

# Reakcije preosjetljivosti na hranu

---

Ikić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:004414>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Ikić**

**Reakcije preosjetljivosti na hranu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AD - atopijski dermatitis

$\alpha$ -Gal - galaktoza-  $\alpha$ -1,3-galaktoza

APC - antigen-prezentirajuća stanica (prema engl. *antigen presenting cell*)

CRD - dijagnostika komponenti (prema engl. *component-resolved diagnostics*)

DBPCFC - placebo kontrolirani test opterećenja (prema engl. *double-blind, placebo-controlled food challenge*)

DC - dendritička stanica (prema engl. *dendritic cell*)

EAAI - Europsko društvo za alergiju i kliničku imunologiju (prema engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)

EAC – engl. *Enquiring About Tolerance*

EE – eozinofilni ezofagitis

EG – eozinofilni gastroenteritis

FA-AIT - imunoterapija specifična za alergene hrane (prema engl. *food allergen immunotherapy*)

FGID - funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (engl. *functional gastrointestinal disorder*)

FLG – filagrin (prema engl. *fillagrin*)

FPIAP - alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (prema engl. *food protein-induced allergic proctocolitis*)

FPIES - sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane (prema engl. *food protein-induced enterocolitis syndrome*)

HWP - hidrolizirani protein pšenice (prema engl. *hydrolyzed wheat protein*)

IgE-FAP – IgE-om facilitirana antigen prezentacija (prema engl. *IgE facilitated antigen presentation*)

IL-10 - interleukin 10

IBD - upalne bolesti crijeva (prema engl. *inflammatory bowel disease*)

LEAP - engl. *Learning Early About Peanut Allergy*

LTPs - lipid transfer proteins (prema engl. *lipid transfer proteins*)

MALT - limfno tkivo pridruženo sluznicama (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*)

NHANES - engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*

OAS – oralni alergijski sindrom (prema engl. *oral allergy syndrome*)

OFC – oralni provokacijski test hranom (prema engl. *oral food challenge*)

PEF - vršni ekspiratorni protok (prema engl. *peak expiratory flow*)

PRR - receptori za prepoznavanje uzorka (prema engl. *pattern recognition receptor*)

slgE – alergen-specifični IgE (prema engl. *allergen-specific IgE*)

SPT – kožni ubodni test (prema engl. *skin prick test*)

STAT – pretvarač signala i aktivator transkripcije (prema engl. *signal transducer and activator of transcripton*)

Th2 – pomoćnički T limfociti tip 2 (prema engl. *type 2 T helper cell*)

TGF-  $\beta$  - transformirajući faktor rasta beta (prema engl. *transforming growth factor beta*)

TLR – engl. *toll-like receptors*

Treg - regulatorni T limfociti (prema engl. *regulatory T cell*)

TSLP - timusni stromalni limfopoetin (engl. *thymic stromal lymphopoietin*)

## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. DEFINICIJE .....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJE NA HRANU .....	3
4. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAZVOJ ALERGIJE NA HRANU .....	5
4.1. Genetska predispozicija .....	5
4.2. Rasa i etničko podrijetlo .....	6
4.3. Vitamin D.....	6
4.4. Druge atopijske bolesti.....	7
4.5. Vrijeme izlaganja alergenu .....	7
5. PATOGENEZA ALERGIJSKIH REAKCIJA NA HRANU.....	7
5.1. Razvoj normalne tolerancije na hranu.....	8
5.2. Razvoj alergijske reakcije na hranu.....	9
5.2.1. IgE posredovana alergijska reakcija na hranu .....	10
5.2.2. IgE neposredovana alergijska reakcija .....	11
5.3. Senzibilizacija putem kože i respiratornog trakta .....	12
5.4. Križna reaktivnost .....	13
6. KLINIČKA SLIKA.....	16
6.1. Klinička slika IgE posredovane alergijske reakcije .....	16
6.1.1. Urtikarija i angioedem.....	16
6.1.2. Probavne manifestacije .....	17
6.1.3. Respiratorne manifestacije .....	17
6.1.4. Anafilaksija .....	17
6.2. Klinička slika miješanih alergijskih reakcija .....	19

