

# ALERGOLOGIA

K O M P E N D I U M

POD REDAKCJĄ  
RAFAŁA PAWLICZAKA



# ALERGOLOGIA

K O M P E N D I U M



# ALERGOLOGIA

K O M P E N D I U M

POD REDAKCJĄ  
RAFAŁA PAWLICZAKA

# Alergologia – kompendium

pod red. Rafała Pawliczaka

© Copyright by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013

**termedia**

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)  
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
Poznań 2013  
Wydanie I

Skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA

eISBN: 978-83-7988-151-2

Wydawca dążył wszelkimi staraniami, aby cytowane w książce nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawdziwe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

# Autorzy

**dr n. med. Łukasz Błażowski**

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,  
Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju  
Oddział Pediatrii i Alergologii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle

**prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk**

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**dr n. med. Ewa Bogacka**

emerytowany st. wykładowca Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
Centrum Czerwonego Oka, CDT Medicus w Lubinie,  
Chairperson of Ocular Allergy Interest Group EAACI

**prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz**

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej,  
III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**lek. med. Tomasz Dawidziuk**

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**dr n. med. Anna Groblewska**

Klinika Okulistyki, Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

**dr hab. n. med. Krzysztof Kowal**

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**lek. med. Mateusz Łukaszyk**

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**dr hab. n. med. Marita Nittner-Marszalska**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak**

Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**dr n. med. Piotr Rapiejko**

Ośrodek Badania Alergenów Środowiskowych  
Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Barbara Rymarczyk**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny

**dr n. med. Joanna Salomon**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**prof. dr hab. n. med. Marek Sanak**

Zakład Diagnostyki Biochemicznej i Molekularnej, Oddział Kliniczny Alergii i Immunologii,  
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

**dr n. med. Paulina Sobkowiak**

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, III Katedra Pediatrii,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Aleksandra Szczepankiewicz**

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii,  
Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**lek. med. Barbara Wencka**

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## Recenzenci

**prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski**

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii  
Wojskowy Instytut Medyczny  
Centralny Szpital Kliniczny MON



# Spis treści

<b>Wstęp</b>	13
<b>Podstawowe definicje</b>	15
<b>1 Alergeny</b> Piotr Rapiejko	17
<b>2 Mechanizmy uczulenia</b> Rafał Pawliczak	31
<b>3 Immunoglobulina E</b> Anna Bodzenta-Łukaszyk, Mateusz Łukaszyk	37
<b>4 Patofizjologia chorób IgE-zależnych</b> Rafał Pawliczak	41
<b>5 Epidemiologia chorób alergicznych</b> Krzysztof Kowal	61
<b>6 Genetyka chorób alergicznych</b> Marek Sanak	69
<b>7 Wpływ środowiska na rozwój chorób alergicznych</b> Anna Bręborowicz, Paulina Sobkowiak	79
<b>8 Interakcja geny–środowisko, epigenetyka</b> Aleksandra Szczepankiewicz	85
<b>9 Profilaktyka chorób alergicznych</b> Anna Bręborowicz, Paulina Sobkowiak	93
<b>10 Diagnostyka chorób alergicznych</b> Anna Bodzenta-Łukaszyk, Mateusz Łukaszyk, Tomasz Dawidziuk	105
<b>11 Alergiczny nieżyt nosa</b> Piotr Rapiejko	119



<b>12 Astma oskrzelowa</b>	135
Krzysztof Kowal	
<b>13 Wyprysk atopowy</b>	165
Roman Nowicki	
<b>14 Wyprysk kontaktowy</b>	181
Joanna Salomon, Jacek Szepietowski	
<b>15 Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy</b>	193
Rafał Pawliczak	
<b>16 Alergiczne choroby oczu</b>	205
Ewa Bogacka, Anna Groblewska	
<b>17 Alergia na owady</b>	213
Marita Nittner-Marszalska	
<b>18 Alergia pokarmowa</b>	219
Barbara Rymarczyk, Barbara Rogala	
<b>19 Anafilaksja</b>	233
Marita Nittner-Marszalska	
<b>20 Nadwrażliwość na leki</b>	239
Rafał Pawliczak	
<b>21 Niepożądane reakcje poszczepienne</b>	251
Łukasz Błażowski	
<b>22 Immunoterapia swoista</b>	265
Rafał Pawliczak	
<b>23 Choroby alergiczne u kobiet w ciąży</b>	271
Barbara Wencka	
<b>Indeks</b>	281



*Adzie*



# Wstęp

Szanowni Czytelnicy, oddaję w Wasze ręce dzieło zbiorowe, którego celem było przedstawienie w sposób zwarty, prostym, przystępnym językiem podstawowych zagadnień z dziedziny alergologii. Książka została napisana przez znakomitych naukowców, dydaktyków, którzy są przy tym doświadczonymi lekarzami praktykami. Dzięki nim udało się stworzyć przystępnie napisany podręcznik, zgodny ze standardami EBM. Książka ma niewielką objętość, w moim zamierzeniu ma stanowić przegląd najważniejszych zagadnień w alergologii. Dla tych z Czytelników, którzy są studentami, może być dobrym początkiem przygody z tą interesującą dziedziną wiedzy. Dla Kolegów specjalizujących się w alergologii będzie przystępnym repetytorium przed egzaminem specjalizacyjnym. Dla lekarzy innych specjalności może stanowić łatwo dostępne, podręczne kompendium wiedzy, pomocne w codziennej działalności zawodowej.

Chciałbym podziękować Recenzentom podręcznika – Konsultantowi Krajowemu w dziedzinie alergologii prof. Jerzemu Kruszewskiemu i prof. Piotrowi Kunie, których życzliwe uwagi pomogły nam w tworzeniu tej książki. Dziękując Autorom za ich trud, mam nadzieję, że książka spotka się z Państwa życzliwym przyjęciem i okaże się przydatna w doskonaleniu zawodu, który Państwo wykonują.

*prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak*

Łódź, 10 grudnia 2012 r.





# Podstawowe definicje

**Adiuwant** – substancja zwiększająca odpowiedź na antygen.

**Alergen** – substancja wywołująca odpowiedź immunologiczną w mechanizmie I, II, III lub IV wg Gella i Coombsa.

**Alergia** – nabyta zmieniona odczynowość organizmu; reakcja odbywająca się w mechanizmie nadwrażliwości immunologicznej typu I, II, III lub IV wg Gella i Coombsa.

**Antygen** – substancja wykazująca dwie cechy – immunogenność i antygenowość. Antygen wywołujący reakcję alergiczną jest nazywany alergenem.

**Antygenowość** – zdolność do reagowania z produktem/produktami odpowiedzi immunologicznej (przeciwciałami i/lub swoistymi limfocytami T).

**Antygeny głównego układu zgodności tkankowej** (*human leukocyte antigens* – HLA; *major histocompatibility complex* – MHC) – cząsteczki, które biorą udział w prezentowaniu antygenów limfocytom T. Znajdują się na powierzchni komórek prezentujących antygen. Po przeszczepieniu narządu są rozpoznawane jako obce przez biorcę i odpowiadają za proces odrzucania przeszczepu.

**Atopia** – cecha (nie oznacza choroby): nabyta lub wrodzona skłonność do zwiększonego wytwarzania immunoglobuliny E (IgE) w porównaniu z populacją ogólną.

**Chemokina** – cytokina o małej masie cząsteczkowej, która dodatkowo powoduje ruch ukierunkowany komórki w gradiencie czynnika chemotaktycznego (chemotaksję).

**Cytokiny** – rozpuszczalne w wodzie i płynach międzykomórkowych białka lub glikoproteiny, które służą do komunikacji międzykomórkowej i zmieniają stan, w jakim znajdują się komórki. Cytokiny regulują aktywację, proliferację, różnicowanie i przemieszczanie się komórek. Większość cytokin łączy się z odpowiednim receptorem.

---

**Epitopy** (determinanty antygenowe) – elementy struktury antygeny związane przez przeciwciała lub receptory limfocytów T wiążące antygen. Na jednym antygenie może znajdować się wiele epitopów.

**Hapten** – substancja niewykazująca immunogenności, ale wykazująca antygenowość. Aby hapten był zdolny do wywoływania odpowiedzi immunologicznej, zwykle musi zostać połączony z białkiem. Haptenami są najczęściej związki niskocząsteczkowe, np. metale lub żywice epoksydowe, czasami składniki substancji zapachowych.

**Immunogenność** – zdolność do wywoływania swoistej reakcji immunologicznej, zwykle w postaci swoistych limfocytów T i przeciwciał.

**Nadwrażliwość** (ICD-10 [2010]: T78.4) – stereotypowa, powtarzalna nadmierna odpowiedź organizmu na bodziec podany w dawce populacyjnej. Może przebiegać za pośrednictwem mechanizmów immunologicznych (wtedy nazywamy ją alergią) lub nieimmunologicznych (idiosynkrazja).

