

Halak és húsok molekuláris allergológiája

Dr. Réthy Lajos Attila

Semmelweis Egyetem ETK Családgondozási Módszertani Tanszék

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

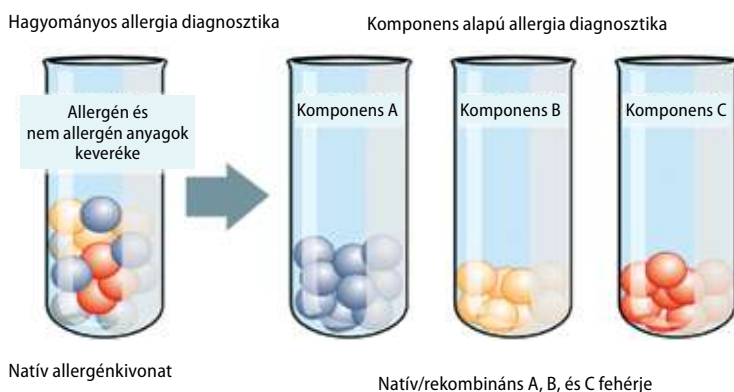
A molekuláris allergológiai diagnosztika alapvetően abban különbözik a hagyományos IgE alapú diagnosztikától, hogy extraktumok helyett az adott biológiai forrás különféle allergén komponenseit, specifikus és keresztreaktáló komponenseit vizsgálja (1. ábra). Így az érzékenység és a specificitás is jelentősen növelhető. Gyakorlatilag az élőlények fehérjekomponensek halmazának tekinthetők. Egy élőlényben 15-20 ezer fehérje is előfordul, és közülük egyre inkább ismertek azok az allergiát okozó fehérjék, az allergének, amelyek szerepet játszhatnak az azonnali típusú, IgE közvetítette reakciókban. Ezeket a fehérjéket izolálják, a velük szemben keletkezett specifikus ellenanyagokat külön-külön vizsgálja a molekuláris allergológiai teszt. Szinte bár-

mely élőlényel szemben – legyen az növény, állat vagy rovar – lehet tesztelni ilyenfajta ellenanyagokat a különféle komponensek esetében. Most az emberi táplálékláncban is oly fontos szerepet játszó halak és húsok molekuláris allergológiai kérdéseit tekintjük át.

HALAK MOLEKULÁRIS ALLERGIOLÓGIÁJA

A halak okozta allergiák prevalenciája nem magas, különösen nem az olyan országokban, ahol kevés halat fogyasztanak. Hazánk is a kevés halat fogyasztó országok közé tartozik, ugyanakkor az ilyen allergiák jelentőségét az adja, hogy a kevés eset között magas lehet a komolyabb, esetlegesen anafilaxiát okozó reakciók kockázata. A humán táplálékláncban a csontos és a porcos halak (pl. ráják, cápák) egyaránt szerepet játszanak.

A csontos halak fő allergén komponense a **parvalbumin**. A különféle halak parvalbumin tartalma jelentős lehet, és ezek szerkezetileg nagyon hasonlítanak egymáshoz. A halak elsősorban béta-parvalbumint tartalmaznak, és a homológia miatt több mint 50% a keresztreakciók esélye. Előfordulhat azonban mono-



1. ábra: A hagyományos és a komponens alapú allergia diagnosztika közti elvi különbség

1. táblázat: A hal allergének WHO/IUIS (www.allergen.org) által elfogadott nevezéktana (Tong és mtsai. nyomán)¹