6.2.1. Atopijski dermatitis.....	19
6.2.2. Eozinofilni ezofagitis .....	20
6.2.3. Eozinofilni gastroenteritis .....	20
6.3. Klinička slika IgE neposredovane alergijske reakcije .....	20
6.3.1. Sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane .....	21
6.3.2. Alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane .....	21
6.3.3. Heiner sindrom.....	22
7. DIJAGNOZA.....	22
7.1. Klinička anamneza i pregled .....	22
7.2. Dijagnostički testovi .....	23
7.2.1. Kožni ubodni test i slgE test .....	23
7.2.2. Oralni provokacijski test hranom .....	23
7.2.3. Eliminacijska dijeta za dijagnostičke svrhe .....	25
7.2.4. Dijagnostika komponenti.....	25
8. LIJEČENJE .....	25
8.1. Zbrinjavanje akutnih reakcija .....	26
8.2. Eliminacijska dijeta .....	26
8.3. Edukacija.....	27
8.4. Specifična imunoterapija .....	27
8.5. Anti-IgE liječenje .....	29
9. PREVENCIJA ALERGIJE NA HRANU .....	29
10. ZAKLJUČAK .....	30
11. ZAHVALE .....	31
12. LITERATURA .....	32
13. ŽIVOTOPIS .....	45

## Sažetak

### REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI NA HRANU

Lucija Ikić

Prevalencija preosjetljivosti na hranu pokazuje pozitivan trend rasta; alergija na hranu pogađa gotovo 5% odraslih i 8% djece. Potencijalno ispravljivi čimbenici rizika uključuju nedostatak vitamina D, nezdravu masnoću u hrani, pretilost, povećanu higijenu i vrijeme izlaganja hrani, ali i genetika također igra važnu ulogu. Zanimljivi klinički uvidi u patogenezu uključuju otkrića vezana uz interakcije gena i okoliša i sve veće razumijevanje uloge ne-oralnog senzibilizirajućeg izlaganja koje uzrokuje alergiju na hranu. Dijagnoza alergije na hranu postavlja se na temelju anamneze, *in vitro* i *in vivo* testovima, eliminacijskom dijetom te oralnim provokacijskim testom. Sadašnje zbrinjavanje alergijskih reakcija uvelike se oslanja na isključivanje alergene hrane, što može dovesti do prehrambenih deficita i simptomatsku terapiju u hitnim slučajevima što uključuje pravovremenu primjenu autoinjektora adrenalina. Preporuke o prevenciji alergije na hranu i atopijskih bolesti putem dijetetskih mjera radikalno su se promijenile, uz ukidanje mnogih preporuka o opsežnom i dugotrajnom izbjegavanju alergena. Uključivanje jako zagrijanih (toplinski denaturiranih) oblika mlijeka i jaja u prehranu djece koja toleriraju ovu hranu umjesto strogog izbjegavanja predstavlja značajan pomak u kliničkom pristupu. Imunomodulacijska terapija je i dalje u fazi kliničkih ispitivanja ali se smatra da će imati značajnu ulogu u liječenju. Nadamo se da će trenutne i buduće kliničke studije razjasniti i pridonijeti boljoj i točnijoj dijagnozi te uspješnijem liječenju reakcija preosjetljivosti na hranu.

Ključne riječi: alergija, reakcije preosjetljivosti, intolerancija, hrana, anafilaksija



## Summary

### HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO FOOD

Lucija Ikić

Prevalence of food hypersensitivity shows a positive growth trend; food allergy affects nearly 5% of adults and 8% of children. Potentially correctable risk factors include vitamin D deficiency, unhealthy dietary fat, obesity, increased hygiene, and exposure time to food allergens, but genetics also play an important role. Interesting clinical insights into pathogenesis include discoveries related to gene and environmental interactions and an increasing understanding of the role of non-oral sensitizing exposure that causes food allergies. The food allergy diagnosis is based on clinical history, *in vitro* and *in vivo* tests, elimination diet and oral provocation test. Current allergic reaction management largely relies on the exclusion of food allergens, which can lead to nutritional deficits, and symptomatic emergency therapy, including application of adrenaline autoinjectors in time. Recommendations on the prevention of food allergy and atopic disease through dietary measures have radically changed, with the abolition of many recommendations on extensive and long-term avoidance of allergens. Significant shift in the clinical approach includes heavily heat (denatured) forms of milk and eggs in the diet of children tolerating this food instead of severe avoidance. Immunomodulation therapy has reached the level of clinical trials, showing promise to alter treatment. We hope that the current and future clinical studies will clarify and contribute to a better and more accurate diagnosis and to more successful treatment of the food hypersensitivity reactions.

