

**Dr med. Nelly Ciesielska-Kopacz, Prof. dr hab. med. Barbara Rogala**  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiej Akademii Medycznej

# Alergia na ryby

Mięso ryb zawiera alergeny o dużej alergenowości i w związku z tym jest jedną z najczęstszych przyczyn burzliwych reakcji alergicznych opisywanych w piśmiennictwie.

Problem alergii pokarmowej dotyczy 4-6% dzieci [1] i ok. 2% osób dorosłych [2]. Ryby obok jajka, mleka, orzeszków ziemnych i skorupiaków są pokarmem, który najczęściej daje niepożądane reakcje z nadwrażliwości. Co więcej, podczas gdy z alergii na mleko czy jajko często się „wyrasta” i nie odgrywa ona już roli w wieku dojrzałym, alergia na ryby stanowi również problem osób dorosłych.

W związku z poszukiwaniem nowych źródeł białka, zwiększa się spożycie ryb i tym samym problem uczulenia na ryby staje się coraz bardziej istotny. Dotyczy on głównie mieszkańców krajów morskich (kraje skandynawskie, Portugalia, Hiszpania i inne), w których to spożycie ryb jest większe niż w innych krajach.

Niepożądane reakcje występują w krótkim czasie po spożyciu ryby, często w ciągu kilku minut i niejednokrotnie zagrażają życiu chorego.

Alergia na ryby odegrała znaczącą rolę w historii alergologii. To właśnie w 1921 roku alergen ryby posłużył za model w legendarnej reakcji Prausnitz & Kustnera [3]. We krwi chorego uczulonego na rybę po raz pierwszy stwierdzono obecność „czynnika surowiczego przenoszącego alergię”, który wiele lat później został zidentyfikowany jako immunoglobulina IgE. Podanie surowicy osoby uczulonej na rybę osobie nie uczulonej zmieniało jej reaktywność skórną na alergen ryby.

Pierwszym wyizolowanym w stanie czystym alergenem ryby był główny alergen mięsa dorsza zwany dawniej alergenem M, a obecnie Gad c I. Wykryty on został przez Aas K. i wsp. [4,5] w 1967 roku. Gad c I jest 12.3 kDa parvalbuminą, należącą do rodziny białek wiążących wapń, które odgrywają rolę w rozluźnieniu mięśniówki ryby [6,7]. Alergeny parvalbuminy oprócz *Gadus callarias* (dorsz z morza Bałtyckiego) zostały opisane również u innych gatunków ryb takich jak *Salmo salar* (łosoś) i *Cyprinus carpio* (karp) [5,8,9].

Alergeny ryb są termostabilne, a więc reakcję niepożądaną może wyzwać zarówno ryba surowa, jak i gotowana. Oporne są one również na procesy proteolityczne [10]. Zawarte są one głównie w mięsie rybim (w mięśniu). W ostatnich latach wzrosło znaczenie produktów otrzymanych ze skóry i kości rybich takich jak żelatyna rybia, które mogą nadal posiadać aktywność aler-

genową pod postacią kolagenu. Ma to szczególne znaczenie wobec użycia żelatyny rybniej do produkcji szczepionek [11]. Mączka rybna może być zawarta w różnych formach żywienia, stanowić tak zwany ukryty alergen i tym samym utrudniać identyfikację czynnika sprawczego.

Przyczyną wystąpienia reakcji z nadwrażliwości może być obecny w mięsie ryb ich pasożyt *Anisakis simplex*.

Alergia na ryby jest mediowana mechanizmem zależnym od IgE i częściej występuje u osób atopowych. Ryby zawierają

dwa rodzaje alergenów; wspólne wszystkim rydom oraz swoiste gatunkowo. Około 50% osób z alergią reaguje na wszystkie gatunki ryb, pozostali tylko na jeden gatunek. Z obecnością powszechnych alergenów wiąże się problem reakcji krzyżowych. W 1937 roku de