Allergén	Faj	Allergén neve	Molekulásúly (kDa)
Béta-parvalbumin	<i>Clupea harengus</i>	Clu h 1	12
	<i>Cyprinus carpio</i>	Cyp c 1	12
	<i>Gadus callarias</i>	Gad c 1	12
	<i>Gadus morhua</i>	Gad m 1	12
	<i>Lates calcarifer</i>	Lat c 1	11.5
	<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>	Lep w 1	11.5
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Onc m 1	12
	<i>Rastrelliger kanagurta</i>	Ras k 1	11.3
	<i>Salmo salar</i>	Sal s 1	12
	<i>Sardinops sagax</i>	Sar sa 1	12
	<i>Sebastes marinus</i>	Sub m 1	11
	<i>Thunnus albacares</i>	Thu a 1	11
	<i>Xiphias gladius</i>	Xip g 1	11.5
	Béta-enoláz	<i>G. morhua</i>	Gad m 2
<i>S. salar</i>		Sal s 2	47.3
<i>T. albacares</i>		Thu a 2	50
Aldoláz A	<i>G. morhua</i>	Gad m 3	40
	<i>S. salar</i>	Sal s 3	40
	<i>T. albacares</i>	Thu a 3	40
Tropomiozin	<i>Oreochromis mossambicus</i>	Ore m 4	33
Vitellogenin	<i>Oncorhynchus keta</i>	Onc k 5	18

szenszítizáció is¹. A halakban más allergének is előfordulnak: béta-enoláz, aldoláz, tropomiozin, illetve vitellogenin is (1. táblázat).

A fő allergén komponens a béta-parvalbumin. Ez hőstabil fehérje, a fehér húsú halakban magas a koncentrációja, a sötétebb húsú halakban alacsonyabb. Ezért van az, hogy a tőkehal akár százszor magasabb koncentrációban is tartalmazhat parvalbumint, mint a tonhal. A fehér húsú és a sötét húsú halak már szabad szemmel is jól elkülöníthetők.

A porcos halak közül a cápák és a ráják szintén a tápláléklánc részei: a cápauszonyleveles vagy a rája kedvelt csemege. Általában kevésbé allergizálóak, mint a hagyományos halkészítmények, enyhébb az IgE-aktivitásuk. Ennek a háttere az lehet, hogy csak alfa-parvalbumint tartalmaznak, ami kevésbé allergizál.

További parvalbumin forrás a békahús, és a szárnyashús is tartalmaz parvalbumint. A csirkehús a Gal d 8 molekulát tartalmazza. Ez egy alfa-parvalbumin izoforma, és ellentétben a halakban lévő béta-parvalbuminnal, ez inkább az emlős parvalbuminra hasonlít. Kisfokú keresztallergia a halakkal is előfordulhat, de nem releváns, és kevés adatunk van ezzel kapcsolatban.

A hal és csirke keresztallergiákban a parvalbumin mellett az **aldoláz** és az **enoláz** nevű enzimeknek is szerepük lehet. Ezek 40-50 kilodalton tömegű glikolitikus enzimek, amelyek a halak és a szárnyasok izomszöveteiben fordulnak elő. Halak esetében fő forrásai a tőkehal, a tonhal, a lazac és a keszeg. Ez az aldoláz-enoláz molekulacsoport hőlabilis, hő hatására elbomlik és kevésbé allergizál. Ugyanakkor azt is hozzá kell tenni, hogy kevés a leírás és a tényleges tapasztalat. Mindenesetre úgy tűnik, hogy a csirkehús aldoláz-enoláz molekulacsoportja enyhébb allergiás reakciókat vált ki, mint a halhúsban lévő parvalbumin.

A kaviár fő allergénje a **vitellogenin**. A ketalazac (*Oncorhynchus keta*) és a beluga kaviár ilyen fehérjéjét Onc k 5-tel jelzik. Vitellogenin a tojásban, a tyúk tojássárgájában is előfordul, de rovarokban, sőt rovarméregben is kimutatták. Ez utóbbiakkal keresztallergia nem fordul elő a halkaviár allergének viszonylatában, de azt tudni kell, hogy a kaviárfogyasztás az arra érzékenyekben allergiás tüneteket válthat ki².

A halak is tartalmaznak **kollagént** és **zselatint**. Utóbbit az élelmiszeripar az emlős zselatin helyettesítésére használja, részben vallási

előírások, részben a különféle vegán étrendek okán. Az élelmiszeripar egyre inkább kerüli a sertés- vagy marhahúsból készült zselatin alkalmazását. A zselatinnal kapcsolatosan egyedi allergiás reakciókról is jelentek meg közlemények, de az esetek többségében nem lehetett kizárni a parvalbuminnal való szennyeződést sem.

