	Oleosin	Riziko systémové reakce
Cor a 13	Oleosin	Riziko systémové reakce
Cor a 14	2S albumin	Riziko systémové reakce
Cor a 15	Oleosin	Riziko systémové reakce
Cor a TLP	PR-5	?

Tab. 2: Hodnocení závažnosti systémových hypersenzitivních reakcí, upraveno dle Brown (31)

	Reakce	Projevy
1	Mírná (pouze kožní nebo angioedém)	Generalizovaný erytém, kopřivka, periorbitální edém nebo angioedém
2	Středně těžká (reakce zahrnující respirační, kardiovaskulární nebo gastrointestinální projevy)	Dyspnoe, stridor, hvízdání, nauzea, zvracení, slabost (presynkopa), zvýšené pocení, pocit tlaku na hrudi nebo v krku, bolest břicha
3	Těžká (hypoxie, hypotenze, neurologické poruchy)	Cyanóza nebo SpO ₂ ≤ 92 %, hypotenze, zmatenost, kolaps, ztráta vědomí, inkontinence

ořechu. Oproti tomu dospělí trpí především OAS v důsledku rozsáhlé zkřížené reaktivity mezi méně stabilním (proti působení tepla a enzymatickým vlivům) Cor a 1.04 a Bet v 1 (29, 30).

Zatím neexistuje standardizovaná kurativní **léčba alergie na stromové ořechy**. Jsou testovány metody jako orální imunoterapie (OIT), sublingvální imunoterapie (SLIT) a epikutánní imunoterapie (3). Základními dvěma pilíři managementu potravinové alergie zůstávají eliminace příčinné potravinové stravy a rychlá léčba projevů po jejím náhodném požití.

Charakteristika souboru a metodika

Cílem této práce je prezentovat profily senzibilizace k alergenům lískového ořechu u pacientů v České republice. U pacientů, senzibilizovaných k alespoň jednomu z potenciálně rizikových alergenů Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci, jsme hodnotili případnou alergickou reakci po konzumaci lískového ořechu.

V letech 2018 a 2019 bylo na pracovištích Alergomed, s.r.o., Třinec (laboratoř Agel, a.s., Nový Jičín) a Immuno-flow, s.r.o., Praha provedeno celkem 1908 vyšetření pomocí diagnostické metody ALEX1. Retrospektivně jsme analyzovali senzibilizační profily proti alergenům lískového ořechu u pacientů s pozitivním sIgE (>0,3 kUA/L) vůči kterémukoliv z následujících alergenů lískového ořechu: rCor a 1.0401 (Bet v 1 homologie), rCor a 8 (nsLTP), nCor a 9 (11S globulin), nCor a 11 (7S globulin) a nCor a 14 (2S albumin). Alergenový extrakt nebyl do celkového hodnocení, a to pro velmi nízkou senzitivitu i specifitu, zařazen.

U 153 pacientů sledovaných v ambulancích Alergomed, s.r.o., nebo Immuno-flow, s.r.o., kteří byli senzibilizováni k alespoň jednomu z alergenů Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci, jsme na základě dostupné dokumentace a případných doplňujících dotazů retrospektivně hodnotili charakter případné alergické reakce po konzumaci lískového ořechu (tab. 2).

Rozdíly hodnot specifických IgE v závislosti na závažnosti reakce byly analyzovány neparametrickými Kruskalovým-Wallisovým testem a Mannovým-Whitneyovým U testem se zvolenou hladinou významnosti 0,05.

U statisticky významné diference mezi skupinami bylo provedeno následné násobné porovnání s korekcí podle Bonferroniho. Závažnost symptomů byla v rámci statistického zpracování kategorizována na „bez reakce“, „OAS nebo mírná reakce“, „středně těžká nebo těžká reakce“.

K analýze jsme užili statistické prostředí R-plus verze R-4. 0. 2 (32).

