

# Diagnostika IgE mediované potravinové alergie

## Diagnosis of the IgE-mediated food allergy

### PRACOVNÍ SKUPINA PRO POTRAVINOVOU ALERGIÍ (PAPRSK), ČSAKI

SIMONA BĚLOHLÁVKOVÁ<sup>1</sup>, MARTIN FUCHS<sup>2</sup>, MILENA JEŘÁBKOVÁ<sup>3</sup>, MARTIN LIŠKA<sup>4</sup>, JANA NOVOBÍLSKÁ<sup>5</sup>, DANIELA POTYSZOVÁ<sup>6</sup>, IVANA ŠETINOVÁ<sup>7</sup>, EVA ŠVARCOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*AlergoCentrum Dr. Bělohlávkové, s.r.o., Praha*

<sup>2</sup>*Immuno-flow, s.r.o., Praha*

<sup>3</sup>*Ambulance alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Prostějov*

<sup>4</sup>*Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň*

<sup>5</sup>*Alergologicko-imunologická ambulance, Vratimov*

<sup>6</sup>*Alergomed, s.r.o., Třinec*

<sup>7</sup>*Immunia, s.r.o., Praha*

#### SOUHRN

Prevalence potravinové alergie, spektrum spouštěcích potravin, stejně jako závažnost potravinových reakcí v posledních dekádách dramaticky narůstá. Přesto i v současné době zůstává hlavní terapeutickou metodou eliminační dieta příčinného alergenu. Z tohoto důvodu je správná diagnostika potravinové alergie zcela zásadní. Cílem práce je shrnutí dostupných metod v diagnostice IgE mediované potravinové alergie s důrazem na stále se rozšiřující možnosti diagnostiky molekulární a dostupnost jednotlivých metod v rámci České republiky.

**Klíčová slova:** potravinová alergie, diagnostika, molekulární diagnostika

#### SUMMARY

Food allergy prevalence, a spectrum of triggering foods and severity of reactions dramatically rise in past decades. Still, in current practice, elimination diet remains the main therapeutic approach. Therefore, appropriate food allergy diagnostics remains crucial. The aim of this review is a summary of available methods in IgE mediated food allergy with an emphasis on growing options of molecular diagnostics and availability of these methods in the Czech Republic.

**Key words:** food allergy, diagnosis, molecular diagnosis

### Úvod

Prevalence i závažnost potravinových alergií (PA) v posledních dekádách dramaticky stoupá a v současné době jí trpí 3–10 % dětí (podle dat dostupných z různých geografických oblastí) a až 10 % dospělých (1). Závažnější typy potravinové alergie (multiproteinová alergie, anafylaxe při nízké prahové dávce) zásadním způsobem ovlivňují jak zdravotní stav, tak kvalitu života a sociální situaci pacientů. Potravinová alergie je nežádoucí reakcí na potravinu mediovanou imunologickým mechanismem. Ten může být zprostředkovaný jak protilátkami ve třídě IgE, tak jinými mechanismy. Základní typy jsou tedy alergie IgE mediované, non IgE mediované a smíšené, které zahrnují oba mechanismy (např. eozinofilní ezofagitida, atopická dermatitida); (2).

Stanovení správné diagnózy potravinové alergie je zcela zásadní zejména proto, že by mělo zabránit neadekvátním dietním opatřením. **Cílem práce je shrnutí současných poznatků týkajících se diagnostiky IgE mediované potravinové alergie se zaměřením na možnosti diagnostiky molekulární. Důraz je kladen také na specifika České republiky jak z hlediska epidemiologie PA, tak z hlediska dostupnosti jednotlivých metod v našich podmínkách.** Data týkající se

epidemiologie vycházejí z registru DAFALL (Database of Food Allergies), do něhož bylo v letech 2015–2017 zařazeno téměř 1 800 pacientů s nově diagnostikovanou potravinovou alergií napříč celou republikou (3). Z důvodu omezené dostupnosti a standardizace v ČR není v textu řešen test aktivace bazofilů (BAT, basophil activation test).

### Alergeny a cesty senzibilizace u potravinové alergie

Z hlediska definice je alergenem taková molekula, která je schopná vazby na alergen-specifickou protilátku ve třídě IgE. V posledních letech však tento koncept na základě experimentálních studií prochází revizí. Ukazuje se, že schopnost vyvolat tvorbu sIgE není zásadní vlastností alergenu, ale že je důležitá i jeho kapacita vyvolat zánětlivou odpověď, a to i bez účasti IgE (2).

Hlavní cesty senzibilizace alergenem jsou prostřednictvím kontaktu se sliznicemi respiračního a/nebo gastrointestinálního traktu včetně dutiny ústní. Na základě studií publikovaných v poslední dekádě se ukazuje v případě senzibilizace potravinovými alergeny jako klíčová i cesta transkutánní, zejména u pacientů s mutací genu pro filaggrin. Kromě přímé expozice potravinovému alergenu dochází ke vzniku potravinové alergie také cestou

zkřížené reaktivity s primárně senzibilizujícím pylovým alergenem (Bet v 1, profilin), případně cestou zkřížené reaktivity s jiným potravinovým alergenem (zásobní proteiny semen, savčí mléka). Primárně senzibilizujícími potravinovými alergeny (cestou GIT, případně transkutánně) jsou zejména stabilní alergeny z rodiny zásobních proteinů semen (2S albuminy, 7S globuliny, 11S globuliny), případně LTPs (lipid transfer proteiny, bílkoviny transportující tuky) ve středomořských zemích. V případě některých zkříženě reagujících molekul (Bet v 1 homologní potravinové alergeny, profiliny) je pro potravinovou senzibilizaci vždy zásadní předchází senzibilizace příslušným pylovým alergenem, neboť jsou s ohledem na svou nestabilitu inaktivovány v GIT. Naopak stabilní molekuly LTPs, ač jsou taktéž přítomné v pylech, mohou být primárně senzibilizujícím potravinovým alergenem i bez pylové senzibilizace (4, 5).

Každá potravina jako klinický alergen je komplexním zdrojem řady různých bílkovin s potenciálně zcela odlišnou klinickou relevancí. Hlavním alergenem je historicky označován takový, na který reaguje více než 50 % pacientů senzibilizovaných k danému alergennímu zdroji. Vedlejší alergeny jsou takové, které vyvolávají reaktivitu u méně než 50 % pacientů. Nicméně neplatí, že u reakcí na potraviny musí být hlavní alergen tím nejvíce klinicky relevantním. Příkladem mohou být 2S albuminy lískového ořechu a arašídů, které vyvolávají závažné alergické reakce, ač z hlediska definice jsou alergeny vedlejšími (v obou případech dominuje obecně senzibilizace Bet v 1 homologními bílkovinami, tedy Cor a 1 a Ara h 8, která obvykle nevede k výrazným potravinovým obtížím). Rozdělení alergenů na tzv. hlavní a vedlejší se v tomto smyslu ukazuje být nepříliš užitečným.

V případě potravinových alergenů jsou pro alergenicitu zásadní i další faktory. Jedním z nich je způsob úpravy potraviny, kdy tepelná úprava může alergenicitu snižovat (vaření, pečení v případě mléka a vejce), ale i zvyšovat (pražení). Druhým je interakce alergenů a matrix s enzymy trávicího traktu, které modifikují alergenicitu proteinů (žaludeční kyselá pH, proteolytické enzymy, žlučové kyseliny); (6).

### Diagnostika potravinové alergie v klinické praxi

Přes nepochybné pokroky v rozvoji laboratorních diagnostických metod zůstává i nadále zásadním nástrojem v diagnostice potravinové alergie anamnéza. Ta by měla poskytnout informace o typu příznaků, době od kontaktu s alergenem do reakce, závažnosti reakce a odhadu prahové dávky reakce (množství konzumované potraviny, která vyvolá obtíže). Zásadní jsou také údaje anamnestické, zejména o dalších současně přítomných alergických onemocněních u daného pacienta, jako je pylová alergie, atopický ekzém a astma. Důležité je identifikovat případné kofaktory při proběhlých reakcích (fyzická námaha, nesteroidní antirevmatika, inhibitory protonové pumpy, alkohol, stres, infekce, hormonální faktory). Pátráme po typu úpravy potraviny (reakce na čerstvé nebo tepelně upravené potraviny, způsob úpravy – vaření, pečení, pražení) a po reakcích na potraviny potenciálně zkříženě reagující. Zjišťujeme dietní návyky a případně

eliminační diety (nejen z důvodů potravinové alergie).

Obecně platí, že pro stanovení diagnózy potravinové alergie by měla konzumace potraviny způsobovat příznaky, ke kterým dochází opakovaně. U IgE mediované PA by (až na výjimky) mělo dojít ke vzniku obtíží do 2 hodin od požití alergenu (2).

**K průkazu IgE senzibilizace** u suspektní IgE mediované reakce lze pak využít stanovení extraktového IgE a/nebo kožních prick testů. Přes nové možnosti metod molekulární diagnostiky má **vyšetření extraktového IgE** v diagnostice stále své místo. Je třeba si však uvědomit, že diagnostické alergenové extrakty jsou obvykle připraveny na bázi vodných roztoků a obsah zejména lipofilních molekul v nich nemusí být dostatečný (oleosiny arašídů, ořechů a semen). Podobně dochází k ovlivnění, resp. snížení, obsahu některých alergenů vlivem extrakce za neutrálního pH (např. LTPs) a vlivem enzymatických procesů (Bet v 1 homologní alergie).

**Testování kožními prick testy** (SPT, skin prick testy) má řadu výhod, jsou levné, s okamžitým výsledkem. Dostupnost extraktů potravinových alergenů pro SPT je v České republice velmi omezená až minimální. Z toho důvodu jsou v běžné praxi nahrazovány testováním s tzv. nativní potravinou, tedy potravinou jako takovou. Zásadní výhodou nativních prick testů neboli prick-to-prick testů je to, že potravina obsahuje (na rozdíl od některých extraktů) všechny potenciálně alergizující bílkoviny včetně termolabilních. Testování extrakty s jednotlivými alergenními molekulami (např. Pru p 3, Cyp c 1, Ani s 1) bylo realizováno v klinických studiích, nicméně pro rutinní diagnostiku nejsou zatím rekombinantní nebo nativní purifikované molekulární alergeny dostupné.

### Molekulární diagnostika potravinové alergie

**Stanovení sIgE (specifické IgE) proti jednotlivým molekulám** je pak dalším krokem v diagnostickém algoritmu, který v indikovaných případech může přinést další informace. Molekulární diagnostika (CRD, component resolved diagnostics) v poslední dekádě zásadním způsobem ovlivnila laboratorní diagnostiku IgE mediovaných alergií. Před názvem komponentová či molekulární diagnostika je v poslední době dávana přednost označení PAMD neboli precision allergy molecular diagnosis, zatím bez stanoveného českého překladu. Označení PAMD lépe charakterizuje molekulární diagnostiku jako součást precizní a personalizované medicíny, kdy v některých případech lze na jejím základě stanovit nejen diagnózu, ale i přesněji cílit terapii (imunoterapii); (7).

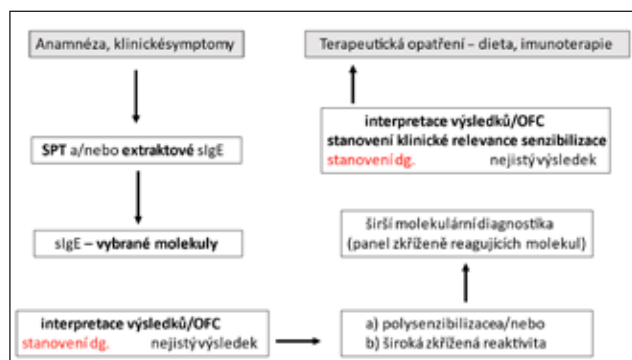
Obecně lze říci, že stanovení extraktového IgE je dostačující v případě mono/oligosenzibilizace a v případě, že dané alergeny jsou v extraktu dostatečně zastoupeny a jsou stabilní. Metody molekulární diagnostiky mohou přinášet výhody v případě polysenzibilizace, při nízkém obsahu alergenu v extraktu nebo při jeho nízké stabilitě a také při stanovení rizikosti senzibilizace (proanafylaktické molekuly). Příkladem může být nízký obsah alergenů Gly m 4 a/nebo omega-5-gliadinu v diagnostických extraktech sóji, respektive pšeničné mouky.

Zahrnutí molekulární diagnostiky do vyšetřovacího algoritmu lze realizovat v zásadě dvěma způsoby. První je

postup „**top-down**“ neboli **od symptomů k molekulám**, kdy algoritmus začíná stanovením anamnézy, pokračuje přes extraktové IgE/SPT až k vyšetření jednotlivých vybraných molekul. To v optimálním případě indikuje senzibilizaci druhově specifickou (marker) nebo zkřížené reagující molekulou a umožní stanovení míry rizika senzibilizace.

Druhým přístupem je postup „**bottom-up**“ neboli **od molekuly k symptomům**. V praxi to znamená nejprve vyšetření širokého spektra alergenů/molekul s jen omezenou znalostí anamnézy a až následně hodnocení, zda a jak jsou konkrétní senzibilizace klinicky relevantní. Pokud jsou v rámci vyšetření použity mikročipové metodiky umožňující stanovení řádově stovek sIgE, může mít tento přístup řadu nevýhod. Jednou z nich je obtížnost validní interpretace výsledků zejména u polysenzibilizovaných pacientů, kdy řada senzibilizací nemusí být klinicky relevantní.

Shrnutí obou přístupů pak nabízí „**U-shaped**“ model molekulární diagnostiky, který kombinuje oba dříve zmíněné (obr. 1). Určení molekul k širšímu testování u polysenzibilizovaných pacientů závisí na bílkovinné rodině, která je testována. V případě molekul s vysokou mírou zkřížené reaktivity (Bet v 1, profilyny, sérové albuminy) není v zásadě další vyšetřování nutné a postačí vyšetření jen některých/jednoho zástupce. V případě senzibilizace stabilními alergeny (2S albuminy, 11S globuliny, LTPs) je vhodné vyšetření více/všech dostupných molekul z dané bílkovinné rodiny, neboť míra zkřížené reaktivity je u nich nižší a je nutné posouzení případné reaktivity na každý individuální alergen zvlášť (7).



Obr. 1: U-shaped model diagnostiky PA včetně CRD, upraveno podle (7)

### Shrnutí přínosů molekulární diagnostiky

- odlišení senzibilizace druhově specifickou molekulou (primární senzibilizace) od senzibilizace panalergenní a zkřížené reagujícími molekulami, diagnostika polyvalentní senzibilizace více potravinami (typicky při alergii na potraviny rostlinného původu)
- při senzibilizaci více alergenů z jedné bílkovinné rodiny
- vyšetření alergenů s nízkým obsahem v extraktu (oleosiny, omega-5-gliadin, Gly m 4) a/nebo s nízkou stabilitou (Bet v 1 homologní, profilyny)
- stanovení míry rizikovitosti senzibilizace (vyšetření proanafylaktických alergenů, zejména 2S albuminů, LTPs, alfa-gal), v některých případech predikce klinické reakce

- výběr pacientů vhodných k imunoterapii (v případě potravinové alergie se zatím týká pouze imunoterapie arašidové alergie)
- v některých případech vyšší senzitivita a specifita než vyšetřením extraktovým IgE (např. Ara h 2 a další 2S albuminy).

### Laboratorní metody pro vyšetřování IgE senzibilizace

Specifická IgE proti alergenům a/nebo jednotlivým molekulám lze vyšetřit tzv. singlplex metodou (sIgE proti jednomu alergenu), dále multialergenovou metodou (od 2 do 10 alergenů) nebo multiplexovými metodami (současné stanovení sIgE proti řádově desítkám až stovek jednotlivých alergenů v rámci jednoho vzorku).

Nejčastěji používanými diagnostickými soupravami pro diagnostiku IgE mediované potravinové alergie v ČR jsou ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific/Phadia) a Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics). Oba systémy mají dobrou a srovnatelnou reprodukcibilitu měření a oba mají limit detekce 0,1 kU/l.

První multiplexová metoda byla na trh uvedena v roce 2000. V současné době jsou v ČR víceméně k rutinnímu použití dostupné dvě multiplexové metody. První je čip ImmunoCAP – ISAC (Thermo Fisher Scientific), umožňující detekci IgE protilátek proti 112 jednotlivým molekulám z 52 alergenních zdrojů. Výsledek je stanoven v ISU jednotkách, které jsou považovány za semikvantitativní. Druhým mikročipem je ALEX2 – Allergy Explorer (Macro-Array Diagnostics), který stanovuje sIgE proti téměř 300 různým alergenům (117 extraktů a 178 rekombinantních nebo purifikovaných nativních alergenů) a je taktéž semikvantitativní. Senzitivita a specifita obou mikročipových metod je do značné míry srovnatelná, výhodou metodiky ALEX je inhibice IgE protilátek proti zkřížené reagujícím alergenovým determinantům CCD. Technologie mikročipů se postupně vylepšuje a jsou zkoumány další možnosti této diagnostiky, včetně stanovení sIgE proti jednotlivým alergenovým epitopům (mléko, arašid).

Vyšetření jak singlplexovými, tak multiplexovými metodami může mít určité výhody i nevýhody.

**Multiplex – výhody:** Minimální množství krve nutné k analýze, nižší cena při vyšetřování většího množství alergenů, rychlejší stanovení, široká dostupnost alergenů (některé alergeny jsou dostupné pouze v multiplexových metodách), jednodušší laboratorní práce.

**Nevýhody:** semikvantitativní, méně vhodné pro sledování dynamiky sIgE v čase, v některých případech nižší senzitivita. Relativní nevýhodou může být dané fixované spektrum alergenů bez možnosti individuálního výběru pro konkrétního pacienta. V případě polysenzibilizovaných pacientů je následně nutná precizní interpretace všech, často klinicky nerelevantních výsledků.

**Singlplex – výhody:** Kvantitativní, lepší srovnání mezi extraktovým a molekulárním sIgE, výhodnější pro sledování dynamiky sIgE v čase. Lze stanovit poměr celkového IgE/sIgE. Vyšetření má obvykle vyšší senzitivitu umožňující vyloučení IgE senzibilizace při jeho negativitě (a cut off 0,1 kU/l).

**Nevýhody:** Je nutný větší vzorek krve, vyšší cena při vyšetření širšího spektra alergenů, vyšetření je pomalejší



a z hlediska laboratorní práce náročnější. V některých případech je horší dostupnost alergenů (některé jsou dostupné pouze v multiplexových metodách).

Pozitivní výsledek jakéhokoli testu je klinicky relevantní pouze v případě, kdy konzumace potravin skutečně vyvolává reálné klinické obtíže. Vyhodnocení klinické relevance všech diagnostických metod by tedy nadále mělo zůstat v rukou vyšetřujícího alergologa. To platí jak pro potvrzení reálné alergie (anamnéza reakce je v souladu s výsledky vyšetření), tak pro průkaz pouhé senzibilizace (pozitivní výsledky sIgE, ale negativní anamnéza reakce a/nebo negativní expoziční potravinový test). Vyloučení IgE senzibilizace konkrétním alergenem, a tedy i rizika reakce na něj, je pak možné pouze v případě, pokud je hladina celkového IgE vyšší než 20 kU/l, alergen je ve vyšetřovací metodě přítomen v dostatečném množství a se všemi epitopy a není překročena hladina sIgE nad 0,1 kU/l (6).

**Potravinové expoziční testy** (OFC, oral food challenge) proto zůstávají přes laboratorní pokroky v řadě případů neopominutelnou diagnostickou metodou. Jsou klíčové pro odlišení reálné potravinové alergie a senzibilizace (zejména pokud dosud potravin nikdy nebyla konzumována), potvrzení případně získané tolerance, odhadu individuální prahové dávky reakce, zásadní jsou pak u reakcí non IgE mediovaných. V posledních letech stoupá jejich význam také při plánování případné imunoterapie PA a při potvrzení jejího efektu. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami jsou v českém jazyce k dispozici od roku 2018 (8). V rutinní praxi je dostačující provedení jednoduše zaslepených expozičních testů. Testy dvojitě zaslepené, placebem kontrolované (DBPCFC, double-blind placebo-controlled food challenges) lze využít v nejasných situacích případně k výzkumným účelům.

### Alergenové rodiny a databáze

Pokud bílkoviny procházejí společným evolučním vývojem, pak se vyznačují podobnou funkcí, strukturou, biochemickými vlastnostmi a v případě alergenů i podobnou alergenicitou/zkříženou reaktivitou. Podobná až identická sekvence klíčových aminokyselinových úseků (domén) řadí proteiny do jednotlivých rodin (*protein families*). Celkový počet proteinových rodin se v r. 2023 blížil 21 000 (databáze Pfam 36.0). Všechny dosud identifikované potravinové alergeny lze najít asi u 1 % rodin, z toho rodin s reálně vysokým alergenním potenciálem (*allergen families*) není více než 40 (0,2 % všech proteinových rodin). Příslušnost alergenů do jedné rodiny současně predikuje jejich dispozici ke zkříženým imunologickým reakcím.

Pro sofistikovanou klasifikaci proteinových rodin se doporučuje zastřešující databáze <https://www.ebi.uk/interpro>. Stránky, které nově zahrnují i známější databázi proteinových rodin PFAM (<https://pfam.xfam.org/>), jsou určeny více pro vědecké a výzkumné účely, jakož i pro laboratoře a výrobce. Proteiny se zde mj. analyzují z pohledu architektury nejdůležitějších, resp. vysoce funkčních sekvencí – domén.

Pro praxi našich alergologicko-imunologických ambulancí jsou důležitější databáze zaměřené pouze na alergenové rodiny (Diagnostic Allergen Database, DADB). Nomenklatura alergenů se věnuje databáze <https://www.allergen.org/> pod hlavičkou WHO/IUIS. V této databázi lze nalézt i kapitoly věnovanou glykanovým/oligosacharidovým

epitopům. Jako nejpraktičtější se jeví databáze <https://www.allergome.org/>. Allergome obsahuje pravděpodobně nejrozsáhlejší seznam alergenů, k listopadu 2023 celkem 3 245 samotných alergenových molekul. Věnuje se struktuře alergenů, alergenovým zdrojům, epidemiologii a velmi podrobně rozebírá i zkříženou senzibilizaci/reaktivitu, často se skórem alergenicity a alergenovou specificitou. Samozřejmostí jsou odkazy na zdrojovou, byť ne vždy recentní literaturu. Srovnatelná databáze AllerBase <https://bioinfo.unipune.ac.in/AllerBase/> zahrnuje 2 972 alergenů a data o 1 903 sIgE, z toho o 419 sIgE jen proti potravinám. Jiná databáze <https://www.allergenonline.org> obsahuje k r. 2023 celkem 2 290 alergenů (version 22). Ještě méně alergenů (1 042) obsahuje databáze AllFam <https://www.meduniwien.ac.at/allfam>, která se věnuje kromě specifikace jednotlivých alergenových rodin také proteinovým superrodinám (cenné pro akademickou obec, méně pro tu praktickou). Z pohledu studijních plánů stojí za pozornost zpracované databáze Comprehensive Protein Allergen Resource <https://comparedatabase.org/> a Immune Epitope databáze <https://www.iedb.org/>, které mj. nabízejí aminokyselinové sekvence alergenů včetně epitopů.

### Alergie na bílkoviny kravského mléka

Alergie na bílkoviny kravského mléka (ABKM) je nejčastější alergií kojeneckého a batolecího věku. V dětském věku jsou reakce na mléko dominantně non IgE mediované s příznaky převážně v oblasti trávicího traktu, případně kožními. Časné IgE mediované reakce jsou výrazně méně časté, ale klinicky a prognosticky obvykle závažnější. Odhadovaná prevalence ABKM v západních zemích je v širokém rozmezí od 0,5 do 7,5 %, v závislosti na metodice studií (9).

ABKM je dle dat registru DAFALL i v ČR dle očekávání nejčastější alergií kojeneckého a časného dětského věku. Do 1 roku věku na mléko reagovalo 85 % pacientů s PA, od 1 do 6 let pak 44 % pacientů této věkové kategorie s dokumentovanou potravinovou alergií. Medián vzniku prvních symptomů byl 3 měsíce a u 86 % pacientů s ABKM byly první příznaky zaznamenány do 7 měsíců věku. Z hlediska reaktivity dominovaly symptomy kožní (70 % pacientů), následované gastrointestinálními (61 %). IgE reaktivita (pozitivní sIgE a/nebo kožní prick test) byla prokázána u 58 % pacientů, u 42 % se jednalo o nonIgE reakce (3). Je nutno podotknout, že zkoumanou populaci v ČR byli pacienti primárně alergologických ambulancí, tedy spíše s těžšími (a spíše IgE mediovanými) reakcemi.

K senzibilizaci BKM (bílkoviny kravského mléka) dochází primárně gastrointestinální cestou. BKM vykazují vysokou strukturální homologii (přesahující 80 %) s bílkovinami mléka kozího a ovčího a z toho důvodu také vysokou míru zkřížené reaktivity (více než 90 %). Laboratorní i klinická zkřížená reaktivita je naopak nízká mezi mlékem kravským a oslím nebo velbloudím (10).

### Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Obsah bílkovin v kravském mléce je 3–3,5 %, tedy 30–35 gramů na 1 litr. Přibližně 80 % bílkovin je tvořeno

kaseiny a kolem 20 % pak bílkovinami syrovátky. Přehled dosud identifikovaných alergenních molekul je shrnut v tab. 1.

**Hlavními alergeny kravského mléka** (tedy bílkoviny, na které reaguje více než 50 % pacientů s ABKM) jsou alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin a kaseiny. S výjimkou beta-laktoglobulinu byly bílkoviny homologní s bílkovinami KM (kravského mléka) identifikovány také v lidském, mateřském mléce.

**Kaseiny (Bos d 8)** jsou bílkovinami s molekulární hmotností mezi 20–30 kDa (s výjimkou beta-kaseinu), extrémně odolné vůči teplotě. Mají jen velmi malou sekundární a terciární strukturu. Kaseiny je senzibilizováno více než 60 % pacientů s ABKM.

Mezi bílkovinami **syrovátky** je nejvíce zastoupen beta-laktoglobulin (65 %), následovaný alfa-laktalbuminem (25 %), hovězím sérovým albuminem (8 %) a imunoglobuliny. Bílkoviny syrovátky jsou méně odolné vůči tepelné úpravě.

**Alfa-laktalbumin (Bos d 4)**, bílkovinu o molekulární hmotnosti přibližně 14 kDa, lze nalézt v mléce v podstatě všech savců včetně člověka.

**Beta-laktoglobulin (Bos d 5)**, přibližně 18 kDa, je jedinou bílkovinou kravského mléka, který není přítomen v mléce mateřském, lidském (6).

**Hovězí sérový albumin (Bos d 6)** vykazuje vysokou homologii s ostatními sérovými albuminy (pes, kočka), ale i s lidským sérovým albuminem. Jedná se o vedlejší alergen mléka se senzibilizací přibližně u 43 % pacientů s ABKM. Je jedním z hlavních alergenů hovězího masa a je zodpovědný za zkříženou reaktivitu mezi kravským mlékem a hovězím masem (laboratorní zkřížená reaktivita 80 %, klinická zkřížená reaktivita přibližně 20 %); (11).

Senzibilizace vedlejšími alergeny KM ze skupiny **imunoglobulinů** může být také jednou z příčin zkřížené reaktivity mezi mlékem a hovězím masem.

Pacienti senzibilizovaní hlavními alergeny mléka (kaseiny, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin) obvykle vykazují reaktivitu na více těchto bílkovin zároveň.

Tab. 1: Alergeny kravského mléka, přehled

Alergeny zdroj	Alergen	Bílkovinná rodina	Stabilita/význam
<b>Kaseiny</b>	Bos d 8	kasein	vysoká
Alfa s1-kasein	Bos d 9	kasein	vysoká
Alfa s2-kasein	Bos d 10	kasein	vysoká
Beta-kasein	Bos d 11	kasein	vysoká
Kappa-kasein	Bos d 12	kasein	vysoká
<b>Syrovátka</b>			
Alfa-laktalbumin	Bos d 4	albumin	nižší
Beta-laktoglobulin	Bos d 5	lipokalín	nižší
Hovězí sérový albumin	Bos d 6	sérový albumin	reakce na hovězí maso
Imunoglobuliny	Bos d 7	imunoglobulin	reakce na hovězí maso
Laktoferin	Bos d laktoferrin	transferin	reakce na hovězí maso

Pacienti s ABKM lze rozdělit do **2 odlišných fenotypů**. První skupina vykazuje reaktivitu převážně na **sekvenční epitopy kaseinů**, které jsou rezistentní vůči tepelné úpravě. Tito pacienti netolerují ani vysoce tepelně upravené mléko a ABKM je závažnější a spíše **perzistující**. S tímto typem ABKM je spojená zejména vysoká hodnota sIgE proti kaseinu.

Druhou skupinou jsou pacienti reagující primárně na **konformační epitopy KM**. Jsou schopni tolerovat mléko, které prošlo intenzivní tepelnou úpravou – pečení (celkem 70–80 % pacientů s ABKM). Tento typ ABKM má tendenci vyhasínat dříve a reaktivita je spíše mírnější (12).

## Diagnostika

Diagnostika ABKM je specifická zejména z toho důvodu, že většina reakcí (50–90 %) je non IgE mediovaných, tedy v jejich případě nelze detekovat alergen-specifické IgE protilátky.