Besche [12] doniósł, że chorzy nadwrażliwi na jeden gatunek ryb (dorsz) mogą tolerować inne gatunki ryb (łosoś i pstrąg). Aas [13] opisał reakcje krzyżowe pomiędzy gatunkami ryb u dzieci, które były uczulone na dorsza, ale tolerowały inne gatunki ryb np. łososia Jego badanie dowiodło, że niektóre dzieci uczulone na rybę reagują na swoiste gatunkowo antygeny ryb, podczas gdy inne na alergeny różnych gatunków ryb. Alergeny powszechne mogą występować w różnych ilościach w różnych gatunkach ryb (różna aktywność alergenową). Stąd być może wynikać fakt, że jedne ryby bardziej uczulają a drugie mniej. Do alergenów powszechnych należy główny alergen dorsza Gad c I należący do grupy parvalbumin. Stwierdzono, że istnieją dwie rodzaje parvalbuminy -  $\alpha$  i  $\beta$  [7].

Bugajska-Schretter i wsp. [9] wykazali, że parvalbumina karpia jest białkiem, które odpowiada gad c1 dorsza. Alergeny parvalbuminy zostały opisane u dorsza, łososia i karpia. Dorsz, makrela i śledź, płastuga, flądra posiadają wspólną strukturę alergenową. Badanie Hansen T K i wsp. [14] potwierdziło istnienie krzyżowej reakcji pomiędzy dorszem, makrelą, płastugą i śledziem. Reakcje krzyżowe dorsza ze śledziem i płastugą są silniejsze niż z makrelą.

Wiele alergenów ryb jest jeszcze nie wykrytych, co jest przedmiotem prowadzonych obecnie badań. Jednym jest nowo odkryta przez S. Das Dorez i wsp. [15] parvalbumina Gad m I występująca u dorsza atlantyckiego w formie dimerycznej. Dotychczas tylko kilka białek rodziny parvalbuminy zostało opisanych w formie dimerycznej, więc jest to rzadkością.

Stwierdzono, że nie ma reakcji krzyżowych ryb z pokarmami spoza grupy ryb, w tym i z grupą skorupiaków.

**Podczas gdy z alergii na mleko czy jajko często się „wyrasta” i nie odgrywa ona już roli w wieku dojrzałym, alergia na ryby stanowi również problem osób dorosłych.**

**Alergeny ryb są termostabilne, a więc reakcję niepożądaną może wyzwać zarówno ryba surowa, jak i gotowana.**

Ryby o ciemnym mięsie np. tuńczyk mają mniejsze własności alergiczne, natomiast w związku z tym, że mogą zawierać histaminę, jako zanieczyszczenie wywołują reakcje podobne do IgE-zależnych.

## Objawy alergii na ryby

U osób po spożyciu ryby mogą wystąpić objawy ze strony trzech narządów:

1. **objawy ze strony przewodu pokarmowego** o charakterze nudności, wymiotów, biegunek, bólów brzucha, świądu i obrzęku jamy ustnej,
2. **zmiany skórne** o typie pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, świądu skóry,
3. **objawy ze strony układu oddechowego** o charakterze duszności astmatycznej, ucisku w klatce piersiowej oraz nieżyty nosa i spojówek.

Alergia na ryby może być również przyczyną wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Ze względu na dużą siłę alergenu ryb ryzyko wystąpienia uogólnionej reakcji anafilaktycznej jest względnie duże w porównaniu z innymi alergenami i może ona wystąpić w czasie wykonywania punktowych testów skórnych.

Rzadko objawy dotyczą wyłącznie jednego narządu, najczęściej dotyczą one trzech wyżej wymienionych układów.

Jest to reakcja alergiczna I typu wg Gella i Coombsa, a więc objawy występują najczęściej do 30 minut od spożycia ryby, niekiedy z pewnym opóźnieniem to jest do 1 godziny.

Objawy ze strony jamy ustnej są najczęstszym, jak też pierwszym sygnałem IgE-zależnej reakcji na pokarm. W ciągu kilku minut występuje świąd jamy ustnej, a następnie obrzęk tej okolicy, warg, gardła i niekiedy zmiany skórne wokół ust. Objawy te zwane są zespołem alergii jamy ustnej (AOS).

Część osób przy kontakcie skóry, głównie rąk z antygenem ryb może rozwinąć objawy o charakterze protein *dermatitis*. Problem dotyczy głównie pracowników gastronomii, a zmiany będące wyrazem pierwszego typu reakcji są bardzo rzadkie.