**Paratop** – fragment przeciwciała lub receptora limfocyty T, który łączy się z epitopem. Interakcja epitop–paratop determinuje swoistość przeciwciał lub receptora.

**sIgE** – przeciwciała klasy IgE skierowane przeciwko epitopom określonych alergenów (*specific IgE*). Zwykle są oznaczane w klasach od 0 do 4, w niektórych systemach do 6. Klasa 3 i powyżej oznacza stężenie swoistych IgE mające znaczenie kliniczne.

**Swoistość** (specyficzność) – zjawisko wybiórczego łączenia się przeciwciała lub receptora limfocyty T z antygenem.

**tIgE** – całkowite stężenie przeciwciał IgE (*total IgE*); dowodzi atopii, nie oznacza choroby, nie ma znaczenia diagnostycznego (poza potwierdzeniem istnienia atopii), jest stosowane w badaniach naukowych.

## Budowa i właściwości alergenów

Alergeny są białkami lub glikoproteinami o ciężarze cząsteczkowym 5–70 kDa [1]. **Dolna** wartość ma znaczenie dla **immunogenności**, **górna** warunkuje zdolność **penetracji** przez błonę śluzową [2]. Poznano budowę aminokwasową i strukturę przestrzenną wielu alergenów. Niektóre z nich okazały się znanymi enzymami (np. antygen *Der p 1* jest proteazą cysteinową) lub białkami o właściwościach enzymatycznych, co może mieć istotne znaczenie dla ich aktywności alergenowej.

Alergeny pyłku roślin mogą być zlokalizowane w różnych częściach ziarna pyłku: na powierzchni zewnętrznej warstwy ściany – egzyny, lub w komorach między kolumnkami egzyny, w obrębie intyny (wewnętrznej warstwy ściany ziarna pyłku), w cytoplazmie, m.in. na ziarnach skrobi, mitochondriach i ciałkach Golgiego [3]. Białka alergenowe mogą również występować w pylnikach, na wewnętrznej powierzchni komór pyłkowych, w tzw. orbikulach. W czasie pęknięcia pylników znacznie mniejsze od ziaren pyłku orbikule uwalniają się niezależnie od ziaren, przenosząc alergeny do powietrza atmosferycznego, gdzie mogą być wykrywane przed sezonem pyłkowym lub po nim [4, 5]. Alergenne proteiny zawarte w egzynie i intynie są łatwo wyługowywane z ziaren pyłku po kontakcie z wodą [5]. Zwykle odbywa się to w ciągu kilku sekund. Przepuszczalną biologię tych protein jest udział w interakcji pyłek–słupek, zachodzącej po zapyleniu kwiatu, polegającej na rozpoznawaniu pyłku i znamienia słupka właściwego gatunku – tym można tłumaczyć znacznie większą aktywność alergenową ziaren pyłku w stosunku do innych części roślin.

Alergeny ziaren pyłku traw i innych roślin podzielono na grupy na podstawie cech fizykochemicznych i immunochemicznych. Wśród alergenów ziaren pyłku traw wyróżniono 12 grup różniących się funkcją. Należą do nich np.: ekspansyny i ekstensyny, rybonukleazy, białka typu inhibitora proteaz, białka wiążące wapń i profiliny. Głównymi alergenami pyłku roślin zielnych z rodziny astrowatych są m.in. liazy pektynowe, metyloesteraza pektynowa, poligalakturonaza oraz liazy pektatowe. Ziarna pyłku drzew okrytozalążkowych zawierają głównie rybonukleazy, natomiast w pyłku drzew nagozalążkowych do najsilniejszych alergenów należą enzymy uczestniczące w degradacji pektyn [5].

Nazewnictwo alergenów zostało opracowane przez Podkomitet Nazewnictwa Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych (*International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee*) [6].

**Budowa ziaren  
pyłków roślin**

**Podział  
alergenów  
pyłkowych**

## Nazewnictwo alergenów

- Nazwa alergenu składa się z **trzech** części:
- pierwszy człon to pierwsze trzy litery nazwy **rodzajowej**,
  - drugi, jednoliterowy człon to pierwsza litera nazwy **gatunkowej**,
  - trzeci człon, będący cyfrą, oznacza zwykle **kolejność odkrycia** danego alergenu, przy czym cyfra 1 oznacza zwykle główny alergen.

Dla przykładu, alergen oznaczony *Bet v 1* oznacza główny alergen brzozy brodawkowatej (*Betula verrucosa*).

Nazwa rodzajowa	Nazwa gatunkowa	Oznaczenie cyfrowe
<i>Betula</i>	<i>verrucosa</i>	
<i>Bet</i>	<i>v</i>	1

Alergeny można podzielić ze względu na główną drogę penetracji na wziewne (**powietrzнопochodne**) i **pokarmowe** lub też ze względu na okres ekspozycji na **sezonowe** (pyłek roślin, grzyby pleśniowe) i **całoroczne** (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych). Pomimo zmiany nazewnictwa alergicznego nieżyty nosa na okresowy i przewlekły, nazewnictwo alergenów z podziałem na sezonowe i całoroczne pozostało bez zmian.

## Alergeny pyłku roślin

Ziarna pyłku roślin to **męskie gamety** roślin niezbędne do ich reprodukcji. Mają one zazwyczaj regularny kształt zbliżony do kuli lub elipsy obrotowej. Wielkość żywego ziarna pyłku jest zmienna, powiększa się ono lub kurczy zależnie od zawartej w nim wody. Wymiary martwych i pozbawionych zawartości ziaren pyłku wydają się stałe, w granicach od 5  $\mu\text{m}$  do 200  $\mu\text{m}$ . Ziarna pyłku roślin wiatropylnych mają średnicę **17–58  $\mu\text{m}$**  [7].

Kiedy pyłek wchodzi w kontakt z powierzchnią śluzówki nosa lub gardła, niektóre z enzymów zawartych w intynie, uwalnianych przez ziarno pyłku w pierwszej kolejności, mogą umożliwiać alergenom **penetrację** błony śluzowej. W zależności od miejsca wnikięcia alergeny pyłku roślin mogą wywoływać dolegliwości ze strony wielu narządów: nosa, oczu, uszu, jamy ustnej i gardła, żołądka, skóry.

W 1931 r. Thommen zdefiniował warunki, jakie muszą być spełnione, aby pyłek wywołał **uczulenie** i co za tym idzie – **objawy kliniczne** u osoby z atopią. Zgodnie z nimi pyłek musi:

- 1) zawierać komponent antygenowy zdolny do indukowania nadwrażliwości,
- 2) należeć do rośliny wiatropylnej,
- 3) być produkowany w olbrzymich ilościach,
- 4) być dostatecznie lekki, aby był przenoszony na duże odległości,
- 5) pochodzić z rośliny występującej powszechnie na danym terenie.

Pierwsze kryterium Thommena jest szczególnie ważne. Pyłek musi zawierać komponent wywołujący uczulenie (antygen), mający swoistą możliwość indukowania mediowanej IgE odpowiedzi organizmu. Konieczność spełnienia tego kryterium może tłumaczyć relatywnie niskie występowanie pyłkowicy wywoływanej przez rośliny wiatropylne w porównaniu z olbrzymią liczbą gatunków tych

## Kryteria Thommena

roślin. Przykładów dostarczają **sosna, świerk i pokrzywa**. Chociaż w niektórych miejscach rośliny te są szeroko rozpowszechnione, a w atmosferze obecna jest olbrzymia liczba ziaren ich pyłku, **nie wywołują** one zbyt często uczulenia, co może prawdopodobnie wynikać z **niskiego** poziomu **alergogenności** ich pyłku.

## Terminy pylenia roślin

W Polsce pylenie roślin rozpoczyna się zwykle w pierwszej dekadzie **lutego** (leszczyna i olsza), choć przy sprzyjających warunkach pogodowych pyłek tych roślin może pojawić się w atmosferze już w połowie stycznia. Szczytowy okres pylenia olszy przypada na **marzec**. W kwietniu powietrze wysycone jest pyłkiem **brzozy**, będącym najczęstszą przyczyną alergicznego nieżyty nosa i spojówek w okresie wiosennym. Okres pylenia drzew liściastych trwa do **połowy maja**, kiedy to kwitną dęby. Koniec **maja, czerwiec i lipiec** to okres pylenia traw (w tym zbóż – traw uprawnych). W **sierpniu i wrześniu** w atmosferze dominują ziarna pyłku roślin złożonych, w tym bylicy [7].