Výsledky

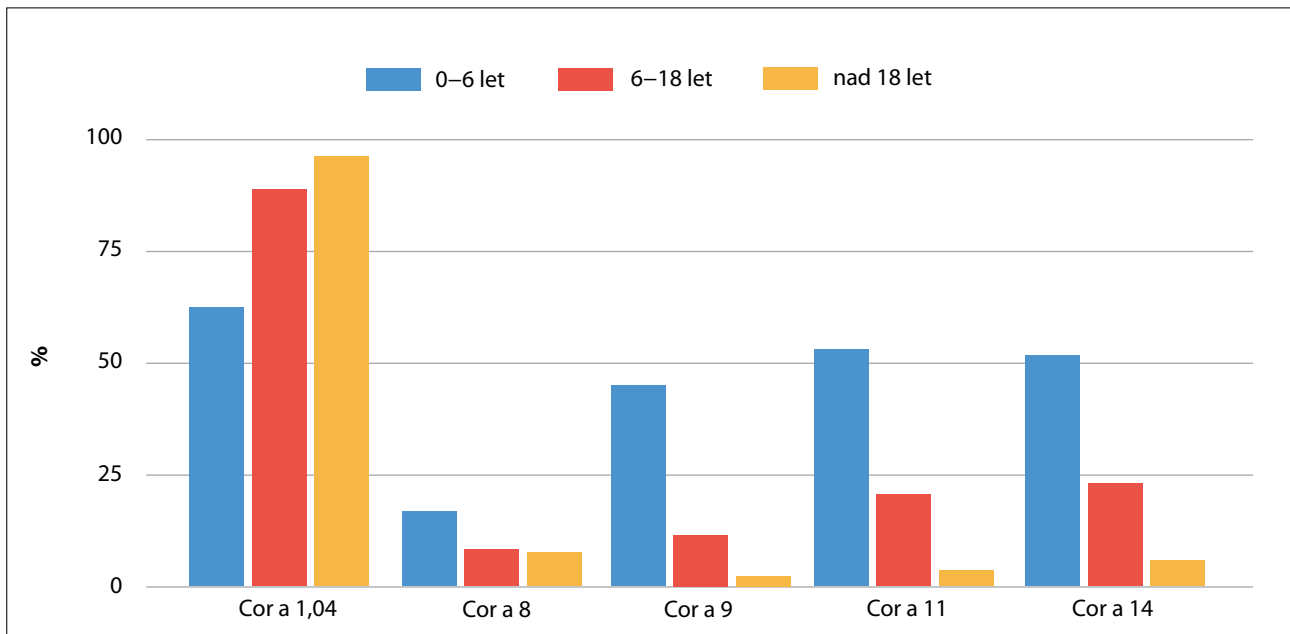
Senzibilizační profily

Z celkového počtu 1908 provedených vyšetření byla u 611 pacientů ve věku 0–84 let zaznamenána pozitivita k alespoň jednomu z pozorovaných alergenů lískového ořechu (rCor a 1.0401, rCor a 8, nCor a 9, nCor a 11 a nCor a 14). S nejvyšší četností se u těchto pacientů vyskytovala senzibilizace k alergenům Cor a 1, a to u 536 pacientů (87,7 %), dále k zásobním proteinům Cor a 14 u 117 pacientů (19,1 %), Cor a 11 u 105 pacientů (17,2 %), Cor a 9 u 76 pacientů (12,4 %), nejméně byl zastoupen alergen Cor a 8, a to u 56 pacientů (9,2 %).