U bardzo wrażliwych osób wdychanie oparów gotowanej ryby może wywołać napad duszności astmatycznej lub reakcję innego typu.

## Diagnostyka alergii na ryby

Podstawą diagnostyki jest **wywiad chorobowy**. Trudności diagnostyczne alergii na ryby mogą wynikać z faktu niemożności identyfikacji przez chorego spożytej ryby. Diagnostykę natomiast ułatwia fakt, że większość osób uczulonych na ryby to osoby atopowe.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym są **testy skórne typu prick**. Ważne jest przygotowanie wyciągu alergenicznego, pozbawionego zanieczyszczeń, które mogą powodować wystąpienia reakcji nieswoiście dodatniej. Istnieją rozbieżności w ocenie znaczenia testów skórnych. Wielu autorów [16,17] uważa, że cechują się one małą czułością

i swoistością. Dodatkowo testy skórne bez towarzyszących objawów klinicznych stwierdzono u 65% osób atopowych. Testy skórne pozostają, więc niedostatecznie wiarygodnym narzędziem diagnostycznym alergii na ryby.

Oznaczania swoistych IgE metodą RAST stanowi czułą metodę w rozpoznawaniu alergii na ryby. Dodatni RAST koreluje w 100% z objawami klinicznymi. Inne metody diagnostyczne to test hamowania RAST, test wyzwalania histaminy, immunoblotting i SDS-PAGE. DBPCFC-podwójnie ślepa próba prowokacji pokarmem kontrolowana placebo stanowi złoty standard rozpoznawania alergii pokarmowej. Metoda ta jest bardzo czuła, chociaż w przypadku alergii na ryby rzadko wykonywana.

Próba ekspozycji śluzówki jamy ustnej pokarmem w tym przypadku rybą może być przydatną metodą diagnostyczną, jednak wobec ryzyka wywołania burzliwych reakcji nie do końca bezpieczną. Po kilku minutach kontaktu ryby ze śluzówką jamy ustnej może wystąpić uczucie świądu. Ważnym jest, aby po wykonanej próbie jamę ustną starannie wyplukać wodą.

## Leczenie

Istnieją rozbieżności co do zasadności rygorystycznego przestrzegania diety eliminacyjnej. Niektórzy proponują nie spożywanie wszystkich gatunków ryb przez te osoby, inni w oparciu o przeprowadzone na dzieciach badania [18,19], które wykazały, że przy alergii na dorsza istnieje

możliwość spożywania innych gatunków ryb, nie zalecają tak rygorystycznej diety. Jeśli po spożyciu ryby wystąpiły burzliwe reakcje istnieje zakaz spożywania ryb do czasu przeprowadzenia oceny specjalistycznej.

1. Lekiem z wyboru w leczeniu anafilaksji pokarmowej jest adrenalina.
2. Leki przeciwhistaminowe stosowane są z dobrym efektem w przypadku zespołu alergii jamy ustnej, świądu skóry, pokrzywki czy też obrzęku naczynioruchowego.

Dalsze kierunki badań dotyczących problemu uczulenia na ryby to:

1. Planowanie badań w grupie osób dorosłych, albowiem większość badań dotyczy grupy dzieci [18,20,21], a przecież problem ten dotyczy w równym stopniu osób dorosłych.
2. Wykrywanie nowych alergenów ryb.
3. Ocena reakcji krzyżowych pomiędzy gatunkami ryb, co może pomóc w zaplanowaniu diety eliminacyjnej. Badania utrudniają fakt różnego nazewnictwa tych samych ryb w różnych krajach. Królewska makrela sprzedawana jest czasem jako czarny łosoś lub ryba królewska. Ocena reakcji krzyżowych ułatwia brak reakcji krzyżowych poza gatunkiem ryb.
4. Przygotowanie wysoko oczyszczonych wyciągów alergenicznego ryb do testów skórnych celem poprawienia czułości i swoistości tej metody diagnostycznej.
5. Ocena wpływu przetwarzania mięsa ryb na jego własności alergiczne.

U bardzo wrażliwych osób wdychanie oparów gotowanej ryby może wywołać napad duszności astmatycznej lub reakcję innego typu.

