

ALERGIJSKE REAKCIJE NA HRANU

ALLERGIC REACTIONS TO FOOD

MIRJANA TURKALJ, IVA MRKIĆ*

Deskriptori: Alergija na hranu – imunologija, patofiziologija, dijagnoza, liječenje; Gastrointestinalni trakt – imunologija; Imunoglobulin E – imunologija; Imunološka tolerancija

Sažetak. Alergija na hranu česta je bolest koja zahvaća 11–26 milijuna ljudi na području Europe. Incidencija je veća u djece (5–8%) nego u odraslih (1–3%). Mehanizam nastanka alergije na hranu danas još nije poznat. Mnoga su otvorena pitanja, npr: »Zašto su neke osobe alergične na hranu? Zašto se na neku hranu češće javlja alergija? Zašto se u neke djece razvije tolerancija?« Prepoznavanje alergije na hranu često je temeljeno na simptomima i katkad može biti teško. Navedeno proizlazi iz činjenice da se alergija na hranu može manifestirati širokim spektrom simptoma koji mogu varirati, od kroničnih gastrointestinalnih do teških, za život opasnih, anafilaktičkih reakcija. U dijagnostici alergije na hranu od male su pomoći *in vitro* testovi, osobito u alergijskim bolestima posredovanih ne-IgE-om. Trenutačno ne postoji sigurna i učinkovita terapija u liječenju bolesnika s alergijom na hranu, a liječenje se temelji na eliminacijskoj dijeti koja značajno narušava kvalitetu života navedenih bolesnika.

Descriptors: Food hypersensitivity – immunology, physiopathology, diagnosis, therapy; Gastrointestinal tract – immunology; Immunoglobulin E – immunology; Immune tolerance

Summary. Food allergy is common disease that affects 11–26 million people in Europe. The incidence is estimated to be greater in children (5–8%) than the in adults (1–3%). Currently, the mechanisms of food allergy are not well characterized. There are a lot of open questions, for example: »Why do some individuals develop allergy to food? Why is some food more allergenic than other? Why do some children become tolerant?« Recognition of food allergy is largely based on symptoms and in a number of cases its recognition can be difficult. The spectrum of food allergy consists of a variety of different clinical presentations, and can range from chronic gastrointestinal symptoms to severe, life threatening, and anaphylactic reactions. The diagnosis of food allergy is mostly limited by the lack of reliable *in vitro* tests, especially for non-IgE mediated diseases. Currently, there is no safe and efficient treatment for food allergy, and the treatment relies on avoidance diets, that significantly affect the quality of life of allergic patients.

Liječ Vjesn 2012;134:168–173

Alergija na hranu hipersenzitivna je imunološka reakcija na komponente hrane, najčešće na proteine. Osim alergijskih reakcija na hranu se mogu javiti i reakcije intolerancije koje nisu imunoloski posredovane, a najčešće se javljaju zbog enzimskog deficita, npr. intolerancija hrane bogate histaminom zbog deficita diaminooksidaze ili intolerancija laktoze zbog deficita laktaze. Iako kroz gastrointestinalnu barijeru mogu proći intaktni antigeni iz hrane, u zdravih osoba na njih se razvija tolerancija, tj. imunoloka nereaktivnost.^{1,2} Činjenica da više od 20% odraslih vjeruje da je alergično na neku hranu ili dodatak hrani (aditive, boje, konzervanse), unatoč stvarnoj prevalenciji alergije na hranu koja je manja od 3%,^{3,4} jedan je od glavnih razloga pisanja ovog članka. Alergijske reakcije na dodatke hrani (aditive, boje, konzervanse) te na genetski modificiranu hranu također su znatno rjeđe nego što se uobičajeno misli.⁵

Alergijske su reakcije na hranu, kao i ostale alergijske bolesti, zadnjih desetljeća u porastu, osobito u razvijenim zemljama Zapada.⁶ Učestalost alergijskih reakcija na hranu povezuje se s načinom prehrane, pripremom namirnica, kulturološkim i socijalnim čimbenicima svojstvenim pojedinim zemljama i kulturama. Anafilaktičke reakcije na hranu jedan su od važnijih medicinskih problema jer su jedan od najčešćih uzroka pojave sistemske anafilaksije opasne, za život te jedan od najčešćih razloga traženja hitne medicinske pomoći.⁷ Zbog alergijskih reakcija na hranu u SAD-u

se godišnje obavi oko 125 000 pregleda na odjelima hitne medicinske pomoći, od toga 53 700 pregleda zbog anafilaksije na hranu.⁸

Djeca s atopijskim bolestima imaju češće alergiju na hranu. Oko 35% djece s atopijskim dermatitisom ima alergiju na hranu posredovanu IgE-om, a 6–8% djece s astmom ima piskutanje uzrokovano hranom (*wheezing*).^{9,10} Senzibilizacija na proteine jajeta čimbenik je rizika od kasnijeg razvoja senzibilizacije na inhalacijske alergene.¹¹