V případě suspektních **IgE mediovaných reakcí** patří mezi doporučené testovací metody stanovení extraktového IgE proti mléku a provedení kožních prick testů (v ČR pouze nativní). Negativní sIgE proti mléku a negativní prick test mají vysokou negativní prediktivní hodnotu (více než 90 %) pro IgE mediovanou ABKM. Pozitivní prediktivní hodnota je tím vyšší, čím vyšší hodnoty sIgE/SPT jsou detekovány (tab. 2); (6). Z hlediska **metod molekulární diagnostiky** má smysl stanovení sIgE proti kaseinu (Bos d 8), kdy při jejich pozitivitě obvykle dochází k reakci i na vysoce tepelně upravené mléko (13).

Do algoritmu diagnostiky ABKM jednoznačně náleží i **eliminačně expoziční test**. V případě IgE mediovaných reakcí je kromě diagnostiky zásadní zejména k potvrzení případně navozené tolerance (při poklesu sIgE a/nebo reaktivity v SPT).

V současné době neexistuje standardizovaný laboratorní test pro **diagnostiku non IgE mediované ABKM**. V některých případech lze zvážit provedení atopy patch testů (APT), nicméně pro rutinní praxi nejsou zatím vhodné. Není doporučováno ani provedení testu transformace lymfocytů, stanovení alergen-specifických protilátek ve třídě IgG/IgG4 nebo vyšetření stolice na prozánětlivé mediátory. **Zásadní a nezastupitelný v diagnostice nonIgE reakcí je eliminačně expoziční test.**

Tab. 2: Prediktivní hodnoty sIgE proti BKM

sIgE kravské mléko extrakt	PPV*	Expoziční test – tepelně neupravené mléko
≥15 ≥5 u dětí do 1 roku	>95 %	neprovádět
5–15	50–95 %	zvážit dle typu reakce, rodinných zvyklostí, nutričních potřeb, vždy pod dohledem lékaře
<5	<50 %	ANO
≥8 (sIgE kasein)	>95 %	OFC pečené mléko

\* pozitivní prediktivní hodnota

## Management

V managementu ABKM je zásadní eliminační dieta s adekvátní nutriční náhradou. Většina ABKM mizí v průběhu batolecího a předškolního věku. U IgE mediovaných reakcí je vhodné monitorovat sIgE/SPT každých 6–12 měsíců. Při signifikantním poklesu s IgE proti mléku (o více než 50 % během 12–24 měsíců) je na místě zvážit provedení expozičního testu k potvrzení případně navozené tolerance, vždy pod lékařským dohledem. U non IgE mediovaných reakcí lze povolit domácí reexpozice, kdy první je obvykle načasována mezi 9.–12. měsícem života (14).

Zavedení tepelně upraveného (pečeného) mléka do jídelníčku dětí, které ho v této podobě tolerují, je vhodné. V případě non IgE mediovaných reakcí je jej možné povolit v domácím prostředí. U reakcí s anamnézou časné reakce a při pozitivitě sIgE/SPT, zejména proti kaseinu, by mu měl předcházet expoziční test s pečeným mlékem pod dohledem lékaře.

Orální imunoterapie je doporučena jako léčebná možnost ke zvýšení prahové dávky reakce u dětí s perzistující ABKM ve věku nad 4 roky. Komerčně dostupný standardizovaný preparát pro OIT však v současné době neexistuje a podobně jako v případě alergie na vejce nebo arašíd se jedná o metodu zatíženou vysokou frekvencí nežádoucích reakcí (15).

**Závěr: ABKM je nejčastější alergií kojeneckého a časného dětského věku, s minimální prevalencí u dospělých. Její diagnostika je obtížná s ohledem na jasně převažující reakce non IgE mediované. Metodami PAMD lze vyšetřit v ČR 5 alergenů BKM, z nichž největší význam má kasein (Bos d 8). Pozitivní sIgE proti kaseinu je markerem reaktivity i na tepelně upravené mléko a perzistence alergie.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 8, Bos d laktoferin.**

## Alergie na vejce

Vejce (zejména slepičí, *Gallus domesticus*) jsou častou složkou doma i průmyslově připravovaných pokrmů prakticky na celém světě. Alergie na vejce je jednou z nejčastějších alergií dětského věku s prevalencí 2,5 % v této věkové kategorii. Nově vzniklá alergie na vejce u dospělých je raritní (16). Podle dat z registru DAFALL byla alergie na slepičí vejce druhou nejčastější alergií kojeneckého i předškolního věku. Reakci jsme zaznamenali u 34,9 % kojenců s PA a u 34,9 % dětí mezi 1 a 6 lety věku. Průměrný věk vzniku příznaků byl 34,4 měsíců, medián 6 měsíců. U 81 % pacientů se objevila první reakce ve věku do 12 měsíců. Nejčastějšími symptomy byly kožní (v 67 % případů ekzém), následované gastrointestinálními. U 47 % pacientů se jednalo o reakci časnou, u 35 % o pozdní a u 18 % o kombinaci časných i pozdních příznaků. Z hlediska reaktivity jednoznačně dominovaly IgE mediované reakce (93 %); (3).

## Alergení molekuly – přehled a klinická relevance

Celé vejce obsahuje 75 % vody a 12 % bílkovin. Ty jsou přítomny jak v bílku, tak žloutku, zatímco tuky jsou především součástí žloutku. Alergickou reakci mohou způsobovat bílkoviny bílku i žloutku. Ve slepičím vejci bylo doposud identifikováno více než 30 alergenů, ale klinicky nejvýznamnějších je 5 z nich, 4 v bílku a 1 v žloutku (tab. 3). Tyto bílkoviny vykazují vysokou míru homologie a zkřížené reaktivity s vejci jiných ptačích druhů (krůta, kachna).

Pro svoji termostabilitu i odolnost vůči chemické denaturaci je **nejvýznamnějším alergenem ovomukoid (Gal d 1)**, potenciální vyvolavatel těžkých alergických reakcí a reakcí na dobře tepelně zpracovaná vejce včetně pečeného. Je také markerem pravděpodobné perzistence alergie do vyššího věku až dospělosti, zejména při střední a vyšší hladině sIgE protilátek. **Ovalbumin (Gal d 2)**, kvantitativně nejzastoupenější protein vaječného bílku, je vzhledem k nestabilitě konformačních epitopů alergenem dobře tolerovaným při dostatečném tepelném zpracování, příznivá je také perspektiva dalšího vývoje (nástup tolerance do šesti let věku).

**Sérový kuřecí albumin (Gal d 5, alfa-livetin)** z vaječného žloutku je částečně termostabilní alergen, který může u pacientů se **syndromem vejce-pták** vyvolat příznaky respirační (zejména při kontaktu s ptačím peřím) i potravinové alergie (konzumace vajec i kuřecího masa). Jeho alergenicitu významně (o 88 %) klesá dostatečnou tepelnou úpravou (17).

K senzibilizaci na vaječné proteiny dochází většinou expozicí ve stravě, může k ní ale docházet i respirační cestou (aerosolové částice při vaření) a také expozicí transkutánní.

Tab. 3: Alergeny vejce (přehled)

Alergen	Název a původ	Bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
Gal d 1	ovomukoid (bílek)	trypsin inhibitor	vysoká	riziko reakce i na dobře tepelně zpracovaná vejce, riziko perzistence alergie
Gal d 2	ovalbumin (bílek)	albumin	nízká	riziko jen při konzumaci syrových a tepelně nedostatečně upravených vajec
Gal d 3	ovotransferin (bílek)	transferin	nízká	riziko jen při konzumaci syrových a tepelně nedostatečně upravených vajec
Gal d 4	lysozym C (bílek)	lysozym	střední	riziko jen při konzumaci syrových a tepelně nedostatečně upravených vajec
Gal d 5	alfa-livetin (žloutek)	sérový albumin	střední	viz text



**Pacienty s pozitivními kožními prick testy a/nebo detekovatelnými hladinami sIgE protilátek proti vaječným proteinům můžeme rozdělit do tří skupin:**

- 1. Senzibilizace na vaječné proteiny bez klinické reakce** – často jde o pacienty s atopickým ekzémem. Vztah k atopickému ekzému nutno vyhodnotit dostatečně dlouhou eliminací (3–4 týdny), pokud není prokázán, mohou jíst vejce ve všech formách. Specifické IgE protilátky proti extraktovému alergenu vaječného bílku a termolabilním molekulárním alergenům vaječného bílku u nich bývají v nízké nebo středně vysoké hladině, protilátky proti ovomukoidu negativní nebo nízké.
- 2. Alergie na syrová a nedostatečně tepelně upravená vejce** – pečená a dostatečně vařená vejce jsou tolerována. Výsledky kožních testů i vyšetření sIgE protilátek u těchto pacientů bývají podobné jako u první skupiny (pozitivní prick testy s nativním vejcem, sIgE protilátky proti extraktovému alergenu vaječného bílku a termolabilním molekulárním alergenům vaječného bílku v nízké nebo středně vysoké hladině, protilátky proti ovomukoidu negativní nebo nízké).
- 3. Pacienti reagující na vejce ve všech formách včetně dobře tepelně zpracovaných (pečených)** – tito pacienti mívají specifické protilátky proti extraktovým alergenům vaječného bílku ve středně zvýšené až vysoké hladině, mívají také významně zvýšené sIgE protilátky proti ovomukoidu. Striktní eliminace vajec včetně vajec dobře tepelně zpracovaných je u těchto pacientů nezbytná (18).

### Diagnostika

Základem diagnostiky alergie na vejce, stejně jako u jiných potravinových alergií, je **pečlivý rozbor anamnestických dat**, zejména stran proběhlé reakce a tepelné úpravy vejce.

Provedení SPT je v ČR možné pouze s vejcem jako takovým, v zahraničí případně s extraktem vaječného bílku. Pozitivní prick test je důkazem vaječné senzibilizace, nikoli však vždy reálné klinické alergie.

Pro základní diagnostiku alergie na vejce je dostatečné stanovení sIgE proti vaječnému bílku (obsahuje dostatečné množství jak ovalbuminu, tak ovomukoidu jako hlavních alergenů). Na základě metaanalýz byly stanoveny prahové hodnoty pro reálnou alergii na vejce: u dětí mladších 2 let věku je velmi pravděpodobná alergie na syrové vejce při hodnotách sIgE proti bílku  $\geq 1,7$  kU/l, u dětí starších 2 let pak při hodnotách  $\geq 7,3$  kU/l (19).

Z hlediska laboratorní diagnostiky je možné stanovení sIgE proti vejci jako takovému, vaječnému bílku a vaječnému žloutku, **z metod molekulární diagnostiky** lze využít sIgE proti ovomukoidu, ovalbuminu, ovotransferinu a lysozomu (Gal d 1, 2, 3 a 4) a také sérovému albuminu (Gal d 5). Mohou pomoci rozlišit zejména pacienti reagující na syrové/málo tepelně upravené vejce od těch, kteří netolerují vejce v žádné podobě. **Vysoké hodnoty sIgE proti ovomukoidu (Gal d 1) predikují jak reaktivitu i na vejce vařené a pečené, tak spíše perzistující průběh vaječné alergie (20).**

**Expoziční testy** zůstávají vyhrazeny pro nejasné případy (zejména odlišení vaječné alergie od pouhé senzibilizace u pacientů, kteří vejce nikdy nekonzumovali) a napomáhají k vyhodnocení nástupu tolerance.

### Management

Nález IgE senzibilizace na bílkoviny bílku (méně žloutku) je velmi častý zejména v kojeneckém věku a/nebo u dětí s atopickou dermatitidou. Velmi často se však jedná o nález klinicky nerelevantní, kdy eliminačně expoziční test nepotvrdí reálnou klinickou alergii na vejce. Podobně jako u ABKM řada alergií na vejce v průběhu batolecího a předškolního věku vyhasne. U IgE mediovaných reakcí je vhodné monitorovat sIgE/SPT každých 6–12 měsíců a při jejich poklesu je vhodné provedení expozičního testu.

Zavedení tepelně upraveného (pečeného) vejce do jídelníčku dětí, které ho v této podobě tolerují, je vhodné. V indikovaných případech by mu měl předcházet expoziční test s pečeným vejcem pod dohledem lékaře (21).

Orální imunoterapie je doporučena jako léčebná možnost ke zvýšení prahové dávky reakce u dětí s perzistující alergií na vejce ve věku nad 4 roky. Komerčně dostupný standardizovaný preparát pro OIT však v současné době neexistuje (15).

**Závěr: Alergie na slepičí vejce je druhou nejčastější alergií kojenců a malých dětí. Pro základní diagnostiku je vhodné stanovení sIgE proti vaječnému bílku. Molekulární diagnostika poskytuje zásadní informace o pacientech s alergií na vejce zejména ve smyslu odhadu reaktivity na různě tepelně upravené vejce, perzistence alergie a závažnosti reakce. Prognosticky nejzávažnější jsou v tomto ohledu vysoké hodnoty sIgE proti vaječnému ovomukoidu (Gal d 1). Reakce na sérový albumin žloutku, syndrom vejce-pták, může být potvrzena pozitivitou sIgE proti Gal d 5.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4, Gal d 5.**

### Alergie na ryby

Alergie na ryby není častá, je však riziková. Celosvětová prevalence se odhaduje od 0,1 do 1%, vyšší počty pozorujeme u dětí v zemích s dlouhým pobřežím a v oblastech rybního průmyslu. Dle českého registru DAFALL byl výskyt alergie na ryby nízký, větší zastoupení alergie na ryby bylo zaznamenáno pouze u dětí mezi 1 a 5 lety věku (5. nejčastější spouštěcí potravina v této věkové kategorii). Celkově bylo ze všech reaktivit na potraviny pouze 1,7% na ryby, z toho na ryby mořské 1% a na ryby sladkovodní 0,7%. Na druhé straně však ryby patřily k potravinám s nejvyšším potenciálem vyvolat anafylaxi (13,2% reakcí splňovalo kritéria anafylaxe) a byly potravinou s nejvyšším procentem reakcí na pouhý inhalační kontakt s alergenem (22,4% reakcí); (3).

Ryby se řadí mezi čtyři skupiny potravin, které nejčastěji vyvolávají těžké anafylaktické reakce (spolu s koryšci, arašidy a ořechy). Vyvolavatelem potíží mohou být proteiny rybního masa, jiker, kůže i krve. Jednotlivé druhy ryb se liší svým alergenním potenciálem. Je nutné dále odlišovat alergii na ryby od alergie na rybního parazita *Anisakis simplex* a také od alergie na mořské plody (22).

### Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Rybí alergeny byly popsány ve 40 druzích ryb, ale detailní analýze byly podrobeny hlavně druhy běžně konzumované v Evropě: kapr, treska, losos, pstruh, tuňák. Většina

rybích alergenů patří do rodiny parvalbuminů, dalšími jsou enolázy, aldolázy, tropomyosin, vitellogenin (tab. 4).

**Parvalbumin**, hlavní rybí alergen s prevalencí senzibilizace 70–95 %, je velmi stabilní panalergen nízké molekulové hmotnosti, vysoce odolný vůči tepelné úpravě i trávení, může tedy způsobit celkové závažné příznaky. Patří do široké rodiny „Ca<sup>2+</sup> – binding proteinů“, zahrnující důležité alergeny živočišného i rostlinného původu. Reguluje vazbu vápníku v buňkách rybí svaloviny. Je vysoce obsažen ve světlé svalovině, ryby s tmavší svalovinou (tuňák) mají obsah parvalbuminu mnohem nižší. Jeho vysoce konzervované epitopy s pozoruhodnou strukturální homologií jsou základem zkřížené reaktivity. Vyskytuje se ve dvou fylogeneticky odlišných podtypech, alfa a beta. Ryby obsahují oba podtypy, ale **hlavní je pro většinu ryb beta linie**. Alfa-parvalbuminy, nalezené v chrupavčitých rybách (žralok, rejnok), mají nízkou zkříženou reaktivitu s beta-homology kostnatých ryb. Alfa podtyp je obsažen také v savčí a ptačí svalovině (23).

Množství parvalbuminu se u jednotlivých druhů ryb značně liší, stejně jako jeho alergenní potenciál, který kolísá mezidruhově, i v rámci jediného rodu, ryby. Prahová dávka vyvolávající potíže je odhadována na méně než 3 mg parvalbuminu, běžná porce filé tresky 200 g obsahuje až 0,5 g parvalbuminu (1). Kapr a sled' obsahují cca 100× více parvalbuminu než makrela a tuňák (22).

Další hojně zastoupené alergeny svaloviny ryb jsou glykolytické enzymy **enolázy a aldolázy**, jejichž alergenní potenciál se stále zkoumá. Jsou méně stabilní, citlivé na tepelné zpracování. Většina pacientů s pozitivitou sIgE proti těmto alergenům však má pozitivní i sIgE proti parvalbuminu. Jikry (kaviár, vejce) obsahují jako hlavní alergen **vitellogenin** (24). Pacienti s alergií na jikry často tolerují rybí svalovinu a naopak. Byla prokázána zkřížená reaktivita alergenů jiker různých druhů ryb. **Rybí želatina a kolagen**, často používané v potravinářském a farmaceutickém průmyslu, mohou mít alergenní vlastnosti a nepatří mezi povinně označované alergeny, mohou být tedy tzv. alergeny skrytými. EU považuje rybí želatinu za bezpečnou, přestože byly popsány závažné reakce např. po požití sladkostí s obsahem několika gramů želatiny. 1 g rybí želatiny by měl obsahovat maximálně 0,15 ug parvalbuminu, což se pro většinu alergiků na ryby nepovažuje za nebezpečné (22). **Proteiny rybí krve** používané jako aditiva se zdají být relevantními zdroji alergenů pouze v prostředí zpracovávání ryb.

Předpokládá se, že „pouze“ 50 % osob alergických na jeden druh ryb bude reagovat i na druh jiný. Alergické pacienty tak můžeme rozdělit na skupinu **vysoce senzibilizovaných**, reagujících na všechny ryby, skupinu **oligosenzibilizovaných**, reagujících na několik konkrétních druhů ryb, a skupinu **monosenzibilizovaných** s reakcí na jeden rybí druh. Tolerance může být vysvětlena nízkým obsahem alergenů (tuňák), druhově specifickými epitopy parvalbuminu (losos, pstruh) a vzdálenou příbuzností alfa-parvalbuminu chrupavčitých (žralok, rejnok) a beta-parvalbuminu kostnatých ryb (25).

Nejčastější cesta **senzibilizace je požití přes gastrointestinální trakt** s rozvojem různě závažných potíží až anafylaxií. Další vstup je **inhalační**, kdy aerosol uvolněný při zpracování a úpravě ryb může způsobit příznaky postižení horních i dolních dýchacích cest i anafylaxií. Je doložen vyšší výskyt profesního astmatu

u osob zpracovávajících ryby. Po **kožním** kontaktu je možná kopřivka i kontaktní dermatitida, anafylaxe je raritní. U dětí s aktivním atopickým ekzémem může dojít ke kožní senzibilizaci v období zavádění pevné stravy. Alergie vzniklá v dětství často přetrvává i v dospívání, i když nedávná studie uvádí, že se asi u poloviny dětí s alergií na ryby navodí v dospívání tolerance (26) Vzácný syndrom enterokolitidy indukované potravinovým antigenem (FPIES, food protein-induced enterocolitis syndrome) je u dospělých často způsoben rybami.

Tab. 4: Vybrané hlavní a relevantní vedlejší alergeny ryb

Řád	Druh	Alergen	Název/bílkovinná rodina
<b>Máloostní</b> <i>Cypriniformes</i>	Kapr obecný	Cyp c 1 Cyp c 2	B-parvalbumin enoláza
<b>Lososi</b> <i>Salmoniformes</i>	Losos obecný	Sal s 1 Sal s 2 Sal s 3 Sal s 4 Sal s 6	B-parvalbumin enoláza aldoláza tropomyosin kolagen
	Pstruh duhový	One m 1	B-parvalbumin
<b>Hrdloploutví</b> <i>Gadiformes</i>	Treska baltská	Gad c 1	B-parvalbumin
	Treska obecná	Gad m 1 Gad m 2 Gad m 3	B-parvalbumin enoláza aldoláza
<b>Ostnoploutví</b> <i>Perciformes</i>	Tuňák žlutoploutvý	Thu a 1 Thu a 2 Thu a 3	B-parvalbumin enoláza aldoláza
	Makrela obecná	SCO s 1	B-parvalbumin
	Mečoun obecný	Xip g 1	B-parvalbumin
<b>Praví rejnoci</b> <i>Rajiformes</i>	Rejnok ostatný	Raj c p	A-parvalbumin
<b>Bezostní</b> <i>Clupeiformes</i>	Sled' Sardinka tečkovaná	Clu h 1 Sar sa 1	B-parvalbumin B-parvalbumin

### Anisakis simplex

Za část alergických reakcí po požití ryb je zodpovědný rybí parazit *Anisakis simplex*, který napadá až 80 % mořských ryb žijících v hejnech (makrela, treska tmavá, hejk, sled'). Většina reakcí vzniká požitím, byla popsána i kontaktní dermatitida, konjunktivitida a profesní astma bronchiale (27). Po požití špatně tepelně upraveného masa mohou živé larvy způsobit střevní parazitózu (anisakiózu) s gastrointestinálními příznaky a teplotou. Senzibilizovat mohou i mrtvé larvy. Alergeny jsou většinou vysoce stabilní. Dosud identifikované vybrané alergeny *anisakis* jsou shrnuty v tab. 5.



**Tab. 5:** Výbrané hlavní a relevantní vedlejší alergie *Anisakis simplex*

Alergen	Název/bílkovinná rodina	Možná zkřížená reaktivita
Ani s 1	serin proteáza inhibitor	–
Ani s 2	paramyosin	roztoči (Der p 11, Der f 11) švábi (Blo t 11)
Ani s 3	tropomyosin	roztoči (Der p 10, Der f 10) švábi, klíšťata, červi, pavouci korýši, měkkýši
Ani s 4	cystein proteáza inhibitor	–

## Diagnostika

Anamnéza pomůže z větší části rozlišit další neimunologické (virové, bakteriální, parazitární infekce, scombroid syndrom) a imunologicky mediované reakce. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba myslet zejména na **scombroid syndrom** (otravu histaminem), který se může rozvinout po konzumaci kontaminovaného rybiho masa (ale i jiných potravin) s nadměrným obsahem histaminu a jiných biogenních aminů. Pokud nejsou ulovené ryby správně zpracovány a rychle zmrazeny, bakterie přemění dekarboxylací aminokyseliny histidin na histamin a při překročení individuálně tolerované koncentrace se rozvinou příznaky vysoce imitující pravou alergickou reakci. Nejvíce histaminu bylo zjištěno v napadeném mase tuňáka, sardinkách a rybích pastách. Histamin a jiné biogenní aminy jsou termostabilní. Začátek potíží nastává většinou 10–60 minut po požití většího množství potravy a kromě obvyklých příznaků IgE mediovaných alergií bývá často přítomna bolest hlavy až migréna. Tuto reakci je třeba odlišit od pravé rybí (IgE mediované) alergie hlavně z hlediska budoucnosti – pokud je alergie na ryby vyloučena, není nutná dieta bez ryb (28).

**SPT komerčními extrakty** některá zahraniční pracoviště používají, v ČR však dostupné nejsou, navíc mají nízkou specificitu. **Prick-to-prick test** se syrovým a vařeným rybím masem (z dorzální rostrální části ryby) individuálně zvažujeme s ohledem na možná rizika, stejně jako expoziční testy. Falešně negativní výsledek může přinést prick test s tmavou rybí svalovinou.

**Vyšetření extraktového sIgE** většina laboratoří v ČR nabízí pro kapra, tresku, pstruha, lososa, makrelu, sardinku, tuňáka, méně časté druhy na žádankách uvedeny nejsou, lze je však objednat na vyžádání. Zahraniční práce zkoumaly korelace hodnot sIgE s predikcí klinických reakcí. V populaci USA sIgE tresky 20kU/l a více (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific) predikuje alergii s 95% jistotou (29). Nedávná velká studie, založená na provokačních testech, uvedla, že kombinace zjevných klinických potíží a sIgE extraktu tresky vyšší než 8,2 kU/L nebo extraktu lososa 5 kU/L by měla vést k doporučení vyhnout se konzumaci všech druhů ryb. Jsou ale doloženy případy anafylaxe po sardinkách s nízkými hodnotami sIgE kolem 1kU/l (30).

V otázce stupně zkřížené reaktivity mezi jednotlivými druhy ryb, a tedy i nastavení diety nám pomůže **molekulární diagnostika**, jak singlplexovými, tak multiplexovými metodami. Rybí alergie jsou široce zastoupeny

v multiplexové metodě ALEX – k dispozici je 10 molekulárních rybiích alergenů + 2 alergie *Anisakis simplex*. Pokud má pacient vysoké hladiny sIgE proti parvalbuminu tresky nebo kapra (Gad c1, Gad m 1, Cyp c 1), je pravděpodobná reaktivita na více druhů ryb. V případě příznivějších selektivnějších nálezů, například enoláz, aldoláz, můžeme předpokládat reakci jen na určitý druh a eventuálně provést expoziční test k ověření tolerance. Druh ryby k expozičnímu testu volíme také podle anamnézy pacienta, nízký obsah parvalbuminu má tuňák, vhodný je i rejnok.

**Doporučovaný vyšetřovací postup je:** 1. sIgE tresky a lososa. 2. sIgE parvalbumin tresky (Gad m 1, Gad c1). 3. prick test se svalovinou tresky a lososa (pozor na možný negativní výsledek u tmavé svaloviny). Pokud je příčinným alergenem enoláza nebo aldoláza, můžeme se setkat s monosenzibilizací i na tresku. Diagnostický závěr při vysoce pravděpodobné alergii na ryby u negativních laboratorních vyšetření by měl být potvrzen orálním provokačním testem. Vždy je třeba v diagnostice myslet i na parazita *Anisakis simplex* a jeho možné falešně pozitivní výsledky díky zkřížené reaktivitě (6).

**V diagnostice alergie na anisakis** mají prick test a extraktové sIgE nízkou specificitu. **Ani s 1** je pozitivní hlavně u pacientů s těžkými reakcemi. **Ani s 2** (paramyosin) a **Ani s 3** (tropomyosin) jsou významné panalergeny, tedy i méně diagnosticky specifické. Jsou zodpovědné za vysokou zkříženou reaktivitu. Pokud je extraktové sIgE pozitivní u pacienta s nejednoznačnou anamnézou, je třeba zvážit senzibilizaci na bezobratlé (např. roztoče, korýše, háďátka); (31, 32).

## Management

Alergie na ryby je považována za perzistující, obvykle celoživotní. Přesto i u starších dětí a dospělých pacientů je vhodné provedení kontrolních odběrů se stanovením sIgE a v případě laboratorního vyhasnutí senzibilizace je na místě provedení expozičního testu (byly zaznamenány případy vyhasnutí rybí alergie i u dospělých). V případě potvrzené alergie je nutná dieta. Míra její striktnosti závisí jak na senzibilizačním profilu pacienta (mono-oligo-polysenzibilizace rybími alergenými), tak i na individuální situaci. Provedení expozičních testů s vybranými druhy ryb a případné zavedení těch, na které pacient nereaguje, může být v některých případech vhodné.

V diferenciální diagnostice alergie na ryby je vždy třeba zvažovat jak možnost scombroid syndromu, tak reakce na rybiho parazita – anisakis. V obou případech jsou případná dietní doporučení zcela odlišná.

V současné době je v ČR úspěšně léčen první pacient trpící závažnou alergií na ryby (s reakcí na rybí aerosol, tedy extrémně nízkou prahovou dávkou reakce) podáváním monoklonální protilátky proti IgE (omalizumab).

**Závěr:** Alergií na ryby trpí přibližně 1 % populace, často působí závažné reakce včetně anafylaxe. Parvalbumin je hlavní rybí panalergen vysoce odolný vůči tepelnému zpracování. Při nálezech vysokých hodnot sIgE proti beta-parvalbuminu (Gad c 1, Gad m 1, Cyp c 1) je pravděpodobná reaktivita na více druhů ryb. Při pozitivitě jiných molekul (například pouze alfa-parvalbuminu nebo enoláz, aldoláz) můžeme předpokládat reakci jen na určitý druh. Část imunologicky zprostředkovaných

reakcí po požití ryb způsobuje rybí parazit *Anisakis simplex*, jehož *Ani s 1* se jeví jako hlavní klinicky relevantní alergen nacházející často u pacientů s těžkými reakcemi. *Tropomyosin Ani s 3* je původcem široké zkřížené reaktivity. V diagnostice alergie na ryby, stanovení stupně zkřížené reaktivity mezi jednotlivými druhy, a tedy nastavení eliminační diety má molekulární diagnostika nezastupitelné místo.

Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku alergie na ryby anisakis v ČR:

*Ani s 1*, *Ani s 3* (anisakis), *Cyp c 1* (parvalbumin, kapr), *Gad c 1* (parvalbumin, treska), *Gad m 1* (parvalbumin, treska), *Gad m 2* (enoláza, treska), *Gad m 3* (aldoláza, treska), *Clu h 1* (parvalbumin, sled'), *Raj c* parvalbumin (rejnok), *Sal s 1* (parvalbumin, losos), *Sco s 1* (parvalbumin, mečoun), *Thu a 1* (parvalbumin, tuňák).