Pozorovali jsme frekvenci senzibilizací k jednotlivým alergenům ve třech věkových skupinách: do 6 let (102 pacientů, 16,7 %), 6–18 let (199 pacientů, 32,6 %) a nad 18 let (310 pacientů, 50,7 %). Senzibilizaci k alergenům Cor a 1 jsme ve skupině dospělých zaznamenali u 297 pacientů (95,8 %), u dětí ve věku 6–18 let se jednalo o 176 pacientů (88,4 %) a ve skupině dětí do 6 let o 63 pacientů (61,8 %). Senzibilizace k alespoň jednomu ze zásobních proteinů (Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14) byla prokázána celkem u 169 pacientů (27,7 % z pozorovaného souboru pacientů). Nejvyšší frekvence pozitivních sIgE k těmto alergenům byly zaznamenány u skupiny nejmenších dětí do 6 let: Cor a 9 u 46 pacientů (45,1 %), Cor a 11 u 54 pacientů (52,9 %), Cor a 14 u 52 pacientů (51,0 %). Méně u pacientů ve věku 6–18 let: Cor a 9 u 24 pacientů (12,1 %), Cor a 11 u 41 pacientů (20,6 %), Cor a 14 u 46 pacientů (23,1 %). Nejméně byly zastoupeny u dospělých: Cor a 9 u 6 pacientů (1,9 %), Cor a 11 u 10 pacientů (3,2 %) a Cor a 14 u 19 pacientů (6,1 %). Podobný charakter výskytu podle věku jsme zachytili i u Cor a 8, kde sIgE je pozitivní v počtu 17 (16,7 %) u dětí do 6 let, 16 (8,0 %) ve skupině 6–18 let a u 23 (7,4 %) dospělých (tab. 3, obr. 1, 2, 3, 4).

Tab. 3: Frekvence senzibilizace k pozorovaným alergenům v jednotlivých věkových skupinách (%)

	0–6 let	6–18 let	Nad 18 let	Věkové skupiny dohromady
Cor a 1.04	61,8	88,4	95,8	87,7
Cor a 8	16,7	8,0	7,4	9,2
Cor a 9	45,1	12,1	1,9	12,4
Cor a 11	52,9	20,6	3,2	17,2
Cor a 14	51,0	23,1	6,1	19,1



Obr. 1: Procentuální zastoupení senzibilizace k alergenům Cor a 1.04, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11 a Cor a 14 v jednotlivých věkových skupinách (0–6 let, 6–18 let, nad 18 let)

Sledování závažnosti reakce

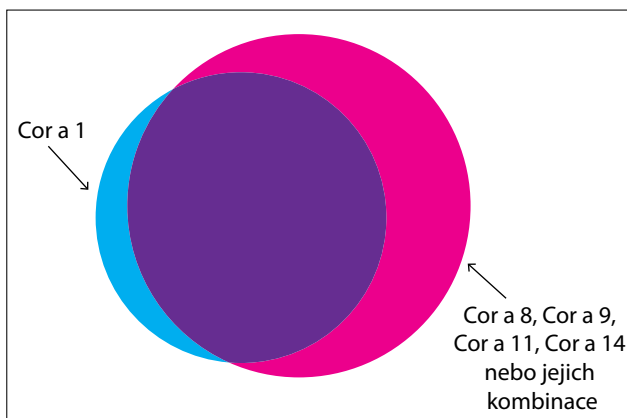
Ze sledovaného souboru 153 pacientů, u nichž jsme hodnotili případné reakce po požití lískového ořechu (tj. u pacientů se senzibilizací k minimálně jednomu z rizikových alergenů Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci), tvořila největší část (v počtu 65) skupina dětí do 6 let (42,5 %), 64 pacientů bylo ve věku 6–18 let (41,8 %) a 24 pacientů bylo starších 18 let (15,7 %).

Lískový ořech dle získaných anamnestických údajů doposud nikdy nejedlo 55 dětí ve věku do 6 let (84,6 % z této věkové skupiny), 36 dětí ve věku 6–18 let (56,3 %) a 5 dospělých (20,8 %). Dá se nicméně předpokládat, že většina těchto pacientů již někdy v minulosti požíla minimálně stopy lískového ořechu. U těchto pacientů ale nebylo možné závažnost případné alergické reakce posoudit.