Czas rozpoczęcia i zakończenia pylenia przez poszczególne rośliny **zależy** od krainy geograficznej, warunków klimatycznych i gatunku rośliny. W Polsce pylenie drzew i traw zaczyna się najwcześniej w części południowo-zachodniej, a najpóźniej (po ok. 10–14 dniach) w północno-wschodniej. Pylenie roślin złożonych (chwasty) rozpoczyna się najwcześniej w części południowo-wschodniej. Podobnie przesunięty jest szczyt sezonu pylenia różnych gatunków roślin [7]. W poszczególnych latach terminy rozpoczęcia i zakończenia pylenia mogą się różnić od średnich wieloletnich. Nieznajomość stężenia pyłku, na jakie narażeni byli pacjenci, może prowadzić do błędów w ocenie skuteczności terapii. Wystąpienie objawów uczuleniowych pomimo zastosowanego leczenia może świadczyć o jego nieskuteczności, ale może też być spowodowane narażeniem pacjenta na wyjątkowo wysokie stężenie alergenów. Z drugiej strony brak lub niewielkie objawy w trakcie sezonu pylenia mogą świadczyć o wysokiej skuteczności terapii lub też o niewielkiej ekspozycji chorego na alergen, np. w przypadku niskich stężeń pyłku roślin.

## Pyłek leszczyny

Początek kwitnienia leszczyny (łac. *Corylus*, ang. *hazel*) uznaje się za początek botanicznego przedwiośnia. Ekspozycja na alergen pyłku leszczyny jest ograniczona z uwagi na krótszy okres przebywania chorych na otwartych przestrzeniach w okresie pylenia tej rośliny, tj. styczeń–luty. Pomiar aerobiologiczne dowodzą znacznych różnic w poziomie ekspozycji, a więc i stopniu nasilenia objawów chorobowych w zależności od miejsca pobytu osoby uczulonej. Z uwagi na częste reakcje krzyżowe z alergenami pyłku olszy i brzozy oraz alergenami pokarmowymi, np. alergenami orzechów laskowych, alergen pyłku leszczyny wymagają wnikliwej diagnostyki.

Alergeny pyłku leszczyny należą do bardzo dobrze zbadanych. Z ziaren pyłku wyizolowano dotychczas następujące alergen [8]:

- alergen główny – *Cor a 1*, 17 kDa – będący homologiem alergenu głównego brzozy *Bet v 1*; opisano 4 izoformy: *Cor a 1.0401–1.0404*,

Ryc. 1. Kalendarz pylenia roślin w Polsce

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
leszczyna											
olsza											
brzoza											
trawy											
komosa											
bylica											
ambrozja											
<i>Cladosporium</i>											
<i>Alternaria</i>											

Dane: Ośrodek Badań Alergenów Środowiskowych  
Aktualne informacje o stężeniu pyłku roślin na stronie [www.alergen.info.pl](http://www.alergen.info.pl)

- *Cor a 2* – profilina, 14 kDa, 2 izoformy: *Cor a 2.0101* i *Cor a 2.0102*,
- *Cor a 8* – *lipid transfer protein*,
- *Cor a 9* – *11S globulin-like protein*,
- *Cor a 11* – *7S vicilin-like protein*.

Uczuleniu na alergeny pyłku **leszczyny towarzyszy** zwykle uczulenie na alergeny pyłku **brzozy** i **olszy**.

## Pyłek olszy

Pyłek olszy (łac. *Alnus*, ang. *alder*) osiąga **bardzo wysokie** stężenia w atmosferze (od kilkuset do kilku tysięcy ziaren/m<sup>3</sup>). Ziarno pyłku olszy czarnej (*Alnus glutinosa*) ma średnicę 20–27 μm i 4–5 por.

Pylenie olszy charakteryzuje się wyraźną okresowością związaną ze zmianą pór roku i czynnikami pogodowymi. Terminy początku sezonu oraz intensywność pylenia są uzależnione przede wszystkim od temperatury powietrza zimą i wczesną wiosną. Dojrzewanie pyłku w pylnikach jest inicjowane przez określoną dawkę energii termicznej, po osiągnięciu której następuje proces uwalniania pyłku. Intensywność pylenia oraz ogólna liczba ziaren pyłku wyprodukowanych przez roślinę jest natomiast uzależniona od warunków meteorologicznych, jakie panują w okresie pylenia, w okresie bezpośrednio poprzedzającym pylenie oraz od warunków panujących w okresie tworzenia się pylników, a więc pod koniec sierpnia i we wrześniu roku poprzedzającego.

Alergen główny to *Aln g 1*, o masie molekularnej 17–20 kDa i pI równym 5,3. Biochemiczna funkcja alergenu *Aln g 1* nie została poznana. Alergen pyłku olszy wykazuje reakcje krzyżowe z alergenami pyłku brzozy i leszczyny [9].

Pyłek olszy jest po pyłku brzozy **najczęstszą** przyczyną okresowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w okresie **wiosennym**. Objawy kliniczne u osób uczulonych na alergeny pyłku olszy pojawiają się **nagle**, bez stopniowo rozwijających się objawów wstępnych zauważalnych w przypadku uczulenia na inne alergeny. Jest to zwykle spowodowane gwałtownym początkiem pylenia olszy i bardzo dużym stężeniem pyłku w pierwszych dniach sezonu. Dominują objawy typowe dla okresowego alergicznego nieżyty nosa i spojówek w postaci wodnistej wydzieliny, świądu nosa, kichania, upośledzenia drożności nosa oraz objawów spojówkowych (łzawienie, zaczerwienienie i pieczenie spojówek).

Szczyt pylenia olszy przypada zwykle **przed rozpoczęciem pylenia przez brzozę**, której alergeny są w naszym klimacie **najczęstszą** przyczyną alergicznego nieżyty nosa w okresie wiosennym. Alergeny pyłku olszy mogą działać na błonę śluzową na zasadzie *priming effect*, zwiększając nasilenie objawów klinicznych u chorych w okresie pylenia brzozy. Zostało bowiem udowodnione, że do wywołania objawów klinicznych na początku ekspozycji niezbędne jest znacząco większe stężenie pyłku niż po dłuższym okresie ekspozycji na alergeny [7].

## Pyłek brzozy

Alergeny pyłku brzozy (łac. *Betula verrucosa*, ang. *common silver birch*, *European white birch*, *weeping birch*) są w Polsce, po alergenach pyłku traw,

**najczęstszą** przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżytu nosa i atopowej astmy pyłkowej. Pylenie brzozy przypada w Polsce na drugą połowę kwietnia i pierwsze dni maja. Pyłek brzozy osiąga **bardzo wysokie stężenia** w atmosferze (często 2000–4000 ziaren/m<sup>3</sup>).

Z ziaren pyłku brzozy wyizolowano następujące alergeny:

- *Bet v 1*,
- *Bet v 2* (profilina),
- *Bet v 3*,
- *Bet v 4*,
- *Bet v 5*,
- *Bet v 6* (*isoflavone reductase*),
- *Bet v 7* (*cyclophilin*) i liczne izoformy, np. *Bet v 1n* i *Bet v 1d*.

## Profilina

Alergen *Bet v 1* jest głównym alergenem pyłku brzozy. *Bet v 2* to **profilina** – panalergen obecny w większości ekstraktów owoców i warzyw. Chorzy z alergią na *Bet v 2* są potencjalnie zagrożeni wieloważną alergią na alergeny pyłku brzozy oraz wielu jadalnych owoców i warzyw. Uczuleniu na alergeny pyłku brzozy towarzyszy zwykle uczulenie na alergeny pyłku leszczyny i olszy.

## Pyłek jesionu

Alergeny pyłku jesionu (łac. *Fraxinus excelsior*, ang. *European ash*):

- *Fra e 1* – alergen główny, **homolog** alergenu głównego drzewa oliwkowego – **oliwki**, *Ole e 1*,
- *Fra e 1.0101*, *Fra e 1.0102*, *Fra e 1.0201*,
- *Fra e 2* (profilina),
- *Fra e 3*,
- *Fra e 9*.

Pyłek jesionu ma według części autorów silne właściwości uczulające. U osób z nadwrażliwością na alergeny pyłku jesionu istnieje ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych. Alergen *Fra e 1*, o masie molekularnej 16 kDa, wykazuje homologię z alergenem oliwki *Ole e 1*.

Reprezentantem tej samej rodziny (*Oleaceae*) jest oliwka produkująca silnie uczulające ziarna pyłku, będące podstawowym czynnikiem etiologicznym pyłkowicy w rejonie śródziemnomorskim. Główny alergen oliwki to *Ole e 1*, z częstością reaktywności ponad 90%, o masie molekularnej 16 kDa, liczbie aminokwasów 145, pI = 6,1.

Pyłek jesionu pojawia się w atmosferze Polski prawie równocześnie z pyłkiem brzozy, w kwietniu. Podobnie jak w przypadku innych gatunków drzew, w różnych miastach Polski obserwuje się znaczące różnice w stężeniu pyłku jesionu w poszczególnych latach.

## Pyłek grabu

Kwiaty męskie grabu (łac. *Carpinus*, ang. *hornbeam*, *hard beam*, *white beach*, *European hornbeam*), zebrane w kotki, rozwijają się wiosną (od połowy kwietnia do początku maja), jednocześnie z liśćmi. Znaczenie kliniczne alergenów grabu jest małe – uczulenie na pyłek występuje **rzadko**.