### Alergie na korýše a měkkýše

Alergie na korýše a měkkýše je celosvětově široce rozšířená, riziková a celoživotní. Odhaduje se, že jí trpí více než 3 % populace v závislosti na geografickém regionu. V USA se jedná o nejčastější potravinovou alergii mezi dospělými s prevalencí 4 %, u dětí třetí nejčastější (33). V Singapuru a Vietnamu je prevalence u školních dětí kolem 5 %. V našich podmínkách se s ní setkáváme minimálně, v českém registru DAFALL reagovalo na korýše 7 pacientů a na měkkýše pouze 1 z celkového počtu téměř 1 800 (3). Korýši a měkkýši spolu s rybami, arašidy a ořechy nejčastěji vyvolávají těžké anafylaktické reakce. Jsou často uváděni společně s rybami, evolučně se však jedná o velmi rozdílné skupiny obsahující odlišné alergeny. Taxonomické dělení jedlých korýšů a měkkýšů je důležité pro porozumění laboratorní a klinické zkřížené reaktivity.

**Korýši** (*Crustacea*) s více než 50 000 druhů jsou podkmenem bezobratlých členovců (*Arthropoda*), evolučně mají blízko k pavoukvcům a hmyzu, což se jeví jako hlavní faktor pro zkříženou reaktivitu mezi korýši, hmyzem a roztoči domácího prachu (6). Přestože jsou garnáti a krevety taxonomicky odlišné, často se komerčně i v publikacích zaměňují pod společné označení krevety. Jedlé korýše lze široce seskupit na: *krevety, garnáty, humry, langusty, kraby a raky*.

**Měkkýši** (*Mollusca*) s více než 135 000 druhů (cca 100 jedlými) mají nejdůležitější třídy:

- Plži (ulity): *ušně, bahenky, homolice, přílipky, hlemýždi, slimáci, plzáci*
- Mlži (lastury): *ústřice, srdcovky, hřebenatky, slávky, škeble*
- Hlavonožci: *krakatice, oliheň, chobotnice, sépie* (kulinařský název „kalamáry“ se používá často pro smažené kroužky z hlavonožců).

### Alergení molekuly – přehled a klinická relevance

Vysoká koncentrace alergenů korýšů a měkkýšů je ve svalovině břišní, ocasu i klepet. Většina alergenů je termostabilní, některé druhy zpracování vedou ke změně alergenicity (i ke zvýšení). V některých potravinových aditivách mohou být obsaženy proteinové deriváty korýšů

(pasty, ochucovadla, marinády). V pracovním prostředí se zpracováním ryb a tzv. darů moře jsou lidé vystaveni vysokým koncentracím možných alergenů vdechováním i kožním kontaktem. Hlavní parazit ryb *Anisakis simplex* napadá také korýše a chobotnice (34). Vybrané alergenní molekuly korýšů a měkkýšů jsou uvedeny v tab. 6.

Tab. 6: Vybrané alergeny korýšů a měkkýšů

Druh	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Cesta expozice
Kreveta tygří	Pen m 1	tropomyosin	velmi vysoká	požití, inhal.
	Pen m 2	arginin kináza	vysoká	požití, inhal.
	Pen m 3	MLC	vysoká	požití
	Pen m 4	SCP	vysoká	požití
	Pen m 6	troponin C	neznámá	požití
Kreveta bílá, pacifická	Lit v 1	tropomyosin	velmi vysoká	požití, inhal.
	Lit v 2	arginin kináza	vysoká	požití, inhal.
	Lit v 3	MLC	vysoká	požití
	Lit v 4	SCP	vysoká	požití
Kreveta hnědá	Pen a 1	tropomyosin	velmi vysoká	požití, inhal.
	Pen a 4	SCP	vysoká	požití
Humr americký	Hom a 1	tropomyosin	vysoká	požití, inhal.
	Hom a 3	MLC	vysoká	požití
	Hom a 6	troponin C	neznámá	požití
Krab modrý, písečný	Are s 8	triosafosfát – isomeráza	nízká	požití, inhal.
	Cra c 8			
	Scy p 8			
Krab bahenní	Pen m 13	protein vázající mastné kyseliny	neznámá	požití
Garnát obecný	Cra c 6	troponin C	neznámá	požití
Ušeň	Hal m 1 Tod p 1	tropomyosin	velmi vysoká	požití, inhal.
Srdcovka	Cra a 4	SCP	neznámá	požití
Oliheň pacifická	Tod p 1	tropomyosin	velmi vysoká	požití
Hlemýžď kroupnatý	Rap v 2	paramyosin	neznámá	požití

Výsvětlivky: *myosin* – lehký řetězec (MLC), *sarkoplazmatický Ca – vázající protein* (SCP)

**Tropomyosin** je protein sekundární struktury, spirálovitou molekulu tvoří dva alfa helixy, dosud bylo popsáno mnoho izoform. Jedná se o svalový protein, spolu s myosinem a aktinem se účastní svalové kontrakce. Je vysoce termostabilní a velmi odolný také vůči enzymatické degradaci v GIT. Má tedy značný alergenní potenciál. Hlavní alergen **krevety hnědé (Pen a 1)** je jedním z klinicky nejvíce relevantních tropomyosinů. **Tropomyosin je považován za panalergen bezobratlých a je hlavní příčinou zkřížené reaktivity mezi korýši, měkkýši, roztoči, šváby a jedlým hmyzem.** Tropomyosin korýšů vykazuje homologii vyšší než 95 % mezi všemi doposud analyzovanými druhy. Alergik na krevety (garnáty) tak snadno reaguje na kraby, raky, humry, langusty. O tropomyosinu měkkýšů je informací mnohem méně, homologie mezi jednotlivými druhy se jeví nižší než 70 %. Ještě nižší míra homologie je pak mezi tropomyosinem měkkýšů a tropomyosinem

korýšů. Studie ukázala, že 54 % pacientů s anafylaxií po korýších tolerovalo měkkýše (35).

Tropomyosin roztoče *D. pteronyssinus* (Der p 10) má 75–80 % homologii s krevetami (např. Pen a 1 krevety hnědé), octomilkami (Dro me 7) a až 65 % homologii s měkkýši (např. ústřice Cra g 1). V Evropě je senzibilizace k roztočovému Der p 10 nízká (8–18 %), většinou bez klinického korelátu, v Japonsku však až kolem 80 %. Subkutánní roztočová alergenová imunoterapie (AIT) může u pacientů senzibilizovaných na krevety a hlemýždě zhoršit jejich alergické projevy po požití problémové potraviny. V zemích s dominující roztočovou alergií může vést primární inhalační senzibilizace k roztočovému tropomyosinu k následné senzibilizaci na korýše. Pokud je primární senzibilizace z inhalovaného zdroje (Der p 10, Blo t 10, Bla g 7), tolerance ke korýšům a měkkýšům je vyšší, než pokud je primární senzibilizace na Pen a 1 (22). Klinický význam tropomyosinů z jiných zdrojů než ze stravy se zdá být vyšší, než se předpokládalo. Senzibilizace k tropomyosinu roztočů, švábů, háďátek *Ascaris* a moskytů může ovlivnit výskyt a tíži astmatu v prostředích, kde jsou lidé vystaveni opakované expozici tropomyosinu z různých zdrojů. Dosud identifikované tropomyosiny jsou shrnuty v tabulce 7.

**Obecně lze říci, že u 60 % pacientů s potvrzenou alergií na korýše a měkkýše je vyvolavatelem tropomyosin (6). Senzibilizační profil pacientů kolísá geograficky.**

Tab. 7: Klinicky relevantní tropomyosiny

Kreveta hnědá	Pen a 1	Chobotnice pobřežní	Oct v 1
Krevetka severní	Pan b 1	Oliheň pacifická	Tod p 1
Kreveta tygří	Pen m 1	Ústřice velká	Cra g 1
Kreveta bílá, pacifická	Lit v 1	Ušeň barevná	Hal d 1
Garnát obecný	Cra c 1	<i>Dermatophagoides farinae, pteronyssinus</i>	Der f 10, Der p 10
Langusta čínská	Pan s 1	<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 10
Krab krucifixový	Cha f 1	Šváb americký	Per a 7
Krab modrý, písečný	Por p 1	Rus domácí	Bla g 7
Hlemýžď kropenatý	Hel as 1	<i>Anisakis simplex</i>	Ani s 3
Slávka zelená	Per v 1	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Asc l 3

Mezi další alergeny korýšů a měkkýšů patří fosforyltransferáza **arginin kináza**, která byla v několika druzích korýšů a jednom druhu měkkýšů identifikována jako významný alergen. Hraje roli ve zkřížené reaktivitě mezi korýši, měkkýši a jedlým hmyzem. Její homologie mezi roztoči (Der p 20, Der f 20) a korýši (např. Pen m 2) je 78 % (36). Je citlivější k tepelnému a jinému zpracování potravin, což je třeba brát v úvahu u *in vitro* diagnostiky často založené na tepelně zpracovaném extraktu krevety nebo kraba, vhodnější je proto vyšetření metodami molekulární diagnostiky.

**Myosin – lehký řetězec (MLC), troponin C a I, sarkoplazmatický Ca – vázající protein (SCP)** jsou dalšími možnými alergeny. Všechny byly popsány u korýšů, ale jen SCP u měkkýšů. **Triosafosfát isomeráza** byla nalezena u krevet, raků a švábů.

**Z hlediska kliniky lze pacienty alergické na korýše a měkkýše rozdělit do několika fenotypů.** U prvního z nich je **cesta senzibilizace primárně orální cestou, konzumací.** Relevantními alergeny jsou zejména tropomyosiny a arginin kinázy, ale i některé z dalších alergenů. Po konzumaci mořských plodů následně dochází k rozvoji závažných celkových symptomů, včetně možné anafylaxe. S ohledem na stabilitu alergenů dochází k reakci i na vysoce tepelně zpracované produkty nebo potraviny, které jsou jimi kontaminované. Druhou cestou primární **senzibilizace je inhalační (zpracovatelé),** zodpovědnými alergeny jsou tropomyosin a arginin kináza. Symptomy po kontaktu s aerosolem jsou následně dominantně respirační. Třetí cestou **senzibilizace je transkutánní,** opět často u zpracovatelů mořských plodů. Pacienti, u kterých je primární cesta senzibilizace orální, mají nicméně riziko respiračních symptomů po inhalaci výparů, a naopak pokud dojde k senzibilizaci v pracovním prostředí kůží a inhalací, hrozí i příznaky při následném požití. Odhady profesního astmatu a kontaktní dermatitidy ve zpracovatelském prostředí se velmi liší (6).

Příznaky mohou být vyvolány i malou dávkou alergenu, někdy i inhalačním kontaktem, a zahrnují všechny projevy IgE mediované alergie včetně anafylaxe. Korýši a měkkýši jsou také možným spouštěčem anafylaxe spojené s konzumací potravin a fyzickou námahou, food-dependent exercise – induced anafylaxis (FDEIA). Non IgE reaktivita je možná v podobě dermatitidy a syndromu enterokolitidy indukované potravinovým antigenem – FPIES. Ten je u dospělých vůbec nejčastěji způsoben korýši, měkkýši a rybami. Z dosavadních pozorování se jeví, že četnost reakcí je v klesajícím pořadí: **kreveta/garnát–humr–krab–měkkýši (22).**

## Diagnostika

**Anamnéza** pomůže rozlišit reakce toxické (otrava paralytická, neurotoxická, průjmy), infekční (virové, bakteriální) a imunologické. Otravy (zejména v případě mušlí a ústřic) jsou způsobeny kontaminací toxickými produkty řas. Nekontaminované mořské řasy nori, wakame, kombu a další jsou nicméně pro alergiky na korýše a měkkýše bezpečné.

**Kožní testy** komerčními extrakty v ČR dostupné nejsou (v omezené míře byl v nedávné minulosti dostupný extrakt garnáta). Nativní SPT se syrovým i vařeným masem jsou u vybraných pacientů snadno proveditelné po vyhodnocení rizika anafylaxe. Zatím nemají stanovenou pozitivní a negativní prediktivní hodnotu.

**Vyšetření extraktového sIgE** v ČR je možné pro nejčastější druhy (krab, kreveta, garnát, krevetka, hřebenatka, slávka, mušle, ústřice, humr, langusta, oliheň), ty méně časté na žádankách uvedeny nejsou, lze je však objednat na vyžádání lékaře. Senzitivita a specifita však není vysoká, literatura uvádí, že specifita sIgE a SPT je obdobná.

Vhodnější je vyšetření metodami **molekulární diagnostiky.** K dispozici jsou jak jednotlivé tropomyosiny,



tak některé další klinicky relevantní molekuly (arginin kináza, MLC, SCP, troponin C). Zdroje uvádí senzitivitu pro tropomyosin 71–88%. **sIgE proti tropomyosinu predikuje alergii lépe než kožní test nebo extraktové sIgE koryše. Senzibilizace k tropomyosinu (Pen m 1) a SCP (Pen m 4) je spojena s alergickými projevy.** SCP Pen m 4 se jeví vhodnější pro predikci alergie na krevety u dětí (37).

**Potravinové expoziční testy** individuálně zvažujeme (stejně jako nativní SPT) vzhledem k riziku anafylaxe. Kumulativní dávky jsou doporučeny vyšší, než jsme zvyklí u vajíčka a mléka (1–2 velké krevety). Mají význam v případech, kdy alergický jedinec na koryše chce konzumovat měkkýše, pokud jsou pochybnosti o příčinném vztahu požití a reakce a tam, kde klinické potíže jsou jasné, ale výsledky dosavadních vyšetření sporné nebo negativní. Je nutné myslet i na možnou kontaminaci *Anisakis simplex*.

## Management

Uvádí se, že **přibližně 45 % alergiků na koryše reaguje také na měkkýše a 70–80 % alergiků na měkkýše mělo reakci i na koryše.** Zatím není známa skutečná míra zkřížené reaktivity mezi koryši a měkkýši a není k dispozici spolehlivý specifický biomarker.

Obecně platí, že pokud je pacient alergický na krevety, doporučuje se vyhýbat se všem koryšům, přestože je možné, že se alergie bude týkat jen určitého druhu. Pokud se prokáže alergie na měkkýše, doporučení je vyhýbat se všem měkkýšům, nicméně pokud je vysoce pozitivní tropomyosin, může se zákaz týkat všech koryšů i měkkýšů. V současné době není dostupná AIT. Alergie na koryše a měkkýše je obvykle celoživotní (38).

**Závěr: Alergie na koryše a měkkýše v České republice zatím není častá, očekáváme však její nárůst. Hlavní cesty senzibilizace jsou orální a inhalační. Tropomyosin a arginin kináza jsou hlavní alergeny koryšů, zodpovědné za vysokou zkříženou reaktivitu mezi jednotlivými koryši navzájem a také (v menší míře) mezi koryši, měkkýši, hmyzem a roztoči. Pro predikci alergie je vhodnější sIgE tropomyosin, který máme k dispozici i samostatně (Pen a 1), než prick test nebo extraktové sIgE koryše. Pozitivita tropomyosinu (Pen m 1) a SCP (Pen m 4) je spojena s alergickými projevy. Je naléhavá potřeba identifikovat více specifických alergenových molekul pro rozlišení mezi poly-, oligo- a monosenzibilizovanými pacienty.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku alergie na koryše a měkkýše v ČR:**

**Tropomyosiny potravin: Ani s 3 (anisakis), Pen m 1 (kreveta), Pen a 1 (kreveta). Ostatní alergeny koryšů a měkkýšů: Cra c 6 (garnát, troponin C), Pen m 2 (kreveta, arginin kináza), Pen m 3 (kreveta, MLC), Pen m 4 (kreveta, SCP)**

## Jedlý hmyz

Konzumace hmyzu je v některých kulturách tradiční záležitostí, v našich podmínkách jde zatím spíše o experimentování s novým kulinářským zážitkem,

v perspektivě udržitelných potravinových zdrojů je pak jedlý hmyz zvažován jako slibný alternativní zdroj bílkovin. Celosvětově je konzumováno kolem 2 000 druhů jedlého hmyzu, zejména v Asii, Latinské Americe a Africe (39).

Larvy potemníka moučného (*Tenebrio molitor*), tzv. moučného červa, byly uznány komisí EU jako nová potravina v roce 2018. Kazuistická sdělení a první studie upozorňují na potenciál hmyzích proteinů k vyvolání IgE mediované alergické reakce (40). V široké skupině bezobratlých živočichů, ke kterým hmyz patří, se setkáváme s vysokou mírou homologie některých alergenů s rizikem zkřížené reaktivity. Kromě početných druhů hmyzu patří k bezobratlým také členovci (roztoči), plži, mlži, koryši, hlístice, žahavci, kroužkovci nebo pavouci.

Primární senzibilizace může nastat konzumací vědomou, ale i neuvědomělou (příměs proteinů hmyzího původu v energetických tyčinkách, výživových doplňcích). Množství nevědomě konzumovaných hmyzích proteinů se odhaduje až na 500 gramů za rok (41). Dalšími cestami senzibilizace jsou inhalační nebo kontaktní (při průmyslovém zpracování moučných červů, jejichž chovy se vyskytují již i u nás). Produkty hmyzích farem slouží nejen k lidské spotřebě, jsou užívány také jako součást krmných směsí. Práce s krmivem může být další příčinou senzibilizace, stejně jako moučným červem kontaminovaná mouka. Určité expozici hmyzím alergenům inhalační cestou (stopy hmyzích proteinů ve vzdušném aerosolu) i v potravě (kontaminace mouky) je vystaven prakticky každý, byť tato množství alergenů většinou k alergii nevedou (41). K alergické reakci na hmyz může dojít i sekundárně, u jedinců primárně alergických například na mořské plody (krevety), roztoče a rybího parazita *Anisakis simplex* díky vysoké míře homologie některých alergenů bezobratlých.

## Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Pro vznik alergie na hmyz i následnou diagnostiku jsou zásadní dva alergeny – tropomyosin a arginin kináza. Pro oba tyto alergeny je typická vysoká míra homologie mezi různými druhy hmyzu, koryšů i jiných bezobratlých. **Tropomyosin** je nejčastější a nejlépe prozkoumaný spouštěč IgE mediované (nejen) potravinové alergické reakce na hmyz a ostatní bezobratlé. Je vysoce rizikový stran vyvolání závažných potravinových reakcí včetně anafylaxe.

**Arginin kináza** je významný enzym energetického metabolismu bezobratlých. Je degradovatelná teplotami nad 80 °C, důkladná tepelná úprava by tedy měla alergenicitu snížit (42).

**Potemník moučný** jako reprezentant jedlého hmyzu obsahuje jak tropomyosin, tak arginin kinázu. Dalšími popsány alergeny jsou mimo jiné chitináza, paramyosin, troponin C, myosin lehký řetězec nebo hexamerin.

Zkřížená reaktivita mezi tropomyosiny, arginin kinázami i dalšími alergeny jedlého hmyzu může být potenciálně zodpovědná za reakce na hmyz u pacientů alergických na koryše (kreveta), případně šváby.

## Diagnostika

Širší laboratorní diagnostika, stejně jako standardizované prick testy, zatím dostupná není. Klíčová je tedy anamnéza reakce po konzumaci hmyzu, případně prick-to-prick testy, v indikovaném případě pochopitelně test expoziční (pro který však v české literatuře zatím neexistují protokoly).

Z nejčastěji konzumovaných druhů hmyzu jsou k vyšetření k dispozici pouze **extraktivní sIgE – moučný červ** (*Tenebrio molitor* – Ten m), **cvrček domácí** (*Acheta domestica* – Ach d) a **saranče stěhovavá** (*Locusta migratoria* – Loc m).

S ohledem na vysokou míru homologie alergenů hmyzu a krevety/mořských plodů lze do určité míry využít stanovení těchto dostupných sIgE.

**V rámci vyšetření metodami molekulární diagnostiky je v ČR dostupných 7 tropomyosinů (tab. 8) a 3 arginin kinázy (tab. 9).**

Tab. 8: Alergení molekuly tropomyosinů bezobratlých dostupné k vyšetření v ČR

Kreveta tygří	Pen m 1
Kreveta hnědá	Pen a 1
Roztoči domácího prachu	Der p 10
Roztoči potravin	Blo t 10
Anisakis simplex	Ani s 3
Šváb americký	Per a 7

Tab. 9: Alergení molekuly arginin kináz bezobratlých dostupné k vyšetření v ČR

Kreveta tygří	Pen m 2
Roztoči domácího prachu	Der p 20 Der f 20
Rus domácí	Bla g 9

Z dalších zkříženě reagujících stabilních alergenů, dostupných k vyšetření alespoň u krevety, se pak jedná o **myosin lehký řetězec krevety (Pen m3)** a **sarkoplazmatický protein vázající Ca (Pen m 4)**.

**Závěr: Alergie na jedlý hmyz je v našich podmínkách zatím vzácná a její prevalence ještě nebyla stanovena. Základem diagnostiky je pečlivý rozbor anamnestických dat a laboratorní vyšetření sIgE protilátek proti dostupným extraktivním (moučný červ, cvrček, saranče) alergenům. Z metod molekulární diagnostiky může být přínosné vyšetření sIgE proti tropomyosinům zkříženě reagujících druhů (roztoči, krevety, Anisakis) s využitím dalších dostupných zkříženě reagujících komponent (zejména Pen m 2, Pen m 3, Pen m 4 krevety). Expoziční test může diagnózu potvrdit, lze ho ale spíše využít k ujasnění reaktivity na krevety u pacientů s reakcí na konzumaci hmyzu a pozitivními protilátkami proti alergenům krevet. Jedlý hmyz může vyvolat závažné reakce. Vzhledem**

**k jeho postupně se rozšiřující konzumaci i obohacování potravinových doplňků proteiny z hmyzích zdrojů by se mělo stát otázkou i případné zařazení jedlého hmyzu mezi povinně označované potravinové alergeny.**

## Alergie na maso (sérové albuminy a alfa-gal)

Maso domácích zvířat je důležitou součástí lidské stravy již po tisíciletí. K reakcím na maso/produkty může dojít po konzumaci jak masa syrového, tak tepelně upraveného včetně masných výrobků (párky, salámy, šunka, slanina, paštika), zvířecích vnitřností (srdce, játra, ledviny) nebo tuku i želatiny. K IgE senzibilizaci na maso může dojít jak **konzumací** zejména sérových albuminů (SA), tak **inhalací SA** obsažených ve zvířecích lupech (syndrom *pork-cat*), ale i cestou **kožní**, a to kousnutím/přisátím klíštěte (*alfa-gal syndrom*, AGS). Zatímco první cesta je častější u dětí, druhá je typičtější pro věk dospělosti. Alfa-gal se může podílet na senzibilizaci u dětí, dospívajících i dospělých. V dětském věku jsou reakce na maso často spojeny se současnou alergií na savčí mléko stejného druhu (kravské mléko – hovězí maso, méně často i mléko a maso kozí, případně ovčí); (43, 44).

### Alergení molekuly – přehled a klinická relevance

**Sérové albuminy** jsou velké proteiny syntetizované v játrech, transportující řadu metabolitů, nutrientů, lékových i dalších molekul. Jsou méně častými alergeny tepelně neupravených mas (např. klobás a šunky) i mlék a minoritními alergeny zvířecích srstí. Jde o termolabilní molekuly o molekulární hmotnosti 65–69 kDa, které lze prokázat v plazmě, slinách, mléce, mase i srstí/lupech. K denuraci dochází již při teplotách kolem 50 °C. SA byly dosud označeny jako alergeny u 6 savců a zatím jediného ptáka – slepice (tab. 10). Nejznámější **hovězí SA** (*bovine SA*, BSA, **Bos d 6**) tvoří kolem 1 % všech bílkovin kravského mléka. Sekvenční homologie mezi savčími SA včetně lidského se pohybuje mezi 70–80 %, což je dostatečné pro možnou zkříženou reaktivitu, naopak homologie 42–46 % mezi slepičím a savčími SA již touto reaktivitou nedisponuje (45). Dlouholetá inhalace kočičích alergenů majiteli koček může být prediktorem senzibilizace k SA a syndromu *pork-cat* (44).

**Termostabilní disacharid/oligosacharid alfa-gal (α-Gal)** je součástí buněčných membrán většiny savců (kromě primátů) včetně člověka, proto jej lze prokázat prakticky ve všech savčích tkáních i sekretech včetně mlék. Za senzibilizaci k alfa-gal je zodpovědné přisátí klíštěte, resp. přítomnost klíšťového alfa-gal a nezbytných adjuvancií ve slinách klíštěte (*Amblyomma americanum* v USA, v Evropě *Ixodes ricinus*). Alfa-gal není přítomen v mase ptáků a ryb (46).

Ostatní, méně známé alergeny masa (bovinní **IgG – Bos d 7**, **myoglobin**, **hemoglobin**, **insulin** aj.) mají minimální alergenicitu a tak i minimální klinický význam.

Tab. 10: Sérové albuminy (přehled)

Zdroj alergenu	Alergen	Klinická relevance
kočka	Fel d 2	- monosenzibilizace Fel d 2+ (tj. při Fel d 1-, Fel d 4-) je vzácná - ve skutečnosti je častější společně s Fel d 1 pozitivitou - Fel d 1-/Fel d 2+, svědčí pro primární senzibilizaci k savcím masům
pes	Can f 3	- monosenzibilizace ke Can f 3 je vzácná
prase	Sus s 1	- riziko alergie na vepřové maso - mírné riziko syndromu pork-cat (při současně Fel d 2+)
kráva	Bos d 6	- marker možné alergie na hovězí maso i mléko
kůň	Equ c 3	- v anamnéze je třeba pátrat po reakci na koňské, ale i vepřové maso
morče	Cav p 4	- vedlejší alergen, v ČR není vyšetření sIgE dostupné
slepice	Gal d 5	- bílkovina žloutku - dřívější název alfa-livetin - klíčový alergen u vzácného syndromu vejce-pták - zkřížená senzibilizace se savcími SA není pravděpodobná

**Senzibilizace k SA** se u alergiků na zvířecí srst může potvrdit až v 30 % případů. Zcela vzácně jde o monosenzibilizaci u jednoho druhu. Nejčastější zkřížená reaktivita mezi zvířecí srstí a masem způsobená SA homologii je známá jako **syndrom pork-cat**, kdy u alergiků na kočky dochází k reakci na vepřové maso. Reálně se nicméně u nich přítomnost tohoto syndromu předpokládá maximálně ve 3%. Kromě vepřového masa byla u tohoto syndromu popsána reakce na hovězí maso a při současně senzibilizaci na koňskou srst i reakce na koňské maso. Kuřecí SA žloutku (Gal d 5, alfa-livetin), který nesdílí žádnou homologii s jinými vaječnými bílkovinami, může být příčinou **syndromu vejce-pták** (22). Alergie k BSA je prediktorem ABKM a vyznačuje se dobrou snášenlivostí dobře propečeného masa. Příznaky po konzumaci nedostatečně upravených SA se popisují od lehkých až po ty těžké, anafylaxi nevyjímaje. Při podezření z alergie k SA je třeba cílit na primární senzibilizaci, resp. na anamnestický kontakt s domácími zvířaty (47). SA byly také identifikovány jako vzácná příčina alergické reakce na některé vakcíny a perioperační anafylaxe.

**Alfa-gal syndrom** při senzibilizaci na alfa-gal se začal objevovat v posledních dvou až třech dekáдах. Ke klinickým příznakům AGS bez kofaktorů dojde mezi 2–6 hodinami po konzumaci dostatečného množství savčího masa (>20 g) nebo vnitřností (vysoká koncentrace alfa-gal). S kofaktory, které zvyšují absorpci (alkohol, námaha, kyselina acetylsalicylová), a vzácnou komorbiditou mastocytózou dochází k reakci dříve a s vyšší intenzitou. Nejčastějším projevem je kopřivka s i bez angioedému a/nebo gastrointestinální příznaky. Nejzávažnější reakcí pak může být anafylaxe s vyšší prevalencí u atopiků. K manifestaci zdaleka nemusí dojít po každé konzumaci červeného masa, zejména u menšího množství (např. vývary, sádlo), k toleranci může pravděpodobně docházet

i každodenní konzumací malého množství masa, pochopitelně s absencí všech známých kofaktorů. AGS, resp. koncentrace sIgE alfa-gal, stoupá po novém přísátí klíštěte, v případě opačném má naopak tendenci vyhasínat (v řádu vyšších měsíců až let). U želatiny je nutné dávat pozor na její přítomnost nejen v potravinách, ale i v některých vakcínách (v ČR v r. 2023 pouze u vakcíny dětí proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím – M-M-RvaxPro a nazální chřipkové vakcíně Fluenz tetra) a léčích (např. v pankreatických enzymech, cetuximabu a některých plazmaexpanderech); (48, 49).

## Diagnostika

**Senzibilizace k SA** může být náhodně nebo i cíleně zachycena kožními testy (kočka, nativ kravské mléko) nebo vyšetřením extraktových sIgE (kočka, nativ kravské mléko, savčí masa), v obou případech lze očekávat, byť nekonstantní, obsah SA. **Kožní testy** s použitím nativ syrového masa doporučovány nejsou. V případě pozitivit **extraktových sIgE** a trvání klinického podezření z reakce po konzumaci mléka a masa je potřeba vyšetření rozšířit o **molekulární diagnostiku** (tab. 11). V případě mléka jsou v ČR dostupné Bos d 4 (alfa-laktalbumin), Bos d 5 (beta-laktoglobulin), Bos d 6 (sérový albumin) a Bos d 8 (kasein). V případě klinických reakcí na maso je třeba zohlednit jak časový odstup od konzumace, tak i vyšetření alfa-gal, Bos d 6 a Sus s 1. V případě nezpochybnitelných časných reakcí a negativitě všech relevantních sIgE přichází do úvahy expoziční test s postupně navyšovanými dávkami pomletého, vařeného masa. V podmínkách ČR půjde o zcela výjimečné případy s nestandardním individuálním postupem.