Prevalencija alergije na pojedine namirnice

Alergijske reakcije na hranu češće su u dječjoj dobi, a učestalost je to veća što je dijete mlađe dobne skupine. U većini zemalja Zapada najčešće se javljaju na proteine kravljeg mlijeka, jaja, kikiriki, orašide, ribu, školjke, brašno i soju.⁵ U djece mlađe od 3 godine učestalost je od 6 do 8%¹² te se najčešće javlja alergija na proteine kravljeg mlijeka. Ta alergija u većine alergične djece (oko 80%) nestaje do pete godine života, za razliku od alergije na kikiriki na koji se u samo 20% djece tijekom odrastanja razvije tolerancija.

* Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb (dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.; Iva Mrkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Turkalj, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb, e-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

Primljeno 24. veljače 2010., prihvaćeno 30. studenoga 2011.

Tablica 1. Prevalencija alergijskih reakcija na hranu u djece i odraslih te razvoj tolerancije

Table 1. The prevalence of allergic reactions to food in children and adults and the development tolerance

Hrana Food	Djeca (mlada od 6 godina) Children (under age 6)	Odrasli Adults	Razvoj tolerancije Tolerance development
Mlijeko/Milk	2,5%	0,3%	80%
Jaja/Egg	1,3%	0,2%	60–70%
Kikiriki/Peanuts	0,8%	0,6%	20%
Orašidi/Nuts	0,2%	0,5%	Ne/No
Riba/Fish	0,1%	0,4%	Ne/No
Školjke/Shellfish	0,1%	2,0%	Ne/No
Ostalo/Other	6%	3,7%	–

Neke novije studije navode da se tolerancija na hranu razvija značajno sporije te da je u dobi od 4 godine samo 19% djece »preraslo« alergiju na proteine kravljeg mlijeka, 11% na proteine jaja, a tek je u dobi od 16 godina oko 80% djece postalo tolerantno i na proteine kravljeg mlijeka i jaja.^{13,14} U djece se nakon alergije na proteine kravljeg mlijeka najčešće susreće alergija na jaja, kikiriki i brašno, a u odraslih na kikiriki, lješnjak, ribu i školjke. Prevalencija alergije na hranu u djece i odraslih te razvoj tolerancije prikazani su u tablici 1.¹⁵

Zapravo, kako je ranije navedeno, način prehrane i pripreme hrane u pojedinoj zemlji značajno utječe na učestalost senzibilizacije na određenu hranu. Senzibilizacija na rižu, soju, sezam, kikiriki itd. češća je u zemljama gdje se navedene namirnice konzumiraju u većim količinama.^{6,16}

Patomehanizam alergijskih reakcija na hranu

Alergijske reakcije na hranu javljaju se zbog poremećenog imunološkog odgovora na sluznici probavnog trakta. Sluznična zapreka gastrointestinalnog trakta (GIT-a) površinom je velika te svakodnevno čini fizičko-kemijsku (epitelne stanice, sluz, enzimi, pH) i staničnu barijeru (NK (*natural-killer*) stanice, polimorfonukleari, makrofagi, epitelne stanice, *Toll-like* receptori), koja sprječava ulazak patogena i intaktnih antigena te tako kontrolira imunski odgovor na njih.^{17,18} Imunski odgovor u sluznici probavnog trakta može biti posredovan tzv. prirodnim imunostimulansima koji čine NK-stanice, makrofagi, neutrofili, *Toll-like* receptori, epitelne stanice te stečenom imunostimulansom koju čine intracelularni limfociti i limfociti u lamini propriji i njihovi citokini.

Nezrelost sluznične zapreke GIT-a (npr. suboptimalna enzimski aktivnost, nezrelost sekretornih IgA) vjerojatni je predisponirajući čimbenik za povećanu prevalenciju infekcija i alergijskih reakcija u prvim godinama života. Danas je poznato da se oko 2% antigena iz hrane transportira u imunski intaktnoj formi i kroz normalnu gastrointestinalnu barijeru. Na takve antigene u većini se osoba razvija oralna tolerancija, za razvoj koje se danas vjeruje da ključnu ulogu imaju tzv. stanice koje prezentiraju antigen (APC), posebne ili »specijalizirane« epitelne stanice crijeva, dendritičke stanice te regulacijski T-limfociti (Th3-pomoćnički limfociti koji stvaraju čimbenik rasta tumora beta, TGF- β (engl. *transforming growth factor beta*), Th1-regulacijski limfociti koji luče IL-10, CD4+CD25+ limfociti, CD8+ supresorski limfociti i $\gamma\delta$ T-stanice).^{19–21} U alergičnih osoba poremećaj barijere (povećana propusnost nerazgrađenih, »imunski« intaktnih formi antigena) te poremećaj u razvoju oralne to-

lerancije izravno su povezani s razvojem senzibilizacije na nutritivne alergene, porastom specifičnih IgE-protutijela te razvojem simptoma alergije na hranu.