A **tropomiozin**, amely a tenger gyümölcseiben is megtalálható és szerepe van a háziporatká allergiában is, előfordul a halakban is. A halak tropomiozinja azonban nem azonos a tenger gyümölcseiben kimutatható tropomiozinnal. A hal tropomiozint (Ore m 4) először 2013-ban, egy afrikai hal, a tilápia kapcsán mutatták ki. Ez a humán tropomiozinnal inkább mutat rokonságot, de előfordulhat keresztallergia a tenger gyümölcseiben lévő tropomiozinnal is. Érdekes, hogy gyulladáshoz vezető bélbetegségekben szenvedő pácienseknél gyakran figyelhető meg magasabb Ore m 4 specifikus IgE-szint. Poratkáallergiák egy csoportját a hagyományos komponensek mellett a háziporatkák izomzatában előforduló tropomiozin molekula okozza. Ilyen esetekben fontos kivizsgálni a lehetséges keresztallergiát a tenger gyümölcseivel³.

Előfordul, hogy az **Anisakis simplex** féreg lárvájával fertőzött nyers halhús fogyasztása okoz allergiás reakciót. Ilyen esetben nem a hal a primer allergiát kiváltó fehérjeforrás, hanem a benne lévő szennyeződés, a féreglárvák. Főként heringben, lazacban fordul elő, és – bár a jobb

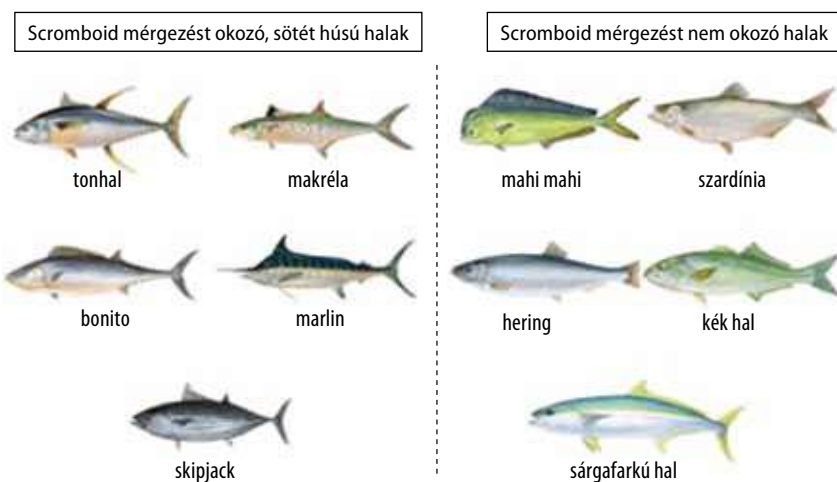
éttermek szűrik a húsokat – a szusi éttermekben nagyobb eséllyel lehet ilyenekkel találkozni. A lárvák elpusztítható legalább 60 fokos hőkezeléssel vagy mínusz 20 fokon történő, legalább 5 napos tárolással. Az allergiás reakciót viszont ez nem előzi meg, azt ugyanis a lárvák tropomiozinja okozza, ami hőstabil.

Differenciáldiagnosztikában még a **scromboid fish poisoning** is szóba jöhet, amit főleg a sötét húsu halak okozhatnak. A legismertebb scromboid a tonhal és a makréla (2. ábra). A fehér húsu halak ilyen szempontból kevésbé érintettek. Ezeknek a sötét húsu halaknak a hisztamin tartalma magasabb lehet, különösen tartós állás után, és elfogyasztásuk után súlyos allergiás reakció klinikai képét utánozó tünetegyüttes is kialakulhat.