**Diagnostika AGS** by měla být patrná z pečlivé anamnézy. V případech, které nelze vysvětlit bezprostřední konzumací potravinového alergenu, je nezbytné pátrat s několikahodinovým odstupem po masité stravě a možných kofaktorech. Po kladné odpovědi by měl následovat dotaz na přísátí klíštěte, zejména v posledních sezóně, dokonce by měl stačit odstup pouhých 14 dní. Kožní testy s červeným masem se nejen pro relativně menší obsah alfa-gal nedoporučují, přestože se v experimentu připouští testy za použití na alfa-gal bohatších syrových vnitřností (ledvinky). **Konečná diagnóza se neobejde bez vyšetření sIgE proti alfa-gal.** K diagnóze AGS přibližují koncentrace sIgE proti alfa-gal  $\geq 2$  kU/l, popř.  $\geq 2\%$  z celkového IgE (50). Je třeba mít na paměti, že multiplexy používané v ČR alfa-gal neobsahují.

Při podezření z reakce na maso by mělo vyšetřovací spektrum sIgE z důvodu diferenciální diagnózy obsahovat i molekulární sIgE (kočičí SA – Fel d 2, vepřové SA – Sus s 1 a hovězí SA – Bos d 6) i sIgE extrakty (maso hovězí i vepřové, kočka, pes, kravské mléko). Zajímavostí je zjištění, že některé evropské extrakty pro kočku a psa, včetně CAP-RAST většinou alfa-gal v imunogenním množství obsahují, vysvětlení hledáme např. u prokázané glykosylace kočičí IgA (Fel d 5) alfa-gal molekulou.

V nejasných případech může být v diagnostice alergie na maso přínosné i provedení expozičních testů, v případě AGS se doporučuje expoziční test s vařenými vepřovými ledvinami.



Tab. 11: Hodnocení vyšetření sIgE (SA, alfa-gal) u klinických reakcí na mléko, maso

Reakce na mléko	Molekulární diagnostika	Diagnostický závěr
s pozitivitou SPT a/nebo extrakt sIgE	Bos d 4, 5, 8 <b>pozitivní</b> Bos d 6 <b>negativní</b>	primární senzibilizace na KM, resp. na syrovátku a/ nebo kasein KM
	Bos d 4, 5, 8 <b>pozitivní</b> Bos d 6 <b>pozitivní</b>	primární senzibilizace na syrovátku/kasein KM a riziko CR mléka s masem a/nebo se zvířecí srstí
	Bos d 4, 5, 8 <b>negativní</b> Bos d 6 <b>pozitivní</b>	riziko širší PA v rámci CR v rodině SA
Reakce na maso		
pozdní	alfa-gal <b>pozitivní</b> Bos d 6 <b>negativní</b> Sus s 1 <b>negativní</b>	alfa-gal senzibilizace na červené maso, kterému předchází přisátí klíštěte
	alfa-gal <b>pozitivní</b> Bos d 6 <b>pozitivní</b> Sus s 1 <b>pozitivní</b>	alfa-gal senzibilizace na červené maso, kterému předchází přisátí klíštěte, současně se senzibilizací na SA mléka/masa
časná	alfa-gal <b>negativní</b> Bos d 6 <b>pozitivní</b> Sus s 1 <b>pozitivní</b>	primární senzibilizace na SA mléka/ masa (hovězí nebo vepřové)
	alfa-gal <b>negativní</b> Bos d 6 <b>negativní</b> Sus s 1 <b>negativní</b>	pátrání po jiné příčině časné reakce

## Management

Léčba SA alergie je pouze symptomatická, sofistickovaná molekulární terapie včetně vakcín známá není, mj. i proto, že obsah SA v dostupné imunoterapii založené na zvířecí srsti se velmi liší. Jako u ostatních potravinových alergií je zásadním opatřením eliminační dieta. V dětském věku je někdy nezbytné vyloučení nejen masa, ale i mléka příslušného druhu. V případě syndromu *pork-cat* obvykle stačí vyloučení masa vepřového. SA jsou termolabilní, proto při senzibilizaci pouze na ně může být konzumováno maso dostatečně tepelně upravené. K potvrzení navozené tolerance, případně tolerance konkrétních druhů masa a výrobků může být přínosné provedení expozičních testů. U AGS syndromu se závažnější klinickou reaktivitou je nutné vyloučit veškeré produkty ze savčího masa včetně mléka (to platí přibližně pro 20% pacientů s AGS); (51).

**Závěr: SA jsou termolabilní alergeny tělních tekutin, ale i srstí zvířat (savců i ptáků), proto mohou být překvapivými alergeny hůře tepelně upravených živočišných mlék a mas (včetně klobás a šunk), popřípadě příčinou relativně vzácných syndromů *pork-cat* a *vejce-pták*. Ve vyšetření mohou být přínosné s IgE proti sérovým**

**albuminům jednotlivých mas (kočky Fel d 2, psa Can f 3, koně Equ c 3, prasete Sus s 1, krávy Bos d 6 a slepice Gal d 5).**

**Pozitivní sIgE proti alfa-gal je prediktorem alergie na červené maso savců – AGS. Bez ohledu na klinické obtíže by se měl každý nosič pozitivních sIgE proti alfa-gal vyvarovat dalšímu přisátí klíštěte. S trendem zvýšené aktivity klíšťat lze očekávat nárůst jak klíšťaty přenášených infekcí, tak i alergií na (červené) maso. Vyšetření sIgE proti alfa-gal by mělo být provedeno u případů „idiopatické“ urtikárie a anafylaxe.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: alfa-gal, sérové albuminy Bos d 6 (hovězí maso), Can f 3 (pes), Equ c 3 (kůň), Fel d 2 (kočka), Gal d 5 (kuřecí maso/žloutek), Sus s 1 (vepřové maso).**

## Alergie na pšeničnou mouku

Pšenice (*Triticum aestivum*) je celosvětově jedním z nejdůležitějších zdrojů potravy. Obsahuje více rostlinných bílkovin než ostatní významné cereálie, jako je kuřice nebo rýže.

Prevalence alergie na pšeničnou mouku je udávána mezi 0,4–4% a závisí na věku a zeměpisné oblasti. Jedná se o třetí nejčastější potravinovou alergii po alergii na kravské mléko a vejce, především v Německu, Japonsku a Finsku (52). Dle dat z registru DAFALL byly v české populaci reakce na pšeničnou mouku zaznamenány nejvíce u dětí do 1 roku věku – u 9,4% této věkové kategorie, a u 5,5% dětí ve věku 1–5 let. Celkově však byl výskyt alergie na pšeničnou mouku v hodnoceném souboru českých pacientů překvapivě nízký, zejména v dospělém věku. Reakci na ni udávalo pouze 2,7% všech potravinových alergií zařazených do registru (3).

## Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Většina alergenních bílkovin pšenice – cereální prolaminy a bifunkční inhibitory – patří do superrodiny prolaminů. Cereální prolaminy (gliadiny a gluteniny) jsou zásobní proteiny s vysokou sekvenční a strukturální homologií s prolaminou žita a ječmene.

Alergenní molekuly pšenice lze rozdělit dle rozpustnosti na albuminy a globuliny rozpustné ve vodě a na prolaminy včetně gliadinu rozpustné v alkoholu. Každá frakce obsahuje alergenní bílkoviny, které mohou být asociovány s klinickou reakcí. Nebyly identifikovány hlavní a vedlejší alergeny pšenice. Zkřížená reaktivita u pšenice je v důsledku senzibilizace na alergeny pylů trav (Phl p 12).

Dosud bylo určeno 28 alergenů pšenice: Tri a 12 až Tri a 45. Klinicky nejvýznamnější jsou shrnuty v tab. 12

Tab. 12: Alergeny pšeničné mouky

Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Prevalence a klinický význam
Tri a 12	profilin	nízká	2,5% astma
Tri a 14	nsLTP	vysoká	AB, PA, WDEIA
Tri a 15	AAI	vysoká	41% PA
Tri a 18	aglutinin isolectin	vysoká	50–70% PA

Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Prevalence a klinický význam
Tri a 19	omega 5-gliadin	vysoká	80 % WDEIA
Tri a 21	alfa-beta gliadin		50–70 % PA
Tri a 25	thioredoxin		50–70 % PA, AB
Tri a 26	HMW	vysoká	20 % WDEIA
Tri a 32	1-cys-peroxiredoxin		60–80 % PA, AB
Tri a 33	serpin	vysoká	16 % PA
Tri a 36	LMW		PA
Tri a 37	alfa purothionin		AB

*Vysvětlivky: nsLTP – nespecifický lipid transfer protein, AAI – alfa-amyláza inhibitory, HMW – vysokomolekulární glutenin, LMW – nízkomolekulární glutenin, AB – astma, PA – potravinová alergie, WDEIA – anafylaxe indukovaná námahou po požití pšeničné mouky*

Nejlépe charakterizovaným alergenem pšenice je **omega-5-gliadin (Tri a 19)**. Je hlavním alergenem zodpovědným za anafylaxi indukovanou námahou po požití pšeničné mouky (WDEIA, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis). Je také alergenem často zodpovědným za IgE mediované reakce u malých dětí, ekzém a astma pekařů. Nedávné studie prokázaly jeho vysokou zkříženou reaktivitu s alergeny secalinu Sec c 20 v žitě a hordeinu Hor v 21 v ječmeni (53, 54).

Dalšími důležitými alergeny jsou **pšeničný lipid transfer protein (LTP) – Tri a 14** a **alfa amyláza inhibitory (AAI)**. Ty jsou zodpovědné jak za inhalační, tak i za potravinovou senzibilizaci. Senzibilizace na **nízkomolekulární glutenin Tri a 36** a **vysokomolekulární glutenin Tri a 26** je typická pro alergii na pšeničnou mouku u dětí. Nedávné studie prokázaly 5 nových pšeničných alergenů. Za **respirační senzibilizaci** jsou zodpovědné: thioredoxin Tri a 25, 1-cys-peroxiredoxin Tri a 32, profilin Tri a 12 a dehydrin Tri a 35 (55).

**Lze rozlišit 4 typy klinické alergie na pšenici:**

- 1. IgE mediovaná časná reakce po požití pšeničné bílkoviny** s typickými klinickými příznaky (akutní reakce do 2 hodin včetně možné anafylaxe) především v dětském věku. Senzibilizace je obvykle cestou kožní nebo gastrointestinální a zodpovědné jsou zejména gliadiny včetně omega-5-gliadinu, HMW i LMW gluteiny, případně AAI. V některých případech může být tato alergie doprovázena i oddálenými symptomy, zejména zhoršováním ekzému a/nebo gastrointestinálních obtíží. Nutná je eliminační dieta s vyloučením všech potravin s obsahem pšeničné mouky a obvykle i žita a ječmene. Ovesná mouka je většinou tolerována. Do školního věku dochází většinou k vyhasnutí tohoto typu alergie.
- 2. Námahou indukovaná anafylaxe po požití pšeničné mouky** postihující spíše mladší dospělé pacienty. Typickými příznaky jsou generalizovaná kopřivka s angioedémem, doprovázená kardiovaskulárními příznaky až s možností rozvoje anafylaxe. Specifickým markerem této senzibilizace je omega 5-gliadin (Tri a 19), není ale výjimkou senzibilizace i na další pšeničné alergeny (LTP – Tri a 14). Obvyklým doporučením je eliminace pšeničné mouky, v některých případech je na zvážení vynechání konzumace pouze před plánovanou fyzickou zátěží.

- 3. Astma pekařů vlivem inhalace pšeničné mouky.** K senzibilizaci dochází inhalační cestou při zpracování pšeničné mouky. Symptomy jsou zejména inhalační – alergická rinokonjunktivitida, případně astmatické příznaky během několika hodin po expozici. Dosud nebyl identifikován hlavní alergen zodpovědný za tuto senzibilizaci, obvykle se jedná o kombinaci reakce na alfa-amyláza inhibitory (Tri a 15 a 30), alfa-beta gliadin (Tri a 21), případně další alergeny (Tri a 27, 28, 29, 32, 39). Každý pacient s touto inhalační alergií má individuální profil sIgE protilátek. V diagnostice má s ohledem na hydrofilní vlastnosti daných alergenů vysokou senzitivitu extrakt pšeničné mouky, bohužel s nízkou specificitou.
- 4. Kontaktní urtikárie** spojená s používáním hydrolyzovaného pšeničného proteinu v kosmetice s možným rozvojem až anafylaxe po jeho požití. K senzibilizaci dochází kožní cestou, obvykle po používání kosmetických přípravků s jeho obsahem. Po konzumaci potravin s obsahem této hydrolyzované bílkoviny následně dochází k symptomům akutní alergické reakce (56).

## Diagnostika

Prvním krokem je anamnéza se zjištěním typu klinické reakce. **Kožní prick testy** s komerčně dostupným extraktem pšeničné mouky mají velmi nízkou specificitu. Neobsahují ve vodě nerozpustné alergeny, především omega 5-gliadin. Výhodou může být v tomto případě použití nativních prick-to-prick testů, ředěných eventuálně etanolem pro zvýšení senzitivity testování těchto ve vodě nerozpustných alergenů.

**Z hlediska laboratorní diagnostiky je dostupné stanovení sIgE s extraktem pšeničné mouky, lepku a s molekulárními alergeny Tri a 14, Tri a 19 a AAI.**

Extrakt pšeničné mouky má nízkou specificitu a vysokou senzitivitu. 65 % alergiků na pyly trav má pozitivitu sIgE s extraktem pšenice. Na druhé straně některé pšeničné alergeny nejsou v extraktu pšenice přítomné vlivem jejich malé rozpustnosti ve vodě (omega 5-gliadin). U pacientů s WDEIA je pozitivní výsledek extraktového IgE proti pšeničné mouce zaznamenán jen ve 20–30%. U anafylaxe na pšeničnou mouku, námahou indukované anafylaxe, idiopatické urtikárie je proto vždy vhodné vyšetření omega-5-gliadinu (Tri a 19), případně pšeničného LTP (Tri a 14). Vyšetření sIgE proti AAI je vhodné u inhalační reakce po kontaktu s pšeničnou moukou (22).

Zlatým standardem diagnostiky IgE mediované alergické reakce na pšeničnou mouku je orální expoziční test. Vhodný je zejména u dětí s nálezem senzibilizace pšeničnou moukou, které ji dosud nekonzumovaly, a dále pro potvrzení případně navozené tolerance. Při jasné anamnéze závažné reakce a nálezu senzibilizace proanafylaktickými alergeny (zejména Tri a 19) není expoziční test nutný.

## Management

Podobně jako u ostatních typů potravinové alergie je základem eliminační dieta. Míra diety závisí na prahové dávce reakce. V případě inhalační reakce je nutné omezit kontakt s moukou, případně kontaminovaným prachem, v případě reakce na HWP i používání kosmetiky s jeho obsahem. Orální imunoterapie alergie na pšeničnou mouku

byla předmětem několika studií, nicméně komerčně vyrobená vakcína k desenzibilizaci ani standardizované protokoly zatím nejsou dostupné. Z hlediska prognózy dochází u časného typu alergie na pšeničnou mouku (1. typ reakce) obvykle k vyhasnutí do 6 let věku (57, 58). Negativním prognostickým markerem jsou vysoké hladiny sIgE proti pšeničné mouce a omega-5-gliadinu. WDEIA a astma pekařů jsou obvykle diagnózou celoživotní.

**Závěr:** *Alergie na pšeničnou mouku se může manifestovat v dětském věku jako potravinová alergie s projevy IgE mediované alergické reakce, v dospělosti anafylaxi indukovanou tělesnou námahou po požití pšeničné potraviny. Dalšími projevy mohou být astma pekařů a kontaktní urtikárie. Nebyl definován hlavní pšeničný alergen, častá je senzibilizace na více pšeničných alergenů s různými klinickými projevy. Senzibilizace na pšeničnou mouku je výrazně častější než skutečná klinická alergie. Kožní testy a vyšetření sIgE s extraktem pšenice mají velmi nízkou specifitu. Extrakty na bázi vodných roztoků nemusí obsahovat dostatečné množství hydrofobních pšeničných alergenů, zejména omega-5-gliadinu. Stanovení sIgE proti Tri a 19 a Tri a 14 je doporučováno při závažných reakcích na pšeničnou mouku, anafylaxi spojenou s fyzickou námahou a při chronické urtikárii.*

Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Tri a 14, Tri a 19, AAI.

### Alergie na pohanku

Pohanka je původem z Číny a patří mezi pseudoobilniny. Pěstuje se a využívá především pohanka obecná *Fagopyrum esculentum* (Fag e), v Asii také pohanka tatarská *Fagopyrum tataricum* (Fag t).

Nejvyšší konzumace pohanky je v Číně a Rusku. V posledních letech se její použití zvyšuje i v západních zemích především v bezlepkových potravinách. K alergické reakci může dojít po její konzumaci a případně i cestou inhační při jejím zpracovávání nebo při používání polštářů plněných pohankovými slupkami. Je považována za jeden z možných skrytých alergenů.

Prevalence alergie na pohanku v Evropě není známa. Lze očekávat, že výskyt alergie na pohanku může být vyšší u pacientů s celiakií pro její vyšší konzumaci při bezlepkové dietě (59). V ČR jsou reakce na pohanku zaznamenávány jen raritně.

### Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Alergenní bílkoviny pohanky patří mezi zásobní proteiny z rodiny prolaminů. Bylo identifikováno 5 alergenů pohanky *Fagopyrum esculentum* – Fag e 1–5 a dále 2 alergeny pohanky *Fagopyrum tartaricum* – Fag t 2 a 6. Za hlavní alergeny pohanky jsou považovány Fag e 1, 2 a 3 (60).

**Fag e 1** patří mezi leguminy, 11S globuliny. Většina pacientů s klinickou alergií je senzibilizována na tento alergen.

**Fag e 2** je vysoce stabilní 2S albumin, senzibilizace na tento alergen je spojena se závažnými klinickými reakcemi až anafylaxi.

**Fag e 3** je 7S globulin (vicilin), nicméně má jen velmi nízkou homologii s ostatními viciliny. Dalšími 7S globuliny pohanky jsou pak Fag e 4 a Fag e 5.

### Diagnostika

Kožní prick test a stanovení sIgE s extraktem pohanky mají nízkou specifitu s častou klinicky nerelevantní senzibilizací.

**Jediným komerčně dostupným molekulárním alergenem pohanky pro diagnostiku je alergen Fag e 2 (2S albumin).** Pozitivita sIgE protilátek s extraktem pohanky a současně s molekulárním alergenem Fag e 2 zvyšuje pravděpodobnost klinické alergie na pohanku. Negativita sIgE protilátek s Fag e 2 však klinickou reakci nevyklučuje, neboť se může jednat o senzibilizaci na jiné molekulární alergeny pohanky, které nejsou v současné době komerčně dostupné. V případě pozitivní anamnézy by měla být diagnóza potvrzena orálním expozičním testem s pohankou (61).

**Závěr:** *Popularita pohanky jako zdravé bezlepkové potraviny v Evropě stoupá. Vzhledem k jejímu častějšímu použití v bezlepkových potravinách může být skrytým alergenem. Na alergii na pohanku bychom měli myslet v případě nejasné anafylaxe, především u pacientů na bezlepkové dietě. Diagnózu může podpořit vyšetření molekulárního alergenu pohanky Fag e 2.*

Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Fag e 2.

### Alergie na ořechy a semena

Ořechy, semena, ale také luštěniny obsahují do značné míry podobné alergenní molekuly. Některé z ořechů a semen tvoří již tradiční součást naší stravy, některé se v ní etablovaly později pro svoji atraktivní chuť a příznivé výživové vlastnosti. Konzumují se buď samostatně, jako součást salátů, nebo tvoří významnou součást řady exotických pokrmů původem z Asie. Alergeny ořechů a semen jsou, s výjimkou PR-10 proteinů a profilinů, odolné vůči teplu i trávení.

Podle údajů registru DAFALL byly ořechy příčinou 21% reaktivit na potraviny. Nejčastěji byly zaznamenány reakce na ořech lískový, vlašský a mandle, následované v těsném sledu ořechy kešu a pistácií – lze tedy říci, že i v ČR začíná platit význam kešu jako tzv. alergenu 3. tisíciletí. Zatímco reakce na lískový a vlašský ořech byly spíše mírnější a vyskytovaly se zejména u pacientů nad 6 let věku, v případě kešu byly reakce závažnější a objevovaly se časněji.

Ze semen byl v ČR nejčastějším spouštěcím alergenem mák, následovaný sezamem. Reakce na hořčici, případně další semena byly v daném souboru pacientů zaznamenány zcela raritně (3).

### Alergenní molekuly – přehled

K nejvýznamnějším alergenům ořechů a semen patří **zásobní bílkoviny semen**. Patří mezi ně 2S albuminy, 7S globuliny (viciliny) a 11S globuliny (leguminy). Reaktivita na zásobní bílkoviny semen bývá obvykle závažná, zejména na 2S albuminy (62, 63).



Významným zdrojem IgE mediované senzibilizace jsou PR-10 proteiny. Senzibilizace na **PR-10 proteiny** vzniká v důsledku zkřížené senzibilizace s hlavním alergenem pylu břízy (Bet v 1) v oblastech s endemickým výskytem břízy (střední a severní Evropa). Nejčastěji (až 90%) jde o senzibilizaci na PR-10 protein lískového ořechu (Cor a 1), ale může být i na další alergeny (např. Jug r 5 vlašského ořechu); (64). V oblasti Středomoří je naproti tomu častá senzibilizace na **LTP ořechů**, zejména Cor a 8 lískového ořechu, Jug r 3 vlašského ořechu nebo Pru du 3 mandle. V tomto případě bývá primárním senzibilizátorem Pru p 3 broskve. Další skupinou nedávno identifikovaných alergenů ořechů a semen jsou vysoce stabilní **oleosiny**.

Přehled alergenních molekul vybraných ořechů a semen je uveden v tab. 13 a 14.

Tab. 13: Přehled alergenních molekul ořechů

Zdroj alergenu	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Lískový ořech</b>	Cor a 1.04	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Cor a 2	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
	Cor a 8	nsLTP	vysoká	možné závažné reakce, zejména ve Středomoří
	Cor a 9	11S globulin	vysoká	závažné reakce
	Cor a 11	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Cor a 12 Cor a 13 Cor a 15	oleosiny	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Cor a 14	2S albumin	vysoká	závažné reakce
<b>Mandle</b>	Pru du 1	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Pru du 2S albumin	2S albumin	vysoká	klinická relevance zatím nejasná
	Pru du 3	nsLTP	vysoká	možné závažné reakce, zejména ve Středomoří
	Pru du 4	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
	Pru du 6	11S globulin	vysoká	závažné reakce
<b>Kešu</b>	Pru du 8	7S globulin	vysoká	klinická relevance zatím nejasná
	Ana o 1	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Ana o 2	11S globulin	vysoká	závažné reakce
<b>Pistácie</b>	Ana o 3	2S albumin	vysoká	závažné reakce
	Pis v 1	2S albumin	vysoká	závažné reakce
	Pis v 2 Pis v 5	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
<b>Pistácie</b>	Pis v 3	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce

Zdroj alergenu	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Vlašský ořech</b>	Jug r 1	2S albumin	vysoká	závažné reakce u dětí
	Jug r 2 Jug r 6	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Jug r 3 Jug r 8	nsLTP	vysoká	možné závažné reakce, zejména ve Středomoří
	Jug r 4	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Jug r 5	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Jug r 7	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
<b>Pekan</b>	Car i 1	2S albumin	vysoká	závažné reakce
	Car i 2	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Car i 4	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
<b>Para ořech</b>	Ber e 1	2S albumin	vysoká	závažné reakce
	Ber e 2	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
<b>Makadam</b>	Mac i 1	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Mac i 2	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Mac i 2S albumin	2S albumin	vysoká	závažné reakce
<b>Piniový oříšek</b>	Pin p 1	2S albumin	vysoká	?
<b>Kokosový ořech</b>	Coc n 1 Coc n 2	7S globulin	vysoká	?
	Coc n 4	11S globulin	vysoká	?
	Coc n 5	profilin	nízká	?

Tab. 14: Přehled alergenních molekul semen

Zdroj alergenu	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Sezam</b>	Ses i 1 Ses i 2	2S albumin	vysoká	závažné reakce
	Ses i 3	7S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Ses i 4 Ses i 5	oleosiny	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Ses i 6 Ses i 7	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Ses i 8	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
	<b>Hořčice</b>	Sin a 1	2S albumin	vysoká
Sin a 2		11S globulin	vysoká	možné závažné reakce
Sin a 3		nsLTP	vysoká	možné závažné reakce, zejména ve Středomoří

Zdroj alergenu	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
Hořčice	Sin a 4	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
Slunečnice	Hel a 2S albumin	2S albumin	vysoká	možné závažné reakce
	Hel a 2	profilin	nízká	
	Hel a 3	nsLTP	vysoká	možné závažné reakce, zejména ve Středomoří
Dýně	Cuc ma 2	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
	Cuc ma 4	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Cuc ma 5	2S albumin	vysoká	možné závažné reakce
Mák	Pap s 1	Bet v 1/PR-10	nízká	?
	Pap s 2	profilin	nízká	?
	Pap s 2S albumin	2S albumin	vysoká	závažné reakce
Pohanka	Fag e 1	11S globulin	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Fag e 2	2S albumin	vysoká	možné závažné reakce
	Fag e 3	7S globuliny	vysoká	potenciálně závažné reakce
	Fag e 4 Fag e 5			

### Prevalence senzibilizace na alergeny ořechů a semen a klinická relevance

Prevalence a typy senzibilizace na ořechy a semena vykazují výrazné geografické rozdíly, dané mimo jiné typem pylové senzibilizace a stravovacími zvyklostmi v konkrétní oblasti. V našem regionu je nejčastější senzibilizace na **PR-10 proteiny** ořechů v rámci zkřížené reaktivity s pylem břízy, která však bývá bez klinické relevance, případně je spojena jen s lehkými klinickými příznaky typu orálního alergického syndromu (OAS). Naproti tomu senzibilizace na **zásobní proteiny semen** je méně častá, avšak její klinická relevance bývá větší. Celosvětově stoupá výskyt alergických reakcí na **kešu ořechy**, zřejmě v důsledku jejich častější konzumace i využití v průmyslově připravovaných potravinách.

V kombinované populaci dětí i dospělých, kteří uváděli alergii na lískový ořech, byla z alergenů lískového ořechu v Evropě nejčastější senzibilizace na Cor a 1, následována s odstupem Cor a 2. Naproti tomu senzibilizace na Cor a 14 (nejčastěji v kombinaci s Cor a 9) je častá jen u dětí. Senzibilizace na Cor a 1 je nejčastější v severní a střední Evropě, zatímco ve Středomoří je nejčastější senzibilizace na LTP Cor a 8. V případě vlašského ořechu převažovala v evropských regionech s endemickým výskytem břízy senzibilizace na PR-10 protein Jug r 5, zatímco v jižní Evropě senzibilizace na LTP Jug r 3. Senzibilizace na zásobní bílkoviny semen dosahovala u vlašského ořechu až 10% (26, 65, 66).

Z hlediska senzibilizačních profilů a klinické reaktivity lze alergii na ořechy a semena rozdělit do pěti skupin:

- 1. Primární senzibilizace na jeden alergen ořechu nebo semena.** Obvykle se jedná o mladšího pacienta s relativně nižší hladinou specifického IgE (u velmi malých dětí někdy i méně než 0,35 kU/l). Z hlediska léčebných opatření stačí vysadit ze stravy pouze podezřelý ořech či semeno, ale nikoli ostatní ořechy či semena, pokud vyšly při testaci negativní.
- 2. Kosenzibilizace na alespoň dva primární alergeny ořechu a/nebo semena.** Pacient s tímto obrazem obvykle má vysoké hladiny specifického IgE. Ze stravy je nutno vysadit všechny ořechy a semena, které vyvolávají příznaky.
- 3. Primární senzibilizace a alergie na alespoň jeden ořech nebo semeno a zkříženě reagující IgE proti jinému fylogeneticky příbuznému ořechu či semenu (vysoký stupeň sekvenční homologie).** Pacient bývá senzibilizován na kešu a pistácií nebo vlašský ořech a pekan s obdobnými hladinami specifického IgE proti botanicky příbuzným ořechům. V tomto případě by pacient senzibilizovaný na kešu a pistácií měl ze stravy vyřadit pouze tyto dva ořechy. Podobně je to u prokázané alergie na vlašský ořech a pekan. Ostatní ořechy může pacient při negativitě dalších vyšetření konzumovat (určitá možnost reaktivity na lískový ořech a makadam u pacientů alergických na ořech vlašský).
- 4. Primární senzibilizace a alergie na alespoň jeden ořech nebo semeno a zkříženě reagující IgE proti fylogeneticky nikoli blízce příbuznému ořechu či semenu (nízký až středně vysoký stupeň sekvenční homologie).** Jde o nejběžnější obraz alergie na ořechy. Přítomná bývá současná senzibilizace na několik ořechů s vysokými hladinami specifických IgE, ale hladiny specifických IgE proti ostatním ořechům bývají mnohem nižší. Tyto ořechy pak pacient obvykle toleruje, ale toleranci je potřeba potvrdit orálním provokačním testem (OFC).
- 5. Primární senzibilizace na pyl a zkříženě reagující IgE mezi PR-10 proteiny a LTP ořechů či semen.** Nejčastěji jde o pacienta s alergií na pyl břízy (severní a střední Evropa) nebo LTP (jižní Evropa). Cor a 1 je labilní alergen, takže obvykle vyvolává nepříjemné příznaky v dutině ústní (OAS), ale za normálních okolností nikoli systémové alergické příznaky.