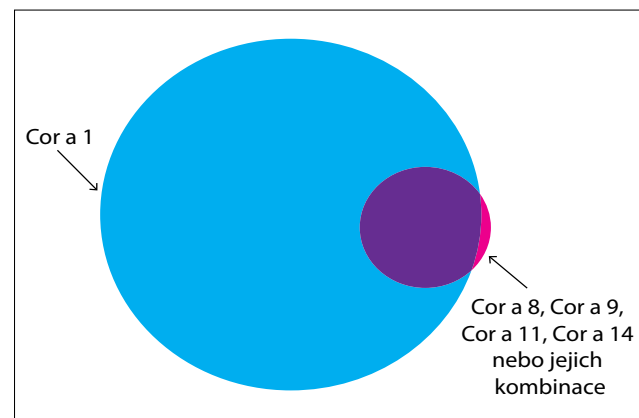
Hodnotili jsme alergické reakce u 57 pacientů s rizikovou senzibilizací a současně konzumací lískového ořechu v anamnéze. Toleranci lískového ořechu bez alergických projevů udávalo 25 pacientů (16,3 %). Z toho je 7 dětí

do 6 let (28 %), 15 pacientů ve věku 6–18 let (60 %) a 3 dospělí (12 %). Z pacientů tolerujících lískový ořech byla u 12 (48 %) detekována pozitivita sIgE k alergenům Cor a 11, u 12 (48 %) ke Cor a 14, u 11 (44 %) ke Cor a 1 a u 6 (24 %) ke Cor a 9. Alergická reakce po konzumaci lískového ořechu byla zaznamenána celkem u 32 pacientů (20,9 %) s rizikovým spektrem senzibilizace. V této skupině tvoří muži 53,1 % (ve věku do 18 let 81,3 %). Reakce proběhla u 3 dětí do 6 let (9,4 %), u 13 dětí ve věku 6–18 let (40,6 %) a u 16 dospělých (50 %). V 17 případech (53,1 % z celkového počtu proběhlých reakcí) šlo o OAS. Tento charakter reakce byl častější u dospělé populace (pouze u 1 pacienta do 6 let, u 7 pacientů ve skupině 6–18 let a u 9 dospělých). U 10 pacientů (31,3 %) proběhla lehká, u 4 středně těžká (12,5 %) a u 1 těžká (3,1 %) celková alergická reakce. Téměř všichni pacienti (14 z 15) se symptomy závažnějšími než pouhý OAS byli senzibilizováni k alergenům Cor a 14 a téměř všichni (14 z 15) mají zároveň pozitivní sIgE k alergenům Cor a 1.

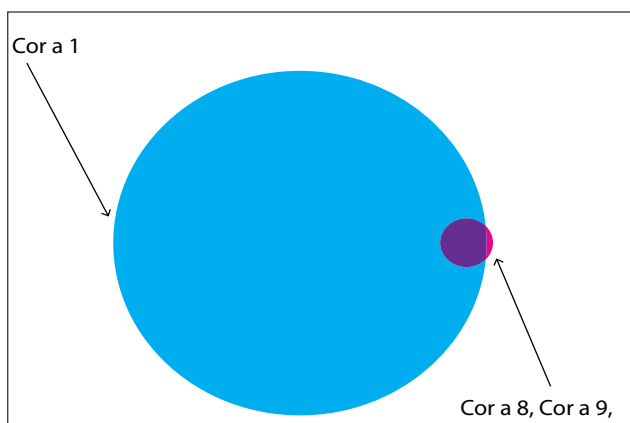
U většiny pacientů bylo přítomno i jedno nebo více dalších atopických onemocnění. Asthma bronchiale se



Obr. 2: Poměr zastoupení senzibilizace k alergenům Cor a 1 a k alergenům Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci u pacientů ve věku 0–6 let