Za razvoj tolerancije na nutritivne alergene važne su fizička struktura antigena te doza i frekvencija izloženosti njima. Visoka doza alergena dovodi do tolerancije delecijom ili anergijom izvršnih stanica, dok niska doza alergena dovodi do razvoja tolerancije aktivacijom regulacijskih T-limfocita, od kojih neki secerniraju supresorske citokine te tako pripomažu razvoju oralne tolerancije. Poznato je također da se alergijske reakcije na hranu javljaju u genetski predisponiranih osoba u kojih se nije razvila oralna tolerancija ili je ona narušena.^{22,23}

U osoba u kojih je alergija na hranu posredovana IgE-protutijelima prevladavaju citokini karakteristični za pomoćničke Th2-limfocite (IL-4, IL-5, IL-13). Nakon vezanja antigena iz hrane na IgE-protutijela na mastocitima ili bazofilima senzibiliziranih osoba dolazi do njihove aktivacije, degranulacije, oslobađanja medijatora i citokina te pojave simptoma. Dakle, aktivacija mastocita i bazofila čini osnovu alergijskih reakcija na hranu posredovanih IgE-om.

U nastanku tzv. alergijskih reakcija na hranu posredovanih ne-IgE-om čini se da ključnu ulogu imaju eozinofili i druge upalne stanice, kao što su Th2-limfociti i NK-stanice te poremećaj u sintezi citokina (faktor nekroze tumora alfa, TNF- α).²⁴ One se najčešće manifestiraju kroničnim kožnim i gastrointestinalnim simptomima.²⁵ Na različite antigene hrane ovisno o stupnju probavljenosti, genetskim osobitostima domaćina, popratnim interakcijama s npr. lijekovima i/ili infektivnim uzročnicima itd. mogu se javiti različite kliničke slike alergije na hranu.^{26,27}

Zašto se u nekih bolesnika razvije alergija na antigene hrane, a u drugih tolerancija? Zašto se alergija češće javlja na neke proteine hrane te navedenu hranu svrstavamo u tzv. alergogenu, kao npr. kikiriki? Zašto dolazi do porasta alergijskih bolesti pa tako i alergija na hranu?

Nekoliko hipoteza pokušava dokučiti odgovor na postavljena pitanja:

a) higijenska hipoteza – smanjena ekspozicija bakterijskim antigenima (bolja higijena), kao i poremećaj crijevne flore tijekom prvih godina života favoriziraju predominaciju Th2-imunološkog odgovora i razvoj atopije;

b) hipoteza poremećenog unosa masti – smanjeni unos omega3-masnih kiselina, a povećani unos n-6-masnih kiselina povećava sintezu IgE aktiviranjem prostaglandina E2;

c) antioksidativna hipoteza – zbog porasta prehrane prerađenom i konzerviranom hranom, a smanjenja prehrane svježim namirnicama smanjeno unosimo antioksidanse (npr. vitamin C, β -karoten), što favorizira razvoj alergijskih bolesti;

d) hipoteza deficita vitamina D – za vitamin D je dokazan značajan imunomodulacijski učinak te stoga može biti povezan s razvojem alergijskih bolesti;

e) hipoteza dvojne ekspozicije alergenima – zbog načina života i prehrane povećava se mogućnost istodobne senzibilizacije istim antigenima preko kože i preko sluznice probavnog trakta;

f) »emerging« hipoteza – pokušava pojavu alergije na proteine hrane objasniti kontaminacijom stafilokoknim superantigenima koji polariziraju imunski odgovor kao Th2-predominaciju, a smanjuju razvoj tolerancije (smanjenje TGF- β , Treg-limfocita).^{12,16,28}

Klinička slika alergije na hranu

Alergija na hranu može se manifestirati na različitim organskim sustavima s različitim kliničkim slikama, kako je

prikazano na tablici 2. Osnovne karakteristike različitih kliničkih manifestacija alergije na hranu na probavnom sustavu prikazane su u tablici 3, na koži u tablici 4. te dišnom sustavu u tablici 5.⁹⁻¹¹ Na istim tablicama prikazana je i osnovna dijagnostika koja se preporučuje kod sumnje na

Tablica 2. Bolesti uzrokovane alergijom na hranu
Table 2. Diseases caused by food allergies