### Zkřížená reaktivita

Díky strukturální homologii v různých epitopech **zásobních bílkovin** ořechů a semen dochází k častému překryvu *in vitro* prokázaných senzibilizací, což může být podkladem zkřížené alergické reaktivity. V důsledku vysoké aminokyselinové shody mezi fylogeneticky příbuznými ořechy jsou pak zaznamenávány reakce na kešu a pistácií zároveň, stejně jako na ořechy vlašský a pekanový. Za primárně senzibilizující molekuly jsou považovány Ana o 3 kešu, resp. Jug r 1 vlašského ořechu. Klinická zkřížená reaktivita byla v rámci ProNut studie potvrzena mezi vlašským, pekanovým, lískovým a makadamovým ořechem v sestupném pořadí (67).

## Diagnostika

Základem klinické diagnostiky alergie na ořechy a semena je podrobná a pečlivě odebraná **anamnéza** (ořechy a semena, na které dochází k reakci, způsob úpravy, prahová dávka, kofaktory, pylová alergie). Důležitá je i správná interpretace zjištěné senzibilizace. Při provádění **kožních prick testů** pomocí komerčních extraktů nebo metodou prick-to-prick je nutné počítat s častou falešnou pozitivitou v důsledku reakce na klinicky méně významné PR-10 proteiny. Z hlediska **molekulární diagnostiky** je přínosné stanovení specifických IgE zejména proti 2S albuminům a některým dalším ze zásobních proteinů semen, spojených se závažnou klinickou reaktivitou (Cor a 9, 14, Ana o 3, Pis v 1, Ses i 1, Jur g 1 v dětském věku). Stanovení sIgE proti PR-10 homologním bílkovinám nebo LTP ořechů (Cor a 1, Cor a 8) je důležité pro posouzení klinicky obvykle nerelevantní zkřížené reaktivity s pyly (výjimkou mohou být reakce v rámci LTP syndromu); (63, 66, 68).

V **dětské populaci** má největší přínos z hlediska diagnostiky alergie na lískový ořech stanovení sIgE proti Cor a 14 a Cor a 9, i ve srovnání s vyšetřením extraktovým IgE. V dospělé populaci naproti tomu význam stanovení sIgE proti Cor a 9 a 14 klesá s ohledem na narůstající Bet v 1 homologní senzibilizaci alergenem Cor a 1 (3). Podle výsledků provedených výzkumů se zdá, že senzibilizace na Cor a 1 a Cor a 8 má inverzní vztah ke skutečné alergické reaktivitě na lískový ořech a k senzibilizaci na alergeny Cor a 14 a Cor a 9 (64).

Provedení orálního provokačního testu je namísto v případě rozporu mezi anamnézou a vyšetřením IgE mediované senzibilizace (69).

## Management

Základem je eliminace alergenů ze stravy, která by měla být striktní v případě systémových reakcí a nízké prahové dávky. U systémových alergických reakcí, zejména při prokázané senzibilizaci proanafylaktickými alergeny, je indikováno předepsání autoinjektoru s adrenalinem. Imunoterapie ořechové alergie je předmětem četných zkoumání, pro rutinní praxi v současné době doporučována není.

**Závěr: Alergie na ořechy je jednou z nejčastějších potravinových alergií vůbec. Existují odlišné fenotypy této alergie dané věkem pacienta, primárně senzibilizující molekulou a individuálním senzibilizačním profilem. U pacienta s prokázanou alergií na ořechy a semena je v současné době díky rozsáhlým možnostem molekulární diagnostiky možné precizní stanovení konkrétního profilu senzibilizace, odhadu závažnosti reakce i potenciální zkřížené reaktivity. Pacienti senzibilizovaní proti bílkovinám z rodin zásobních proteinů semen, případně oleosinům vykazují jak odlišnou míru rizika, tak prognózu budoucího vývoje. Detailnější popis jednotlivých bílkovinných rodin relevantních pro alergii na ořechy lze nalézt v kapitolách Zásobní proteiny semen, PR-10 proteiny, Profiliny, Lipid transfer proteiny a Oleosiny.**

**Molekulární alergeny ořechů a semen dostupné pro diagnostiku v ČR:**

**Lískový ořech: Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 11, Cor a 14. Vlašský ořech: Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3,**

**Jug r 4, Jug r 6. Kešu: Ana o 2, Ana o 3. Pistácie: Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3. Makadam: Mac i 2S albumin. Para ořech: Ber e 1. Sezam: Ses i 1. Hořčice: Sin a 1. Mák: Pap s 2S albumin.**

## Zásobní proteiny semen

Tyto alergeny nacházíme v semenech ořechů, obilnin, luštěnin i dalších plodin, jako jsou např. pohanka, sezam nebo hořčice. Semena obsahují značné množství bílkovin, z nichž největší část tvoří právě jejich zásobní proteiny semen (seed storage proteins), které jsou pro semeno a posléze i klíček zdrojem výživy a energie. Senzibilizace na tyto bílkoviny může být příčinou těžkých alergických reakcí.

Semena obsahují neobvykle vysoké procento bílkovin (10–40 %), přičemž většina z nich jsou právě tyto zásobní proteiny. Šance vyvolat alergickou reakci u senzibilizovaného pacienta i při požití malého/minimálního množství potravin obsahující semena je tudíž větší než u většiny ostatních potravin. Dalším nepříznivým faktorem je vysoká odolnost těchto bílkovin vůči zpracování nebo trávení. V některých případech může naopak tepelné zpracování jejich alergenicitu zvýšit (Maillardova reakce); (70).

Podle rozpustnosti se zásobní proteiny semen dělí na albuminy (např. 2S albuminy), globuliny (např. viciliny či leguminy), prolaminy a gluteniny v obilninách. Obsahem této kapitoly jsou rodiny zásobních bílkovin semen relevantní z hlediska alergických reakcí na ořechy, luštěniny a semena, tedy 2S albuminy, 7S globuliny (viciliny) a 11S globuliny (leguminy). Obsahem samostatné kapitoly jsou pak nové alergeny těchto potravin, oleosiny. Alergické reakce na tyto bílkoviny můžeme nicméně výjimečně zaznamenat i po konzumaci kiwi nebo rajskeho jablka, kde jsou obsaženy v jejich zrníčkách.

### 2S albuminy

Patří mezi prolaminy a strukturálně jsou příbuzné s inhibitory amylázy a proteázy nebo lipid transfer proteiny. Molekula 2S albuminů je malá s velikostí kolem 15 kDa a je ve vodě rozpustná. Dva nejznámější 2S albuminy arašídů (Ara h 2, Ara h 6) se skládají pouze z jednoho polypeptidového řetězce. Přehled dosud identifikovaných 2S albuminů obsahuje tab. 15. Co do skladby aminokyselinových sekvencí vykazují 2S albuminy nepřibuzných rostlin nízkou míru strukturální homologie (méně než 40 %). Vyšší aminokyselinová sekvencí identita 2S albuminů (nad 50 %) je mezi jednotlivými ořechy (vlašský/lískový 66 %, vlašský/pekan 87 %, lískový/pekan 64 %, kešu/pistácie 69 %). 2S albuminy jsou vysoce odolné vůči působení tepla či trávení (6).

### 7S globuliny

7S globuliny (viciliny) jsou blízce příbuzné s 11S globuliny (leguminy), s nimiž společně patří do skupiny bílkovin zvané cupiny. Molekulární velikost 7S globulinů je kolem 50 kDa, míra konzervovanosti aminokyselinových sekvencí nepřibuzných rostlin je střední, mezi 30 a 50 %. Vyšší míra aminokyselinové homologie (nad 50 %) je v rámci jednotlivých ořechů (např. lískový/pekan 50 %, lískový/vlašský 51 % resp. 81 %, vlašský/pekan 93 %, kešu/pistácie



81%, kešu/vlašský 59%, kešu/lískový 57%), případně luštění (sója/arašíd 53%, sója/ lupina 59%). K významným 7S globulinům patří Ara h 1 arašídů, Gly m 5 sóji nebo Jug r 2 vlašského ořechu, přehled ostatních viz tab. 15. I tyto alergeny jsou odolné vůči působení tepla či trávení (6).

### 11S globuliny

Obsah 11S globulinů (leguminů) je ze všech zásobních bílkovin semen v rostlině nejvyšší (až 50% bílkovin). Velikost molekuly 11S globulinů se pohybuje kolem 50–60 kDa. Typickými příklady těchto alergenů jsou Ara h 3 arašídů, Gly m 6 sóji nebo Cor a 9 lískového ořechu. Míra konzervovanosti složení aminokyselinových sekvencí nepříbuzných rostlin je vyšší než u 2S albuminů a 7S globulinů, mezi 40–60%. Vysokou míru homologie (nad 75%) nacházíme mezi ořechy (vlašský/pekan 95%, vlašský/lískový 76%, lískový/pekan 75%, kešu/pistácie 80%) a také mezi ořechy a semeny (lískový ořech, mák, pohanka). Také 11S globuliny jsou odolné vůči teplu či trávení (6). Jejich přehled obsahuje tab. 15.

**Tab. 15:** Přehled dosud identifikovaných zásobních proteinů semen, výběr

Skupina	Zdroj alergenu	2S albuminy	7S globuliny (viciliny)	11S globuliny (leguminy)
Luštěniny	arašíd	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 1	Ara h 3
	sója	Gly m 8	Gly m 5	Gly m 6
	hrách		Pis s 1	
	lupina		Lup an 1	
	čočka		Len c 1	
	mungo		Vig r 2	
Stromové ořechy	vlašský	Jug r 1	Jug r 2 Jug r 6	Jug r 4
	pekan	Car i 1	Car i 2	Car i 4
	lískový	Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9
	mandle	Pru du 2S albumin	Pru du 8	Pru du 6
	kešu	Ana o 3	Ana o 1	Ana o 2
	pistácie	Pis v 1	Pis v 3	Pis v 2 Pis v 5
	para	Ber e 1		Ber e 2
makadam	Mac i 2S albumin	Mac i 1	Mac i 2	
Semena	sezam	Ses i 1 Ses i 2	Ses i 3	Ses i 6 Ses i 7
	hořčice	Sin a 1 Bra j 1		Sin a 2
	slunečnice	Hel a 2S albumin		
	dýně	Cuc ma 5		Cuc ma 4
	mák	Pap s 2S albumin		
	pohanka	Fag e 2	Fag e 3 Fag e 4 Fag e 5	Fag e 1
Ostatní	kiwi	Act d 13		Act d 12

### Klinická relevance

Zjištění pozitivitu specifických IgE proti **2S albuminům** mívá obvykle vysokou klinickou relevanci a reakce na tyto alergeny bývají závažné. Jde o významné alergeny arašídů a ořechů (lískový, kešu, vlašský) a markery kliniky relevantní senzibilizace (u arašídů, ořechů a semen). 90% pacientů senzibilizovaných na Ara h 2 má skutečnou klinickou reaktivitu na arašídů (ve srovnání s pouze 70% pacientů s pozitivitou specifických IgE proti extraktu arašídů). Srovnatelnou diagnostickou hodnotu mají pouze specifické IgE proti dalším dvěma 2S albuminům arašídů (Ara h 6, Ara h 7); (71). Klinicky relevantní bývá i senzibilizace na Ana o 3 kešu, Cor a 14 lískového ořechu, Ber e 1 paraořechu nebo Jug r 1 vlašského ořechu (62, 68, 72, 73). U dospělých pacientů však nemá senzibilizace na Jug r 1 vlašského ořechu vyšší klinickou relevanci v porovnání s vyšetřením specifického IgE proti extraktu tohoto ořechu. Senzibilizace na 2S albumin sezamu (Ses i 1) nebo sóji (Gly m 8) se rovněž často vyskytuje u pacientů se skutečnou alergií na tyto potraviny (74). Přítomnost specifických IgE proti 2S albuminům bývá spojena s vysokým rizikem zkřížené reaktivity mezi vlašským ořechem a pekanem nebo mezi kešu a pistácií.

Specifické IgE proti **7S globulinům** mají z hlediska alergie na ořechy menší klinický význam než 2S albuminy. Naopak významnějšími alergeny se zdají být u alergie na luštění. V dětské populaci byla prokázána velká asociace senzibilizace na Gly m 5 sóji s těžkými alergickými reakcemi na tuto luštěninu. Také u ostatních luštěnin (hrách, čočka, lupina) byly 7S globuliny popsány jako hlavní alergeny, nicméně jejich skutečná klinická relevance musí být ještě potvrzena. Přítomnost specifických IgE proti 7S globulinům může být spojena s rizikem zkřížené reaktivity mezi arašídem a hrachem či lupinou, případně mezi hrachem a čočkou.

**11S globuliny** jsou hlavními alergeny lískového ořechu (Cor a 9); (65) a mandle (Pru du 6) a senzibilizace na 11S globuliny mandle a lískového ořechu je považována především u dětí za marker klinické relevance. Naproti tomu Ara h 3 je méně klinicky relevantní než arašídový 2S albumin, Ara h 2. U dětí je sIgE proti Ana o 2 považováno za podobně významné, jako senzibilizace k Ana o 3 (2S albumin). Také specifické IgE proti 11S globulinům mohou vyvolávat těžké alergické příznaky.

Zajímavý je **vliv věku** na klinickou relevanci zásobních proteinů semen. Zatímco u dětí je senzibilizace na 2S albuminy arašídů (Ara h 2) nebo ořechů (Cor a 14, Jug r 1) spojena s těžkými alergickými reakcemi, u starších dětí a dospělých je situace složitější kvůli senzibilizaci na PR-10 proteiny (zejména v oblastech s endemickým výskytem břízy). Senzibilizace na PR-10 proteiny bývá spojena s lehčími klinickými příznaky. Absence senzibilizace na zásobní bílkoviny semen sice nevylučuje alergii na arašídů nebo ořechy, ale reakce na jejich PR-10 proteiny mívají lehčí průběh (65, 75, 76).

**Silná klinická zkřížená reaktivita** byla prokázána mezi vlašským ořechem a pekanem nebo kešu a pistácií. Příčinou zkřížené reaktivity jsou v tomto případě **2S albuminy**, které mohou hrát významnou roli i ve zkřížené reakci mezi lískovým a vlašským ořechem. Naopak zanedbatelná zkřížená reaktivita byla prokázána mezi 2S albuminy arašídů (Ara h 2) a lískového ořechu (Cor a 14); (77).

Zkřížená reaktivita mezi **7S globuliny** má větší význam u luštěnin než u ořechů (koincidence reaktivity na hrách a arašídů, arašídů a lupinu nebo hrách a čočku). U ořechů bude význam 7S globulinů pro zkříženou reaktivitu menší, i když i zde může zkřížená reaktivita existovat (např. Jug r 6 vlašského ořechu, Cor a 11 lískového ořechu, Pis v 3 pistácie, Ses i 3 sezamu).

O zkřížené reaktivitě mezi **11S globuliny** je k dispozici málo informací, nicméně jistá zkřížená reaktivita byla prokázána mezi 11S globuliny lískového (Cor a 9) a vlašského ořechu (Jug r 4); (11), lískového ořechu (Cor a 9) a arašídů (Ara h 3), hořčice (Sin a 2) a arašídů (Ara h 3); (78).

### Diagnostika

Z hlediska anamnézy ukazuje na možný podíl zásobních bílkovin semen při vyvolání alergické reakce její závažnější průběh a rezistence alergenů vůči zpracování. Naproti tomu reakce na PR-10 proteiny nebo profiliny bývají lehčí a jejich alergeny labilnější.

Z hlediska metod molekulární diagnostiky se spektrum dostupných alergenů stále rozšiřuje a zavádí do rutinní praxe. Při diagnostice alergie na **arašídů** jsou pro sIgE proti Ara h 2 definovány cut-off s pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) až 100% (2), nicméně ty se liší v závislosti na věku a zeměpisné oblasti. Je-li už prokázána senzibilizace na Ara h 2, pak má stanovení IgE proti dalším alergenovým komponentám arašídů (Ara h 1, Ara h 3, Ara h 6) menší diagnostický význam. Při současné senzibilizaci na Ara h 2 a Ara h 6 však bývá průběh alergických reakcí těžší (71).

U alergie na **lískový ořech** mají dobrou diagnostickou hodnotu sIgE proti Cor a 9 a Cor a 14, pokud jde o skutečnou reaktivitu na lískový ořech a těžší reakce. U **vlašského ořechu** mají pro odhalení skutečných alergických reakcí u dětí dobrou diagnostickou hodnotu sIgE proti Jug r 1 (v tomto směru lepší než sIgE proti extraktu), což ovšem neplatí u dospělých, kde je diagnostická hodnota sIgE proti Jug r 1 a extraktu vlašského ořechu stejná (68). Také u kešu mají sIgE proti 2S albuminu ořechu (Ana o 3) vyšší diagnostickou hodnotu než extrakt (79). Podobně sIgE proti 2S albuminu sezamu (Ses i 1) vykazují vyšší diagnostickou hodnotu než sIgE proti extraktu (80). Obecně lze říci, že stanovení IgE proti alergenovým komponentám zásobních proteinů semen, zejména 2S albuminům, má přidanou hodnotu ve srovnání se sIgE proti alergenovému extraktu.

### Management

**Zkřížená laboratorní senzibilizace** mezi ořechy, luštěninami a semeny je častá, nicméně její **klinická relevance kolísá**, a to i v závislosti na zeměpisné oblasti, odkud pacient pochází. U luštěnin bývá častá zkřížená senzibilizace na arašídů a další luštěniny, ale skutečná klinicky relevantní zkřížená reaktivita není běžná (častěji pouze u lupiny). U pacientů alergických na arašídů je častá senzibilizace na sóju (31–58%), ale současná klinicky relevantní alergie na sóju je opět mnohem méně častá (3–15%). Častější je zkřížená klinická reaktivita mezi čočkou, hrachem a cizrnou. Známa je koexistence alergie na arašídů a ořechy, ale pravděpodobně se nejedná o zkříženou reaktivitu, nýbrž o na sobě nezávislou kosenzibilizaci. Zkřížená reaktivita existuje také mezi ořechy, typicky vlašský ořech + pekan

nebo kešu + pistácie. V naší zeměpisné oblasti je samozřejmě častý výskyt PFS pyly – ořechy (Bet v 1, případně profilinová homologie).

Souhrnem lze tedy říci to, co platí i u jiných potravinových alergenů: Senzibilizace automaticky neznamená skutečnou klinickou alergii, je nutné ji prověřovat ve sporých případech orálním provokačním testem (OFC). Protože senzibilizace na zásobní bílkoviny semen bývá častěji než u jiných skupin alergenů spojena s těžkými reakcemi, je nutné pacienty s takovými reakcemi vybavit autoinjektorem s adrenalinem.

**Závěr: Senzibilizace proteiny z rodin zásobních bílkovin semen je klíčová při závažných reakcích na ořechy, luštěniny včetně arašídů a semena. V současné době je diagnostika metodami molekulární diagnostiky v ČR velmi dobře dostupná a v indikovaných případech velmi přínosná.**

**Molekulární alergeny zásobních proteinů semen dostupné pro diagnostiku v ČR:**

**2S albuminy:** Ara h 2, Ara h 6 (arašíd), Cor a 14 (lískový o.), Jug r 1 (vlašský o.), Ana o 3 (kešu), Pis v 1 (pistácie), Mac i 2S albumin (makadam), Ber e 1 (para ořech), Ses i 1 (sezam), Sin a 1 (hořčice), Pap s 2S albumin (mák), Fag e 2 (pohanka), Gly m 8 (sója). **7S globuliny:** Ara h 1 (arašíd), Cor a 11 (lískový o.), Jug r 2, Jug r 6 (vlašský o.), Pis v 3 (pistácie), Gly m 5 (sója). **11S globuliny:** Ara h 3 (arašíd), Cor a 9 (lískový o.), Jug r 4 (vlašský o.), Ana o 2 (kešu), Pis v 2 (pistácie), Gly m 6 (sója).

### Oleosiny

Oleosiny jsou lipofilní bílkoviny, vysoce rezistentní vůči tepelné i enzymatické degradaci. Jejich molekulární hmotnost se pohybuje mezi 14 a 17 kDA. Funkcí oleosinů je stabilizace membrány olejových tělísek semen a jsou v nich hlavní bílkovinnou složkou. Tato olejová tělíska byla dosud identifikována v řadě rostlinných zdrojů, mimo jiné v arašídů, lískovém ořechu, vlašském ořechu, sóji, sezamu, slunečnici nebo kukuřici. Detailně bylo popsáno a do alergenových databází zatím zařazeno 10 oleosinů (tab. 16). Sekvenční homologie mezi těmito oleosiny se pohybuje mezi 33 a 76%. Je relativně vysoká nejen mezi oleosiny ze stejných zdrojů (Ara h 10/Ara h 14), ale i mezi oleosiny z nepříbuzných zdrojů (Ara h 11/Ses i 5–68%, Ara h 11/Cor a 13–72%, Cor a 13/Ses i 5–76%); (81, 82, 83).

Tab. 16: Přehled dosud popsaných molekul oleosinů

Potravina	Alergen
Arašíd	Ara h 10
	Ara h 11
	Ara h 14
	Ara h 15
Lískový ořech	Cor a 12
	Cor a 13
	Cor a 15

Potravina	Alergen
Sezam	Ses i 4
	Ses i 5
Pohanka	Fag t 6

Oleosiny jsou vysoce rezistentní bílkoviny s potenciálem vyvolat závažné alergické reakce, zejména v případě rostlinných potravin s vysokým obsahem tuků (ořechy, luštěniny, semena). U lískového ořechu byly popsány případy anafylaxe, kdy nebyla detekována senzibilizace k žádnému dosud identifikovanému proanafylaktickému alergenu (zásobní proteiny semen, LTP) a jednalo se o nepříliš obvyklou monosenzibilizaci oleosiny. Alergenicitu oleosinů arašídů a lískového ořechu se zvyšuje pražením.

Oleosiny jsou lipofilní, a proto nejsou přítomny v běžných vodných diagnostických roztocích. **V rutinní diagnostice s použitím extraktového IgE tedy unikají.** V laboratorní diagnostice je v současné chvíli **dostupné stanovení sIgE proti jedinému oleosinu, a sice rekombinantnímu Ara h 15.** Použití standardizovaných roztoků k prick testům s cílem detekovat senzibilizaci k oleosinům je taktéž limitováno jejich hydrofobními vlastnostmi. S výhodou lze využít **prick-to-prick testy s nativní potravinou** (v případě sezamu např. tahini). Definitivním průkazem je pak expoziční test s danou potravinou (84, 85).

**Závěr: Oleosiny jsou relativně nově popsanými alergeny s vysokou tepelnou i enzymatickou odolností. Mohou být příčinou některých závažných alergických reakcí na potraviny (ořechy, semena), kde běžné alergologické testy včetně molekulární diagnostiky neprokáží klinicky relevantní alergen. Zatím jediným dostupným vyšetřením je stanovení sIgE proti rAra h 15. V diagnostice je výhodné provedení prick-to-prick testů, případně testů expozičních.**

### Alergie na arašíd

Arašíd, podzemnice olejná (*Arachis hypogaea*) patří mezi luštěniny (*Leguminosae*). Prevalence alergie na arašíd je v jednotlivých geografických oblastech odlišná, pohybuje se mezi 0,5–2%.

Dle výsledků sběru dat v registru DAFALL byl arašíd v ČR 5. nejčastějším alergenem vůbec (reagovalo na něj 14,3% všech pacientů ze souboru). Odhadovaná prevalence arašídové alergie v ČR byla 0,85% (ve věku nad 1 rok). Pouze 18% pacientů udávalo jako jediný příznak OAS, u 48% naopak byly zaznamenány reakce bez OAS, tedy spíše závažnější (zejména u dětí do 6 let). Anafylaxi udávalo 8,8% pacientů s alergií na arašíd (3).

Obsah bílkovin v arašídě je vysoký (24–29% hmotnosti) a jeho součástí je řada různých alergenů s odlišnou klinickou relevancí. Tepelná úprava arašídů může jejich alergenicitu snižovat (vaření), ale i zvyšovat (pražení).

#### Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

V současné době bylo v arašídě identifikováno 17 alergenů, které náleží do různých bílkovinných rodin (tab. 17).

Za nejvýznamnější jsou považovány zejména Ara h 1, 2 a 3 s vysokou tepelnou a enzymatickou stabilitou. Ara h 6 vykazuje značnou strukturální podobnost s Ara h 2 a tím i zkříženou reaktivitu (86).

Nejzávažnější klinické symptomy vykazují pacienti senzibilizovaní k **zásobním proteinům arašídů**, zejména **Ara h 1 (7S globulin), 2 (2S albumin), 3 (11S globulin), 6 (2S albumin)**. Tento typ reaktivity je typický pro kojence, batolata a mladší děti. Nejzávažnější reakce mají pacienti senzibilizovaní Ara h 2 a/nebo Ara h 6. Důvodem je jak extrémní stabilita těchto molekul, tak jejich vysoký obsah v bílkovině arašídů (87).

Senzibilizace k bílkovinám homologním s **Bet v 1 a profilyny (Ara h 8, Ara h 5)** vzniká obvykle primárně inhalační cestou příslušným pylovým alergenem. Tyto bílkoviny jsou málo odolné vůči tepelné i enzymatické degradaci. Pacienti se senzibilizací k Ara h 5 a 8 proto ve většině případů vykazují jen minimální (OAS) nebo žádné příznaky.

Senzibilizace bílkovinami z rodiny **LTP (Ara h 9, 16 a 17)** je typická pro země jižní Evropy a může vyvolávat i systémové reakce. V zemích střední Evropy, zejména v případě kosenzibilizace Bet v 1 homologními bílkovinami a/nebo profilyny, není obvykle LTP senzibilizace klinicky relevantní (88).

**Oleosiny (Ara h 10, 11, 14 a 15)** jsou lipofilními molekulami a nejsou rozpustné ve vodě – z toho důvodu mohou v diagnostice s použitím běžných hydrofilních roztoků unikát. Mohou být zodpovědné spíše za závažnější reakce (81, 82).

Tab. 17: Alergení molekuly arašídů

Alergen	Název/ bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
Ara h 1	7S globulin	vysoká	systémové reakce
Ara h 2	konglutin, 2S albumin	vysoká	systémové reakce
Ara h 3	11S globulin	vysoká	systémové reakce
Ara h 5	profilin	nízká	mírná nebo žádná reakce
Ara h 6	konglutin, 2S albumin	vysoká	systémové reakce
Ara h 7	konglutin, 2S albumin	vysoká	systémové reakce
Ara h 8	Bet v 1/PR-10	nízká	mírná nebo žádná reakce
Ara h 9	nsLTP	spíše vysoká	potenciálně závažná reakce
Ara h 10	oleosin	vysoká	systémové reakce
Ara h 11	oleosin	vysoká	systémové reakce
Ara h 12	defensin	?	?
Ara h 13	defensin	?	?
Ara h 14	oleosin	vysoká	systémové reakce
Ara h 15	oleosin	vysoká	systémové reakce
Ara h 16	nsLTP	spíše vysoká	potenciálně závažná reakce
Ara h 17	nsLTP	spíše vysoká	potenciálně závažná reakce



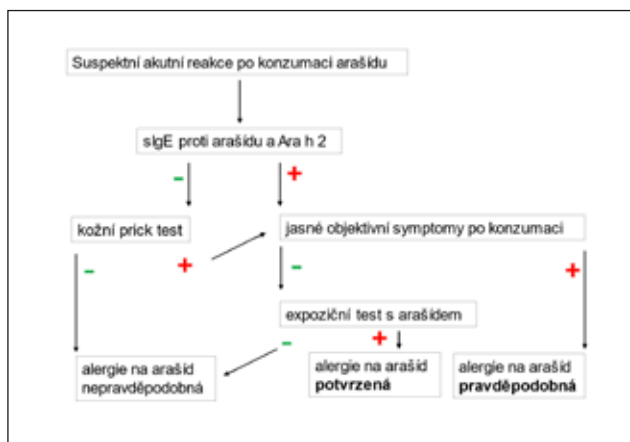
## Diagnostika

Prvním krokem je **anamnéza** reakce po konzumaci, její typ, postižené orgány, rychlost a intenzita reakce, přítomnost kofaktorů. Důležitá je také případná pylová senzibilizace (zejména pylem břízy) a současně přítomný atopický ekzém.

**Kožní prick testy** s komerčně dostupnými extrakty nejsou v ČR aktuálně dostupné. Prick-to-prick test s nativním arašídem nebo produktem obsahujícím arašíd je snadno proveditelný, v případě anamnézy závažné reakce je vhodné zvážit jeho provedení až po stanovení sIgE.