Alergeny pyłku grabu:

- *Car b 1* – ciężar 17 kDa, pI = 5,8, dawna nazwa *Car b I*,
- *Car b 1.0101*, *Car b 1.0102*, *Car b 1.0103*, *Car b 1.0104*, *Car b 1.0105*, *Car b 1.0106*,
- *Car b 1.0107*, *Car b 1.0108*, *Car b 1.0201*, *Car b 1.0301*, *Car b 1.0302*.

W miastach koncentracja pyłku grabu w powietrzu atmosferycznym nie przekracza zwykle wartości średnich.

## Pyłek platanu

Z ziaren pyłku platanu (łac. *Platanus*, ang. *platane tree*) wyizolowano następujące alergeny:

- *Pla a 1*, *Pla a 1.0101*,
- *Pla a 2*, *Pla a 2.0101*,
- *Pla a 3*, *Pla a 3.0101*,
- *Pla a* (profilina).

Poznano dokładną strukturę alergenu głównego pyłku platanu – *Pla a 1* [10].

Dane dotyczące częstości uczuleń na alergeny pyłku platanu w populacji polskiej nie są jednoznaczne i wymagają dalszych opracowań.

## Pyłek trawy

Alergeny pyłku traw (łac. *Poaceae* (*R. Br.*) *Barnh.*, *Gramineae* *Jass.*, ang. *grasses*) są w Polsce najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżytno nosa i atopowej astmy pyłkowej. Główny okres pylenia traw przypada w Polsce na czerwiec i pierwszą połowę lipca. Pierwsze ziarna pyłku traw pojawiają się w atmosferze już w ostatniej dekadzie kwietnia, jednak z uwagi na bardzo niskie stężenie (pojedyncze ziarna) nie stanowią zagrożenia klinicznego. Pierwsze objawy kliniczne (u ok. 25% osób uczulonych na alergeny pyłku traw) występują zwykle po osiągnięciu stężenia ok. **20 ziaren** pyłku traw w 1 m<sup>3</sup> powietrza w ostatniej dekadzie maja (zwykle pomiędzy Dniem Matki a Dniem Dziecka) [11].

Trawy to jedna z najbardziej wyróżniających się rodzin w królestwie roślin. Znamy ok. 800 rodzajów i blisko 10 tys. gatunków. Są to przede wszystkim rośliny zielne. Do nielicznych wyjątków należą bambusy mające zdrewniałe łodygi. Trawy jako naturalne składniki flory rosną w różnych strefach klimatycznych – od tropikalnej aż do polarnej, od poziomu morza po granicę wiecznych śniegów w najwyższych partiach gór. Istnieją też całe zbiorowiska roślinne całkowicie opalone przez trawy: w klimacie umiarkowanym to łąki, ale i stepy (Europa, Azja), puszcza (Nizina Węgierska), prerie (Ameryka Północna) i pampa (Ameryka Południowa), na obszarach podrównikowych to sawanna (Afryka, Ameryka Południowa i Australia), w strefie tundry natomiast to hale arktyczne, zwane inaczej łąkami arktycznymi.

Trawy uprawne to głównie zboża: pszenica (*Triticum*), żyto (*Secale*), jęczmień (*Hordeum*), owies (*Avena*), proso (*Panicum*), kukurydza (*Zea*), ryż (*Oryza*) i sorgo (*Sorghum*). Do traw należą też trzcina cukrowa (*Saccharum*) i bambus (*Bambusa*) [12]. Trawy użytkowe to również trawy pastewne: wyczyniec łąkowy (*Alopecurus pratensis*), tomka wonna (*Anthoxanthum odoratum*), rajgras wyniosły

**Zboża –  
trawy uprawne**

(*Arrhenatherum elatius*), kupkówka pospolita (*Dactylis glomerata*), życica trwała (*Lolium perenne*), tymotka łąkowa (*Phleum pratense*) i wiechlina łąkowa (*Poa pratensis*).

Główny okres pylenia traw przypada w Europie Środkowej na drugą połowę maja, czerwiec i pierwszą połowę lipca, w Europie Północnej – na drugą połowę czerwca, lipiec i pierwszą połowę sierpnia, w Europie Południowej i rejonie śródziemnomorskim – na maj. Poza różnicami w terminach pylenia traw w poszczególnych strefach klimatycznych obserwuje się również znaczne różnice w długości sezonu pylenia oraz w osiąganych średnich i maksymalnych stężeniach pyłku traw. Ma to istotny wpływ na okres występowania objawów chorobowych u osób nadwrażliwych na alergeny pyłku traw, na liczbę dni z objawami klinicznymi oraz wartości progowe stężenia pyłku traw niezbędne do wywołania objawów chorobowych u osób uczulonych. W naszym klimacie sezony pylenia roślin są zaznaczone, z wyraźnym okresem szczytu pylenia. W krajach basenu Morza Śródziemnego sezon pylenia traw jest dłuższy, a stężenia pyłku zwykle niższe od tych, jakie notowane są w Europie Środkowej.

Spośród zbóż w atmosferze miast obecny jest jedynie pyłek żyta (zwykle nie dłużej niż przez 7–15 dni). Wiąże się to z krótkim (maksymalnie 7-dniowym) okresem przekwitania łanu żyta.

Najlepiej poznane są alergeny pyłku tymotki łąkowej, które wg części badaczy mogą stanowić najbardziej uniwersalny alergen do diagnostyki i terapii (immunoterapii) całej rodziny traw.

Alergeny pyłku tymotki łąkowej (łac. *Phleum pratense*, ang. *timothy grass*):  
 – *Phl p 1*, *Phl p 1.0101*, *Phl p 1.0102*, *Phl p 11*, *Phl p 11.0101*, *Phl p 12*, *Phl p 12.0101*, *Phl p 12.0102*, *Phl p 12.0103*, *Phl p 13*, *Phl p 13.0101*,  
 – *Phl p 2*, *Phl p 2.0101*,  
 – *Phl p 3*, *Phl p 3.0101*, *Phl p 3.0102*,  
 – *Phl p 4*,  
 – *Phl p 5*, *Phl p 5.0101*, *Phl p 5.0102*, *Phl p 5.0103*, *Phl p 5.0104*, *Phl p 5.0105*,  
*Phl p 5.0106*, *Phl p 5.0107*, *Phl p 5.0108*, *Phl p 5.0201*, *Phl p 5.0202*, *Phl p 5.0203*, *Phl p 5.0204*, *Phl p 5.0206*, *Phl p 5.0207*,  
 – *Phl p 6*, *Phl p 6.0101*,  
 – *Phl p 7*, *Phl p 7.0101*.

Wydaje się, że kluczowe znaczenie dla oceny ekspozycji chorych na alergeny pyłku roślin ma ustalenie granicznych stężeń pyłku poszczególnych gatunków

## Stężenia pyłków traw a objawy kliniczne

**Tabela 1.** Zależność występowania objawów alergicznych od stężenia pyłku traw w powietrzu atmosferycznym [11]

Objawy kliniczne	Stężenie pyłku traw [ziarna/m <sup>3</sup> ]
pierwsze objawy ze strony nosa (wydzielina, świąd, obrzęk) u 25% badanych	20
objawy ze strony nosa u wszystkich badanych	50
objawy nasilone u ponad 75% badanych	65
objawy duszności u 75% badanych po 30-minutowej ekspozycji	120

(ang. *threshold pollen*), przy których u osób z nadwrażliwością na alergeny pyłku występują objawy kliniczne. Stężenie 20 ziaren pyłku traw w 1 m<sup>3</sup> powietrza przyjmuje się (dla klimatu umiarkowanego) za wywołujące objawy u 25% chorych z uczuleniem na pyłek traw. Wydaje się więc, że dzień, w którym wystąpi stężenie 20 ziaren pyłku traw w 1 m<sup>3</sup>, można uznać za początek głównego okresu pylenia traw w Polsce [11].

## Pyłek komosy

Stężenie pyłku komosy (łac. *Chenopodium*, ang. *goosefoot, pigweed, lamb's Quarters, fat hen*) – chwastu pospolitego w całej Europie – nie osiąga wysokich wartości. Obserwuje się uczulenie na pyłek komosy, jednak rzadko są to objawy o dużym nasileniu [7].

Alergeny pyłku komosy pospolitej (łac. *Chenopodium album*):

- *Che a 1, Che a 1.0101,*
- *Che a 2, Che a 2.0101,*
- *Che a 3, Che a 3.0101.*

Przy stosunkowo małej ekspozycji trudno jest ustalić istotność kliniczną takich badań, jak dodatnie odczyny w teście skórnym z alergenami pyłku komosy lub wysoki poziom swoistych przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko alergenom tego chwastu. Niskie stężenia maksymalne, odnotowywane na terenach zurbanizowanych, gdzie umieszczane są punkty pomiarowe, pozwalają też przypuszczać, że niewielka ekspozycja na alergeny pyłku komosy może się przekładać na ich niewielkie znaczenie kliniczne [7].