Alergija posredovana IgE-om / IgE mediated hypersensitivity	
Gastrointestinalna / Gastrointestinal	Oralni alergijski sindrom / Pollen-food allergy syndrome Gastrointestinalna anafilaksija / GI anaphylaxis
Kožna / Skin	Urtikarija / Urticaria Angioedem / Angioedema Morbilliformni osip i crvenilo / Morbilliform rash and redness
Respiratorna / Respiratory	Bronhospazam, piskanje / bronchospasm, wheezing Akutni rinokonjunktivitis / Acute rhinoconjunctivitis
Generalizirana / Generalized	Anafilaktični šok / Anaphylactic shock
Kombinirana: preosjetljivost posredovana IgE-om i ne-IgE-om / Combined: IgE+non-IgE mediated hypersensitivity	
Gastrointestinalna / Gastrointestinal	Alergijski eozinofilni ezofagitis i gastroenteritis / Allergic eosinophilic esophagitis and gastroenteritis
Kožna / Skin	Atopijski dermatitis / Atopic dermatitis
Respiratorna / Respiratory	Astma / Asthma
Posredovane stanicama / Non IgE mediated hypersensitivity	
Gastrointestinalna / Gastrointestinal	Enterokolitis i proktokolitis uzrokovan proteinima hrane / Food protein dependent enterocolitis and proctocolitis Sindrom enteropatije induciran proteinima hrane / Food protein induced enteropathy Celijakija / Celiac disease
Kožna / Skin	Kontaktni dermatitis / Contact dermatitis Dermatitis herpetiformis / Dermatitis herpetiformis
Respiratorna / Respiratory	Heinerov sindrom / Heiner's syndrome

određenu bolest nastalu kao posljedica alergije na hranu. Od navedenih kliničkih manifestacija alergije na hranu na različitim organskim sustavima izdvojili bismo jednu od najčešćih kliničkih manifestacija alergije na svježe voće i povrće, tzv. oralni alergijski sindrom. Oralni alergijski sindrom (engl. *pollen-food allergy syndrome*) uzrokovan je konzumiranjem svježih proteina voća i povrća koji križno reagiraju s proteinima peluda, npr. bolesnici koji su alergični na pelude trava mogu imati oralne simptome (peckanje u ustima, otok sluznice usta, otežano gutanje, crvenilo oko usnica) kad jedu svježu rajčicu, osobe alergične na pelude korova kad jedu lubenicu ili bananu, osobe alergične na pelud breze kad jedu mrkvu, krumpir, celer, jabuke, lješnjak i kivi (tablica 3). Navedeno spada u reakcije posredovane IgE-om, kao i gastrointestinalna anafilaksija te anafilaksija inducirana hranom i naporom (engl. *food-exercise induced anaphylaxis*). Alergijski eozinofilni ezofagitis i alergijski eozinofilni gastroenteritis također su bolesti posredovane IgE-protutijelima i stanicama, od kojih posebno važnu ulogu imaju eozinofilni granulociti (tablica 2).²⁵⁻²⁷ Različite studije potvrdile su povezanost astme s reakcijama preosjetljivosti na hranu, kao i povezanost drugih atopijskih bolesti, npr. alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa s alergijom na hranu,^{5,7,9,15,29} dok se *wheezing* ili piskutavo disanje kao jedina manifestacija alergije na hranu javlja rijetko.

Dijagnostika alergijskih reakcija na hranu

Anamnestički podaci često su ključni za postavljanje sumnje na alergijsku reakciju povezanu s konzumiranjem određene hrane. Oni su temelj za postavljanje indikacija za dodatnu dijagnostičku obradu, kao i za izbor dijagnostičkih postupaka. Podaci o alergijskim reakcijama na hranu koje su se manifestirale reakcijama opasnim za život (anafilaktičkim šokom), kao i podaci o simptomima koji se povezuju uz alergijske reakcije na hranu posredovane dominantnom aktivacijom staničnog imunogenog odgovora moduliraju iz-

Tablica 3. Alergija na hranu koja se manifestira na probavnom sustavu
Table 3. Food allergy that is manifested in the gastrointestinal system

