

Alergeny přírodního původu – rostliny čeledi Euphorbiaceae

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Díky obsahu latexu se rostliny čeledi *Euphorbiaceae* (prýšcovité) řadí k významným alergenům. Nejpočetnější alergie jsou zaznamenávány u zdravotnických pracovníků používající latexové rukavice, významné jsou však i alergie vzniklé na základě kontaktu s různými druhy prýsců a ricinovými semeny. Klíčová slova: prýšcovité (*Euphorbiaceae*), latex, alergie.

Čeleď *Euphorbiaceae* (prýšcovité) zahrnuje dekorativní, léčivé i ekonomicky cenné rostliny ve 300 rodech s 8 000 druhy distribuovanými po celém světě.

Prýšcovité jsou jednoleté až vytrvalé byliny s mléčnicemi (rod *Euphorbia*). Rostliny mají různé tvary listů, nejčastěji jsou celokrajné nebo jemně pilovité. Květy jsou bezobalné, pravidelné, jednopohlavné nebo oboupohlavné, s mimokvětními žlázkami. Plodem je tobolka. Rostliny jsou vesměs jedovaté, až prudce jedovaté. Jedovatý je u rodu prýšec zvláště latex, tzn. „bílé mléko“ vytékající z poraněných částí rostliny. U nás se vyskytují tři rody s asi 29 druhy. Některé druhy jsou plevelnými rostlinami (prýšec kolovratec, některé další druhy prýsců), okrasnými rostlinami (skočec) nebo květinami pěstovanými v bytech (vánoční hvězda, trnoprýšec). Právě latex vytékající z poraněné rostliny patří mezi silné alergenys způsobující alergii I. typu.

Je možné uvést případ ženy, která trpěla erythematózními, papulovesikulárními, hyperpigmentačními lézemi na tváři, zpočátku naznačující fototoxickou reakci. Pět dnů před objevením lézí byla v kontaktu s rostlinou *Euphorbia pulcherrima* (vánoční hvězda). Tato rostlina se v posledních letech stala značně populární dekorativní rostlinou zejména během vánočního období. Rostlina obsahuje germanikol, cykloatenol, antrachinon (2 metyl antrachinon), α a β -amyrin, dekatrienové mastné kyseliny. Ještě byly z této rostliny izolovány 2 nové izomery tetracyklického artemolu. Nicméně alergická reakce je přičítána latexovým proteinům nebo fenolickým složkám (7).

Lidé jsou většinou vystaveni alergenům v práci nebo bydlí v sousedství zemědělských podniků, kde se prýšec pěstuje. U zaměstnanců těchto podniků bylo popsáno několik, dokonce i epidemických propuknutí astmatu.

Alergeny prýšce ale mohou vyvolat alergické příznaky dokonce i u osob, které měly jen příležitostný a nepracovní kontakt s ricinovými semeny a pylem. Existují dvě známé formy alergenů 2S albuminu z prýšce, Ric c 1 a Ric c 3. V ricinových semenech bylo identifikováno nejméně 9 různých polypeptidů, biochemicky příbuzných 2S albuminu. Alergenní potenciál těchto albuminových frakcí byl analyzován pomocí ELISA testů. Sedm frakcí ukázalo jasnou biologickou aktivitu, podobnou aktivitě 2S albuminu. Podle výsledků studie je v ricinových semenech přítomno velké množství různých alergenních izoform albuminu (6).

Přírodní kaučuk (cis-1,4-polyizopren) je zpracovaný rostlinný produkt mléčné šťávy (latexu) stromu kaučukovníku *Hevea brasiliensis* (*Euphorbiaceae*). Přes 200 jiných rostlinných druhů produkuje kaučuk, ale jen *Hevea brasiliensis* a *Guayale* (keř *Parthenium argentatum*) jsou využívány ke komerčním účelům. Latex je intracelulární produkt (cytoplazma) specializovaných buněk – mléčnic. Cytosol obsahuje částičky kaučuku a subcelulární organely, které se účastní procesu utěsnění poškozených míst. Základní funkční jednotkou latexu je kaučuková partikule, sférická kapička polyizoprenu. Ultracentrifugací se čistý latex separuje do 3 fází:

1. fáze bílý krém, který obsahuje skutečně všechny kaučuk a tenký pruh organel nazývaných Frey Wysslingovy částice,

2. fáze C-sérum, průsvitná tekutina, která odpovídá latexovému cytosolu,

3. fáze – dno frakce obsahující organely, souhrnně nazývané „lutioidy“ (11).