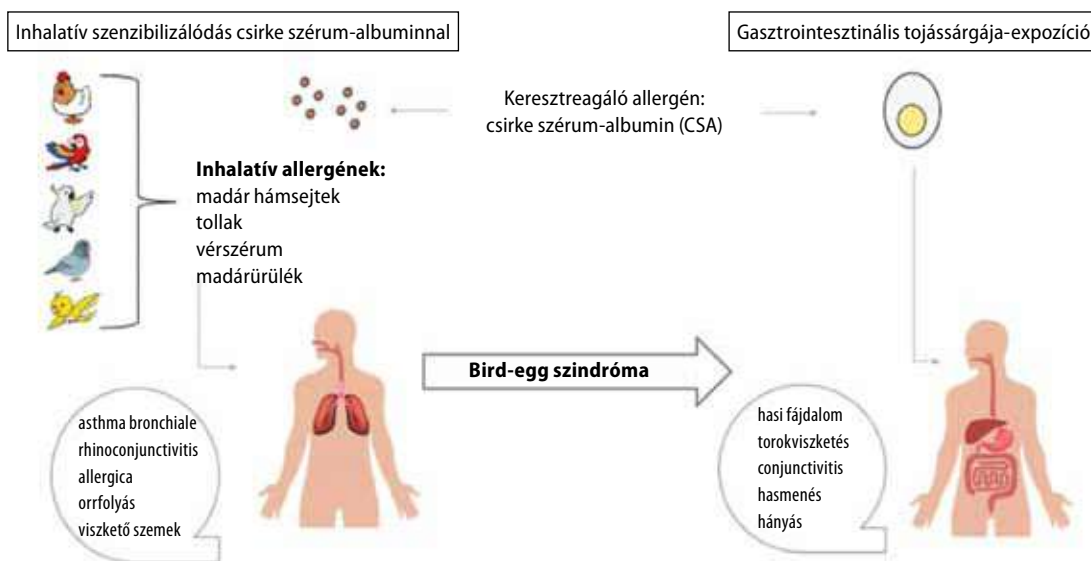
Az azonnali reakciók hátterében mindig gondolni kell a halak és a tenger gyümölcseinek között kialakult, addig nem ismert keresztreaktivitásra is. Koszenzitiváció is lehetséges, de parvalbumin esetén előfordul az is, hogy csak egyetlen halra van reakció, a többire nincs.

SZÁRNYASHÚSOK ESETÉN KIALAKULÓ ALLERGIÁK

A szárnyashús-allergiák felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt megfigyelhetők, de alapvetően ritkák. Primer és szekunder formájuk van, utóbbi főleg keresztallergiaként fordul elő.



2. ábra: A halak csoportosítása a scromboid mérgezés kockázata szerint



3. ábra: A bird-egg szindróma kialakulása (Dona és Suphioglu nyomán)⁴

Primer szárnyashús-allergiák

A szenibilizálódás iskoláskorban vagy már korábban kialakul. A klinikai tünetek változatosak, az enyhe orális allergia szindrómától az anafilaxiáig bármi előfordulhat, bár utóbbi ritka. Leggyakrabban csirke- vagy pulykahús váltja ki a tüneteket, más szárnyasok (kacsa, liba) csak ritkábban. A jelenségnek nincsen köze a tojásallergiához. A primer szárnyashús-allergiát legtöbbször az 5-25 kilodalton méretű miozin könnyűlánc fehérjék váltják ki. Ilyen például a Gal d 7, amely közel 65%-ban mutat homológiát a hal miozin könnyűlánc fehérjéivel.

A már említett csirke parvalbumin is okozhat primer allergiát. Ez az emlős parvalbuminokkal homológ inkább, és nem rokon a halak béta-parvalbuminjával, bár bizonyos keresztallergia előfordulhat, hiszen a halak sem kizárólag béta-parvalbumint tartalmaznak. Az alfa-parvalbumin allergia kevésbé ismert, és nem okoz olyan súlyos tüneteket, mint a tényleges hal béta-parvalbumin allergia.