Bolest / Disease	Simptomi / Symptoms	Dijagnostika / Workup
Oralni alergijski sindrom / Pollen and food allergy syndrome	Blagi svrbež, peckanje jezika i/ili angioedem usnica, mekog nepca, ili ždrijela, teškoće gutanja, rijetko sistemski simptomi / mild itching, tongue and/or lip tingling, soft palate and pharyngeal angioedema, swallowing difficulty, rarely generalized symptoms	Anamneza, kožni ubodni test, oralni provokacijski test sa svježom i kuhanom hranom / History, skin prick test, food challenge with raw and with cooked food
Gastrointestinalna anafilaksija / GI anaphylaxis	Nagla pojava mučnine, boli u trbuhu, grčeva, povraćanja, i/ili proljeva, često uz simptome na drugim organskim sustavima (npr. respiratornom) / Sudden nausea, abdominal pain, cramps, vomiting and/or diarrhea, often with other systemic symptoms (e.g. respiratory)	Anamneza, kožni ubodni test, sIgE, oralni provokacijski test / History, skin prick test, sIgE, food challenge
Alergijski eozinofilni ezofagitis / Allergic eosinophilic esophagitis	GER, povraćanje, mučnina, disfagija, povremene boli u trbuhu, razdražljivost, smetnje sna, loš učinak standardne antirefluxne terapije / GER, vomiting, nausea, dysphagia, occasional abdominal pain, irritability, sleeping difficulty, poor response to drug antireflux therapy	Anamneza, kožni ubodni test, endoskopija, biopsija, eliminacijska dijeta, anti-provokacijski test / History, skin prick test, endoscopy, biopsy, elimination diet, anti-provocation test
Alergijski eozinofilni gastroenteritis / Allergic eosinophilic gastroenteritis	Ponavljane boli u trbuhu, iritabilnost, rana zasićenost, povremeno povraćanje, gubitak težine / recurrent abdominal pain, irritability, early feeling of fullness, occasional vomiting, weight loss	Anamneza, kožni test, endoskopija, biopsija, eliminacijska dijeta, provokacijski test / History, skin prick test, endoscopy, biopsy, elimination diet, food challenge
Proktokolitis uzrokovan proteinima hrane / Food protein induced proctocolitis	Vidljiva ili okultna krv u stolici, gubitak težine, posebno u prvim mjesecima života / hematochezia or occult blood in stool, weight loss, especially in first months of life	Kožni ubodni test, eliminacijska dijeta, endoskopija, biopsija, provokacijski test / Skin prick test, elimination diet, endoscopy, biopsy, food challenge
Enterokolitis uzrokovan proteinima hrane / Food protein induced enterocolitis	Prolongirano povraćanje i proljev, (+/- krvav), nerijetko s dehidracijom, distenzija, gubitak težine, povraćanje se tipično javlja 1-3 h nakon hranjenja / prolonged vomiting and diarrhea (+/- blood), often with dehydration, abdominal distension, weight loss, vomiting 1-3 h after feeding	Kožni ubodni test, eliminacijska dijeta, provokacijski test / Skin prick test, elimination diet, food challenge
Celijakija / Coeliac disease	Proljev ili steatoreja, distenzija težine li zaostatak u rastu, mučnina, povraćanje, afte, opstipacija / diarrhea or steatorrhea, abdominal distension, flatulence, weight loss or failure to thrive, nausea, vomiting, aphthous stomatitis, constipation	Endoskopija i biopsija, eliminacijska dijeta, provokacija / Endoscopy, biopsy, elimination diet, food challenge

Tablica 4. *Alergija na hranu koja se manifestira na koži*
Table 4. *Food allergy that is manifested on the skin*

Bolest / Disease	Simptomi / Symptoms	Dijagnostika / Workup
Akutna urtikarija i angioedem / Acute urticaria and angioedema	Svrbež, urlike i/ili otok / itching, hives, and/or edema	Anamneza, kožni ubodni test ili sIgE, +/- provokacijski-test / History, skin prick test or sIgE, +/- provocation test
Kronična urtikarija i angioedem / Chronic urticaria and angioedema	Svrbež, urlike, otok, duže od 6 tjedana / itching, hives, edema, longer than 6 weeks	Anamneza, kožni ubodni test, sIgE, eliminacijska dijeta, provokacijski test / History, skin prick test, sIgE, elimination diet, provocation test
Atopijski dermatitis / Atopic dermatitis	Svrbež, egzematozni osip, karakteristična distribucija / itching, eczema, characteristic distribution	Anamneza, kožni ubodni test, sIgE, eliminacijska dijeta, provokacijski test / History, skin prick test, sIgE, elimination diet, provocation test
Kontaktni dermatitis / Contact dermatitis	Jak svrbež, egzematozni osip / strong itching, eczema	Anamneza, patch-test / History, patch-test
Dermatitis herpetiformis / Dermatitis herpetiformis	Jaki svrbež, papulovezikularni osip na ekstenzornim stranama i stražnjici / strong itching, papulovesicular rash on extensor surfaces and buttocks	Biopsija kože (IgA-depoziti) IgA-antiglijadinska i antitransglutaminazna At, +/- endoskopija / Skin biopsy (IgA deposits), IgA-anti-gliadin i antitransglutamin At, +/- endoscopy

Tablica 5. *Alergija na hranu koja se manifestira na dišnom sustavu*
Table 5. *Food allergy that is manifested in the respiratory system*

Bolest / Disease	Simptomi / Symptoms	Dijagnoza / Workup
Alergijski rino-konjunktivitis / Allergic rhinoconjunctivitis	Svrbež vjeda, suženje, crvenilo konjunktiva, nosna kongestija, rinoreja, kihanje / ocular itching, tearing, conjunctival injection, nasal congestion, rhinorrhea, sneezing	Anamneza, kožni ubodni test, eliminacijska dijeta, provokacijski test / History, skin prick test elimination diet, food challenge
Astma / Asthma	Kašalj, dispneja, piskanje / cough, dyspnea, wheezing	Anamneza, kožni ubodni test, eliminacijska dijeta, provokacijski test / History, skin prick test, elimination diet, food challenge
Heinerov sindrom / Heiner's syndrome	Rekurentna pneumonija, plućni infiltrati, hemosideroza, sideropenična anemija, zaostatak u rastu / recurrent pneumonia, lung infiltrates hemosiderosis, sideropenic anemia, failure to thrive	Anamneza, broj eozinofila, precipitinska antitijela na KM (ako je uzrokovan KM), +/- plućna biopsija, eliminacijska dijeta / History, eosinophil count, precipitin antibodies to cow milk (if caused by cow milk), +/- lung biopsy elimination diet