Alergie na latex je důležitý celosvětový medicínský problém, který dosahuje téměř epidemických rozměrů. Hlavními rizikovými skupinami jsou zdravotníci, pacienti s mnohačetnými chirurgickými výkony, zvláště děti

Obrázek 1. *Euphorbia cyparissias* (Prýšec chvojka)



Obrázek 2. *Euphorbia millii*



Obrázek 3. *Euphorbia pulcherrima*



Obrázek 4. *Ricinus communis*



se spina bifida (rozštěp páteře) a zaměstnanci kaučukového průmyslu. Alergizace narůstá zvláště u atopiků (polinotiků a pacientů alergických na ovoce), protože byla prokázána zkřížená reaktivita latexu, pylů a ovoce. Neustále se zlepšující diagnostika a zvyšující se kvalita znalostí o antigenní struktuře latexové šťávy umožnily odhalit i klinicky významné projevy zkřížených reakcí mezi alergenys latexu a alergenys ovoce (11).



Tabulka 1. Latexové alergeny (3)

Alergen	Biochemická identifikace nebo obsoletní název	Molekulová hmotnost (kD)	Lokalizace
Hev b 1	elongační faktor (REF – rubber elongation factor)	58	P
Hev b 2	beta-1,3-glukonáza	34/36	B
Hev b 3	REF like particle protein	24	P
Hev b 4	složka mikroheli komplexu	100–115	B
Hev b 5		16	C
Hev b 6.01	prohevein	20	B
Hev b 6.02	hevein	5	B, C
Hev b 6.03	C-terminální fragment (prohevein C doména)	14	B
Hev b 7.01	hom: patatin from B-serum	42	B
Hev b 7.02	hom: patatin from C-serum	44	C
Hev b 8	profilin	14	C, P
Hev b 9	enoláza	51	C
Hev b 10	superoxid dismutáza	26	C
Hev b 11	třída 1 chitináza		
Hev b 12	lipid transfer protein	9.3	
Hev b 13	esteráza	42	

P – partikule, B – B-sérum, C – C-sérum

Tabulka 2. Zkřížená reaktivita mezi specifickými latexovými alergeny a potravinami (1, 11)

Alergen	Blíže charakteristika	Zkřížené reagující potravina/ jiná zkřížená reakce	Pathogenesis related protein
Hev b 1	REF	papája, fík	
Hev b 2	beta-1,3-glukonáza	paprika, kiwi, avokádo, banán, kaštan, fík	PRP-2
Hev b 3	transferáza		
Hev b 4	mikroheli		
Hev b 5		kiwi	
Hev b 6	prohevein 6,01 hevein 6,02 hevein 6,03	kiwi, banán a avokádo, brambory	PRP-3 PRP-4
Hev b 7	patatin homologie	brambory, rajčata	
Hev b 8	profilin		
Hev b 9	enoláza	plísň	
Hev b 10	superoxid dismutáza	plísň (<i>Aspergillus</i>)	
Hev b 11	třída I chitináza	banán, avokádo, kaštan, lískový ořech	PRP-3
Hev b 12	lipid transfer protein	broskev, resp. peckovité	PRP-14
Hev b 13	esteráza		

S prvním případem alergie na přírodní latex seznámili lékařskou veřejnost Stern a Grimm v roce 1927, kdy referovali o opakovaně kopřivce a edému laryngu z dentální protězy vyrobené z kaučuku (11). V roce 1933 byly popsány také dráždivé a opožděné reakce. Přestože případy dráždivých a opožděných reakcí na gumové výrobky přibývaly, okamžitý typ alergické reakce nebyl znovu zaznamenán až do roku 1979.

Po roce 1980 došlo k obrovskému nárůstu počtu kontaktních kopřivkových reakcí a výzkumy naznačovaly, že mnoho z nich je

zprostředkováno protilátkami IgE. V roce 1984 byla zaznamenána první anafylaktická reakce na latexové chirurgické rukavice a v roce 1991 následovala i zpráva o fatální anafylaxi (13).