Key words: allergy, hypersensitivity reaction, intolerance, food, anaphylaxis

## 1. UVOD

Reakcije preosjetljivosti na hranu uključuju široki spektar simptoma, kao i podležećih patomehanizama, a dijele se na alergije na hranu i reakcije intolerancije (1). Za razliku od intolerancije, alergija na hranu je imunološka reakcija preosjetljivosti, koja može biti posredovana imunoglobulinom E (IgE), IgE neposredovana i mješovita. Oko četvrtina populacije doživi reakciju preosjetljivosti na hranu tijekom života (2), a procjenjuje se da od alergije na hranu boluje 3-5% odrasle populacije u Sjevernoj Americi (3).

Reakcije alergija na hranu mogu varirati od blagih i ograničenih simptoma u usnoj šupljini do anafilaksije, koja može biti smrtonosna ukoliko se odmah ne liječi adrenalinom (4). Budući da je alergija na hranu najčešći razlog anafilaksije, u novije vrijeme postoji veliki interes za specifične terapije jer je izbjegavanje alergene hrane, klasični pristup u liječenju, teško postići (5).

Iako je više od 170 namirnica identificirano kao potencijalni okidači alergijske reakcije na hranu, samo njih 8 se dovodi u vezu sa gotovo 90 % svih alergija na hranu (6). U njih se ubrajaju kikiriki, orašidi, proteini kravljeg mlijeka, jaja, riba, školjke, pšenično brašno i soja (1,7).

Alergija u odraslih može predstavljati postojeću alergiju iz djetinjstva ili *de novo* senzibilizaciju. Malo je podataka o alergiji na hranu u odrasloj dobi, ali empirijski dokazi upućuju na to da alergija na hranu koja počinje u odrasloj dobi često perzistira (8). Nasuprot tome, na nutritivnu alergiju koja počinje u djetinjstvu često se razvije tolerancija. Smatra se da je alergija na mlijeko, jaje, soju ili pšenicu (9,10) prolazna i češće nestaje nego alergija na orašaste plodove ili kikiriki (36,37).

Prirodni tijek regresije alergije na hranu ovisi o namirnici na koju se alergija razvila i može se dogoditi tek u tinejdžerskim godinama (1). Rane studije opisivale su regresiju alergije na mlijeko u 74% pacijenata u dobi do 5 godina (11), dok novije studije sugeriraju sporiji razvoj tolerancije: 19% u dobi do 4 godine, 64% u dobi do 12 godina i 79% u dobi do 16 godina (12,13). Studije provedene među dječjom populacijom ukazuju da oko 20% djece postane tolerantano na kikiriki, a kod 10% nestaje alergija na orašaste plodove (14,15). Stopa regresije vjerojatno je nešto niža

za ribe i školjke (3,8). Alergija na ribu ili školjkaše koja se najčešće razvija u odrasloj dobi, obično je dugotrajna, a najčešće i doživotna.

## 2. DEFINICIJE

**Hrana** se definira kao bilo koja tvar, bilo prerađena, poluobrađena ili sirova, koja je namijenjena prehrani ljudi i uključuje pića, dodatke hrani i dodatke prehrane (1). Tvari koje se koriste samo kao lijekovi, duhanski proizvodi i kozmetika (kao što su proizvodi za njegu usne šupljine) koji se mogu unijeti oralnim putem nisu uključeni.

**Alergeni u hrani** definirani su kao specifična komponenta hrane ili sastojci unutar hrane (obično proteini, ali ponekad također kemijski hapteni) koji prepoznati od strane alergen-specifične imunološke stanice izazivaju specifične imunološke reakcije, što rezultira karakterističnim simptomima (1).

**Preosjetljivost na hranu** podrazumijeva različite reakcije organizma koje se iznova javljaju nakon konzumacije spornih namirnica ili njenih komponenti, najčešće na proteine, ali i na ugljikohidrate, masti, dodatke hrane (aditive, boje, konzervanse) i slično (1). Obuhvaća široki spektar patoloških reakcija koje najbolje mogu biti kategorizirane na reakcije posredovane imunološkim i ne-imunološkim mehanizmima.