bor dijagnostičkih postupaka. Anamneza bi trebala biti usmjerena na identifikaciju »sumnjive« namirnice ili hrane, konzumirane količine, vremenske pojave simptoma nakon konzumiranja hrane, dodatnih čimbenika koji mogu utjecati na pojavu reakcija (napor, konzumiranje alkohola, uzimanje lijekova) itd.

Nakon anamnestičkih podataka slijedi pregled bolesnika zbog eventualnih manifestiranih simptoma alergije, kao i zbog pokazatelja stupnja uhranjenosti ili pothranjenosti, zaostatka u rastu, bljedila, suhoće kože, afta, piskutanja, distenzije trbuha itd.

Dodatna dijagnostička obrada uključuje kožne testove (*prick* ili ubodni test, *prick-prick* test, epikutani ili *patch* test), *in vitro* dijagnostičke testove (određivanje specifičnih IgE-protutijela, eozinofila u stolici ili u krvi, eozinofilnoga kationskog proteina, test oslobađanja histamina iz bazofila itd).¹⁵

U bolesnika sa sumnjom na alergiju na hranu posredovano IgE-om preporučuje se učiniti kožni *prick* test (SPT). Negativna prediktivna vrijednost SPT-a je oko 90%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost SPT-a od 100% za kravlje mlijeko ≥ 8 mm, jaja ≥ 7 mm, kikiriki ≥ 8 mm, a za mladu djecu za kravlje mlijeko ≥ 6 mm, jaja ≥ 5 mm, kikiriki ≥ 4 mm.^{5,30} Specifičnost i senzitivnost testa za mjerenje specifičnih IgE-protutijela (sIgE) u serumu (ImunoCAP) također je ovisna o dobi bolesnika te vrsti alergena, npr. pozitivna prediktivna vrijednost od 95% sIgE na jaja je $\geq 7,0$ kU/L, a za djecu ≤ 2 godine $\geq 2,0$ kU/L, na kravlje mlijeko $\geq 15,0$ kU/L, a za djecu ≤ 2 godine $\geq 5,0$ kU/L.³¹ Nemjerljive vrijednosti sIgE-protutijela u serumu u 10–25% bolesnika ne isključuju alergiju na hranu. Zadnjih godina komercijalno je

dostupna metoda za mjerenje specifičnih IgE-vezanih epitopa na alergenu (engl. *peptide microarray-based immunoassay*). Podaci o vezanju s IgE na pojedine epitope alergena hrane te detekcija tzv. konformacijskih (labilnih) epitopa koji su karakteristični za blage do umjerene reakcije, za razliku od linearnih epitopa koji su stabilni i povezani s jakim alergijskim reakcijama, pruža vrijedne dodatne dijagnostičke podatke, kao i podatke o predikciji težine reakcije i izboru odgovarajuće terapije.³² Eliminacijska dijeta u trajanju od 2 tjedna kod sumnje na reakcije posredovane IgE-protutijelima, te 4–8 tjedana kod sumnje na reakcije posredovane ne-IgE-om katkad se preporučuje u dijagnostičke svrhe, kada se praćenjem učinka dijeta procjenjuje potreba za dodatnom dijagnostikom, a ona uz vođenje dnevnika prehrane i simptoma prethodi provokacijskom testiranju.^{33,34}

U dijagnostici alergije na hranu posredovane ne-IgE-om zadnjih se godina sve više rabi tzv. *patch* ili epikutani test (u djece sa simptomima atopijskog dermatitisa, eozinofilnog ezofagitisa, enterokolitičnog sindroma induciranog proteinima hrane).³⁵

Provokacijski test hranom može biti otvoreni, jednostruko ili dvostruko slijepi test kontroliran placebom te se danas smatra zlatnim standardom u dijagnostici alergija na hranu.³⁶ Ako je dvostruko slijepi test kontroliran placebom negativan, radi se otvoreni provokacijski test.⁸ Kriteriji za izvođenje provokacijskih testova, kao i metodologija i procjena jasno su definirani.³⁷ Danas se nerijetko, čak i rutinski, rabe drugi dijagnostički testovi kao što su npr. određivanje specifičnih IgG-protutijela ili supklasa IgG4-protutijela čija je učinkovitost (specifičnost i senzitivnost) vrlo niska, a va-

rijabilnost rezultata visoka. Navedeni se testovi stoga ne preporučuju u dijagnostici alergija na hranu, kao ni citotoksični test, elektrodermalni testovi, biorezonantni test te drugi nestandardizirani testovi.^{34,38,39}