Vzestup výskytu alergie na latex zřejmě souvisí s prudkým nárůstem používání latexových rukavic koncem 80. let jako ochrany před nákazou virem HIV, ale i jinými virovými onemocněními. Zvýšené používání gumových rukavic není ovšem jedinou příčinou vzestupu alergie na latex. Účastní se i další faktory, jako jsou změny výrobní technologie, a zejména změna výchozích surovin. Ke zvýšení nárůstu

alergizace přispívá též lubrikant, který je používán pro lepší navlékání latexových rukavic. Pozdější praxe ukázala, že po zavedení talku byly sledovány častější granulace v ráně a intraabdominální adheze. Proto byl nahrazen kukuřičným škrobem, který na jedné straně tyto pooperační komplikace odstranil, ale na druhé straně absorboval latexové proteiny, sloužil tedy jako nosič, který zajistí aerosolizaci latexových proteinů (11).

Výskyt alergií na latex (LA) se u populace pohybuje od 1 do 6,5 % a prevalence dermatitidy rukou je uváděna 67 až 82 % (11). Prevalence LA je výrazně vyšší u zdravotníků, především u stomatologů, lékařů operačních týmů a sálavých sester, a to 2,8 až 30 % (11). Nejvyšší je v USA a ve Francii, zatímco v Belgii, Švédsku a Finsku nepřesahuje 5 % (15). Na Taiwanu byla například mezi zdravotníky zjištěna prevalence okamžité alergické reakce na latex 8,6 % a více než čtvrtina z nich měla „latex-fruit syndrom“ (5). V Rusku bylo při kožních testech na latex pozitivních jen 5,4 % zdravotníků. Zaznamenaná prevalence byla značně nižší než v Západní Evropě a Spojených státech pravděpodobně díky snížené expozici práškovým rukavicím z přírodního latexu (10). V jedné italské nemocnici byla mezi zdravotnickým personálem zaznamenána vysoká prevalence (24,4 %) dermatóz vyvolaných nošením gumových rukavic. Většina potíží však byla spojena spíše s kožním podrážděním než s alergií, na latex senzitivních bylo 9,1 % symptomatických zaměstnanců (8). V roce 2004 bylo v České republice hlášeno 14 alergií na latexové rukavice u zdravotnického personálu (4).

Přírodní latex je také častou příčinou IgE zprostředkované alergie u kadeřníků, ale mohou se objevit i reakce na latexové proteiny nezpřístupňované IgE.

Z 61 kadeřníků se symptomy po kontaktu s latexovými rukavicemi byla diagnóza IgE-zprostředkované latexové alergie prokázána u 18 % kadeřníků, patch testy s antigeny podobnými latexu byly pozitivní u 39,3 %. Dva kadeřníci (3,3 %) prokázali zpožděnou reakci na latexový vzorek. Po srovnání udaných symptomů s prick a CAP testy na latex, ukázala studie určitý počet falešně pozitivních i falešně negativních výsledků (9). IgE-test Immuno CAP zjišťuje odpovídající potravinové alergeny metodou „Western blotting“ a následně dokáže zjistit celou řadu jednotlivých alergenů (k dispozici je více než 150 testů na potravinové alergeny).

Prevalence alergie na latex u zaměstnanců kaučukového průmyslu je udávána přibližně

11 % a u dětí se spina bifida od 32 do 100 % (12). Při studii 34 dětí se spina bifida byla zjištěna prevalence zvýšené citlivosti na latex v 32,4 % případů a alergie na latex v 18,8 % případů (12). Hlavní popsanou klinickou manifestací alergie na latex byla kopřivka, u tří ze šesti pacientů se symptomy alergie se dostavila anafylaktická reakce. Hlavním rizikovým faktorem pro latexovou přecitlivělost je atopie a četné předešlé operace.

V přírodním kaučuku bylo objeveno více než 150 polypeptidů a nejméně 35 z nich může působit jako alergen. Pro více než 20 alergenů je známa kompletní nebo částečná sekvence aminových kyselin. Toto poznání umožnilo klonování genů a rozvoj alergen-specifických IgE. Údaje o sekvenci latexových alergenů dovolují mapování epitopů, což vytváří molekulární základ pro pochopení zkřížené reaktivity mezi latexem, potravinami a aeroalergeny (11). Lokalizace všech antigenů je v kaučukových partikulích, v B-séru nebo C-séru (průsvitná tekutina získaná jako podíl ve 2. fázi frakcionace kaučuku) (tabulka 1). Dvourozměrnou elektroforézou a imunoblotingem bylo prokázáno, že alergický profil C-séra se liší od alergického profilu latexových partikulí (11).