## Pyłek bylicy

Uczulenie na alergeny pyłku bylicy (łac. *Artemisia*, ang. *mugwort, wormwood, sagebrush, sagewort*) jest trzecią co do częstości (po pyłku traw i brzozy) przyczyną sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek w Polsce [13]. Większość objawów pyłkowicy w okresie późnoletnim wywołanych jest przez alergeny pyłku bylicy.

Rodzaj bylica (*Artemisia*) z rodziny astrowatych (*Asteraceae*) liczy ok. 400 gatunków roślin rozprzestrzenionych głównie na półkuli północnej. Są one często dominującymi komponentami roślinności na obszarach suchych, stepowych. Występują wśród nich rośliny jednoroczne, byliny oraz krzewy, zwykle aromatyczne i gorzkie.

Europejskie gatunki bylicy to najczęściej chwasty i rośliny ruderalne. Niektóre z nich są roślinami leczniczymi (bylica cytwarowa, bylica piołun) oraz przyprawowymi (bylica estragon, bylica piołun). W Polsce rośnie 7 gatunków: bylica pospolita (*A. vulgaris* L.), bylica piołun (*A. absinthium* L.), bylica boże drzewko (*A. abrotanum* L.), bylica estragon (*A. dracunculus* L.), bylica polna (*A. campestris* L.), bylica pontyjska (*A. pontica*) oraz rzadka bylica nadmorska (*A. maritima*).

Najliczniej występującym gatunkiem jest bylica pospolita. Cała roślina cechuje się balsamicznym zapachem. Ma rozgałęzioną, czerwono zabarwioną, w górnej części wełnistą owłosioną łodygę. Liście są pierzastosieczne, na brze-

gach piłkowane. Górna powierzchnia blaszki jest ciemnozielona, a dolna gęsto, białawo owłosiona. Bylica pospolita to roślina wieloletnia rosnąca na glebach obfitujących w związki azotowe. Występuje wysypowo na polach, w zbożach ozimych (w życie), sadach i ogrodach oraz nad brzegami rzek, przy płotach, rowach i na śmietniskach [7]. Kwitnienie bylicy rozpoczyna się zwykle w połowie lipca, w południowo-wschodniej i południowo-zachodniej części kraju. W rejonie Suwałk i na Mazurach pylenie zaczyna się (w zależności od warunków pogodowych) ok. 5–7 dni później. Szczyt pylenia przypada na 3. dekadę lipca oraz 1. i 2. dekadę sierpnia. W większości punktów pomiarowych zlokalizowanych w dużych miastach notuje się od 7 do 15 dni ze stężeniem wysokim (ponad 70 ziaren w 1 m<sup>3</sup> powietrza), wywołującym nasilone objawy u chorych z nadwrażliwością na alergeny pyłku bylicy [11]. Na terenach podmiejskich średnie dobowe stężenia pyłku bylicy są zwykle 2–3-krotnie wyższe.

Alergeny pyłku bylicy pospolitej:

- *Art v 1, Art v 1.0101,*
- *Art v 2, Art v 2.0101,*
- *Art v 3, Art v 3.0101,*
- *Art v 4, Art v 4.0101, Art v 4.0201,*
- *Art v 47kD,*
- *Art v 5, Art v 5.0101,*
- *Art v 6, Art v 6.0101,*
- *Art v 60kD.*

Alergeny główne pyłku bylicy (*Art v 1* i *Art v 2*) wywołują odczyny krzyżowe z wieloma innymi alergenami roślinnymi. U kilku procent pacjentów uczulonych na alergeny pyłku bylicy obserwuje się objawy zespołu alergii jamy ustnej (*oral allergy syndrom* – OAS) po spożyciu niektórych owoców i warzyw. Najczęściej opisuje się nietolerancję selera, jabłka, marchwi oraz ziół (szczególnie rumianku) i przypraw.

## Pyłek ambrozji

Alergen pyłku ambrozji (łac. *Ambrosia*, ang. *common ragweed*, *annual ragweed*, *short ragweed*, *Roman wormwood*) jest najczęstszą przyczyną pyłkowicy w Ameryce Północnej. Przez wiele lat uważano, że nie stanowi problemu w Europie. Od końca lat 60. ambrozja spotykana jest coraz częściej we Francji, północnych Włoszech, w krajach bałkańskich, południowej Austrii, na Węgrzech i na Ukrainie, a ostatnio także na terenie Polski [7]. Kwitnienie ambrozji w Polsce przypada na drugą połowę sierpnia, wrzesień i pierwszą dekadę października [7].

Rodzaj ambrozja należy do rodziny astrowatych (*Asteraceae*; dawniej *Compositae*) i obejmuje ok. 40 gatunków. Większość gatunków pochodzi z Ameryki Północnej. Za objawy alergiczne odpowiedzialne są przede wszystkim alergeny pyłku 2 gatunków – ambrozji bylicolistnej (*A. artemisiifolia*, ang. *short (common) ragweed*) i ambrozji trójdzielnej (*A. trifida*, ang. *gigant ragweed*). W Polsce stwierdzono obecność trzech gatunków – ambrozji bylicolistnej (*elatior*), ambrozji zachodniej (*Ambrosia psilostachya* DC.) i ambrozji trójdzielnej (*A. trifida*).

Z uwagi na to, że ambrozja wysiewana jest głównie z importowanym zbożem, rośnie najczęściej w okolicach kolejowych stacji przeładunkowych, elewatorów zbożowych i punktów oczyszczania ziarna zbóż. Zaliczana jest do efemerofitów, czyli gatunków pojawiających się przejściowo i szybko wymierających na danym terenie. Z tego też powodu jej stanowiska szybko zanikają. Wraz ze zmianami klimatycznymi oraz zwiększeniem obszarów dogodnych dla rozwoju ambrozji możliwe jest osiedlanie się tej rośliny na nowych terenach, dlatego wydaje się konieczne włączenie alergenu pyłku ambrozji do zestawu testów skórnych stosowanych w Polsce.

Alergeny pyłku ambrozji:

- *Amb a 1* (antygen E) – zidentyfikowano izoformy *Amb a 1.1*, *Amb a 1.2*, *Amb a 1.3*, *Amb a 1.4*,
- *Amb a 2* (antygen K),
- *Amb a 3* (Ra3),
- *Amb a 5* (Ra5),
- *Amb a 6* (Ra6) – niespecyficzne białko będące prekursorem białka transportującego lipidy,
- *Amb a 7* (Ra7),
- *Amb a 10*.

## Krzyżowość alergenów

O **reaktywności krzyżowej** mówi się, gdy jedno przeciwciało (lub receptor komórki T) reaguje z dwoma alergenami. Reaktywność tego typu dotyczy najczęściej jednej grupy alergenów (np. pyłku traw lub roztoczy), ale może również występować między różnymi grupami alergenów, np. pyłkiem drzew, warzywami i owocami. Za reaktywność krzyżową odpowiedzialna jest **sekwencja aminokwasów i homologia sekwencji białek antygenów**.

Zagadnienie reaktywności krzyżowej jest niezwykle złożone. Często zjawisko to bywa mylone ze współwystępowaniem uczulenia na kilka alergenów.

Duże znaczenie mają panalergeny. Związane są z nim dwa zjawiska. Pierwsze polega na tym, że pomiędzy licznymi produktami pochodzenia roślinnego (nawet przy braku bliskiego pokrewieństwa botanicznego) zachodzą reakcje krzyżowe. Kolejne, że w następstwie odczynów krzyżowych między niektórymi alergenami wziewnymi a pokarmami kontakt chorego z pierwszymi powoduje powstanie nadwrażliwości na drugie. Klinicznie obserwujemy to zjawisko w zespole **OAS**. U ok. 10% chorych z alergią na alergeny pyłku olszy obserwuje się nadwrażliwość na niektóre owoce (głównie jabłka, gruszki, brzoskwinie). Nie można jednoznacznie rozstrzygnąć, czy jest to wynik współwystępowania uczulenia na alergeny pyłku olszy i brzozy (ok. 95% chorych uczulonych na alergeny pyłku olszy reaguje również na alergeny pyłku brzozy), czy może efekt reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami pyłku olszy i alergenami zawartymi w jabłku.

Z uwagi na termowrażliwość alergenów odpowiedzialnych za reakcje miejscowe na błonie śluzowej jamy ustnej objawy występują wyłącznie po spożyciu świeżych owoców. Nie obserwuje się ich po spożyciu owoców przetworzonych termicznie (pieczone owoce, kompoty, ciasta i przetwory owocowe, pasteryzo-

## Panalergeny

wane soki). Z obserwacji chorych wynika, że największa liczba alergenów zlokalizowana jest w pobliżu skórki owoców. Owoce obrane ze skórki wywołują słabiej nasilone objawy. Istnieją też różnice pomiędzy poszczególnymi odmianami tego samego gatunku. Chorzy często dobrze tolerują jedną odmianę jabłek, a po spożyciu innej mają silne objawy.