Liječenje alergijskih reakcija na hranu

Kada je postavljena dijagnoza alergije na hranu, najučinkovitija je terapija eliminacijska dijeta. Vrlo je važno bolesnika i njegove bližnje educirati o načinu prehrane i izbjegavanja određenih namirnica, kao i o ranom prepoznavanju simptoma alergije te primjeni odgovarajućih lijekova, od kojih je najvažniji adrenalin preko autoinjektora.^{15,40}

Eliminacijskom se djetetom kod bolesnika s reakcijama posredovanim ne-IgE-om manifestni učinak glede prestanka simptoma postiže tek za više od 8 tjedana provođenja dijeta, a nakon više od 12 tjedana normalizira se histološki nalaz. Budući da na većinu alergena iz hrane postiže tolerancija, preporučuje se svake 1–2 godine provjeriti je li bolesnik postao tolerantan na određeni alergen.^{1,2,41}

Bolesnicima s oralnim alergijskim sindromom i kožnim manifestacijama preosjetljivosti pomažu antihistaminici, dok kortikosteroidi pomažu u liječenju kroničnih alergijskih reakcija na hranu posredovanih IgE-protutijelima (atopijski dermatitis, astma), kao i u liječenju alergija na hranu koje nisu posredovane IgE-protutijelima (alergijski eozinofilni ezofagitis, alergijski eozinofilni gastroenteritis). U terapiji eozinofilnog ezofagitisa pokazala se učinkovitom primjena inhalacijskog kortikosteroida koji bolesnik proguta.^{25,26}

Novija su istraživanja pokazala učinkovitost terapije humaniziranim anti-IgE-protutijelima u bolesnika alergičnih na kikiriki, a posebno se ispituje njihova primjena u polisenzibiliziranih bolesnika. Standardna specifična imunoterapija nije indicirana u bolesnika s alergijom na hranu. Istražuju se alternativne metode imunoterapije, kao npr. peptidna imunoterapija, imunoterapija imunostimulacijskim CpG-sekvencijama, sublingvalna imunoterapija itd. Učinkovitost terapije kromonima, leukotrijenskim antagonistima te anti-IL-5-protutijelima još je dvojben.^{42–47}

Prevenција alergijskih reakcija na hranu

Danas je općeprihvaćeno da isključiva prehrana na prsima dojenčadi do navršenog šestog mjeseca života djeluje preventivno na razvoj senzibilizacije na nutritivne alergene. Oprečna su mišljenja glede učinkovitosti eliminacijske dijeta tijekom trudnoće majke i prevencije razvoja senzibilizacije djeteta.⁴⁸ Američka akademija za pedijatriju preporučuje da se djeca s visokim rizikom od razvoja atopijskih bolesti samo doje do navršenih šest mjeseci života, a da im se potom postupno uvodi dohrana, da majke tijekom dojenja ne konzumiraju kikiriki, lješnjake i morske plodove te da se ta hrana djeci ne uvodi do treće godine života.⁴⁹ Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (EPSGHAN) također preporučuje samo dojenje do šestog mjeseca života te navodi da nedostaju uvjerljivi znanstveni dokazi da kasnije uvođenje potencijalno alergogene hrane djeci s atopijskom sklonošću (npr. jaja, ribe) smanjuje njihov rizik od pojave alergijskih bolesti.⁵⁰ Uloga probiotika, prehrana trudnica hranom bogatom omega3-masnim kiselinama, općenito način prehrane (npr. mediteranska prehrana) te uvođenje dohrane dojenčetu, odnosno malom djetetu u prevenciji razvoja senzibilizacije i pojave alergijskih bolesti dvojbeni su.^{51–53}

Zaključak

Prevalencija alergijskih reakcija na hranu zadnjih je godina u značajnom porastu posebno u razvijenim zemljama Zapada. Reakcije na hranu mogu se manifestirati akutnim ili kroničnim alergijskim simptomima, s predominacijom simptoma na pojedinom organskom sustavu, blažom ili za život opasnom kliničkom slikom. U dijagnostici je posebno važna dobro uzeta anamneza, a zlatni je standard oralni provokacijski test. Liječenje se još pretežno svodi na eliminacijsku dijetu, odnosno izbjegavanje okidača te odgovarajuću simptomatsku terapiju alergijskih reakcija, što u slučaju pojave anafilaksije na prvome mjestu znači primjenu adrenalina. Nove spoznaje o patomehanizmima razvoja alergije na hranu, kao i spoznaje o razvoju tolerancije na proteine hrane, otvaraju nove preventivne i terapijske mogućnosti.