Bílkoviny vázané na částice – hlavní jsou Hev b 1 a Hev b 3.

Bílkoviny vázané na frakci C – sem patří přibližně 200 rozličných složek o mol. hm. od 6,5 do více než 100 kD. Významné jsou Hev b 6.01 – alergen vázající se na IgE nejméně 80 % dospělých pacientů s LA, Hev b 6.02 (50 % pacientů), Hev b 6.03 a beta-1,3-glukonáza (20 % pacientů) (15).

Byly prokázány rozdíly v senzitivitě na jednotlivé latexové alergeny mezi skupinou zdravotníků, děti se spina bifida a skupinou latex senzitivní populace (11). Děti se spina bifida mají vysokou prevalenci alergie na latex, protože jsou časně a intenzivně exponované potěním alergenů a jejich latexová alergie usnadňuje rozvoj alergií jiných. Hlavními alergeny jsou u nich Hev b 1 a Hev b 3. Jako další alergen byl pomocí imunoblotingu a inhibičních testů identifikován protein o molekulové hmotnosti 43 kD, Hev b 7 (patatin like protein) (18). Děti bez chirurgických výkonů jsou alergizovány především na hevein a prohevein, zatímco na REF jsou nejčastěji alergizováni zdravotníci.

V literatuře je opakovaně spojována alergie na latex s klinickou nebo sérologickou zkříženou reaktivitou k potravinovým alergenům.

Přibližně 30–50 % osob, které jsou alergické na přírodní latex (NRL), ukazuje zároveň přecitlivělost na některé rostlinné potraviny, zvláště na čerstvé ovoce (17). Asociace mezi alergií na latex a přecitlivělostí na ovoce i jiné plody (avokádo, banán, kaštan, kiwi, papáju, brambor, brokev, grep, fík, pomeranč, rajče, meloun, burský ořech, meruňku, nektarinku a pohanku) se nazývá „latex-fruit syndrom“ (11).

Převažuje hypotéza, že zkřížená reaktivita alergenů je způsobena IgE protilátkami, které rozpoznávají strukturálně podobné epitopy na různých fylogeneticky blízké příbuzných proteinech. Bylo identifikováno několik typů proteinů zahrnutých do „latex – fruit syndromu“ (17). Dva z nich jsou obranné proteiny rostlin. Třída I chitináza obsahující N-terminální doménu podobnou heveinu zkříženě reaguje s heveinem (Hev b 6.02). Beta-1,3-glukonáza byla identifikována jako důležitý latexový alergen, který vykazuje zkříženou reaktivitu s bílkovinami papriky (17). Rajčata a brambory obsahují protein patatin, který vykazuje 60 % homologii s latexovým proteinovým alergenem Hev b 7 (16). Ve studii (14) se 40 pacienty vykazaly brambory, rajčata a latex společný úsek 44–46 kD odpovídající patatinu. Tento protein by mohl být příčinou

vysoce zkřížené reakce mezi rajčaty, latexem a bramborami, která byla pozorována při imunoblotingové a CAP inhibici.

Pacienti s alergií na rostlinné potraviny nebo polinózou, kteří mají IgE specifický na panalergen profilin, jsou ohroženi vysokým rizikem vývoje latexové alergie. Zkřížená reaktivita mezi profiliny latexu a rostlinných potravin byla ilustrována jejich schopností inhibovat vazbu IgE na rekombinantní rHev b 8 (2).

Přestože máme mnoho informací o potravinách rostlinného původu a alergenech zahrnutých do „latex-fruit syndromu“, není dosud jasné, zda senzitivizace na latex předchází nebo následuje vznik potravinové alergie (17).

Příkladem „latex-fruit syndromu“ může být případ atopické ženy, která pracovala v pizzerii. Dva roky trpěla dermatitidou na konečcích prstů. Stěžovala si také, že ji dráždí gumové rukavice a manipulace se syrovými bramborami a rajčaty zhoršuje její dermatitidu. Navíc zaznamenala po sněžení syrových rajčat pocit pálení v ústech a erytém na obličeji. RAST test ukázal mírné IgE hodnoty na přírodní gumový latex, rajčata a brambory. Protože pacientka pracovala s bramborami a rajčaty léta předtím než začala nosit gumové rukavice, mohla její alergie na latex vzniknout sekundárně přes primární senzibilizaci rajčaty a bramborami (16).