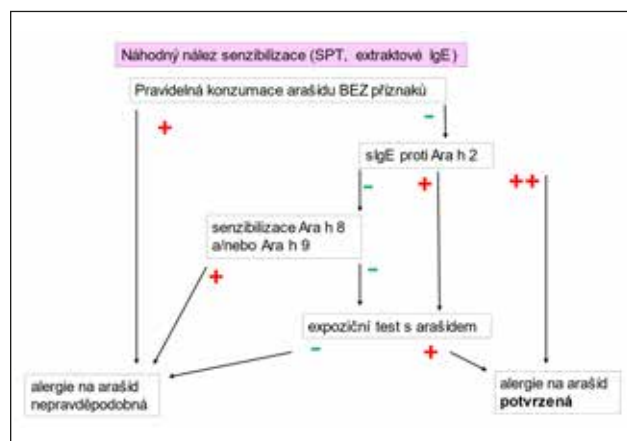
Laboratorní diagnostika zahrnuje jak stanovení extraktového IgE proti arašídům, tak proti jednotlivým molekulám. **Nejvyšší diagnostickou výpovědní hodnotu má pozitivita sIgE proti Ara h 2.** Má nejvyšší specifitu, ale nižší senzitivitu než extraktové IgE proti arašídům případně pozitivní SPT. Při 95 % PPV (predikce pozitivního expozičního testu s 95% pravděpodobností) by sIgE proti Ara h 2 mělo překročit hodnotu 42 kU/l, při hodnotě sIgE vyšší než 14,4 kU/L je pak PPV 90%. Naopak negativní extraktové IgE má vysokou negativní prediktivní hodnotu.

**Ke stanovení diagnózy reálné alergie na arašíd je tedy vhodná kombinace extraktového IgE, sIgE proti Ara h 2 a kožního prick testu s arašídem** (obr. 2). V případě nutnosti je vhodné doplnění expozičního testu (71, 89).



Obr. 2: Diagnostický postup u alergie na arašíd, upraveno podle (6)

**Při náhodném nález senzibilizace** k arašídům (kožní prick test, extraktové IgE) je zásadní informace, zda je arašíd konzumován a zda případně dochází k reakci. Pokud nikoli, je diagnóza alergie nepravděpodobná. Pokud není anamnéza jasná (typicky u malých dětí, které arašíd dosud nikdy nejedly), je dalším krokem stanovení sIgE proti Ara h 2. Při jeho vysoké pozitivitě je diagnóza alergie na arašíd potvrzena, při mírně zvýšených hodnotách je vhodné doplnění expozičního testu. Negativita sIgE proti Ara h 2 a současná pozitivita sIgE proti Ara h 8 a/nebo 9 činí diagnózu alergie na arašíd nepravděpodobnou (obr. 3).



Obr. 3: Diagnostický postup u nález senzibilizace proti arašídům, upraveno podle (6)

Stanovení **sIgE proti Ara h 1 a Ara h 3** obvykle není v klinické praxi nutné, protože monosenzibilizace k těmto molekulám je raritní. Pokud není detekována IgE odpověď na žádný ze zásobních proteinů semen, je vhodné doplnění expozičního testu (k vyloučení raritní alergie na oleosin, která nemusí být běžnými diagnostickými metodami zachycena). **Pozitivita sIgE proti Ara h 8 není obvykle klinicky relevantní, podobně jako senzibilizace Ara h 9** (s výjimkou středomořských oblastí); (79, 89).

## Management

Dle stávajících doporučení EAACI je orální imunoterapie arašídové alergie doporučena jako léčebná možnost ke zvýšení prahové dávky reakce během léčby u dětí s perzistující alergií na arašíd starších přibližně 4 let (15, 90). V roce 2021 byla EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky, European Medicines Agency) schválena první tabletová vakcína pro léčbu alergie na arašíd. Preparát Palforzia® je určen pro děti s perzistující alergií na arašíd ve věku 4–17 let, kdy při pravidelné konzumaci dochází ke zvýšení prahové dávky reakce při náhodném požití. V ČR tato vakcína zatím dostupná není. K léčbě jsou indikováni pacienti s anamnézou alergie na arašíd (akutní alergická reakce nebo pozitivní expoziční test) s pozitivitou sIgE proti některému z alergenů Ara h 1, 2, 3 a 6. Pacienti s negativními sIgE proti těmto alergenům, a naopak s pozitivními sIgE proti Ara h 8 a/nebo 9 k intervenci indikováni nejsou.

**Závěr: Arašíd je celosvětově jedním z nejčastějších potravinových alergenů. Senzibilizace k arašídovým bílkovinám může být jak němá, tak potenciálně závažná s rizikem systémové reakce. Ke stanovení diagnózy reálné alergie na arašíd je vhodná kombinace extraktového IgE, sIgE proti Ara h 2 jako nejlepšího prediktoru a kožního prick testu s arašídem. Další z metod molekulární diagnostiky mohou pomoci odlišit klinicky nerelevantní senzibilizaci, zejména zkříženě reagujícími molekulami pylů. Nově je v rámci čipové diagnostiky k dispozici i vyšetření oleosinu arašídů (Ara h 15), potenciálně nebezpečného alergenu.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 8, Ara h 9, Ara h 15.**

### Alergie na sóju

Sója patří pro svůj bohatý obsah bílkovin a relativně nízkou cenu mezi luštěninami s velmi širokým využitím nejen v potravinářském průmyslu. Sójová bílkovina je proteinovým zdrojem pro řadu vegetariánských a veganských výrobků, je součástí rostlinných nápojů, dětské výživy či krmiv pro zvířata.

Celosvětově se sója řadí mezi osmičku (devítku) nejčastějších potravinových alergenů. V ČR nicméně dle dat z registru DAFALL není příliš častým alergenem – celkem na ni reagovalo 2,4% pacientů z celého souboru. Reakce na sóju dětí ve věku do 6 let byly zaznamenány jen ojediněle (celkem 10 dětí a jen 2 kojenci), více než 76% reakcí bylo u dětí starších a dospělých pacientů. Výrazně častější byly zaznamenány na čočku a hrách (3).

#### Alergení molekuly – přehled a klinická relevance

Alergenů sóji, potenciálně způsobujících reakce na ni, bylo dosud popsáno osm (tab. 18). IgE mediované reakce na sóju lze dle způsobu expozice alergenům a klinicky relevantních alergenů rozdělit do 3 skupin (91).

**První skupinou jsou pacienti senzibilizovaní primárně pyly stromů** (bukotvaré, Bet v 1 homologní bílkoviny), kdy následně dochází k reakci na homologní alergen sóji, **Gly m 4**. Jedná se o bílkovinu labilní a symptomy jsou obvykle mírné (OAS). Výjimečně však i pouhá Bet v 1 homologní senzibilizace může vést k systémovým reakcím, zejména po konzumaci méně tepelně upravené bílkoviny (sójové nápoje, proteinový prášek) a ve větším množství. Dostatečně tepelně upravená sója je obvykle tolerována. Tento typ reakcí je nejčastější v zemích s vysokým výskytem alergie na břízu včetně ČR (92).

U druhé skupiny dochází k expozici sóji primárně **transkutánní nebo orální cestou** a vede k senzibilizaci alergenů z rodin zásobních proteinů semen, tedy **sójovým 7S globulinem (Gly m 5), 11S globulinem (Gly m 6) a 2S albuminem (Gly m 8)**. Reakce na tyto alergeny jsou obvykle závažné včetně anafylaxe a dochází k nim i po konzumaci dostatečně tepelně upravené bílkoviny. Jsou typické spíše pro děti, ale nelze je vyloučit ani v dospělém věku (93, 94).

Třetím typem reakcí na sóju, kdy k expozici dochází **inhalační cestou** při masivním kontaktu během zpracovávání sójových bobů, je **inhalační reaktivita primárně na LTP a defensin** sóji (Gly m 1 a Gly m 2); (95).

Tab. 18: Alergeny sóji

Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
Gly m 1	nsLTP	?	astma (inhalační kontakt)
Gly m 2	defensin	nízká	astma (inhalační kontakt)
Gly m 3	profilin	nízká	asi mírné
Gly m 4	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce

Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
Gly m 5	7S globulin	vysoká	systémové reakce
Gly m 6	11S globulin	vysoká	systémové reakce
Gly m 7	seed biotinylated protein	?	–
Gly m 8	2S albumin	vysoká	systémové reakce

### Diagnostika

Prvním krokem je anamnéza jak typu reakce na sóju (lokální x systémová), tak spouštěcí potraviny (intenzita tepelné úpravy) a současné pylové senzibilizace (pyl břízy nebo Bet v 1 homologní).

**Kožní prick testy s komerčně dostupnými extrakty** obsahují malé množství Bet v 1 homologní bílkoviny (Gly m 4), v případě prvního typu alergie na sóju může být jejich výsledek falešně negativní. Obsah alergenů z rodin zásobních proteinů semen je obvykle pro diagnostiku dostačující. V některých případech (zejména reakce na méně tepelně upravené produkty typu sójových nápojů) je výhodné provedení nativních prick-to-prick testů přímo s konkrétní spouštěcí potravinou.

**Stanovení extraktového sIgE** proti sóji nemusí být (podobně jako v ostatních případech) dostatečně senzitivní pro reakce vyvolané Bet v 1 homologním alergenem.

Z hlediska **molekulární diagnostiky** jsou prediktory závažné reakce na sóju pozitivní sIgE proti Gly m 5 a 6, nejlepším prediktorem je pak sIgE proti Gly m 8 (94).

**Závěr: Sója je široce využívanou rostlinnou potravinou. Jakkoli celosvětově patří mezi významné potravinové alergeny, v ČR není výskyt reakcí na ni příliš vysoký. V diagnostice může být při stanovení extraktového IgE nedostatečný obsah labilního Bet v 1 homologního alergenu (Gly m 4). Proto může být výhodné využití metod molekulární diagnostiky. Markery závažné reakce na sóju jsou zejména Gly m 5 a 6, nejlepší pak Gly m 8.**

**Molekulární alergeny dostupné pro diagnostiku v ČR: Gly m 4, Gly m 5, Gly m 6, Gly m 8.**

### Alergie na ovoce a zeleninu

Konzumace ovoce a zeleniny, nedílné součásti zdravé stravy v prevenci kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, může u disponovaných jedinců vyvolat alergickou reakci. Data týkající se prevalence alergie na potraviny rostlinného původu jsou omezená. Prevalence alergie na ovoce roste a pohybuje se v rozmezí 0,1 až 4,3%, u zeleniny je to přibližně 1,4%. Nejčastějším původcem reakcí na ovoce je broskev (prevalence 7,7%), následuje jablko (6,5%) a kiwi (5,2%). U mrkve vzrostla míra senzibilizace z 3,6% v roce 2010 na 5% v roce 2014, u celeru z 3,5% na 6,3% (26).

Dle dat registru DAFALL byly nejčastějšími alergeny v kategorii ovoce jablko, broskev a kiwi, v kategorii zelenina pak mrkev, rajské jablko a brambor. Většina reakcí se začala objevovat až po 6. roce života, v souvislosti s počínající pylovou senzibilizací. Jednou z výjimek byly

reakce na banán, ke kterým docházelo často již u kojenců a malých dětí (3).

Alergie na ovoce a zeleninu je většinou dána zkříženou reaktivitou při pylové alergii, nicméně může se také jednat o reakci na primárně senzibilizující potravinový alergen.

### Alergenní zdroje

Alergické reakce může způsobit velmi široké spektrum **ovoce**. Největší část spadá do čeledi *Rosaceae* (růžovité) zahrnující například malvice nebo peckoviny. Významnou roli, zejména v oblasti jižní Evropy, hrají také citrusy, banány, meloun a hroznové víno. Podstatným zdrojem alergenů v Evropě se v posledních dekádách stalo i kiwi. Dnes již známý vztah latexu a ovoce představuje latex-fruit syndrom. Alergeny ovoce obsahuje slupka, dužina i semena, a to v různém množství. Ke snížení expozice alergenu může pomoci například odstranění slupky, kde jsou akumulovány nespecifické lipid transfer proteiny. Některé kultivary jablek mají nižší obsah alergenů než jiné, roli hraje také ošetření ovoce po sklizni a způsob jeho dalšího zpracování před konzumací. Ovoce je konzumováno syrové i zpracované, v dortech, dezertech, marmeládách, džemech nebo džusech. Nečekané reakce mohou způsobit ovocné extrakty v kosmetice.

Mezi dobře známé zdroje alergenů z řad **zeleniny** patří celer, mrkev, rajče, brambory a paprika. Celer je zařazen mezi povinně značené alergeny na potravinových produktech podle směrnice EU. Nečekanou reakci může vyvolat konzumace semen, která mohou být použita ve směsi koření nebo ve formě oleje z celerových semen jako ingredience v jídlech nebo obsažený v kosmetice. Narůstá počet alergických reakcí po expozici konopí (6).

### Alergenní molekuly – přehled a klinická relevance

Většina reakcí na ovoce a zeleninu je dána senzibilizací k těmto proteinovým rodinám: **PR-10 proteiny** (Bet v 1 homologní), **nsLTPs**, **profiliny**, **defensiny**, **thaumatiny** (**thaumatin like protein, TLP**), **actinidin**, **gibberellin-regulated proteiny (GRP)** a **chitinázy**.

### Ovoce

Rodina **labilních PR-10 proteinů** citlivých na extrémní pH a tepelnou úpravu má své zdroje v zástupcích čeledi *Rosaceae*, jako je jablko, hruška, meruňka, broskev, malina a jahoda, a dále *Apiaceae*. Lokalizovány jsou v dužině a slupce, způsobují obvykle mírné lokální reakce (96).

Na rozdíl od PR-10 proteinů, stabilní **nespecifické lipid transfer proteiny** vykazují odolnost vůči pH i tepelné úpravě. Byly identifikovány v ovoci ze skupiny *Rosaceae*, v citrusech, kiwi, banánu a hroznovém vínu. Lokalizovány jsou zejména ve slupkách a mohou způsobovat závažné systémové reakce (97).

Frekventní, ale často klinicky nemá je senzibilizace k **profilinům**, malým proteinům se střední až nízkou odolností vůči tepelné úpravě. Alergeny rodiny profilinů byly identifikovány v ovoci čeledi *Rosaceae*, citrusech (pomeranč, liči), banánu, kiwi a melounu (98).

**Thaumatín-like proteiny** jsou exprimovány u dozrávajících ovoce (např. jablko, hruška, třešeň, kiwi

a banán) a jsou považovány za minoritní alergeny.

**Gibberellin-regulated protein**, možný původce závažných reakcí, je obsažen v broskvi, meruňce, granátovém jablku, pomeranči nebo třešni (99).

Zelené kiwi obsahuje celou řadu alergenů přes PR-10, nsLTP, profilin, thaumatin-like proteiny až po **actinidin**, který je hlavním alergenem u monosenzibilizovaných pacientů, méně je obsažen ve zlatém kiwi. V semenech kiwi jsou pak přítomny alergeny z rodin zásobních proteinů semen (2S albuminy); (100, 101).

**Banán** obsahuje profilin, nsLTP, thaumatin-like proteiny. Zkříženě reagující proteiny s latexem představuje beta-1,3 glukánáza a chitináza (PR-30); (22).

Na rozdíl od ostatního ovoce u **citrusů** jsou za hlavní alergeny s klinickou relevancí považovány profiliny (98). Dále u nich hrají roli nsLTP a GRP. Přehled alergenních molekul ovoce je zobrazen v tab. 19.

Tab. 19: Přehled alergenních molekul ovoce, výběr

Zdroj alergenu	Alergen	Název/ bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Jablko</b>	Mal d 1	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Mal d 2	TLP	spíše vysoká	mírné, ale i systémové reakce
	Mal d 3	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Mal d 4	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
<b>Broskev</b>	Pru p 1	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Pru p 2	TLP	spíše vysoká	mírné, ale i systémové reakce
	Pru p 3	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Pru p 4	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Pru p 7	GRP	vysoká	systémové reakce
<b>Kiwi</b>	Act d 1	actinidin, cysteinová proteáza		systémové reakce
	Act d 2	TLP	spíše vysoká	mírné, ale i systémové reakce
	Act d 5	kiwellin		asociace s alergií na latex
	Act d 8	PR-10	nízká	obvykle mírné reakce
	Act d 9	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Act d 10	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Act d 12	11S globulin	vysoká	systémové reakce
	Act d 13	2S albumin	vysoká	systémové reakce
<b>Sladký pomeranč</b>	Cit s 2	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Cit s 3	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Cit s 7	GRP	vysoká	systémové reakce



Zdroj alergenu	Alergen	Název/bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Banán</b>	Mus a 1	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Mus a 2	chitináza		asociace s alergií na latex
	Mus a 3	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Mus a 4	TLP	spíše vysoká	mírné, ale i systémové reakce
	Mus a 5	beta-glukanáza		asociace s alergií na latex
<b>Meloun</b>	Cuc m 1	serinová proteáza	vysoká	
	Cuc m 2	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Cuc m 3	PR-1 protein		
<b>Avokádo</b>	Pers a 1	chitináza		asociace s alergií na latex
	Pers a 4	profilin		

## Zelenina

Hlavním alergenem **celeru** je PR-10 protein, zejména ve střední Evropě. Značná část pacientů alergických na celer je senzibilizována také k profilinu nebo nsLTPs. I v **mrkvi** se nachází protein PR-10, identifikován byl také profilin jako minoritní alergen (102, 103).

U **rajčete** jsou profilin i PR-10 protein minoritním alergenem. Rajče obsahuje také nsLTP. Omezená jsou data týkající se relevance pro stanovení diagnózy u alergenů papriky (gibberellin regulated protein, profilin a thaumatin-like protein). Z alergenů avokáda byla identifikována chitináza, u brambor patatin, cathepsin D inhibitor, inhibitor cysteinové a serinové proteázy. Přehled alergenů zeleniny viz tab. 20.

Tab. 20: Přehled alergenních molekul zeleniny, výběr

Zdroj alergenu	Alergen	Bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Celer</b>	Api g 1	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Api g 2	nsLTP	spíše vysoká	závažné reakce
	Api g 4	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Api g 6	nsLTP	spíše vysoká	závažné reakce
	Api g 7	defensin-like protein		pravděpodobná souvislost se senzibilizací k pelyňku
<b>Mrkev</b>	Dau c 1	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce

Zdroj alergenu	Alergen	Bílkovinná rodina	Tepelná stabilita	Klinická relevance
<b>Mrkev</b>	Dau c 4	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Dau c nsLTP	nsLTP	spíše vysoká	potenciálně závažné reakce
<b>Rajče</b>	Sola l 1	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Sola l 3	nsLTP	spíše vysoká	systémové reakce
	Sola l 4	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné, ale výjimečně i systémové reakce
	Sola l 6	nsLTP	spíše vysoká	systémové?
	Sola l 7	nsLTP	spíše vysoká	systémové?
	Sola t 1	patatin	nízká?	asociace s alergií na latex mírné, ale i systémové reakce
<b>Avokádo</b>	Pers a 1	chitináza		asociace s alergií na latex
	Pers a 4	profilin		
<b>Konopí</b>	Can s 2	profilin	nízká	obvykle mírné reakce
	Can s 3	nsLTP	vysoká	systémové reakce
	Can s 5	Bet v 1/PR-10	nízká	obvykle mírné reakce

## Alergie na ovoce Rosaceae

Z široké škály ovoce čeledi *Rosaceae* je z alergologického pohledu nejlépe popsáno jablko, třešeň a broskev. Mezi identifikované alergeny patří PR-10 (Bet v 1 rodina), profilin, nsLTP typ 1, gibberellin-regulated protein a thaumatin like protein. Vzhledem k vysoké zkřížené reaktivitě mezi PR-10 proteiny, profiliny a nsLTPs jsou u této čeledi v rámci diagnostických postupů běžně využívány odpovídající alergeny broskve a jablka (Mal d 1, 3, Pru p 1, 3, 4).

Senzibilizační profily pacientů vykazují geografické odlišnosti s výrazně vyšší mírou senzibilizace k Bet v 1 homologním proteinům v zemích s vysokou expozicí pylu řádu bukotvarých (*Fagales*), mezi které patří bříza, olše a líska. Ve středomořských regionech je podstatně vyšší míra senzibilizace k nsLTPs a pravděpodobně také k profilinům. Souvislost senzibilizace ke gibberellin-regulated proteinu a expozici pylu cypřiše byla popsána v jižní Francii a Japonsku.

Senzibilizace k Bet v 1 proteinům potravin (PR-10), profilinům a nsLTP může vést k široké škále projevů od orálního alergického syndromu až po anafylaxi, ale může být i klinicky němá.

Z hlediska klinické reaktivity lze zaznamenat tři hlavní fenotypy alergie na ovoce čeledi *Rosaceae*:

**1. Primární senzibilizace Bet v 1 homologními bílkovinnými pylů** a následná zkřížená reaktivita na ovoce obsahující Bet v 1 homologní bílkovinu. Symptomy jsou obvykle mírné (OAS) a jsou vyvolávány konzumací

tepelně neupraveného ovoce. Systémové reakce jsou výjimečné (obvykle za účasti kofaktorů, konzumaci nalačno nebo většího množství).

2. **Primární senzibilizace nsLTP** (obvykle broskve) a následná reaktivita na další nsLTPs ovoce, ale i ořechů a zeleniny. Symptomy mohou být od mírných po závažné včetně anafylaxe a jsou vyvolávány i tepelně upravenými potravinami.
3. **Senzibilizace k profilinu** (obvykle primárně k travnímu profilinu Phl p 12) a následná široká zkřížená reaktivita na ovoce (i zeleninu). Symptomy nejsou obvykle žádné nebo jsou mírné, systémové reakce jsou raritní (6).

### Alergie na kiwi

Alergie na kiwi se může rozvinout na podkladě zkřížené reaktivity s pyly břízy, trav a s alergeny latexu nebo může vzniknout jako primární potravinová alergie prostřednictvím gastrointestinálního traktu. Reakce mohou být mírné, lokalizované pouze v oblasti oropharyngu, ale i závažné, systémové. Identifikováno bylo zatím 13 alergenů kiwi. U pacientů senzibilizovaných (většinou monosenzibilizovaných) k **actinidinu Act d 1** můžeme očekávat zvýšené riziko systémových až anafylaktických reakcí. Senzibilizace k alergenům souvisejícím s pylovými alergeny Act d 8 (PR-10) a Act d 9 (profilin) většinou vede k lokálním projevům v oropharyngeální oblasti, OAS. Nízká míra homologie mezi nsLTP kiwi (Act d 10) a ostatními nsLTP (např. broskve Pru p 3) vysvětluje omezené riziko zkřížené reaktivity mezi těmito alergeny. Širokou škálou symptomů od mírných projevů orálního alergického syndromu až po anafylaxi se mohou projevovat pacienti senzibilizovaní k latexu (např. Hev b 6 a 11), u kterých se vyvinula zkřížená reaktivita s homologními proteiny v kiwi (101).

### Alergie na zeleninu Apiaceae

Alergie na celer i mrkev souvisí s alergií na pyl břízy a pelyňku, u celeru je znám syndrom bříza–pelyněk–celer. Symptomy pacientů alergických na **celer** se různí od mírných projevů OAS až po anafylaxi. Bylo identifikováno několik alergenů celeru v bulvě, a to Api g 1 (Bet v 1 homologie), Api g 2 (nsLTP), Api g 4 (profilin), Api g 5 (flavoprotein) a Api g 7 (defensin like protein 1), ve stonku celeru Api g 6 (nsLTP). Alergen predikující závažné alergické reakce na celer zatím nebyl zcela jasně odhalen, ale tyto reakce se vyskytují častěji u pacientů senzibilizovaných na pelyněk. Související zkříženě reagující alergen však dosud identifikován nebyl (102).

Stejně jako u celeru se projevy alergie na **mrkev** různí od mírných ve smyslu OAS až po anafylaxi. Identifikovanými alergeny mrkve jsou Dau c 1 (PR-10), Dau c 4 (profilin), Dau c 5 (isoflavone reductáza), Dau c CyP (cyclophilin) a Dau c nsLTP (103).

**U pacientů senzibilizovaných k pylům stromů** (*Fagales*, Bet v 1) se může rozvinout senzibilizace ke zkříženě reagujícím alergenům celeru a mrkve. Projevy jsou většinou limitovány ve smyslu OAS. Nelze ale vyloučit ani systémové reakce v souvislosti s PR-10, a to častěji u alergie na celer a mrkev než u alergie na ovoce *Rosaceae*. Příznaky mohou být umocněny zpracováním potravin, zejména v případě alergie na celer.

Alergické projevy (od OAS až po anafylaxi) po požití tepelně zpracovaného i nezpracovaného celeru a mrkve mohou vznikat také na podkladě **senzibilizace k pelyňku** a dosud neidentifikovaným souvisejícím alergenům v celeru a mrkvi. V tomto případě je obvykle negativní sIgE i SPT k alergenovému extraktu celeru, pozitivní je prick-to-prick test s nativní potravinou a pacient je senzibilizován k pylu pelyňku (103).

### Latex-fruit syndrom

Celá řada pacientů (30–70 %) s alergií na latex reaguje také na ovoce, zejména na banán, avokádo, kaštan, kiwi a mnoho dalších. Zároveň 11 % pacientů s alergií na ovoce má projevy po expozici latexu. Ve většině případů potravinové alergie asociované s latexem se jedná o projevy typu OAS, nicméně asi v 10 % případů dochází k anafylaxi. Zkříženě reagujícími alergeny jsou beta-1,3-glukanáza (Hev b 2), hevein (Hev b 6.02) a hevein-like doména chitinázy I. třídy (Hev b 11); (104).

### Syndrom konopí–potravina

Různé části konopí (odrůda *Cannabis sativa* pěstovaná pro průmyslové účely) mohou být původcem alergických reakcí, a to například konopná semínka používaná v potravinářství, marihuana (sušené listy a květy) nebo hašiš (pryskyřice). Projevy se různí od kontaktní kopřivky až po anafylaxi. Identifikovanými alergeny *Cannabis sativa* jsou Can s 2 (profilin), Can s 3 (nsLTP), Can s 5 (Bet v 1 homologie) a Can s 4. Hlavním zkříženě reagujícím alergenem v rámci syndromu konopí–potravina je nsLTP Can s 3. Jedná se o hlavní alergen u pacientů s anafylaxi vyvolanou konopím, z nichž 72 % trpí systémovou reakcí na potraviny, částečně mediovanou kofaktory (105).

### Diagnostika

Většina alergenů ovoce a zeleniny patří do několika málo proteinových rodin s vysokou mírou zkřížené reaktivity a je potřeba **odlišit alergii od pouhé senzibilizace**. V rámci anamnézy je nutné popsat předchozí reakce na ovoce a zeleninu, reaktivitu na pyly a latex, nástup příznaků, průběh a tíži reakce. Podstatná je informace o tepelné úpravě potravin a možném vlivu kofaktorů (fyzická námaha, alkohol apod.).

Vzhledem k nízkému obsahu Bet v 1 homologních proteinů a částečně i nsLTPs nejsou pro **kožní testy** vhodné komerčně vyráběné extrakty s možným falešně negativním výsledkem. Prick-to-prick testy se syrovým ovocem a zeleninou zvyšují senzitivitu, ale mohou vést k falešně pozitivním výsledkům vlivem iritace kůže.

Stejně i stanovení **extraktového sIgE** může vést k falešně negativním výsledkům pro nízký obsah Bet v 1 homologních proteinů.

### Management

Pro odlišení senzibilizace jednotlivými panalergeny ovoce a zeleniny je vhodné použití metod molekulární diagnostiky. Podle konkrétního typu senzibilizace jsou

pak volena terapeutická doporučení. V případě senzibilizace PR-10 proteiny nebo profiliny je obvykle dostačující eliminace spouštěcích alergenů tepelně neupravených. U senzibilizace nsLTPs, případně GRP je nutné vyloučit i ovoce a zeleninu tepelně upravené. Detailnější popis jednotlivých bílkovinných rodin relevantních pro alergii na ovoce a zeleninu lze nalézt v kapitolách PR-10 proteiny, Profiliny, Lipid transfer proteiny a GRP.

**Závěr: Alergie na ovoce a zeleninu může být dána jak zkříženou reaktivitou při pylové alergii, tak reakcí na primárně senzibilizující potravinový alergen. Většina reakcí na tyto potraviny je způsobena alergeny z rodin PR-10 proteinů, profilinů, nsLT-Ps, thaumatinů, případně GRP. Podle konkrétního typu senzibilizace u daného pacienta, který lze zjistit pomocí metod molekulární diagnostiky, lze stanovit míru rizikovosti alergie a doporučit míru eliminace rizikových potravin, zejména s ohledem na typ tepelné úpravy. V současné době jsou již v diagnostice dostupné jak řada Bet v 1 homologních bílkovin a nsLTPs, tak některé molekuly profilinů a thaumatinů a jeden z GRP (Pru p 7 broskve).**

**Molekulární alergen dostupné pro diagnostiku alergie na ovoce a zeleninu v ČR:**

**Jablko:** Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4.  
**Broskev:** Pru p 1, Pru p 3, Pru p 4, Pru p 7. **Třešeň:** Pru av 1, Pru av 3, Pru av 4. **Jahoda:** Fra a 1+3.  
**Kiwi:** Act d 1, Act d 2, Act d 5, Act d 8, Act d 10.  
**Meloun:** Cuc m 2. **Hroznové víno:** Vit v 1. **Celer:** Api g 1, Api g 2, Api g 6. **Mrkev:** Dau c 1. **Rajče:** Sola l 6.