**Alergija na hranu ili nutritivna alergija** je reakcija potaknuta imunološkim odgovorom, a rezultat je poremećene imunološke tolerancije na proteine hrane (7).

**Senzibilizacija** je dokaz alergen-specifičnog IgE (engl. allergen-specific IgE (sIgE)) na alergene u hrani bez kliničkih simptoma nakon ekspozicije (konzumacije). Ne smatra se alergijom na hranu, jer IgE posredovana nutritivna alergija zahtijeva prisutnost senzibilizacije uz razvoj specifičnih znakova i simptoma nakon izloženosti toj hrani (1).

**Atopija** je naslijeđena sklonost stvaranju IgE na uobičajene proteine iz okoline poput peludi, grinja, kućne prašine i hrane (1).

**Nepodnošenje ili intolerancija** je reakcija na hranu nastala bez interakcije sa imunološkim sustavom, a može biti posredovana metaboličkim, toksičnim,

farmakološkim i nedefiniranim mehanizmima. U pojedinim slučajevima, ove reakcije mogu oponašati reakcije nastale tipičnim imunološkim odgovorom. Zato je važno imati na umu ove mehanizme i pojedine sastojke hrane prilikom procijene reakcija preosjetljivosti na hranu (1).

Metaboličke reakcije nastaju uslijed manjka pojedinih enzima ili poremećaja u transportu hranjive tvari. Uključuju malapsorpciju masti i ugljikohidrata. Malapsorpcija masti nastaje zbog nedostatka enzima (primarni nedostatak lipaze) ili u bolestima transporta kao intestinalna limfangiektazija i abetalipoproteinemija. Malapsorpcija ugljikohidrata javlja se zbog deficita disaharidaza bilo kao nasljedni poremećaj metabolizma, primjerice galaktozemija ili stečeni deficit (intoleracija laktoze) (7). Ovdje treba napraviti razliku između alergije na proteine kravljeg mlijeka koja je imunološki posredovan odgovor i intoleracije na laktozu koja ne nastaje imunološkim mehanizmom, stoga se laktoza ne smatra alergenom (1).

Toksične reakcije, koje mogu nastati kod svih pacijenata, ako dođe do unošenja dovoljne količine hrane. Primjer je otrovanje hranom zbog prisutnosti bakterijskih toksina.

Reakcije na farmakološki aktivne komponente hrane uzrokovane su vazoaktivnim aminima kao što su kofein, teobromin, histamin, tiramin i slično. Simptomi od strane gastrointestinalnog sustava, koji nalikuju onima u alergijskoj reakciji, mogu se javiti prilikom konzumiranja ustajale plave ribe kao što su tuna, skuša i srdela. Simptomi su crvenilo, urtikarija, angioedem, mučnina, grčevi u truhu i dijareja, a nastaju zbog prisutnosti histamina (4). Kemijski aditivi, kao što su umjetne arome (npr. tartrazin) i konzervansi (npr. glutamati i sulfiti) mogu izazvati štetne reakcije, ali imunološki mehanizam nije identificiran, stoga su te reakcije klasificirane kao intolerancije (8).

### **3. EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJE NA HRANU**

Smatra se da od alergije na hranu boluje oko 11 do 26 milijuna Europljana, a prevalencija nutritivne alergije, kao i ostalih alergijskih bolesti, je u porastu zadnjih desetljeća, posebice u razvijenim zemljama Zapada (16). U smjernicama za dijagnozu i terapiju nutritivne alergije Europskog društva za alergiju i kliničku imunologiju (engl. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI))

navodi se kako je prevalencija primarne alergije na hranu stabilna tijekom vremena, dok je prevalencija sekundarne alergije na hranu nastale zbog križne reakcije u porastu (17).