LITERATURA

1. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3–12.
2. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1344–50.
3. Ortolani C, Brujinzeel-Koomen C, Bengtsson U i sur. Controversial aspects of adverse reactions to food. *EAACI* 1998. *Allergy* 1999;54:27–45.
4. Ben-Shoshan M, Kagan RS, Alizadehfar R i sur. Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:783–8.
5. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE i sur. Food allergy, a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:S1–68.
6. Cochrane S, Beyer K, Clausen M i sur. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy* 2009;64:1246–55.
7. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:540–7.
8. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V i sur. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1162–5.
9. Burks AW, James JM, Hiegel A i sur. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998;132:132–6.
10. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
11. Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, Burow G, Wahn U. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. The MAS Study Group. Multicentre Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1397–403.
12. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331–6.
13. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413–7.
14. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172–7.
15. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–19.
16. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491–503.
17. Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses. *Ann NY Acad Sci* 2004;1029:9–15.
18. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defenses in the intestinal mucosa. *Nat Rev Immunol* 2001;1:59–67.
19. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:3–20.
20. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:435–46.
21. Smith M, Tourigny MR, Noakes P, Thornton CA, Tulic MK, Prescott SL. Children with egg allergy have evidence of reduced neonatal CD4(+) CD25(+)CD127(lo/-) regulatory T cell function. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1460–6.
22. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43–52.
23. Campos Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y i sur. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food

- allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19: 716–21.
24. Kronenberg M. Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. *Annu Rev Immunol* 2005;23: 877–900.
 25. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11–28.
 26. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH *i sur*. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133: 1342–63.
 27. Odze RD, Werthil BK, Leichtner AM, Antonioli DA. Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 1995;126:163–70.
 28. Ganeshan K, Neilsen CV, Hadsaitong A *i sur*. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: a new murine food allergy model; *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:231
 29. James JM, Eigenmann PA, Eggleson PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* Feb 1996;153:597–603.
 30. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 435–41.
 31. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891–6.
 32. Steeckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieth S. Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1323–30.
 33. Du Toit G, Santos A, Roberts G, Fox AT, Smith P, Lack G. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:309–19.
 34. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK *i sur*. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008;63:793–6.
 35. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U *i sur*. The atopy patch test in diagnostic workup of specific food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923–9.
 36. Brindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U *i sur*. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergy and Clinical immunology. *Allergy* 2004;59:690–7.
 37. Novak-Węgrzyn A, Assaas AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:365–83.
 38. Tomić S, Norrman G, Fälth-Magnusson K, Jenmalm MG, Devenney I, Böttcher MF. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:35–41.
 39. Aalberse RC, Stapel SO, Schurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:469–77.
 40. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 977–83.
 41. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S *i sur*. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:443–8.
 42. Skripak JM, Nash SD, Rowley H *i sur*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1154–60.
 43. Jones SM, Pons L, Roberts JL *i sur*. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:292–300.
 44. Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A *i sur*. New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19 Suppl 19:26–39.
 45. Beyer K, Wahn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553–6.
 46. Vickery BP, Burks AW. Immunotherapy in the treatment of food allergy: focus on oral tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9: 364–70.
 47. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412–9.
 48. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Br Med J* 1996; 313:518–21.
 49. Thyagarajan A, Burks WA. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:698–702.
 50. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O *i sur*. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99–110.
 51. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869–71.
 52. Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:215–21.
 53. Grinshaw KE, Allen K, Edwards CA *i sur*. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009; 64:1407–16.

ALERGIJSKE REAKCIJE NA CJEPIVA

ALLERGIC REACTIONS TO VACCINES

MIRJANA TURKALJ, DAMIR ERCEG*

Deskriptori: Alergija – etiologija, dijagnoza, imunologija; Cjepiva – neželjeni učinci, imunologija; Cijepljenje – neželjeni učinci

Sažetak. Alergijske reakcije na cjepiva vrlo su rijetke. Svaku sumnju na nuspojavu cjepiva, uključujući i alergijsku reakciju, potrebno je prijaviti nadležnom regulatornom tijelu. Alergijske reakcije češće se javljaju na druge komponente cjepiva izuzev aktivne, kao što su npr. želatina, proteini jajeta, pileći proteini, dekstran, timerosal, antibiotici i sl. Sve bolesnike sa sumnjom na alergiju na cjepiva potrebno je uputiti alergologu. Bolesnike sa sumnjom na alergijsku reakciju nakon cijepljenja potrebno je testirati te pokušati identificirati uzročni alergen. Kožno testiranje treba učiniti bolesnicima sa sumnjom na alergiju na cjepivo da bi se dokazale reakcije posredovane IgE-protutjelima te kako bi se pokušao utvrditi uzročni alergen. Bolesnici koji imaju negativne kožne testove mogu se cijepiti, uz vrlo malen rizik od pojave anafilaksije. Bolesnike s

* Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb (dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.; mr. sc. Damir Erceg, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Turkalj, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb, e-mail: turkalj@bolnica-srebrnjak.hr
Primljeno 24. veljače 2010., prihvaćeno 30. listopada 2011.