## Grzyby mikroskopowe (pleśniowe)

Grzyby stanowią ogromną, szeroko rozpowszechnioną grupę organizmów, która tworzy jedno z pięciu królestw obejmujących wszystkie organizmy żywe. Elementy grzybów – zarodniki i fragmenty grzybni – pochodzące z różnorodnych miejsc mogą być źródłem wielu alergenów.

Z badań epidemiologicznych wynika, że najważniejszym źródłem alergenów pleśniowych są grzyby z rodzajów *Alternaria* i *Cladosporium*, a w dalszej kolejności – *Penicillium* i *Aspergillus*. **Największą liczbę uczuleń** powodują alergeny *Alternaria alternata*, chociaż u większości chorych współistnieje nadwrażliwość na alergeny kilku gatunków grzybów. Współwystępowanie nadwrażliwości na różne gatunki jest prawdopodobnie w większości związane nie z reaktywnością krzyżową, a z uczuleniem równoległym. Alergia wziewna u osób nadwrażliwych na alergeny grzybów może mieć charakter zarówno sezonowy, jak i całoroczny. Najczęściej obserwuje się występowanie objawów przez cały rok, z wyraźnym nasileniem w okresie letnim i jesiennym. Wiąże się to z cyklem występowania zarodników grzybów w powietrzu. Alergia na grzyby rzadko ma charakter monowalentny, najczęściej współwystępuje z nadwrażliwością na inne alergeny wziewne, głównie pyłek roślin lub roztocze kurzu domowego [14].

Zarodniki grzybów dostające się do dróg oddechowych stanowią produkt końcowy procesu rozmnażania grzybów. Tworzą one największą część cząstek biologicznych zawieszonych w powietrzu atmosferycznym w każdej ze stref klimatycznych. Są liczebnością znacznie przewyższając liczbę ziaren pyłku obecnego w powietrzu, są jednak od nich mniejsze. Stosunek ich wielkości dobrze ilustruje porównanie do ziarna pyłku traw, które ma objętość równą objętości ok. 200 zarodników z gatunku *Cladosporium herbarum* lub też ok. 3000 zarodników *Aspergillus fumigatus* [14].

Poziom dobowego stężenia zarodników *Cladosporium* w 1 m<sup>3</sup> powietrza wykazuje bardzo duże zróżnicowanie w ciągu roku: od zera do kilkunastu tysięcy zarodników. Obecność **2800 zarodników** gatunku *C. herbarum* w 1 m<sup>3</sup> powietrza uznaje się za stężenie odpowiedzialne za wystąpienie objawów choroby alergicznej u osób uczulonych na ten alergen [11]. Sezon najbardziej obfitego zarodnikowania rodzaju *Cladosporium*, a tym samym najbardziej nasilonych objawów u osób uczulonych, to okres od czerwca do sierpnia.

Tak zwane zarodniki wewnątrzdomowe, do których należą m.in. zarodniki grzybów z rodzajów *Aspergillus* i *Penicillium*, są zazwyczaj obecne w powietrzu w zbliżonej ilości przez cały rok. Ich źródłem jest głównie mikrośrodowisko pomieszczeń zamkniętych o dużej wilgotności, ograniczonej wentylacji i słabym dostępie światła – przede wszystkim pomieszczenia piwniczne, pralnie, łazienki czy kuchnie oraz pomieszczenia gospodarskie na wsi. Istotne źródło alergenów



grzybów wewnątrzdomowych stanowią również drewniane domy letniskowe, altanki, sauny i baseny.

Ważnym rezerwuarem uczulających grzybów w mikrośrodkowisku wewnątrzdomowym jest kurz. Istotnym źródłem alergenów grzybów pleśniowych mogą być także systemy klimatyzacyjne.

## Zarodniki grzybów z rodzaju *Alternaria*

Grzyb *Alternaria alternata* to organizm kosmopolityczny, kolonizujący powierzchnie warstwy gleby i obumierającą roślinność, będący patogenem wielu gatunków roślin. Jego rozwojowi sprzyjają wysoka wilgotność powietrza i umiarkowanie wysoka temperatura [15]. Wytwarza uwalniane do otoczenia, relatywnie duże, wielokomórkowe, brązowe zarodniki konidialne z podłużnie i poprzecznie ułożonymi przegrodami. Mają one ok. 20–36  $\mu\text{m}$  długości oraz 9–13  $\mu\text{m}$  szerokości w najszerszej części. Należą do tzw. zarodników suchych, których uwalnianie do otoczenia jest bierne, zależne od czynników meteorologicznych, szczególnie od prędkości wiatru.

Optymalna temperatura wzrostu zarodników wynosi 22–28°C. Przy spadku temperatury poniżej 0°C zarodniki pojawiają się w znikomej liczbie, dlatego powietrze jest od nich wolne w miesiącach zimowych, gdy powierzchnię ziemi pokrywa warstwa śniegu, a temperatura spada. Alergeny zarodników *Alternaria* są spośród alergenów grzybów najczęstszą przyczyną alergicznego nieżyty nosa i astmy [14, 15].

Dla populacji polskiej wartość progowa stężenia zarodników *Alternaria* wynosi 80 zarodników w 1 m<sup>3</sup> powietrza [11]. Szczyt sezonu zarodnikowania przypada na **lipiec** i **sierpień**, kiedy to stężenia mogą sięgać poziomu kilkuset zarodników w 1 m<sup>3</sup> powietrza.

Alergeny grzybów z rodzaju *Alternaria*:

- *Alt a 1*,
- *Alt a 2*,
- *Alt a 3*,
- *Alt a 5*,
- *Alt a 6*,
- *Alt a 7*,
- *Alt a 10*,
- *Alt a 12*.

## Zarodniki grzybów z rodzaju *Cladosporium*

Grzyby z rodzaju *Cladosporium* to jedne z najczęściej stwierdzanych grzybów w powietrzu prawie na całym świecie, zwłaszcza w strefie klimatu umiarkowanego [14]. Duża liczba zarodników w powietrzu jest efektem szerokiego ekologicznego spektrum ich występowania i dostępności produktów niezbędnych do wzrostu grzybni. Zarodniki mają niewielkie rozmiary i osiągają bardzo wysokie stężenia w powietrzu atmosferycznym. W piśmiennictwie światowym podawane są różne wartości stężenia progowego dla tego rodzaju. Dla populacji polskiej wartość **progową stężenia zarodników *Cladosporium*** ustalono na 2800

zarodników w 1 m<sup>3</sup> powietrza [11]. Objawy u wszystkich osób uczulonych powoduje stężenie wynoszące 3000 zarodników na 1 m<sup>3</sup> powietrza [11].

Alergeny grzybów z rodzaju *Cladosporium*:

- *Cla h 1*,
- *Cla h 2*,
- *Cla h 5*,
- *Cla h 6*,
- *Cla h 7*,
- *Cla h 10*.

Ze względu na to, że wciąż odkrywane są nowe alergeny, autor rekomenduje Czytelnikom stronę internetową WHO/IUIS Allergen Standardization Sub-Committee: [www.allergen.org](http://www.allergen.org).

### Piśmiennictwo

1. Matthiessen F, Ipsen H, Löwenstein H. Pollen allergens. W: Allergenic pollen and pollinosis in Europe. D'Amato G, Spieksma FTh, Bonini S (red.). Blackwell Sci. Publ., London 1991.
2. Smith AM, Pomes A, Chapman MD. Molecular biology of indoor allergens. Clin Rev Allergy Immunol 2000; 18: 265-283.
3. Marquez J, Seoane-Camba JA, Suarez-Cervera M. Allergenic and antigenic proteins released in the apertural sporoderm during the activation process in grass pollen allergens. Sex Plant Reprod 1997; 10: 269-278.
4. Knox RB, Suphioglu C. Environmental and molecular biology of pollen allergens. Trends Plant Sci 1996; 1: 156-164.
5. Weryszko-Chmielewska E. Znaczenie alergennych białek pyłku w biologii kwitnienia roślin. Alergoprofil 2011; 7: 6-9.
6. King TP, Hoffman D, Lowenstein H i wsp. Allergen nomenclature. Allergy 1990; 45: 54-63.
7. Rapiejko P. Alergeny pyłku roślin. Medical Education, Warszawa 2012.
8. Luettkopf D, Mueller U, Skov PS i wsp. Comparison of four variants of a major allergen in hazelnut (*Corylus avellana*) Cor a 1.04 with the major hazel pollen allergen Cor a 1.01. Mol Immunol 2001; 38: 515-525.
9. Aalberse RC, Akkeerdas JH, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. Allergy 2001; 56: 478-490.
10. Astirias JA, Ibarrola I, Bartolome B i wsp. Purification and characterization of Pla a 1, a major allergen from *Platanus acerifolia* pollen. Allergy 2002; 57: 221-227.
11. Rapiejko P, Stankiewicz W, Szczygielski K i wsp. Progowe stężenia pyłku roślin niezbędne do wywołania objawów uczuleniowych. Otolaryngol Pol 2007; 61: 591-594.
12. Bartuzi Z. Molekularne cechy alergenów pokarmowych. Post Dermatol Alergol 2009; 26: 310-312.
13. Rapiejko P, Lipiec A, Emeryk A i wsp. Annual total amount of pollen and the frequency of positive skin prick test results to pollen allergens. Pol J Environ Studies 2006; 15: 653-660.
14. Lipiec A. Nadwrażliwość na grzyby pleśniowe u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Otolaryngol Pol 2000; 54: 89-90.
15. Grinn-Gofroń A, Rapiejko P. Occurrence of *Cladosporium* spp. and *Alternaria* spp. spores in Western, Northern and Central-Eastern Poland in 2004-2006 and relation to some meteorological factors. Atmospheric Research 2009; 93: 747-758.