Obr. 3: Poměr zastoupení senzibilizace k alergenům Cor a 1 a k alergenům Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci u pacientů ve věku 6–18 let



Obr. 4: Poměr zastoupení senzibilizace k alergenu Cor a 1 a k alergenům Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14 nebo jejich kombinaci u pacientů ve věku nad 18 let

vyskytovalo u 24 pacientů (75 %), alergická rýma a/nebo atopická dermatitida u 21 pacientů (65,6 %), jiná potravinová alergie (než ta na lískový ořech) u 30 pacientů (93,8 %). Autoinjektor s adrenalinem byl předepsán 17 pacientům.

Očekávaný výskyt závažnějších reakcí u pacientů senzibilizovaných k zásobním proteinům se nepotvrdil pro alergeny Cor a 9 a Cor a 11 (Kruskalův-Wallisův test, p-hodnoty 0,35; 0,15). Pro alergen Cor a 14 je p-hodnota Kruskalova-Wallisova testu 0,02, násobný párový test potvrzuje rozdílnost skupiny „bez reakce“ a „středně těžká nebo těžká reakce“ ($p = 0,04$); obr. 5, tab. 4.

Diskuse

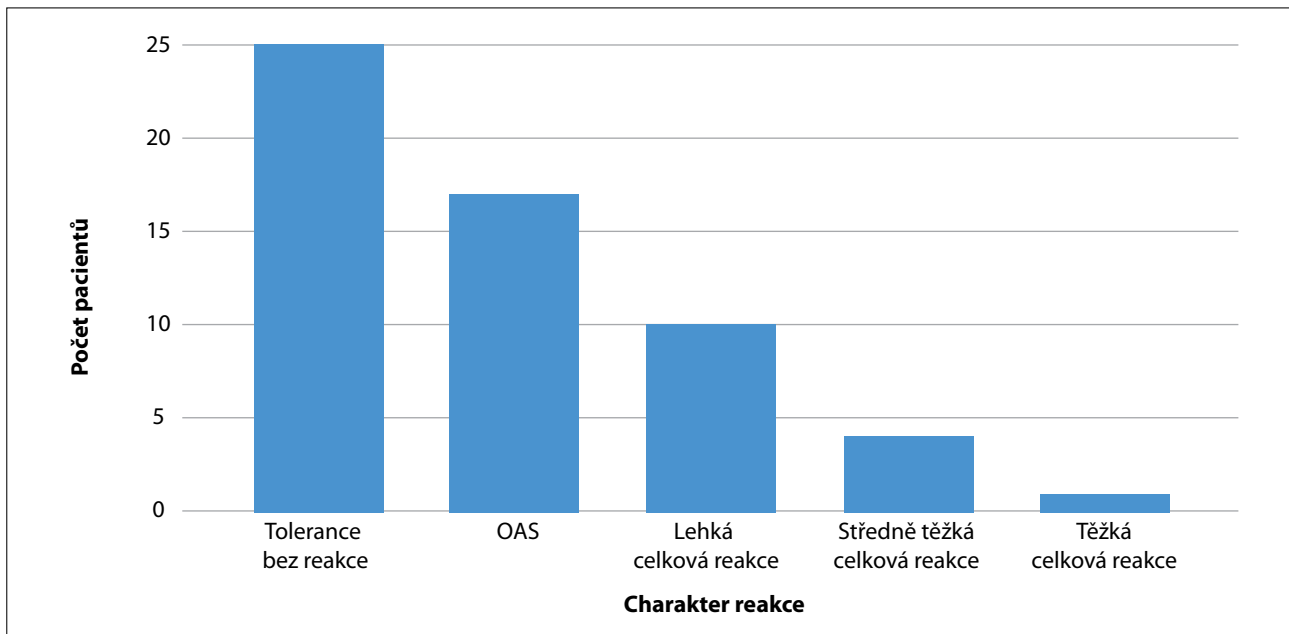
Molekulární diagnostika umožňuje specifikovat profily senzibilizace a pomáhá rozlišit primární alergii od zkrřížené