Szekunder szárnyashús-allergiák

A másodlagos szárnyashús-allergiák kapcsán elsősorban a bird-egg szindrómát kell megemlíteni. Ennek a hátterében a csirke szérúm-albuminnal szemben kialakult felnőtt- vagy serdülőkori szenibilizálódás áll.

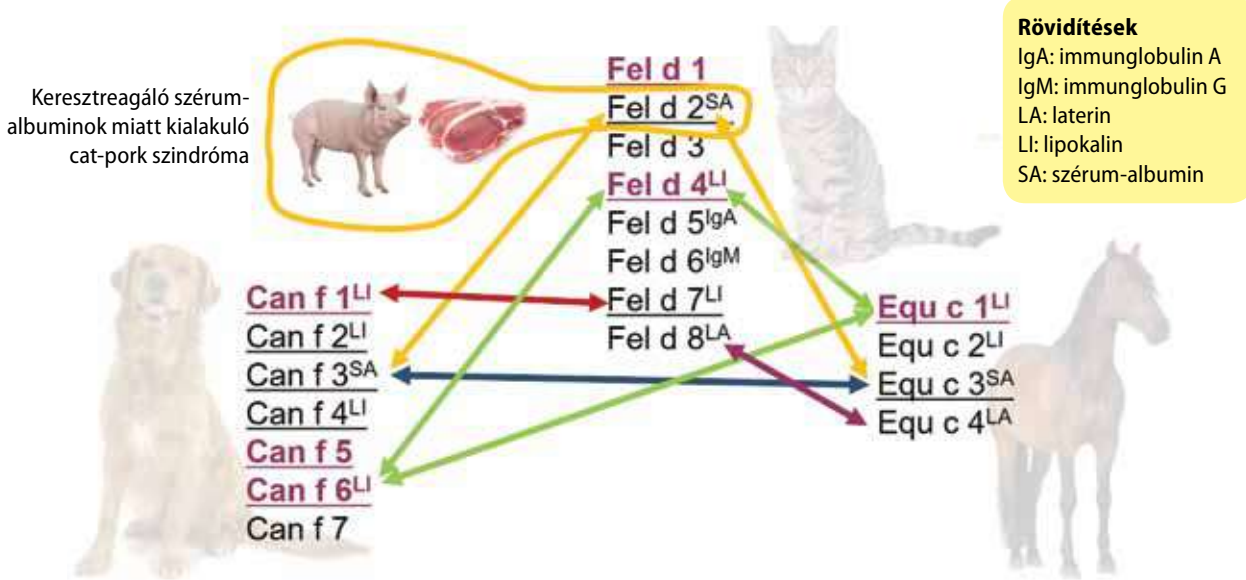
A csirke szérúm-albumin a szárnyasok szöveteiben – a tollukban, a húrukban és a szérúmukban – fordul elő. A csirke szérúm-albumin inhalatív szenibilizálódás esetén elsősorban légúti panaszokat okoz. Ugyanakkor tudni kell, hogy a tojássárgájában lévő Gal d 5 alfa-livetin azonos a csirke szérúm-albuminnal, ezért a tojássárgájának az elfogyasztása okozhat táplálékallergiára jellemző panaszokat⁴. A táplálkozás után percekkel vagy akár egy két órán belül is jellegzetes hasi panaszok, hasmenés, de akár szisztémás tünetek is jelentkezhetnek. Ez az albumin nem hőstabil, ezért a jól átsütött tojás csak kevésbé okozhat tüneteket, de teljes egészében nem lehet kizárni⁴. A vörös húrok keresztallergiái, például a pork-cat szindróma vagy a tej-marhahús szindróma szintén albuminhoz kötött.

VÖRÖSHÚSOK ESETÉN KIALAKULÓ ALLERGIÁK

A vöröshús-allergiák alapvetően ritkák. Két fő csoportjuk van: az albumin-keresztallergiák és az alfa-gal allergia.