Człowiek mający kontakt z antygenami wytwarza przeciwko nim swoiste przeciwciała klasy IgM, IgG lub IgE oraz klony swoistych limfocytów, które rozpoznają antygeny. Konsekwencją pierwszego kontaktu z antygenem jest **uczulenie**, czyli powstanie rozpoznających antygen (swoistych) przeciwciał lub limfocytów (T, B). Kolejny kontakt z antygenem może wywołać reakcję zapalną, którą nazywa się nadwrażliwością immunologiczną lub alergią. Jeśli reakcja ta daje objawy kliniczne, staje się chorobą alergiczną.

Powyższe reakcje zostały sklasyfikowane przez dwóch brytyjczyków – Philipa Georga Houthema Gella i „Robina” Roberta Roystona Amosa Coombsa w 1963 r. W zależności od zaangażowanych komórek i przeciwciał wyróżnia się cztery typy reakcji. Niekiedy wyróżnia się także typ V, który *de facto* jest receptorem podtypem nadwrażliwości typu II.

## Typ I – reakcja typu anafilaktycznego

**Niewielkie stężenia** antygeny (głównie podawanego wziewnie, czasem przez przewód pokarmowy) prezentowane w obecności wysokich stężeń interleukin (IL) 4, 5, 9 i 13 odpowiadają za dominację odpowiedzi typu Th2. Podobne zjawisko wywołują również jady owadów, niektóre adiuwanty szczepionkowe zawierające sole glinu (np. MF-59) oraz antygeny pasożytów i niektórych wirusów (głównie rinowirusów), a także niskie stężenia lipopolisacharydów bakteryjnych. Odpowiedź typu Th2, będąca główną osią reakcji typu I, w większości przypadków jest związana z:

- genetycznym uwarunkowaniem dominowania odpowiedzi typu Th2,
- brakiem zrównoważenia odpowiedzi typu Th2 utrwalonej podczas ciąży przez ekspozycję na agonistów receptorów TLR pochodzenia bakteryjnego (LPS, dsRNA, DNA CpG i inne),
- niską aktywnością limfocytów  $T_{reg}$  (naturalnych limfocytów regulatorowych  $CD4^+$ ,  $CD25^+$ ,  $FOXP3^+$ ).

Podczas ciąży (która z punktu widzenia immunologii jest przeszczepem alogenicznym) dochodzi do wytworzenia przez organizm matki swoistego parasola, który otacza płód cytokinami **Th2**, co zapobiega reakcji odrzucenia przeszczepu (poronieniu). W ten sposób w warunkach fizjologicznych dziecko rodzi się z dominującą przewagą cytokin typu Th2, co w sposób naturalny sprzyja odpowiedzi typu I. Wczesna kolonizacja bakteryjna (np. poród drogami natury) i brak przesadnej dbałości o higienę zwiększają ekspozycję **receptorów TLR** na pro-

## Klinika

dukty pochodzenia bakteryjnego. W konsekwencji dochodzi do odwrócenia pierwotnie zaburzonej równowagi Th1/Th2 i zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej. Przy braku tego typu mechanizmów już niewielka ekspozycja na antygeny wywołuje dominującą **odpowiedź typu Th2**, gdzie najpierw powstają IgM, a następnie – w wyniku zjawiska przełączania klas – IgE. Przeciwciała IgE, krążąc we krwi i płynach tkankowych, łączą się z receptorem FcεRI, który znajduje się na komórkach tucznych i bazofilach, w liczbie ok.  $2\text{--}3,4 \times 10^5$  receptorów na jednej komórce. Związanie przez IgE antygeny (zwanego w tym przypadku alergenem) powoduje aktywację komórki tucznej i jej degranulację. Proces ten rozpoczyna reakcję nadwrażliwości typu I. Do chorób przebiegających w mechanizmach nadwrażliwości typu I należą: alergiczna astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, anafilaksja, uczulenie na jad owadów, część przypadków pokrzywek oraz obrzęku naczynioruchowego i alergii pokarmowa. Typ I nadwrażliwości odpowiada także za część patogenezę atopowego zapalenia skóry.

## Nadwrażliwość typu II

W tym typie reakcji prezentacja antygeny (występującego w **wysokich stężeniach**, zwykle docelowo obecnego na powierzchni błony komórkowej) prowadzi do powstawania przeciwciał klasy IgM i IgG. Ekspozycja na antygen następuje najczęściej parenteralnie. Reakcja dotyczy często autoantygenów. Komórki, na których powierzchni znajdują się antygeny, są następnie niszczone w dwóch mechanizmach:

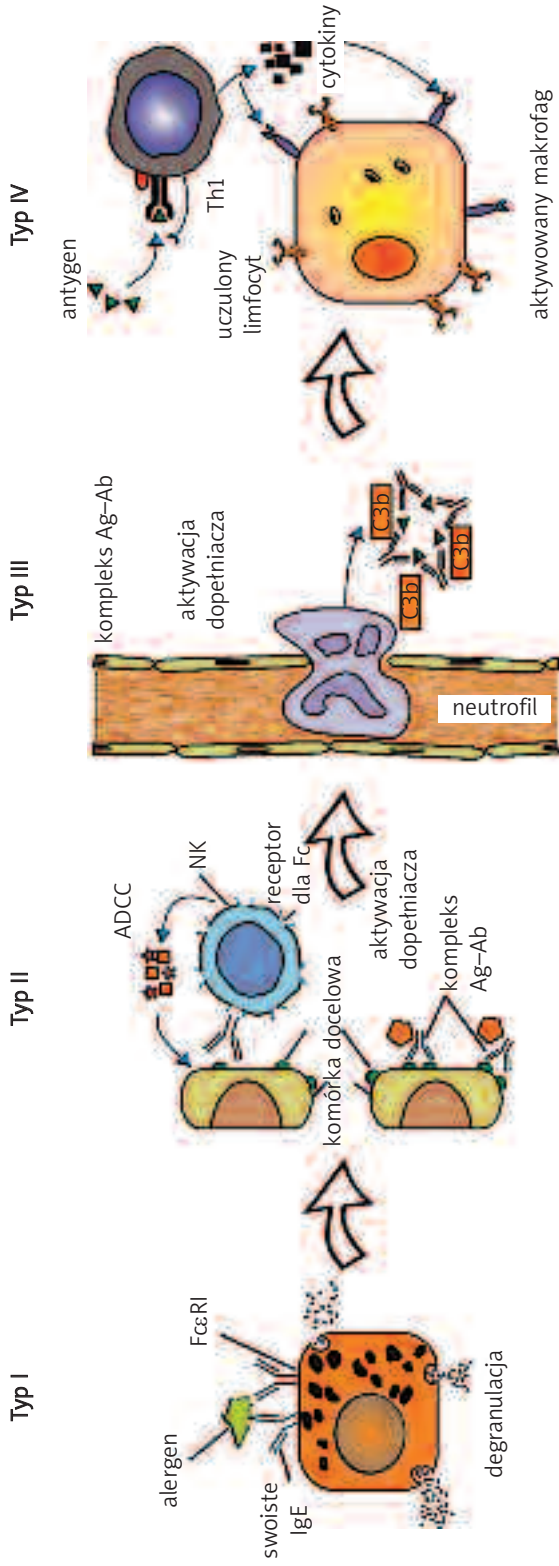
- **cytotoksyczności zależnej od przeciwciał** – zabijanie komórek odbywa się przez połączenie związanych z antygenem przeciwciał IgG lub IgM z FcγR lub FcμR na powierzchni komórek NK (LGL), makrofagów, monocytów, limfocytów T γδ, neutrofilów lub płytek krwi;
- **cytotoksyczności zależnej od dopełniacza** – zabijanie komórek odbywa się przez przyłączenie do IgG lub IgM cząsteczek dopełniacza, które są aktywowane w układzie kaskadowym („domino”), co powoduje utworzenie kompleksu ataku błonowego i uszkodzenie błony komórkowej, a w konsekwencji śmierć komórki.