Tab. 4: Soubor pacientů (32) s proběhlou alergickou reakcí po konzumaci lískového ořechu

Pacient	Věk (v době odběru)	M/Ž	Závažnost alergické reakce	Celkové IgE (Immulite 2000) kU/l	Cor a 1.0401 KUA/L	Cor a 9 KUA/L	Cor a 11 KUA/L	Cor a 14 KUA/L
1	3	M	1	839	26,19	2,46	1,16	15,61
2	4	M	0	10 300	1,47	3,37	8,78	9,38
3	5	Ž	2	2070	2,17	1,29	0,00	5,80
4	7	Ž	1	529	0,00	0,00	0,00	0,33
5	7	M	0	934	0,00	0,00	0,00	2,87
6	8	M	2	175	1,34	0,18	1,18	4,73
7	9	M	1	2 030	0,03	0,04	0,07	2,88
8	12	Ž	1	2 400	0,00	0,00	14,83	0,00
9	12	M	0	723	0,00	0,00	0,00	0,41
10	12	M	0	26	0,00	0,00	0,45	0,00
11	12	M	0	454	17,02	0,00	1,44	16,94
12	15	M	0	37 800	32,31	0,22	0,50	2,71
13	15	M	3	763	0,61	0,00	7,92	2,24
14	16	M	2	1 371	6,75	0,00	0,00	0,81
15	17	M	0	3 720	6,63	0,34	4,76	1,64
16	17	M	0	431	7,34	2,08	1,27	0,00
17	18	Ž	0	920	9,26	7,06	6,51	3,08
18	19	M	1	1 247	0,00	0,00	0,00	0,89
19	22	Ž	0	1 093	16,17	0,00	0,00	0,75
20	28	Ž	0	1 074	22,36	0,00	0,36	0,00
21	29	Ž	1	745	0,10	0,00	0,00	2,68
22	30	Ž	0	559	3,09	0,00	0,20	1,37
23	30	M	1	4 430	3,34	0,04	0,99	0,07
24	32	Ž	0	1 065	3,15	0,00	0,00	0,91
25	34	Ž	1	5 860	4,92	0,00	0,00	1,00
26	38	Ž	0	666	8,57	0,00	0,00	2,84
27	40	Ž	0	197	7,98	0,00	0,35	0,00
28	41	Ž	0	3 840	7,90	0,00	0,00	0,37
29	43	M	0	89	0,00	5,19	0,00	0,00
30	43	Ž	1	184	9,18	1,14	0,59	9,57
31	61	Ž	2	618	1,38	0,00	0,22	15,34
32	67	M	1	850	0,02	0,00	0,00	7,44

Závažnost reakcí: 0 – OAS, 1 – mírná celková reakce, 2 – středně těžká celková reakce, 3 – těžká celková reakce

Zkratky: M/Ž – muž/žena



Obr. 5: Hodnocení reakce u pacientů s rizikovou senzibilizací a současně konzumací lískového ořechu v anamnéze (57)

reaktivní (pylové) senzibilizace (11). V oblastech endemických pro břízy je možné pozorovat odlišné senzibilizační profily v rámci alergenů lískového ořechu. Liší se u jednotlivých věkových skupin, různé jsou i klinické projevy (33).

Na základě provedených vyšetření jsme získali informace o senzibilizačních profilech pacientů ČR. Frekvence pozitivit sIgE poukazuje na značnou variabilitu mezi jednotlivými věkovými skupinami. Podle předpokladů se s vyšším věkem zvyšovala frekvence pacientů senzibilizovaných k Bet v 1 homolognímu alergenu Cor a 1 (17). Senzibilizaci k tomuto alergenu jsme pozorovali u 95,8 % dospělých a u 79,4 % dětí do 18 let. Jak jsme očekávali, senzibilizace k zásobním proteinům byla naopak podstatně častější u dětí (5, 9). A to zejména u skupiny pacientů do 6 let, kdy se frekvence senzibilizace k potenciálně nebezpečným alergenům Cor a 9, Cor a 11 a Cor a 14 pohybovala mezi 45,1–52,9 %. U starších dětí do 18 let pak v rozmezí 12,1–23,1 % a u dospělých mezi 1,9–6,1 %.