Albumin-keresztallergiák

A pork-cat szindróma az albumin-keresztallergia típusos és minden tankönyvben megtalál-



4. ábra: A cat-pork szindróma esetén vizsgálható allergén komponensek (Az aláhúzottak kereskedelmi forgalomban kaphatók, a vastagon szedettek major allergének. A színes nyilak az eddig leírt keresztreakciókat jelzik)⁵

ható példája. A gyakorlatban is ezt látjuk leggyakrabban. A primer szenzitizátor a macska, a macskaszőr. A szenzitizáció történhet inhalatív úton, de történhet sertéshús fogyasztása kapcsán is, ugyanis a sertéshús tartalmazhatja azt a szérum-albumin komponenst, ami nagyon hasonlít a macska szérum-albuminra. A sertéshús elfogyasztása után kialakuló keresztreakció táplálékallergiás tüneteket produkál⁵.

Ez az albumin – ami a macskában a Fel d 2 szérum-albumin – megtalálható a kutyában, a lóban és más szőrös állatokban is. Érdekes módon a leggyakoribb keresztallergiát a sertéshússal a macskaszőr okozta szenzitizálódás jelenti⁵.

Említést érdemel még a tej-marhahús keresztallergia. Itt a bovin szérum-albumin a közös allergén komponens a tejfogyasztás kapcsán, és általában csak enyhébb reakciók jelentkeznek. Elméletileg nem zárható ki, hogy az elégtelenül hőkezelt marhahús fogyasztása is panaszokat okoz, de az ilyen allergiák nagy részét általában már gyermekkorban kinövik az érintettek, ezért felnőttkorban ritkábban látjuk⁶.

Alfa-gal allergia

Az alfa-gal allergia a vöröshús-allergia speciális formája, ami akár anafilaxiás reakciót is kivált-

hat. Az alfa-gal egy oligoszacharida, az emlősök B-sejtjének az epitópja, de vörösvértesteken is előfordulhat, azonban a főemlősökben és az emberben nincsen jelen. A szenzibilizálódás kullancscsípés során történik, amikor átkerül a főemlősbe vagy az emberbe egy korábban csípett állatból egy emlősvérsejt, és vele együtt alfa-gal molekulák is átjutnak⁷.

Az alfa-gal allergiára jellemző, hogy az anafilaxia késleltetetten, jellemzően a vörös hús elfogyasztása után csak 2-3 óra múlva vagy még később jelentkezik. Gyakran kofaktor a fizikai terhelés, de lipofaktor (pl. zselatin) is felerősítheti. A cetuximab is lehet kofaktor, ugyanis ennek az onkológiában használt monoklonális EGFR-antitestnek a szerkezete homológiát mutat az alfa-gal oligoszacharidával. Érdekes megemlíteni, hogy a prick teszt legtöbbször álnegatív.

Érdekes, hogy a B vagy az AB vércsoportúaknál ötödannyi az alfa-gal allergia kialakulásának a kockázata, mint az A vagy a 0 vércsoportúaknál. A humán B vércsoport-antigén nagy szerkezeti hasonlóságot mutat az alfa-gallal, és ez védőfaktoroként biztosítja azt, hogy a B vagy az AB vércsoportúak esetében jóval kisebb legyen a vöröshús-allergia kialakulásának a kockázata⁸. ■

IRODALOM

1. Tong WS, et al. Diagnosis of fish and shellfish allergies. *Journal of Asthma and Allergy* 2018;11 247-260.
2. Blank S, et al. Vitellogenins are new high molecular weight components and allergens (Api m 12 and Ves v 6) of *Apis mellifera* and *Vespa vulgaris* venom. *PLoS One* 2013; 8(4) e62009
3. Kuehn A, et al. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014; 5: 179.
4. Dona DW, Suphioglu C. Egg allergy: Diagnosis and immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5010.
5. <https://allianceallergy.com/component-resolved-diagnostics-for-allergic-disease/cat-and-dog-allergies>
6. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol* 2018; 100: 107-112.
7. Hamsten C, et al. Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*: possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013; 68: 549-552.
8. Brestoff JR, et al. The B antigen protects against the development of red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1790-1791.