Zkřížená senzibilizace mezi složkami latexu a složkami potravy je vážným problémem, který vyžaduje další podrobné sledování i když se ukazuje, že přítomnost reaktivity na alergeny ovoce a zeleniny nemusí být u pacientů s LA provázána klinickými příznaky (15).

Latex vstupuje do těla kontaktem se sliznicemi (ústa a urogenitál), kontaktem s kůží, dále inhalací nebo parenterálně (i. v. sety). Pro rozvoj alergie na latex je potřeba, aby množství latexového alergenu bylo větší než $0,6 \text{ ng/m}^3$. Cesty vstupu určují klinickou manifestaci. Přímým kontaktem vznikají reakce IV. typu přecitlivělosti, a to kontaktní ekzém rukou, kontaktní vulvitida, kolpitida, stomatitida (11).

I. typ imunologické reakce je dán inhalací nebo parenterálním vstupem. Klinické projevy zahrnují generalizovanou urtikárii, konjunktivitidu, rhinitidu, astma až anafylaktický šok (11). Velmi časté jsou rovněž reakce iritační, především dermatitidy, způsobené chemickou iritací bez zapojení imunitních mechanismů, avšak s podílem zánětlivé reakce jako dopadu dráždění (15).

Závěr

S alergickými reakcemi na latex a jeho složkami se setkáváme stále častěji. Tento

celosvětový zdravotnický problém dosahuje epidemických rozměrů. Mimo známých alergických reakcí IV. typu nabývají na významu reakce I. typu přecitlivělosti. Alergie na latex zaujímá 5. místo v pořadí příčin anafylaktického šoku podle Evropské bílé knihy alergie.

Protože se s výrobky z latexu setkáváme především ve zdravotnictví, je nutné přistoupit k preventivním opatřením týkajících se zdravotníků a pacientů s rizikem těžké reakce přecitlivělosti. Zdravotnická zařízení by měla být připravena na péči o pacienty s alergií na latex a měla by umožnit dostupnost nelatexových pomůcek, nepráškových a nelatexových rukavic. Do skupiny ohrožených patří také děti se spina bifida, u nichž by měla být od narození vyloučena expozice latexu. Prokázaná alergie na latex by měla být uvedena v lékařských záznamech a otázky na latexovou alergii by se měly stát rutinní součástí anamnézy.

Práce vznikla díky podpoře

Výzkumného záměru MSM 0021620822 –

Výzkum nových lékových struktur.

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.

Katedra farmakognosie FaF UK

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: tumova@faf.cuni.cz

Literatura

1. Fuchs M. Alergie 5, 2003.
2. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Riordán G. International Archives of Allergy and Immunology 125, 2001; 216–227.
3. <http://www.allergen.org/List.htm>.
4. <http://www.alergie.cz/pro-odborniky/potravina-alergie/vysetreni>; 19. 6. 2008.
5. Chen YH, Lan JL. Journal of the Formosan Medical Association 101, 2002; 622–626.
6. Machado OLT, Marcodens JA, de Souza-Silva F, Hansen E, et al. Allergologie 26, 2003; 45–51.
7. Massmanian A. Contact Dermatitis 32, 1995; 364.
8. Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and Experimental Allergy 32, 2002; 441–447.
9. Nettis E, Dambra P, Soccio AL, et al. Allergy 58, 2003; 57–61.
10. Nolte H, Babakhin A, Babanin A, Bakhutashvili V, et al. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 89, 2002; 452–456.
11. Novotná B. Alergie 1, 1999; 71–78.
12. Obojský A, Chodorski J, Barg W, et al. Pediatric Neurosurgery 37, 2002; 262–266.
13. Ownby DR. Journal of Allergy and Clinical Immunology 110, 2002; 27–32.
14. Reche M, Pascual CY, Vicente J, et al. Allergy 56, 2001; 1197.
15. Richter J, Jílek D, Král V, Pohořská J. Medicína 11, 1999; 21–22.
16. Tavadia S, Morton CA, Forsyth A. Contact Dermatitis 47, 2002; 109.
17. Wagner S, Breiteneder H. Biochemical Society Transactions 30, 2002; 935–940.
18. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 108, 2001; 621–627.