Mladší děti předškolního věku alergické na lískový ořech obvykle trpí závažnějšími systémovými reakcemi (9). U většiny dětí (59,5 %) a u části dospělých z pozorované skupiny nebyl zatím lískový ořech zařazen do stravy. Očekávaný výskyt závažnějších reakcí u pacientů senzibilizovaných k zásobním proteinům se v rámci našeho souboru nepotvrdil. 16,3 % pacientů se senzibilizací k rizikovým alergenům Cor a 9, Cor a 11 a / nebo Cor a 14 konzumuje lískový ořech bez reakce a u 11,1 % se alergie manifestuje jen jako OAS. Pouze 1 pacient má v anamnéze těžkou reakci po konzumaci lískového ořechu. Pacientů s proběhlými reakcemi je malé množství, což pravděpodobně působí zkreslení posuzovaných dat. Mohlo také dojít k chybnému hodnocení některých alergických projevů u menších dětí, např. OAS. Všechny 5 pacientů se středně těžkou nebo těžkou alergickou reakcí je senzibilizováno k alergenu Cor a 14 a zároveň Cor a 1, pouze jeden z nich je senzibilizován také ke Cor 9 a dva ke Cor a 11. Nelze potvrdit předpokládaný protektivní faktor, tj. kosenzibilizaci k alergenu Cor a 1, u naší skupiny pacientů se senzibilizací k zásobním proteinům lískového ořechu a závažnějšími reakcemi (28).

Závěr

U pacientů alergických na lískový ořech můžeme pozorovat odlišné profily senzibilizace i klinické projevy. Expozice pylu břízy hraje významnou roli, jak ukazuje i vysoká frekvence pozitivivity sIgE k alergenu Cor a 1 a s tím související projevy OAS, což je pozorováno častěji u dospělé populace (17, 33). Potenciálně nebezpečná senzibilizace k zásobním proteinům (Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14) je podstatně častější u dětí (29, 30).

Senzibilizační profily pacientů v našem souboru odpovídají těmto předpokladům. Senzibilizaci k alergenu Cor a 1 jsme pozorovali častěji u dospělé populace, naopak frekvence senzibilizace k zásobním proteinům se snižovala se stoupajícím věkem. Systémové alergické reakce jsme i přes rizikovou senzibilizaci nepozorovali v očekávané míře. Důvodem je pravděpodobně i skutečnost, že podle získaných anamnestických údajů 62,7 % pacientů z pozorovaného souboru lískový ořech nikdy nejedlo. Proběhlých reakcí bylo malé množství a většina se manifestovala jako OAS.

Poděkování společnosti Immuno-flow za poskytnutí dat svých pacientů a laboratoři Agel (RNDr. A. Ondřejkové, Mgr. M. Trojáčkové, Ph.D., Nový Jičín) za pomoc při zpracování údajů. Rovněž děkujeme MUDr. M. Fuchsovi za odborné připomínky k tématu.

LITERATURA

- McWilliam V, Koplin J, Lodge C, et al. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Reports* 2015; 15(9):54.
- Geiselhart S, Hoffmann-Sommergruber K, Bublin M. Tree nut allergens. *Molecular Immunol* 2018; 100:71-81.
- Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. *J Asthma Allergy* 2018; 11:41-51.
- Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5):1134-1141.

5. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. Praha: Mladá fronta, 2016: 66-75, 335-337.
6. Santoni M, Ciardiello MA, Zampieri R, et al. Plant-Made Bet v 1 for Molecular Diagnosis. *Frontiers in Plant Science* 2019; 10:1273.
7. Fuchs M, et al. Kazuistiky z potravinové alergie a intolerance. Praha: Mladá fronta, 2017: 93.
8. Schocker F, Lüttkopf D, Müller U, et al. IgE binding to unique hazelnut allergens: Identification of non pollen-related and heat-stable hazelnut allergens eliciting severe allergic reactions. *European J Nutrition* 2000; 39(4):172-80.
9. Verweij MM, Hagendorens MM, Trashin S, et al. Age-dependent sensitization to the 7S-vicilin-like protein Cor a 11 from hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22 (4):245-51.
10. Masthoff LJ, Pasmans SG, Hoffen E, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy* 2011; 67(4):521-7.
11. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015; 15(6):32.
12. Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, et al. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1).
13. Bělohávková S, Kopelentová E, Šetinová I, et al. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami. *Alergie* 2018; 20(1) (Suppl 1):11-18.
14. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page (internet). Dostupné z: <http://www.allergen.org/>
15. Allergome Home Page (internet). Dostupné z: <http://www.allergome.org/>
16. Costa J, Mafra I, Carrapatoso I. Hazelnut Allergens: Molecular Characterization, Detection, and Clinical Relevance. *Crit Rev Food Science Nutrition* 2015; 56(15):2579-605.
17. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2):382-91.
18. Jedrychowski L, Wichers H. Chemical and biological properties of food allergens (Chemical and functional properties of food components series). Boca Raton: CRC Press, 2009:260.
19. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2):393-399.
20. Kattan JD, Sicherer SH, Sampson HA. Clinical reactivity to hazelnut may be better identified by component testing than traditional testing methods. *J Allergy Clin Immunol. Pract* 2014; 2(5):633-4.
21. Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Sahiner UM, et al. Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2): 265-72.
22. Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy* 2016; 71(4):556-62.
23. Verweij MM, Hagendorens MM, Trashin S, et al. Age-dependent sensitization to the 7S-vicilin-like protein Cor a 11 from hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(4):245-51.
24. Beyer K, Grishina G, Bardina L. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3):517-23.
25. Villalta D, Scala E, Mistrello G, et al. Evidence of Cross-Reactivity between Different Seed Storage Proteins from Hazelnut (*Corylus avellana*) and Walnut (*Juglans regia*) Using Recombinant Allergen Proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 178(1):89-92.
26. Zuidmeer-Jongejan L, Fernández-Rivas M, Winter MG, et al. Oil body-associated hazelnut allergens including oleosins are underrepresented in diagnostic extracts but associated with severe symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014; 4(1):4.
27. Huang AHC. Oil Bodies and Oleosins in Seeds. *Ann Rev Plant Physiol Plant Molecular Biology* 1992; 43(1):177-200.
28. Datema MR, van Ree R, Asero R, et al. Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy* 2018; 73(3):549-559.
29. Ebo DG, Verweij MM, Sabato V, et al. Hazelnut allergy: a multi-faced condition with demographic and geographic characteristics. *Acta Clinica Belgica* 2012; 67(5):317-21.
30. Valcour A, Lidholm J, Borres MP. Sensitization profiles to hazelnut allergens across the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019; 122(1): P111-116.E1.
31. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):371-6.
32. R. A language and environment for statistical computing [Internet]. EDIT4020. 2016. Dostupné z: <https://www.R-project.org/>
33. Knop KJD, Verweij MM, Grimmelikhuijsen M, et al. Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:1-2.

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace tohoto článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

MUDr. Daniela Potyszová
Alergomed, s r.o.
nám. Svobody 528
739 61 Třinec
e-mail: daniela.potyszova@alergomed.cz

Obdrženo: 29. 5. 2020
Revidováno: 10. 9. 2020
Přijato k tisku: 11. 9. 2020