### **PR-10-like alergen (Bet v 1 homologní alergen)**

PR-10 proteiny (pathogenesis related proteins 10) jsou proteiny v cytoplazmě rostlin, které se tvoří pouze za patologických situací jako reakce na stresové faktory a hrají roli v obranných mechanismech rostlin. Jejich molekulární hmotnost je přibližně 17 kDa a jsou málo odolné jak vůči teplu, tak proteolytickým enzymům.

PR-10-like proteiny jsou homologní k hlavnímu alergenů břízy Bet v 1 a vyskytují se jak v pylech bukotvarých rostlin (bříza, olše, líska), tak v řadě potravin rostlinného původu (ovoce, zelenina, ořechy, luštěniny); (tab. 21). Jednotlivé PR-10 proteiny mohou vykazovat značnou míru strukturální homologie a dosud jich bylo popsáno řádově několik stovek. **Za marker alergen a primárně senzibilizující bílkovinu je považován hlavní alergen břízy, Bet v 1.** Senzibilizace k pylu břízy je typická zejména pro regiony severní a střední Evropy, v jižní Evropě je naopak jen okrajová. Příznaky zkřížené potravinové alergie se v průběhu času vyvinou u více než 70% alergiků na pyl břízy. Shoda mezi sekvencemi aminokyselin Bet v 1 a PR-10-like pylových alergenů je mezi 49–96%, shoda mezi Bet v 1 a PR-10-like alergeny rostlinných potravin je mezi 17–68% (6, 106, 107).

**Tab. 21: Alergení molekuly – přehled (Bet v 1 homologní bílkoviny z potravinových zdrojů)**

Skupina	Potravina	Alergen	Homologie s Bet v 1, je-li známa (%)
Ovoce	jablko	Mal d 1	56
	hruška	Pyr c 1	57
	broskev	Pru p 1	59
	broskev	Pru p 9	
	meruňka	Pru ar 1	60
	třešeň	Pru av 1	59
	švestka	Pru d 1	
	slivoň myrobalán	Pru c 1	
	kiwi zelené	Act d 8	
	kiwi zlaté	Act c 8	
	cukrový meloun	Cuc m 3	
	jahoda	Fra a 1	54
	malina	Rub i 1	55
	mango	Man i 14	
	hroznové víno	Vit v 8	
	fík	Fic c 1	
kaki	Dio k 1		
moruše	Mor a 1		
Zelenina	celer	Api g 1	
	mrkev	Dau c 1	38
	petržel	Pet c 1	
	rajče	Sola l 4	44
	paprika	Cap a 4	
	chilli paprika	Cap ch 17	
chřest	Aspa o 17		
Ořechy	lískový ořech	Cor a 1.04	68
	vlašský ořech	Jug r 5	67
	mandle	Pru du 1	
Semena	mák	Pap s 1	
	kakao	The ca 1	
Luštěniny	arašíd	Ara h 8	
	sója	Gly m 4	47
	cizrna	Cic a 4	
	lupina	Lup a 4	
	hrách	Pis s 6	
	fazole	Pha v 6	
	fazole azuki	Vig an 6	
	fazole mungo	Vig r 1	44
	fazole mungo	Vig r 6	26
	bob	Vic f 6	
Koření	koriandr	Cor s 1	
	kmín	Cum c 1	
	fenykl	Foe v 1	
	anýz	Pim a 1	
	pískavice řecké seno	Tri fg 4	



Skupina	Potravina	Alergen	Homologie s Bet v 1, je-li známa (%)
Byliny	heřmáněk	Mat c 1	
	čekanka	Cic i 1	
	topinambur	Hel tu 1	
	ženšen	Pan g 1	
	konopí	Can s 5	54

Zdroj: Allergome.com, Molecular Allergology User's Guide 2.0

Bet v 1 homologní bílkoviny se vyskytují v pylu **bukotvarých stromů** (Bet v 1 břízy, Cor a 1 lísky, Aln g 1 olše, Fag s 1 buku, Que a 1 dubu, Car b 1 habru, Cas s 1 kaštanu) a jsou podkladem zkřížené reaktivity u pylových alergiků. Alergie na pyl stromů obsahujících Bet v 1 homologní alergeny se projevuje alergickou rinokonjunktivitidou či bronchiálním astmatem.

Homologní PR-10-like byly dosud identifikovány v celé řadě rostlinných potravin, viz tab. 21. Tyto bílkoviny se však téměř jistě nachází i v řadě dalších potravin, ač dosud nejsou zařazeny dle uznávané nomenklatury (např. chlebovník). PR-10-like proteiny jsou ve střední Evropě u dospělých a dětí starších 6 let nejčastější příčinou reakcí na potraviny vzhledem k významnému výskytu břízy. Asi 2/3 břízových alergiků reagují na jednu či více potravin obsahujících PR-10-like proteiny. Až na výjimky pylová senzibilizace předchází reaktivitě na potraviny. Nejčastěji je u břízových alergiků zaznamenána klinická reaktivita na ovoce z rodů *Rosaceae* a zeleninu z rodu *Apiaceae*. PR-10-like proteiny v rostlinných potravinách jsou málo odolné vůči tepelné úpravě a vůči proteolytickým enzymům. Příznaky vyvolávají obvykle pouze v syrovém stavu v oblasti dutiny ústní, neboť v GIT dochází vlivem enzymatické degradace ke ztrátě jejich alergenicity.

**Nejčastější jsou přechodné lokální projevy v orofaryngu** s rychlým nástupem (ihned či do několika minut) po konzumaci syrových potravin. Mezi projevy OAS patří svědění, pálení, mírný otok a zarudnutí na rtech, patře, sliznici dutiny ústní či v hrdle. Obtíže odeznívají spontánně, k rychlejší nápravě mohou napomoci antihistaminika.

**Méně často** dochází k projevům na nosní sliznici (svědění, kýchání, vodnatá sekrece, nosní obstrukce), oční sliznici (svědění, zarudnutí, slzení), ke svědění uší, urtikárii či angioedému (oční víčka, rty, tváře, uši, celý obličej), chraptotou při otoku hlasivek či hrtanu, ztíženému polykání a ztíženému dýchání.

**Vzácně** po konzumaci syrových potravin obsahujících PR-10-like proteiny dochází k **systémovým projevům** postihujícím gastrointestinální trakt (nevolnost, zvracení, bolest břicha, průjem), dýchací soustavu (ztížené dýchání, tlak na hrudi, pískoty, kašel) nebo kardiovaskulární systém (slabost, závrať, bezvědomí, hypotenze, kolaps cirkulace). Systémové reakce byly popsány zejména u syrového **lískového ořechu, sóji, mrkve a celeru** (6).

Typická je kombinace alergie na pyl jarních stromů a OAS po potravinách obsahujících Bet v 1 homologní

proteiny. Výjimečně se projeví pouze potravinové reakce bez klinických projevů na pylu jarních stromů. Velmi častá je také klinicky nemá laboratorní senzibilizace k PR-10- proteinům. Obtíže po konzumaci potravin mohou být zvýrazněny v pylové sezóně.

**Diagnostika** je obvykle zjevná dle klinické reaktivity na pylu jarních stromů a reaktivity charakteru OAS na typické potraviny (jablko, broskev, kiwi, mrkev, celer, sója, lískový ořech). Laboratorní pozitivita Bet v 1 specifického IgE je obvykle pro potvrzení dostačující. **Bet v 1 je marker senzibilizace k pylu břízy a dalších bukotvarých, ale je také ukazatelem zkřížené reaktivity k rostlinným potravinám obsahujícím PR-10-like proteiny.** Obsah Bet v 1 bílkovin v extraktovém IgE je nízký, výsledek tedy může být falešně negativní (108).

V rámci molekulární diagnostiky může pomoci stanovení sIgE proti potravinovým Bet v 1 homologním bílkovinám zejména k ujasnění typu potravinové reakce, pokud není jasná korelace s anamnézou.

## Management

V případě alergie na potraviny z rostlinných zdrojů (ovoce, zelenina, ořechy, luštěniny) a prokázanou senzibilizací pouze na PR-10 proteiny je obvykle dostačující vyřazení konkrétních potravin (na které pacient reálně reaguje) v čerstvé podobě. Tepelně upravené potraviny (až na výjimky) reakce nezpůsobují.

**Faktory, které jsou spojeny s vyšším rizikem systémové reakce** na potraviny obsahující Bet v 1 homologní proteiny (6):

- vysoká hodnota poměru specifického IgE k Bet v 1 vůči celkové hodnotě IgE
- pozitivita k více potravinám obsahujícím Bet v 1 homologní alergen
- větší množství zkonsumované potraviny
- konzumace potraviny na lačný žaludek
- míra stabilita bílkoviny v jednotlivých potravinách (častější systémové reakce na lískové ořechy, sóju, mrkev a celer)
- vysoký obsah bílkovin v potravine, tedy vysoký obsah PR-10-like proteinu (sója).

**Závěr: Senzibilizace k PR-10-like proteinům homologních k hlavnímu alergenu břízy Bet v 1 je v naší populaci častá a projevuje se zejména jako orální alergický syndrom po konzumaci syrových rostlinných potravin u pacienta s alergií na pyl jarních stromů. K potvrzení senzibilizace je dostupná laboratorní molekulární diagnostika, která je nápomocná zejména v případech výraznějších reakcí ke stanovení konkrétního příčinného alergenu.**

**Pacientům je na místě doporučit eliminaci pouze těch potravin, které vyvolávají reálné obtíže. Je chybou doporučit eliminaci pouze na základě průkazu IgE senzibilizace.**

**Molekulární PR-10 proteiny potravin dostupné pro diagnostiku v ČR:** jablko (Mal d 1), kiwi (Act d 8), broskev (Pru p 1), jahoda (Fra a 1), třešeň (Pru av 1), celer (Api g 1), mrkev (Dau c 1), arašíd (Ara h 8), lískový ořech (Cor a 1.04), sója (Gly m 4).

## Profiliny

Profiliny jsou malé cytoplazmatické bílkoviny s molekulární hmotností mezi 12 a 15 kDa a jsou přítomny ve všech eukaryotických buňkách. Jejich funkcí je ochrana celistvosti buňky, podílejí se na organizaci cytoskeletu. Aktinový cytoskelet se účastní většiny buněčných procesů – lokomoce, cytokineze i buněčné signalizace. Profiliny tvoří kolem 5% buněčných bílkovin. Jedná se o evolučně vysoce zakonzervované bílkoviny. Jsou velmi málo odolné jak vůči tepelné denaturaci, tak vůči proteolýze (109).

Profilin je vedlejším alergenem u většiny pylů. Je pravděpodobné, že senzibilizaci na profilin předchází senzibilizace hlavním pylovým alergenem. Prevalence profilinové pylové senzibilizace roste ze severu na jih Evropy. Mezi nejvýznamnější pylové profiliny patří profilin bojínku (Phl p 12), břízy (Bet v 2), bažanky (Mer a 1) a pelyňku (Art v 4). Pylový profilin může u senzibilizovaných pacientů vyvolat respirační příznaky, nicméně v podstatě vždy při současné reaktivitě na hlavní pylový alergen (110).

K senzibilizaci na **potravinové profiliny** dochází později v rámci zkřížené reaktivity mezi profiliny pylů a potravin. Profilin je přítomen v každé rostlinné potravine, jednotlivé pak vykazují velmi vysokou míru homologie, většinou přesahující 75%. Nejčastějšími potravinami, které vyvolávají reakce v rámci profilinové alergie, jsou **meloun cukrový, meloun vodní, citrusové plody, rajčata, banán, ananas, cuketa nebo broskev**. Přehled potravinových profilinů viz tab. 22. S ohledem na labilitu profilinu se jedná ve většině případů o lokální reakci ve smyslu OAS. V odborné literatuře však byly popsány i případy systémových reakcí (liči, cuketa, broskev). S ohledem na vysokou míru homologie mezi jednotlivými profiliny dochází obvykle k reakci na širší spektrum potravin rostlinného původu. U klasické alergie na profilin jsou potraviny v tepelně upravené podobě tolerovány bez problémů (111).

Kosenzibilizace profiliny je spojena s nižší závažností reakcí na potraviny u pacientů současně senzibilizovaných LTPs nebo bílkovinami z rodin zásobních proteinů semen (protektivní efekt profilinové kosenzibilizace); (112).

Tab. 22: Alergení molekuly profilinů z potravinových zdrojů, výběr

Skupina	Potravina	Alergen
Ovoce	jablko	Mal d 4
	broskev	Pru p 4
	hruška	Pyr p 4
	třešeň	Pru av 4
	banán	Mus a 1
	meloun	Cuc m 2
	pomeranč	Cit s 2
	ananas	Ana c 1
	kiwi	Act d 9
	kaki	Dio k 4
	liči	Lit c 4
	datle	Pho d 2
	avokádo	Pers a 4
Zelenina	celer	Api g 4
	mrkev	Dau c 4

Skupina	Potravina	Alergen
Zelenina	rajče	Sola l 1
	okurka	Cuc s 2
	paprika	Cap a 2
	cuketa	Cuc p 2
	lilek brambor	Sola t 1
	avokádo	Pers a 4
	konopí	Can s 2
Ořechy	lískový o.	Cor a 2
	vlašský o.	Jug r 7
	mandle	Pru du 4
	kokos	Coc n 5
Semena	hořčice	Sin a 4
	slunečnice	Hel a 2
	sezam	Ses i 8
	dýně	Cuc ma 2
	mák	Pap s 2
Luštěniny	arašíd	Ara h 5
	sója	Gly m 3

**Diagnostické extrakty** k provedení kožních prick testů v ČR nejsou dostupné. V některých evropských zemích (mj. Španělsko, Itálie) je k dispozici extrakt z datlového pylu obohaceného profilinem.

**Závěr: Profiliny jsou významnými panalergeny obsaženými ve všech eukaryotických buňkách. Primární senzibilizace je pylovou cestou s následnou reaktivitou na rostlinné potraviny v rámci PFS. Typickými potravinami vyvolávajícími reakci jsou meloun cukrový a vodní, citrusové plody, rajčata, banán nebo ananas. S ohledem na vysokou míru homologie mezi jednotlivými profiliny dochází většinou k reakcím na širší spektrum rostlinných potravin. Z hlediska diagnostiky alergie na potravinové profiliny lze v ČR určit 4 potravinové profiliny. Za tzv. marker alergen potravinové profilinové alergie je považován Cuc m 2.**

**Profiliny dostupné pro molekulární diagnostiku v ČR: pylové a latexové (Phl p 12, Bet v 2, Hev b 8, Mer a 1, Pho d 2). Potravinové: meloun (Cuc m 2), broskev (Pru p 4), jablko (Mal d 4), třešeň (Pru av 4).**

## LTP – lipid transfer proteiny

Lipid transfer proteiny (LTPs), lépe řečeno nespecifické lipid transfer proteiny (nsLTPs), jsou všudypřítomné rostlinné potravinové alergeny patřící do široké rodiny prolaminů. Podobně jako u ostatních prolaminů jde o alergeny s velmi stabilní strukturou. Molekulární hmotnost LTPs je většinou 6–10 kDa a jedná se o alergeny s vysokým potenciálem ke zkříženým reakcím. LTP slouží k přenosu lipidů pro sestavení bariérových polymerů na povrchu rostlin, vykonávají tak mj. důležitou obrannou funkci, chrání rostliny před biotickým a zejména abiotickým stresem – před horkem a suchem. Velký počet klinicky relevantních rostlinných nsLTP, který neustále

narůstá (viz tab. 23), vedl ke vzniku nové klinické jednotky, k **syndromu nsLTP**.

Dosud bylo popsáno a do alergenových databází zařazeno kolem 200 LTPs. Kromě pylových alergenů se jedná o alergeny ovoce, zeleniny, ořechů, ale i obilovin (pšeničná mouka, kukuřice), případně semen nebo latexu. Podle molekulární velikosti lze dělit LTPs do 2 skupin – nsLTP1 (9–10 kDa) a nsLTP2 (6–7 kDa). Většina alergenních lipid transfer proteinů patří do skupiny 1 (97).

LTPs se vyskytují zejména ve slupce plodů, zatímco ve dřevu je jejich množství až 200× nižší. Koncentrace LTP mezi jednotlivými rostlinnými druhy se také výrazně liší, zatímco např. v broskvi byl zjištěn LTP (Pru p 3) v množství až 6 mg/g broskvové ochlupené slupky, tak v jablku (Mal d 3) až 100× méně, řádově jen desítky ug/g. Liší se ale i v rámci stejného druhu, např. v různých kultivarech jablek může být rozdíl v koncentraci až stonásobný, a to bez závislosti na skladování. K původnímu výskytu výhradně jen pro oblast Středomoří se v posledních 20 letech LTP senzibilizace/alergie pomalu, zato znepokojivě rozšiřuje severněji, s vlivem i na středoevropskou populaci (113). Přehled potravinových nsLTPs viz tab. 23.

Tab. 23: Přehled nejfrekventovanějších alergenů z LTP rodiny

Skupina	Zdroj/ potravina	nsLTP	Poznámka
Pyly	platan	Pla a 3	inhalační cesta senzibilizace k LTP ve Středomoří
	pelyněk	Art v 3	podpora inhalační cesty senzibilizace k LTP v místech většího výskytu (např. Čína, Kanárské ostrovy)
	drnavec	Par j 1	bylina Středomoří, možná inhalační cesta senzibilizace k LTP
	ambrozie	Amb a 6	
	konopí	Can s 3	
	olivovník	Ole e 7	riziko astmatu, možný primární senzibilizátor, přitom pouze 20% shoda aminokyselinových sekvencí s Pru p 3
Ovoce	jablko	Mal d 3	
	hruška	Pyr c 3	
	broskev	Pru p 3	primární senzibilizátor č. 1
	třešeň	Pru av 3	
	meruňka	Pru ar 3	
	hroznové víno	Vit v 1	
	kiwi	Act d 10	
	banán	Mus a 3	
	granátové jablko	Pun g 1	
	pomeranč	Cit s 3	
jahoda	Fra a 3	v ČR v kombinaci s Fra a 1 (PR-10)	

Skupina	Zdroj/ potravina	nsLTP	Poznámka
Zelenina	celer	Api g 2 Api g 6	
	rajče	Sola l 6	nsLTP2 (6–7 kDa), původně značen Lyc e 3, LTP je i v semínkách, rizikové je i vařené, loupané a sušené
	zelený salát	Lac s 1	locika salátová
	zelí	Bra o 3	
Ořechy	arašíd	Ara h 9 Ara h 16 Ara h 17	popsány systémové reakce
	lískový ořech	Cor a 8	neobsahuje vysoce konzervované epitopové sekvence
	vlašský ořech	Jug r 3	popsány systémové reakce
Ostatní	hořčice	Sin na 3	
	pšenice	Tri a 14	nízká klinická relevance, přesto byla již popsána systémové reakce (kofaktor námaha) a nezávislý senzibilizátor u astmatu pekařů
	kukuřice	Zea m 14	neobsahuje vysoce konzervované epitopové sekvence
	ryže	Ory s 14	
	slunečnice	Hel e 3	
latex	Hev b 12		

### Klinická relevance

Klinický význam jednotlivých nsLTPs, podobně jako primárního senzibilizátoru, se může lišit v závislosti na věku pacienta a geografické oblasti. Za primárně senzibilizující se celosvětově pokládá LTP broskve (Pru p 3), primárním alergenem však může být teoreticky jakákoli rostlinná potravina. V poslední době zvýšené užívání produktů z *Cannabis sativa* (Can s 3), včetně kouření marihuany, může být spojené se vzrůstající primární senzibilizací k LTP panalergenu touto cestou, bez účasti Pru p 3 (114).

K senzibilizaci může dojít jak orální, inhalační, tak i kožní cestou. **Orální cesta** může být ovlivněna rozdílným průnikem LTP skrze střevní bariéru, klíčovým se zdá být právě Pru p 3. **Inhalační cesta** byla např. příčinou 10% populační senzibilizace k Pru p 3 v oblastech středomořských broskvových plantáží, LTP byl mj. prokázán i v listech broskvovní. Senzibilizace k LTP **kožní cestou** se popisuje podobně jako u mléčných, vaječných i ořechových alergenů. Zvýšený výskyt LTP senzibilizace např. u atopických ekzémů malých dětí se vysvětluje právě tímto mechanismem, ale stejně jako u zásobních proteinů semen zůstává často bez klinické relevance.

**Klinická relevance** LTP senzibilizace může být velmi rozdílná. Nemalé procento LTP senzibilizace, včetně



Pru p 3, bývá zcela asymptomatických, u dětí může jít dokonce o více než 50% senzibilizovaných, přestože mívají vyšší titry sIgE než dospělí. Pokud se ale objeví **LTP alergie/nsLTP syndrom**, pak je až v polovině případů příčinou systémových příznaků, včetně anafylaxe, přednostně při absenci komorbiditní stromové/břízové senzibilizace. Podobně časté jako systémové příznaky mohou být projevy urtikárie a OAS. Výjimečně se u nsLTP syndromu popisují izolované GIT obtíže od zvracení až po průjem. Nejzávažnější příznaky se objevují obvykle za současného působení kofaktorů (NSAID, námaha).

Mnoho studií upozorňuje na ochranný vliv Bet v 1, popř. Bet v 2 senzibilizace před těžším průběhem LTP alergie. U broskve se tento vztah promítá do kosenzibilizace pozitivit Pru p 3 s Pru p 1 (Bet v 1 homologie) a/nebo s Pru p 4 (profilin), tab. 24. Nejedná se však o jednotný názor, existují ojedinělé práce, které tuto protekci nepotvrzují. Z hlediska geografické distribuce je LTP syndrom (i z důvodu omezené senzibilizace Bet v 1/Bet v 2 homologními molekulami) nejrelevantnější ve středomořských zemích (115).

Nejčastější příčinou reakcí je senzibilizace LTP broskve – Pru p 3, která obvykle předchází senzibilizaci dalšími potravinovými LTPs. Sekvenční identita Pru p 3 epitopů s jiným ovocem se pohybuje od 61 až po 81%. Sdílení této klinicky významné homologie bylo prokázáno např. u jablek, hroznů, jahod, meruňek, třešní, švestek a pomerančů, ale i ořechů (lískový, vlašský, arašíd); (116).

### Diagnostika

Anamnéza by měla být zaměřena jak na typ potravinu spouštějící klinickou reakci, tak na její tepelnou úpravu. Důležitá je – zejména u závažnějších reakcí – úloha kofaktorů (fyzická námaha, NSAID, antacida, alkohol). Kožní prick testy a/nebo extraktové IgE při suspekci z LTP syndromu pomohou, pro přesnou diagnostiku však nestačí. V zemích vysokého výskytu LTP syndromu (např. Španělsko, Itálie) se pro SPT používají komerční extrakty s ovocem obohaceným o nsLTP, nebo dokonce testují samotný alergen Pru p 3. V českých podmínkách tyto extrakty dostupné nejsou, a proto se neobejdeme bez molekulární diagnostiky. Až na výjimky, např. astma pekařů, by pro diagnostiku LTP alergie měla postačit anamnéza s vyšetřením sIgE proti Pru p 3, popř. sIgE proti rostlinným potravinám s jednoznačnou pozitivní anamnézou. Pro LTP alergii hovoří i reakce po tepelně zpracovaných rostlinných potravinách. Na druhou stranu vzhledem k možným faktorům snižujícím riziko LTP závažných reakcí je vhodné k Pru p 3 zařadit i současné vyšetření sIgE proti Bet v 1 i Pru p 1 (Bet v 1 homologie), viz tab. 24, a také proti Pru p 4, Bet v 2 a/nebo Phl p 12 (profiliny). Použití OFC se doporučuje při pátrání po klinické relevanci u nejistých potravin s pozitivním testováním (sIgE, SPT), u kterých by jinak mohlo dojít ke zbytečným dietám. Validované OFC protokoly pro broskve však dosud neexistují, včetně údajů o nejnižším množství způsobující reakci (6).

**Tab. 24:** Hodnocení molekulární diagnostiky u reakcí na broskev a lískový ořech

	Molekulární diagnostika		Diagnostický závěr
<b>Broskev</b> (obdobně u jablka, kde se jen zamění Pru p za Mal d)	Pru p 1 <b>Pru p 3</b> Pru p 4	negativní pozitivní negativní	primární senzibilizace riziko systémové reakce
	Pru p 1 <b>Pru p 3</b> Pru p 4	pozitivní pozitivní pozitivní/negativní	primární senzibilizace s kosenzibilizací prevence těžkých systémových reakcí
	Pru p 1 <b>Pru p 3</b> Pru p 4	pozitivní negativní pozitivní/negativní	sekundární senzibilizace PFS – pollen food syndrom lokální reakce
<b>Lískový ořech</b>	Cor a 1 <b>Cor a 8</b> Cor a 9/14	negativní pozitivní negativní	primární senzibilizace riziko systémové reakce
	Cor a 1 <b>Cor a 8</b> Cor a 9/14	negativní pozitivní pozitivní	primární senzibilizace riziko systémové reakce
	Cor a 1 <b>Cor a 8</b> Cor a 9/14	negativní negativní pozitivní	primární senzibilizace riziko systémové reakce
	Cor a 1 <b>Cor a 8</b> Cor a 9/14	pozitivní negativní negativní	sekundární senzibilizace PFS – pollen food syndrom lokální reakce

### Management

Expres LTP probíhá v rostlinných povrchích doslova celé rostliny, aktivuje se vlivem prostředí, což souvisí se skutečností, že okolo 90% LTP alergiků toleruje např. oloupané ovoce. Dietní eliminace u LTP syndromu by měla zahrnovat pouze ty potraviny, na které je prokázána reálná klinická reaktivita. Při zjištěné alergii na LTP, často jde o monoalergii k Pru p 3, by se rozhodně neměly eliminovat všechny LTP potraviny včetně LTP polysenzibilizovaných, pokud je pacient dosud snášel. V některých případech však může být nezbytné eliminovat více druhů ovoce a zeleniny.

K dietní eliminaci a farmakologické léčbě LTP syndromu je snaha zařadit i imunoterapii s broskvovým extraktem. Slibná by mohla být pro pacienty s LTP anafylaxií, kde broskev, resp. LTP Pru p 3, byl primárním senzibilizátorem.

**Závěr:** Alergeny LTP jsou přítomny v ovoci, zelenině, ořešcích, semenech, luštěninách i obilovinách. LTP senzibilizace/alergie je stále nejrozšířenější v oblasti Středomoří, s klimatickými změnami přibývá i severním směrem včetně ČR. Naopak z Ameriky a Afriky není alergie na LTP panalergeny hlášena prakticky vůbec. Běžným znakem reakcí je přítomnost známých kofaktorů (alkohol, NSAID, námaha), v případě LTP alergie

navíc i užití *Cannabis sativa*. LTP mají velmi robustní, kompaktní strukturu s vysokou tepelnou a proteolytickou stabilitou, s rozdíly v odolnosti trávení i vstřebatelnosti mezi rostlinnými druhy. Zprávy o závažnějších reakcích přednostně u pacientů se senzibilizací k nsLTP, ale bez polinózy, potvrzují složitou povahu samotné LTP alergie. Marker alergenem LTP syndromu je LTP broskve, Pru p 3, jehož vyšetření je v ČR dobře dostupné.

Molekulární LTP potravin dostupné pro diagnostiku v ČR: jablko (Mal d 3), broskev (Pru p 3), třešeň (Pru av 3), jahoda (Fra a 3), kiwi (Act d 10), hroznové víno (Vit v 1), celer (Api g 2, Api g 6), rajče (Sola l 6), arašíd (Cor a 9), lískový ořech (Cor a 8), vlašský ořech (Jug r 3), pšeničná mouka (Tri a 14) a kukuřice (Zea m 14).

### Gibberellin-regulated proteiny

Jako první byl gibberellin-regulated protein (GRP) popsán v broskvi v roce 2013 a byl označen jako Pru p 7 (dříve peamaclein). Jedná se o odolné bílkoviny s nízkou molekulární hmotností (7–8 kDA), jejichž funkcí je ochrana rostliny proti bakteriím, virům a dalším mikroorganismům (117). GRP jsou přítomné v jak v potravinách rostlinného původu, tak v některých pylech. Dosud byly identifikovány v pylu cypřiše (Cup s 7), cedru (Jun a 7) nebo japonského cedru (Cry j 7). Z potravin byly homologní bílkoviny popsány zejména v čeledi růžovité (třešeň, broskev, japonská meruňka), paprice, pomeranči a granátovém jablku (tab. 25). Sekvenční homologie mezi jednotlivými pylovými GRP přesahuje 90% a pohybuje se kolem 60% mezi pyly a GRP potravin. Sekvenční homologie mezi jednotlivými GRP ovoce je také velmi vysoká (83–97%). Vyskytují se ve slupce i ve dřeni plodu, na rozdíl od LTPs, které nacházíme převážně ve slupce. Podobně jako u ostatních rostlinných panalergenů se míra jejich exprese může lišit jak mezi odrůdami, tak v rámci jednotlivých plodů (118).