**Streszczenie**

Wobec poszukiwania nowych źródeł białka i zwiększenia spożycia ryb problem alergii na ryby nabiera znaczenia. Mięso ryb zawiera alergeny o dużej alergenowości, stąd objawy występujące po ich spożyciu mają niejednokrotnie burzliwy przebieg. Problem dotyczy głównie osób atopowych, w tym zarówno dzieci jak i osób dorosłych. U około 50% osób objawy występują po spożyciu wszystkich gatunków ryb, a w pozostałej grupie chorych po zjedzeniu określonego gatunku ryby. Najlepiej poznany alergenem ryby jest alergen dorsza Gad c I, który należy do grupy parvalbumin. Alergia na ryby jest głównie mediowana mechanizmem zależnym od IgE. Objawy występujące po spożyciu ryby dotyczą trzech układów: pokarmowego, oddechowego i skóry. W diagnostyce znaczenie mają: wywiad chorobowy, testy skórne, swoiste IgE, test wyzwalania histaminy oraz złoty standard rozpoznawania alergii pokarmowej DBPCFC - podwójnie ślepa próba prowokacji pokarmem kontrolowana placebo. W leczeniu stosuje się dietę eliminacyjną i leki przeciwhistaminowe. Lekiem z wyboru w leczeniu anafilaksji pokarmowej jest adrenalina. Dalsze kierunki badań dotyczących problemu uczulenia na ryby to wykrywanie nowych alergenów ryb oraz ocena reakcji krzyżowych pomiędzy gatunkami.

**Przegląd Alergologiczny 2005, 1, STRONY**

**Piśmiennictwo**

1. Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(Suppl.): S77-86.
2. Jansen J, Kardinaal Af, Huijbers G i wsp. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J. Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 446-456.
3. Prausnitz C, Kustner H. Studien uber die Ueberempfindlichkeit. *centt Blad Bakteriol* 1921; 86: 160-169.
4. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. Studies of different fractions of extracts from cod muscle tissue. *Int Arch Allergy* 1967; 31: 239-260.
5. Aas K, Jebsen JW. Studies of hypersensitivity to fish. Partial purification and crystallization of a major allergenic component of cod. *Int Arch Allergy* 1967; 32: 1-20.
6. Weinman S. Calcium-binding proteins: an overview *J Biol Buccale* 1991; 19: 90-98.
7. Goodman M., Pechere JF. The evolution of muscular parvalbumins investigated by the maximum parsimony method. *J Mol Evol* 1977; 131-158.
8. Lindstrom CDV, DoTV, Hordvik I i wsp. Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of atlantic salmon (*Salmo salar*). *Scand J Immunol* 1996; 44: 335-334.
9. Bugajska-Scherter A, Grotte M, Vangelista L i wsp. Purification, biochemical and immunological characterization of major food allergen: different immunoglobulin E recognition of apo- and calcium-bound forms of carp parvalbumin. *Gut* 2000; 46: 661-669.
10. Hansen TK, Stahl Skov P, Poulsen L i wsp. Allergenic activity of processed fish (Abstract, *Allergy Clin Immunol news* 1994 ; Suppl.2: 445.
11. Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T i wsp. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 579-584.
12. de Besche A. On asthma bronchiale in provoked by cat, dog and different other animals, *Acta Medica Scandinavica* 1937; 42: 237-255.
13. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. *Int Arch Allergy* 1966; 30: 257-267.
14. Hansen TK, Binslev-Jensen C, Stahl Skov P i wsp. Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species *Ann Allergy asthma Immunol* 1997; 78: 187-194.
15. S. Das Does, C. Chopin, C. Villaume i wsp. *Allergy* 2002; 57: 79-83.
16. Dreborg S. Skin test in diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 1991; 12: 251-254.
17. Hill Dj, Duke AM, Hosking CS i wsp. Clinical manifestation of cow's milk allergy in childhood. II. the diagnostic value of skin test and RAST. *Clin Allergy* 1988; 18: 481-490.
18. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. Fish hypersensitivity. In: in vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 730-737.
19. de Martino M, Novembre E, Galli L i wsp. Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 909-914.
20. Aas K. Studies of hypersensitivity to fish. A clinical study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1966; 29: 346-363.
21. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind, placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.