## Klinika

Uszkodzenie komórek w wyżej opisanym mechanizmie **wywołuje proces zapalny**. Reakcje typu II są odpowiedzialne głównie za reakcje potransfuzyjne, konflikt serologiczny – chorobę hemolityczną noworodków, nadstre odrzucanie przeszczepu, cytopenie hemolityczne, zespół Goodpasture’a, niektóre choroby pęcherzowe, część przypadków tocznia, miastenię lub nadczynność tarczycy. Te dwie ostatnie choroby, w których wiązanie przeciwciał z receptorem zmienia funkcję komórki, bywają klasyfikowane jako V typ nadwrażliwości.

## Nadwrażliwość typu III

Nadwrażliwości typu III nazywamy zwykle reakcjami z udziałem **kompleksów immunologicznych**. Kompleksy immunologiczne stanowią połączenia antygenów z przeciwciałami. Ekspozycja na **antygeny rozpuszczalne** wywołuje powstawanie przeciwciał klasy IgG. W większości sytuacji krążące kompleksy



Ryc. 1. Patomechanizm reakcji alergicznych

immunologiczne są wychwytywane przez makrofagi. W pewnych sytuacjach następuje odkładanie się ich w tkankach, przy czym w tkankach najłatwiej odkładają się:

- kompleksy immunologiczne **średniej wielkości**,
- przeciwciała o **średnim i niskim powinowactwie** do antygeny,
- przeciwciała silnie aktywujące dopełniacz (**IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub>**).

Sprzyjają temu zjawisku: **przepływ burzliwy**, kręte, wąskie naczynia, zwiększona przepuszczalność naczyń. Receptory dla **CR1** odkładają się na powierzchni komórek śródbłonna.

Kompleksy immunologiczne odkładają się zwykle w naczyniach kłębuszków nerkowych, naczyniach skóry oraz naczyniach oplatających pęcherzyki płucne.

Odkładanie się kompleksów immunologicznych aktywuje dopełniacz i rozpoczyna kaskadę zapalenia. Komórkami biorącymi udział w destrukcji tkanek są zwykle neutrofile, a sam proces poprzedzony jest aktywacją płytek krwi, bazofilów i neutrofilów. Uszkodzenie tkanek wiąże się z odkładaniem się włókniaka i rozmnażaniem się fibroblastów. Nadwrażliwość typu III odgrywa rolę w patogenezie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (choroba hodowców gołębi, płuco serowara, płuco farmera i inne), chorobie posurowiczej, reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu rumieniowatym i kłębkowych zapaleniach nerek. Model eksperymentalny to reakcja Arthusa.

## Klinika

### Nadwrażliwość typu IV

W mechanizmie nadwrażliwości typu IV (nadwrażliwość typu późnego, *delayed type hypersensitivity* – DTH, nadwrażliwość komórkowa) biorą udział (w przeciwieństwie do mechanizmów humoralnych opisanych powyżej) **wyłącznie** mechanizmy odpowiedzi **komórkowej** – limfocyty T (zwykle zarówno CD4<sup>+</sup>, jak i CD8<sup>+</sup>). Antygen prezentowany przez komórki dendrytyczne ma zwykle **małą masę cząsteczkową**, często poniżej 1 kDa, i najczęściej pochodzenie bakteryjne (prątki), grzybicze (drożdże) lub wirusowe (odra), choć mogą to być także jony metali (chrom, nikiel, kobalt i inne), żywice epoksydowe, czynnik elon-gacyjny czy gumy. Antygen jest prezentowany przez komórki dendrytyczne limfocytom **Th1**, które aktywują makrofagi i limfocyty **Tc**. Zasadniczymi cytokinami, które są mediatorami procesu zapalnego w reakcji typu IV, są IL-1 $\beta$ , TNF, GM-CSF. Za nacieki zapalne odpowiadają zwykle **chemokiny**. Reakcja ta osiąga maksimum intensywności **24–48 godzin** po ekspozycji na antygen.

## Klinika

Typ IV nadwrażliwości jest zwykle ważnym elementem patogenetycznym w wyprysku (tu dominuje aktywność w fazie efektorowej limfocytów CD8<sup>+</sup>), przewlekłym odrzucaniu przeszczepu, gruźlicy, trądziku oraz infekcjach grzybiczych. Odpowiada też za co najmniej część mechanizmów w stwardnieniu rozsianym.

**Tabela 1.** Reakcje alergiczne – klasyfikacja wg Gella i Coombsa

Typ reakcji	Antygen	Przeciwciało	Komórki efektorowe	Jednostki chorobowe
I	rozpuszczalny	IgE	mastocyty, bazofile, eozynofile	astma, anafilaksja, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, pokrzywka (niektóre typy), obrzęk naczynioruchowy (niektóre typy), uczulenie na jad owadów, niektóre postacie alergii pokarmowej, ma znaczenie w AZS
II	na powierzchni komórek	IgG, IgM	NK (LGL), makrofagi, monocyty, limfocyty T $\gamma\delta$ , neutrofile, płytki krwi	choroba hemolityczna noworodków, nadostre odrzucanie przeszczepu, cytopenie hemolityczne, zespół Goodpasture'a, niektóre choroby pęcherzowe, część przypadków tocznia, miastenia lub nadczynność tarczycy
III	rozpuszczalny lub znajdujący się na powierzchni komórek	IgG <sub>1</sub> lub IgG <sub>3</sub>	neutrofile	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (choroba hodowców gołębi, płuco serowara, płuco farmera i inne), choroba posurowicza, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, kłębkowe zapalenie nerek, reakcja Arthusa
IV	rozpuszczalny	nie biorą udziału	limfocyty T CD4+ i CD8+	wyprysk, przewlekłe odrzucanie przeszczepu, gruźlica, trąd, infekcje grzybicze

Profesor dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, specjalista w zakresie chorób wewnętrznych i alergologii, jest znanym wykładawcą polskich i zagranicznych uczelni medycznych. Pracuje w Katedrze Alergologii, Immunologii i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pełni funkcję prodziekana ds. nauki na Wydziale Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomo-



wego. Opublikował ponad 100 prac naukowych, z tego większość w renomowanych czasopismach zagranicznych. Jest także cenionym klinicystą i nauczycielem akademickim. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na genetyce chorób alergicznych, patomechanizmach zapalenia alergicznego oraz mechanizmach odpowiedzi immunologicznej wrodzonej.

# ALERGOLOGIA

K O M P E N D I U M

Obecnie na rynku mamy wiele, zwykle dość obszernych podręczników alergologii. Korzystanie z nich przez studentów czy lekarzy w trakcie specjalizacji w dziedzinie alergologii jest trudne ze względu na objętość tekstu. Dlatego też z radością powitałem inicjatywę prof. Rafała Pawliczaka, który podjął trud zgromadzenia dwudziestu specjalistów, zachęcenia ich do napisania 23 rozdziałów, a także redakcji całości. W wyniku tego procesu powstał niewielki objętościowo podręcznik, podający w przystępny sposób podstawowe informacje, niezbędne lekarzowi rodzinnemu, studentowi medycyny czy lekarzowi zdającemu egzamin specjalizacyjny. Publikacja ta wyraźnie różni się od wielu polskich podręczników. Charakteryzuje się zupełnie innym ujęciem niż większość publikacji w alergologii, stawiając na pierwszym miejscu kryterium jasnego przekazu. Kilka rozdziałów jest niezwykle oryginalnych i rzadko spotykanych w literaturze przedmiotu.

fragment recenzji prof. Piotra Kuny

Podręcznik *Alergologia – kompendium* pod redakcją Rafała Pawliczaka spełnia większość wymagań stawianych współczesnemu podręcznikowi alergologii. Redaktor zaprosił do udziału w projekcie dwudziestu lekarzy praktyków, w większości znanych z zamiłowania do dydaktyki. Obok profesorów o znanych również w świecie nazwiskach pojawiły się osoby młode, często pamiętane z doskonałych występów na zjazdach i sympozjach. Postawił przed nimi trudne zadanie – napisania w bardzo zwarty sposób rozdziałów dotyczących najważniejszych zagadnień w alergologii. Czytelnik otrzymuje nowoczesny, niezbyt obszerny podręcznik zawierający wszystkie podstawowe informacje ważne we współczesnej alergologii. Na polskim rynku wydawniczym brakowało dotychczas książki, która mogłaby spełnić rolę kompendium czy repetytorium w alergologii. Przedstawione mi do recenzji dzieło doskonale wpisuje się w tę lukę.

fragment recenzji prof. Jerzego Kruszewskiego