Tab. 25: Alergení molekuly – přehled (GRP z potravinových zdrojů)

Potravina	Alergen
Broskev	Pru p 7
Japonská meruňka	Pru m 7
Třešeň	Pru av 7
Pomeranč sladký?	Cit s 7
Granátové jablko	Pun g 7
Paprika	Cap a 7

GRP jsou zodpovědné za nový druh pylově potravinového syndromu, tedy **zkříženou reaktivitu mezi pyly cypřišovitých stromů a některých potravin**, kdy k primární senzibilizaci dochází inhalační cestou. Poprvé byl tento typ PFS popsán ve středomořských zemích a Japonsku. Jedná se o senzibilizaci nikoli hlavními alergeny stromů, ale právě příslušnými pylovými GRP. Dosud nicméně není jasné, zda senzibilizace pylovými GRP je nutně podmínkou pro vznik potravinové senzibilizace a zda ke vzniku alergie na potraviny nemůže docházet i bez ní. Nejčastěji dochází

k reakcím na **broskev, meruňku a třešeň** a s ohledem na stabilitu těchto alergenů se může jednat o **potenciálně závažné alergické reakce** včetně popsaných případů anafylaxe. Velmi často dochází v rámci GRP alergie k otoku obličeje, zejména očních víček. GRP senzibilizace/alergie je problematikou více dospělého věku (119).

V běžných reagenčních k vyšetření **extraktového IgE** jsou tyto stabilní alergeny, podobně jako LTP, dobře zastoupeny. Totéž platí i pro standardizované extrakty k provedení kožních prick testů. Při jejich nedostupnosti je vhodné provedení i prick-to-prick testů s nativní potravinou. **Dosud jediným GRP dostupným pro molekulární diagnostiku (s výjimkou pylů) je alergen broskve, Pru p 7.** Na jeho vyšetření je vhodné pomýšlet v případě anamnézy závažné reakce na výše jmenované potraviny, a to nejen při současné senzibilizaci cypřišovitými stromy. Je pochopitelně vhodné vyšetřit i další panalergeny daných potravin, jsou-li dostupné. To se týká jak labilních molekul (v případě broskve Pru p 1 a Pru p 4), tak stabilních LTP (Pru p 3).

**Závěr: GRP jsou relativně nedávno popsanými stabilními alergeny, které mohou být příčinou závažných reakcí zejména na ovoce z čeledi růžovité (broskev, třešeň, meruňka), případně granátové jablko. Alergie na GRP se může vyskytovat současně s alergií na pyl cypřišovitých stromů jako nová forma PFS. Anafylaxe na tyto potraviny by měla vést k vyšetření marker alergenů této rodiny, a sice GRP broskve (Pru p 7), za použití metod molekulární diagnostiky.**

### Závěr

I v současné době je prvním krokem v diagnostice IgE mediované potravinové alergie podrobná a pečlivá anamnéza, tedy vznik obtíží ve vazbě na konzumaci potravin. K těm by mělo u akutních reakcí dojít (až na výjimky jako je AGS) do 2 hodin po konzumaci podezřelé potraviny.

Dalším krokem je potvrzení/vyloučení IgE senzibilizace, a to vyšetřením extraktového sIgE a kožních prick testů (v českých podmínkách téměř výhradně za použití potravin v nativní podobě). Stanovení vybraných molekul v první linii je doporučováno zejména v případě alergie na lískový ořech (Cor a 14), kešu (Ana o 3) a arašíd (Ara h 2), neboť sIgE proti těmto molekulám má vyšší specifitu než extraktové sIgE. Mezi další významné molekuly, kde jsou stanoveny cut-off a PPV, patří sIgE proti kaseinu, ovomukoidu, sezamu a pšeničnému omega-5-gliadinu (tab. 26).

V běžné praxi otevřené potravinové expoziční testy mají své místo v případě nejasného diagnostického závěru.

Zejména u dětí (ale dle potřeby i u dospělých pacientů) je v závislosti na anamnéze doporučeno opakování vyšetření IgE senzibilizace v čase k potvrzení/vyloučení případně navozené tolerance.

Metody molekulární, respektive PAMD diagnostiky, se v posledních letech staly nedílnou součástí diagnostického algoritmu nejen potravinové alergie. Stále se rozšiřující dostupnost jednotlivých molekulárních alergenů v klinické praxi klade zvyšující se nároky na znalost jak jednotlivých molekul, tak zejména jejich klinické relevance a potenciální závažnosti. Tab. 27 shrnuje sIgE proti jednotlivým molekulárním alergenům, potravin, jejichž vyšetření je

v současné době dostupné jednotlivými diagnostickými metodami.

V diagnostice IgE mediované potravinové alergie nadále jednoznačně není doporučeno vyšetřování alergen specifických protilátek v jiné třídě, než IgE (např. IgG, IgG4) (120).

**Tab. 26: Diagnostický význam vyšetření sIgE proti vybraným potravinám, upraveno podle (121)**

Potravina	SPT v mm (senzitivita/specifita)	sIgE extrakt kU/l (senzitivita/specifita)	sIgE molekula kU/l (senzitivita/specifita)
<b>Mléko</b>	4 (0,52/0,80)	3,5 (0,82/0,92)	kasein, Bos d 8 2,6 (0,67/0,93)
<b>Veje</b>	5 (0,68/0,77)	3,5 (0,85/0,73)	ovomukoid, Gal d 1 0,8 (0,74/0,91)
<b>Arašíd</b>	4 (0,84/0,86)	4,3 (0,81/0,83)	Ara h 2 0,44 (0,82/0,92)
<b>Lískový ořech</b>	5 (0,82/0,78)	2,34 (0,79/0,62)	Cor a 14 0,64 (0,73/0,93)
<b>Kešu</b>	5 (0,93/0,92)	1,1 (0,94/0,64)	Ana o 3 0,4 (0,96/0,94)
<b>Sezam</b>	8 (0,70/0,89)	7,5 (0,70/0,83)	Ses i 1 2,0 (0,77/0,87)
<b>Pšeničná mouka</b>	3 (0,53/0,72)	0,6 (0,72/0,79)	omega-5-gliadin, Tri a 19 0,3 (0,79/0,78)
<b>Kreveta</b>	3 (0,62/0,90)	1,1 (0,62/0,89)	Pen a 1 1,1 (0,62/0,89)

**Tab. 27: Molekulární alergeny potravin, význam a dostupnost v ČR v rámci jednotlivých diagnostických metod**

Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
Ara h 1	7S globulin	stabilní, závažné reakce	+	+	+	+
Ara h 2	2S albumin	stabilní, nejzávažnější reakce, nejsilnější prediktor	+	+	+	+
Ara h 3	11S globulin	stabilní, závažné reakce	+	+	+	+
Ara h 6	2S albumin	stabilní, nejzávažnější reakce	+	+	+	
Ara h 8	Bet v 1	termolabilní, žádná/mírná reakce	+	-	+	+
Ara h 9	nsLTP	stabilní, LTP syndrom	+	+	+	+
Ara h 15	oleosin	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+

Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
<b>Lískový ořech</b>						
Cor a 1.04	Bet v 1	termolabilní, žádná/mírná reakce	+	-	+	+
Cor a 8	nsLTP	stabilní, LTP syndrom	+	-	+	+
Cor a 9	11S globulin	stabilní, možné závažné reakce	+	-	+	+
Cor a 11	7S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
Cor a 14	2S albumin	stabilní, závažné reakce, nejsilnější prediktor	+	-	+	+
<b>Vlašský ořech</b>						
Jug r 1	2S albumin	stabilní, závažné reakce u dětí	+	-	+	+
Jug r 2	7S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
Jug r 3	nsLTP	stabilní, LTP syndrom	+	-	+	+
Jug r 4	11S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
Jug r 6	7S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
<b>Kešu</b>						
Ana o 2	11S globulin	stabilní, závažné reakce	-	-	+	+
Ana o 3	2S albumin	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
<b>Pistácie</b>						
Pis v 1	2S albumin	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Pis v 2	11S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
Pis v 3	7S globulin	stabilní, možné závažné reakce	-	-	-	+
<b>Makadam</b>						
Mac i 2S albumin	2S albumin	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Para ořech</b>						
Ber e 1	2S albumin	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
<b>Sezam</b>						
Ses i 1	2S albumin	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
<b>Hořčice</b>						
Sin a 1	2S albumin	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Mák</b>						
Pap s 2S albumin	2S albumin	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+



Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
<b>Kravné mléko</b>						
Bos d 4	alfa-laktalbumin	syrovátka, labilní bílkovina	+	+	+	+
Bos d 5	beta-laktoglobulin	syrovátka, labilní bílkovina	+	+	+	+
Bos d 6	kasein	stabilní, marker perzistence a reakce na tepelně upravené	+	+	+	+
Bos d 8	sérový albumin	reakce na hovězí maso	+	-	+	+
Bos d laktoferrin	laktoferrin	reakce na hovězí maso	-	-	+	-
<b>Pohanka</b>						
Fag e 2	2S albumin	stabilní, spíše závažné reakce	-	-	+	+
<b>Slepičí vejce</b>						
Gal d 1	ovokumoid	stabilní, marker perzistence a reakce na tepelně upravené	+	+	+	+
Gal d 2	ovalbumin	riziko jen méně tepelně upravené	+	+	+	+
Gal d 3	ovotransferin	riziko jen méně tepelně upravené	+	-	+	+
Gal d 4	lysozym	středně stabilní	-	-	-	+
Gal d 5	sérový albumin	sérový albumin, syndrom vejce-pták	+	-	+	+
<b>Sója</b>						
Gly m 4	Bet v 1	termolabilní, obvykle mírná reakce	+	-	+	+
Gly m 5	7S globulin	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
Gly m 6	11S globulin	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
Gly m 8	2S albumin	stabilní, systémové reakce, nejlepší prediktor	-	-	-	+
<b>Ovoce a zelenina</b>						
<b>Jablko</b>						
Mal d 1	Bet v 1	termolabilní, obvykle mírná reakce	+	+	+	+
Mal d 2	thaumatin	mírné, ale i závažné reakce	-	-	-	+
Mal d 3	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	+	-	-	+
Mal d 4	profilin	termolabilní, mírná reakce	-	+	-	-

Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
<b>Broskev</b>						
Pru p 1	Bet v 1	termolabilní, obvykle mírná reakce	+	-	+	-
Pru p 3	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	+	+	+	+
Pru p 4	profilin	termolabilní, mírná reakce	+	-	-	-
Pru p 7	gibberellin RP	vysoká, závažné reakce	+	-	-	-
<b>Třešeň</b>						
Pru av 1	Bet v 1	termolabilní, obvykle mírná reakce	-	+	-	-
Pru av 3	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	-	+	-	-
Pru av 4	profilin	termolabilní, mírná reakce	-	+	-	-
<b>Jahoda</b>						
Fra a 1 + 3	Bet v 1 + nsLTP	mírné, ale i závažné reakce	-	-	-	+
<b>Kiwi</b>						
Act d 1	actinidin	závažné reakce	-	-	+	+
Act d 2	thaumatin	mírné, ale i závažné reakce	-	-	+	+
Act d 5	kiwellin	asociace s alergií na latex	-	-	+	+
Act d 8	Bet v 1	termolabilní, obvykle mírná reakce	+	-	+	-
Act d 10	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Meloun</b>						
Cuc m 2	profilin	termolabilní, obvykle mírná reakce, marker profilinové alergie	-	-	-	+
<b>Hroznové víno</b>						
Vit v 1	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Celer</b>						
Api g 1	Bet v 1	obvykle mírné, ale i závažné reakce	+	-	+	+
Api g 2	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	-	-	-	+
Api g 6	nsLTP	spíše vysoká, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Mrkev</b>						
Dau c 1	Bet v 1	obvykle mírné, ale i závažné reakce	-	-	-	+
<b>Rajče</b>						
Sola l 6	nsLTP	spíše vysoká, reakce?	-	-	-	+

Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
<b>Pšeničná mouka</b>						
Tri a 14	nsLSP	celkové reakce, WDEIA	+	-	+	+
Tri a 19	omega-5-gliadin	anafylaxe, WDEIA, urtikárie	+	+	+	+
Tri a ATI	inhibitor alfa-amyláza	astma pekařů	-	-	+	+
<b>Kukuřice</b>						
Zea m 14	nsLTP	vysoká, závažné reakce?	-	-	-	+
<b>Maso</b>						
Alfa-gal	Alfa-gal	alfa-gal syndrom	+	-	-	-
Bos d 6	sérový albumin	reakce na hovězí maso	+	+	+	+
Can f 3	sérový albumin		+	+	+	+
Equ c 3	sérový albumin	reakce na koňské maso	+	-	+	+
Fel d 2	sérový albumin	syndrom pork-cat	+	+	+	+
Gal d 5	sérový albumin	syndrom vejce-pták	+	-	+	+
Sus d 1	sérový albumin	reakce na vepřové maso	-	-	-	+
<b>Ryby</b>						
Ani s 1	inhibitor proteáz	stabilní, závažné reakce	+	-	+	+
Ani s 3	tropomyosin	stabilní, zkřížené reakce	+	-	+	+
Clu h 1	parvalbumin, sled'	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Cyp c 1	parvalbumin, kapr	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Gad c 1	parvalbumin, treska	stabilní, závažné reakce	+	-	+	-
Gad m 1	parvalbumin, treska	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Gad m 2	enoláza, treska	termolabilní	-	-	-	+
Gad m 3	aldoláza, treska	termolabilní	-	-	-	+
Raj c p	parvalbumin, rejnok	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Sal s 1	parvalbumin, losos	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Sco s 1	parvalbumin, mečoun	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
Thu a 1	parvalbumin, tuňák	stabilní, závažné reakce	-	-	-	+
<b>Mořské plody</b>						
Pen m 1	tropomyosin, kreveta	stabilní, závažné reakce	+	+	+	+
Pen m 2	arginin kináza, kreveta	stabilní	-	-	+	+
Pen m 3	MLC, kreveta	stabilní	-	-	-	+
Pen m 4	SCP, kreveta	stabilní	-	-	+	+

Název	Bílkovina	Klinická relevance	CAP	Immu lite	ISAC	ALEX
Pen a 1	tropomyosin, kreveta	stabilní, závažné reakce	-	-	-	-
Cra c 6	troponin C, garnát	neznámá	-	-	-	+

### Prohlášení o střetu zájmů:

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto textu nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace textu nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou nebo laboratorní firmou.

### LITERATURA

- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open* 2019; 2(1):e185630. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5630>
- Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023; 78(12):3057-3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>
- Bělohávková S, Šetinová I, Štádl J. Registr potravinových alergií DAFALL – konečné výsledky sledování. *Alergie* 2021; 23(Suppl. 1):6-15.
- Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):14-24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.022>
- Skypala IJ, Asero R, Barber D, et al. Non specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 2021; 11(3):e12010. Published 2021 May 18. <https://doi.org/10.1002/ctlt2.12010>
- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Dramburg S. *Molecular Allergology User's Guide 2.0*. EAACI 2022.
- Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J* 2020 Mar 7; 13(2):100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>
- Bělohávková S., Kopelentová E., Šetinová I., et al. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami. *Alergie* 2018; 20(Suppl 1):1-43.
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70(8):963-972. <https://doi.org/10.1111/all.12630>
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6):1105-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>
- Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:293-300. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70045-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70045-9)
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:342-347. e3472. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>
- Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to

- baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:222-4.e44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.049>
14. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1016-25.e43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>
  15. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73:799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
  16. Logan K, Du Toit G, Giovannini M, et al. Pediatric Allergic Diseases, Food Allergy, and Oral Tolerance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2020; 36:511-528. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100818-125346>
  17. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010; 65:283-289. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02251>
  18. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts. *Allergy* 2019; 74:318-326. <https://doi.org/10.1111/all.13572>
  19. Calvani M, Arasi S, Bianchi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:509-521. <https://doi.org/10.1111/pai.12432>
  20. Benhamou Senouf AH, Borres MP, Eigenmann PA. Native and denatured egg white protein IgE tests discriminate hen's egg allergic from egg-tolerant children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:12-17. <https://doi.org/10.1111/pai.12317>
  21. Pérez-Quintero O, Martínez-Azcona O, Balboa V, et al. Daily baked egg intake may accelerate the development of tolerance to raw egg in egg-allergic children. *Eur J Pediatr* 2020; 179:679-682. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03488-4>
  22. Fuchs M, et al. *Potravinová alergie a intolerance*. První vydání. Praha: Mladá fronta, 2016. ISBN 978-80-204-3757-0.
  23. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy* 2016; 71:1772-1781. <https://doi.org/10.1111/all.12968>
  24. Klueber J, Schrama D, Rodrigues P, et al. Fish allergy management: From component-resolved diagnosis to unmet diagnostic needs. *Curr Treat Options Allergy* 2019; 6:322-337. <https://doi.org/10.1111/all.1296810.1007/s40521-01900235w>
  25. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G, et al. Natural history of IgE-mediated rish allergy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(8):3147-3156.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.007>
  26. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: Substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1920-1928.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.044>
  27. Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. Anisakis Nematodes in fish and shellfish – from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 2019; 9:384-393. Published 2019 Jun 6. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2019.04.007>
  28. Bělohávková S, Fuchs M. Scombroid syndrom. *Alergie* 2005; 7:230-235.
  29. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children



- and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4):444-451. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70133-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70133-7)
30. Sørensen M, Kuehn A, Mills ENC, et al. Cross reactivity in fish allergy: A double-blind, placebo controlled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; Oct;140(4):1170-1172. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.043
  31. de Las Vecillas L, Muñoz-Cacho P, López-Hoyos M, et al. Analysis of Ani s 7 and Ani s 1 allergens as biomarkers of sensitization and allergy severity in human anisakiasis. *Sci Rep* 2020; 10(1):11275. <https://doi.org/10.1038/s41598-02067786w>
  32. Cuéllar C, Daschner A, Valls A, et al. Ani s 1 and Ani s 7 recombinant allergens are able to differentiate distinct Anisakis simplex-associated allergic clinical disorders. *Arch Dermatol Res* 2012; 304:283-288. <https://doi.org/10.1007/s00403-012-1206-8>
  33. Warren CM, Aktas ON, Gupta RS, Davis CM. Prevalence and characteristics of adult shellfish allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:1435-1438. e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.031>
  34. Pascal M, Grishina G, Yang AC, et al. Molecular diagnosis of shrimp allergy: Efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:521-9. e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.02.001>
  35. Vidal C, Bartolomé B, Rodríguez V, et al. Sensitization pattern of crustacean-allergic individuals can indicate allergy to molluscs. *Allergy* 2015; 70:1493-1496. <https://doi.org/10.1111/all.12693>
  36. Bose U, Broadbent JA, Juhász A, et al. Protein extraction protocols for optimal proteome measurement and arginine kinase quantitation from cricket *Acheta domestica* for food safety assessment. *Food Chem* 2021; 348:129110. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129110>
  37. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy* 2011; 66:1375-1383. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02663.x>
  38. Wong L, Tham EH, Lee BW. An update on shellfish allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:236-242. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000532>
  39. FAO/WHO, Edible Insects. Future prospects for food and feed security. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013.
  40. Guidance on the preparation and submission of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283 (Revision 1)2. *EFSA J* 2021; 19:e06555. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6555>
  41. FDA, Food Defect Levels Handbook, 2018.
  42. Jeong KY, Hong CS, Yong TS. Domestic arthropods and their allergens. *Protein Pept Let* 2007; 14:934-942. <https://doi.org/10.2174/092986607782541114>
  43. Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, et al. Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen. *Allergy* 2000; 55:348-354. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00285>
  44. Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:923-925. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.665>
  45. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition* 2000; 16(6):454-457. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00285-9)
  46. Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-  
-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:755-759. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.051>
  47. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition* 2000; 16:454-457. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00285-9)
  48. Hilger C, Fischer J, Wölbing F, et al. Role and Mechanism of galactose-alpha-1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19:3. Published 2019 Jan 23. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0835-9>
  49. Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, et al. Diagnosis and management of patients with the  $\alpha$ -gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:15-23. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.017>
  50. Mabelane T, Basera W, Botha M, et al. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: Total IgE ratio and oral food challenge-proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29:841-849. <https://doi.org/10.1111/pai.12969>
  51. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the  $\alpha$ -Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2348-2358. e4. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.031
  52. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1210-1218. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.019>
  53. Sander I, Rihs HP, Doeke G, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1529-1537. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.021>
  54. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat omega 5-gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):634-638. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118602>
  55. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144:10-22. <https://doi.org/10.1159/00010260>
  56. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10:13. Published 2012 Feb 7. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
  57. Mäkelä MJ, Eriksson C, Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Wheat allergy in children – new tools for diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(11):1420-1430. <https://doi.org/10.1111/cea.12393>
  58. Koike Y, Yanagida N, Sato S, et al. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176:249-254. <https://doi.org/10.1159/0004893377>
  59. Norbäck D, Wieslander G. A Review on epidemiological and clinical studies on buckwheat allergy. *Plants (Basel)* 2021; 10:607. Published 2021 Mar 23. <https://doi.org/10.3390/plants10030607>
  60. Maruyama N, Sato S, Yanagida N, et al. Clinical utility of recombinant allergen components in diagnosing buckwheat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:322-3. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.028>
  61. Geiselhart S, Nagl C, Dubiela P, et al. Concomitant sensitization to legumin, Fag e 2 and Fag e 5 predicts buc-

- wheat allergy. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(2):217-224. <https://doi.org/10.1111/cea.13068>
62. 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; 132:393-399. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.024>
  63. Caffarelli C, Mastroianni C, Santoro A, et al. Component resolved diagnosis of hazelnut allergy in children. *Nutrients* 2021; 13(2):640. <https://doi.org/10.3390/nu13020640>
  64. 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; 136:382-391. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1949>
  65. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(8):2736-2746.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>
  66. Lyons SA, Datema MR, Le TM, et al. Walnut allergy across Europe: Distribution of allergen sensitization patterns and prediction of severity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1):225-235.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.051>
  67. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. NUT coreactivity – acquiring knowledge for elimination recommendations (NUT CRACKER) study. *Allergy* 2018; 73(3):593-601. <https://doi.org/10.1111/all.13353>
  68. Blankestijn MA, Blom WM, Otten HG, et al. Specific IgE to Jug r 1 has no additional value compared with extract-based testing in diagnosing walnut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:688-690.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.026>
  69. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindeslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: AAAAI – EAACI PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1260-1274. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.017>
  70. Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, et al. Food processing and allergenicity. *Food Chem Toxicol* 2015; 80:223-240. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.005>, PMID: 25778347
  71. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:720-730. <https://doi.org/10.1111/cea.12412>, PMID: 25226880
  72. Lange L, Lasota L, Finger A, et al. Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children. *Allergy* 2017; 72:598-603. <https://doi.org/10.1111/all.13050>
  73. Sato S, Yamamoto M, Yanagida N, et al. Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1784-1786.e1781. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.025>, PMID: 28552380
  74. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to peanut, soybean, and other legumes: Recent advances in allergen characterization, stability to processing and IgE crossreactivity. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700446>, PMID: 28944625
  75. McWilliam V, Peters R, Tang MLK. Patterns of tree nut sensitization and allergy in the first 6 years of life in a population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 644-50.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.038>
  76. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, et al. Allergen recognition patterns in walnut allergy are age dependent and correlate with the severity of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1560-1567.e1566. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.029>
  77. Brough HA, Caubet JC, Mazon A, et al. Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145:1231-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.036>
  78. Sirvent S, Akotenou M, Cuesta-Herranz J, et al. The 11S globulin Sin a 2 from yellow mustard seeds shows IgE cross-reactivity with homologous counterparts from tree nuts and peanut. *Clin Transl Allergy* 2012; 2(1):23. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-23>
  79. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:719-739. <https://doi.org/10.1111/cea.12957>
  80. Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy* 2016; 46:163-171. <https://doi.org/10.1111/cea.12626>
  81. Schwager C, Kull S, Behrends J, et al. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(5):1331-133. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.020>
  82. Schwager C, Kull S, Krause S, et al. Development of a novel strategy to isolate lipophilic allergens (oleosins) from peanuts. *PLoS One* 2015; 10:e0123419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123419>
  83. Nebbia S, Lamberti C, Cirrione S, et al. Oleosin Cor a 15 is a novel allergen for Italian hazelnut allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32:1743-1755. <https://doi.org/10.1111/pai.13579>
  84. 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. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-4>
  85. Della-Torre E, Pignatti P, Yacoub MR, et al. In vivo tests with “Tahini” sauce: new allergenic source to evaluate IgE-mediated hypersensitivity to sesame. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110:209.e10.
  86. Hemmings O, Du Toit G, Radulovic S, et al. Ara h 2 is the dominant peanut allergen despite similarities with Ara h 6. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3):621-630. e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.026>
  87. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015; 70(4):391-407. <https://doi.org/doi:10.1111/all.12574>
  88. Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014; 69(3):365-371. <https://doi.org/10.1111/all.12341>
  89. Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, et al. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(3):303-314. <https://doi.org/10.1111/pai.13201>
  90. Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, et al. Continuous and daily oral immunotherapy for peanut allergy: Results from a 2-year open-label follow-on study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(5):1879-1889.e1814.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.029>
  91. Katz Y, Gutierrez-Castrellon P, González MG, et al. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46:272-281.

- <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8404-9>
92. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:148-154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.030>
  93. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:452-458. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.034>
  94. Klemans RJ, Knol EF, Michelsen-Huisman A, et al. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. *Allergy* 2013; 68:1396-1402. <https://doi.org/10.1111/all.1225>
  95. Yamamoto-Hanada K, Borres MP, Åberg MK, et al. IgE responses to multiple allergen components among schoolaged children in a general population birth cohort in Tokyo. *World Allergy Organ J* 2020; 13:100105. Published 2020 Feb 25. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100105>
  96. Sancho AI, Foxall R, Browne T, et al. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem* 2006;54:5917-5923. <https://doi.org/10.1021/jf060880>
  97. Skypala IJ, Asero R, Barber D, et al. Non specific lipid transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 2021; 11(3):e12010. <https://doi.org/10.1002/ctlt.12010>
  98. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:427-432. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1611>
  99. Inomata N. Gibberellin-regulated protein allergy: Clinical features and cross-reactivity. *Allergol Int* 2020; 69:11-18. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.10.007>
  100. Le T-M, Fritsche P, Bublin M, Breiteneder H, et al. Differences in the allergenicity of 6 different kiwifruit cultivars analyzed by prick-to-prick testing, open food challenges, and ELISA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):677-9.e92. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.003>
  101. Le T-M, Bublin M, Breiteneder H, et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1):164-171. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.009>
  102. Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, et al. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1273-1281.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.033>
  103. Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012; 67:758-766. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02827.x>
  104. Radauer C, Adhami F, Fürtler I, et al. Latex-allergic patients sensitised to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol* 2011; 48:600-609. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.10.019>
  105. Decuyper II, Van Gasse AL, Faber MA, et al. Exploring the diagnosis and profile of cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:983-989.e5. doi:10.1016/j.jaip.2018.09.017
  106. Hauser M, Asam C, Himly M, et al. Bet v 1-like pollen allergens of multiple Fagales species can sensitize atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1804-1814. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03866.x>
  107. Seutter von Loetzen C, Jacob T, Hartl-Spiegelhauer O, et al. Ligand recognition of the major birch pollen allergen Bet v 1 is isoform dependent. *PLoS One* 2015; 10:e0128677-e0128677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128677>
  108. Villalta D, Asero R. Is the detection of IgE to multiple Bet v 1-homologous food allergens by means of allergen microarray clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5):1158-1161. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.043>
  109. Witke W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes. *Trends Cell Biol* 2004; 14:461-9. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.07.003>
  110. Ruiz-García M, García del Potro M, Fernández-Nieto M, et al. Profilin: a relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 416-418. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.008>
  111. Rodriguez Del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, et al. Profilin, a change in the paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28:1-12. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0193>
  112. Scala E, Abeni D, Guerra EC, et al. Cosensitization to profilin is associated with less severe reactions to foods in nsLTP and storage proteins reactors and with less severe respiratory allergy. *Allergy* 2018; 73: 1921-23. <https://doi.org/10.1111/all.13501>
  113. Scheurer S, van Ree R, Vieths S. The role of lipid transfer proteins as food and pollen allergens outside the Mediterranean area. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 2:7. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00982-w>
  114. Tordesillas L, Cubells-Baeza N, Gómez-Casado C, et al. Mechanisms underlying induction of allergic sensitization by Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:1398-1408. <https://doi.org/10.1111/cea.12962>
  115. Ruano-Zaragoza M, Somoza ML, Jiménez-Rodríguez TW, et al. Lipid transfer protein sensitization: Risk of anaphylaxis and molecular sensitization profile in Pru p 3-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182:425-432. <https://doi.org/10.1159/000511977>
  116. Skypala IJ, Bartra J, Ebo DG, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitised to non specific lipid transfer proteins. *Allergy* 2021; 76:2433-2446. <https://doi.org/10.1111/all.14797>
  117. Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, et al. Peamaclein – a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:128-40. <https://doi.org/10.1111/cea.12028>
  118. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Gibberellin regulated protein in Japanese apricot is an allergen crossreactive to Pru p 7. *Immun Inflamm Dis* 2017; 5:469-479. <https://doi.org/10.1002/iid3.180>
  119. Sénéchal H, Šantrůček J, Melčová M, et al. A new allergen family involved in pollen food-associated syndrome: Snakin/gibberellin-regulated proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:411-414.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.041>
  120. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2023;78(12):3057-3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>

*MUDr. Simona Bělohávková, Ph.D.  
 AlergoCentrum Dr. Bělohávkové, s.r.o.,  
 Kartouzská 204/6, Praha 5, 150 00  
 e-mail: simona.belohlavkova@seznam.cz*

*Obdrženo: 18. 3. 2024  
 Revidováno: 31. 3. 2024  
 Přijato k tisku: 9. 4. 2024*