Prevalenciju na nutritivne alergije je teško odrediti zbog brojnih faktora kao što su različite definicije alergije, promatrana populacija, metodologija, geografska varijacija, dob, izloženost određenim namirnicama i drugih faktora koji utječu na procjenu (18). U prilog kako prevalencija alergije na hranu varira prema metodologiji korištenoj za dijagnozu govore podatci iz sustavnog preglednog rada i meta-analiza Europskih studija, koji ukazuju da je prevalencija na kravlje mlijeko dobivena upitnikom samoprocjene 6,0 %, ali samo 0,6 % kod pozitivnog oralnog provokacijskog testa hranom (engl. oral food challenge (OFC)) (19). Postoji velika neusuglašenost između podataka dobivenih od samih pacijenata (ili roditelja) i onih dobivenih dijagnostičkim testovima, budući da se reakcije intolerancije često pogrešno interpretiraju kao alergijske. Relativna prevalencija senzibilizacije prema različitim namirnicama je različita između svake zemlje, što upućuje na postojanje razlika između populacija (20). Razlike u prevalenciji odraz su kulturoloških i socijalnih čimbenika karakterističnih za pojedinu zemlju i kulturu, načina prehrane i pripreme hrane. Prevalencija senzibilizacije na namirnice kao što su riža, kikiriki, sezam, soja itd. veća je u zemljama gdje se one učestalo koriste u pripremi obroka (21). Alergeni potencijal prehrambenih ulja (soja, kukuruz, kikiriki i sezam) kreće se od vrlo niske (ako je gotovo sav protein hrane razgrađen termičkom obradom) do vrlo visoke alergenosti (ako se konzumiraju sirovi) (1).

U sustavnom preglednom radu i meta-analizi Europskih studija prevalencija alergija na glavne alergene hrane razlikovala se prema dobnim skupinama i područjima Europe (19). Na temelju OFC-a, prevalencija je bila najviša za alergiju na kravlje mlijeko (0,6%), a najniža (0.1%) za alergije na pšenično brašno i školjke (19). Potvrđene su razlike u učestalosti alergija na nutritivne alergene u odnosu na dob, tako da je prevalencija alergije na kravlje mlijeko i jaja bila veća u mlađim dobnim skupinama dok je prevalencija alergije na kikiriki, orašide, ribe i školjke bila veća u starijoj populaciji (19). Prevalencija alergije na kravlje mlijeko, jaja, pšenicu, orašide, alergija, ribu i školjke općenito je viša u sjevernoj Europi nego u drugim regijama, dok je prevalencija alergije na soju i kikiriki bila veća u zapadnoj Europi nego u ostalim promatranim područjima (19). Nutritivna alergija je najučestalija u dojenačkoj dobi

gdje se prevalencija kreće od 1% do gotovo 10%, a većina alergijskih reakcija u toj dobi javlja se na proteine kravljeg mlijeka (22). U cijeloj dječjoj populaciji prvo mjesto zauzima alergija na jaja, što odgovara identičnom poretku u različitim zamljama svijeta (7).

#### **4. RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAZVOJ ALERGIJE NA HRANU**

Čimbenici rizika koji se dovode u vezu sa alergijom na hranu ili senzibilizaciju, postali su predmet mnogih istraživanja. Mijenjajući „popravljive“ čimbenike rizika, otvaraju se mogućnosti za nove preventivne i terapijske mjere u budućnosti. Za brojne čimbenika rizika se smatra da mogu utjecati na pojavu alergije na hranu ili senzibilizacije. Oni uključujući spol, rasnu/etničku pripadnost, genetiku, atopiju, nedostatak vitamina D, masnoće u prehrani, smanjenu potrošnju antioksidansa, pretilost, izloženost mikroorganizmima, te vrijeme i način izlaganja alergenima u hrani (23).

##### **4.1. Genetska predispozicija**

Kao i u drugim atopijskim bolestima, obiteljska anamneza atopije ima središnju ulogu u nastanku alergije na hranu. U studiji u kojoj su sudjelovala djeca u dobi od jedne godine sa alergijom na hranu dokazanom putem OFC-a, rizik od alergije na hranu povećan je za 40% u bolesnika s jednim, a za 80% u bolesnika s dva člana najuže obitelji s bilo kojom alergijskom bolesti u usporedbi s djecom bez obiteljske anamneze atopije (24). Genetika je snažan faktor rizika za razvoj alergije na hranu na što ukazuju mutacije gubitka funkcije gena koji kodira za protein filagrin (FLG). Kao strukturni protein u sastavu kože, funkcija mu je održavanje učinkovite barijere i regulacija hidratacije kože. Poremećena funkcija povezuje sa razvojem bolesti kao što su ihtioza, atopijski dermatitis (25). Važno je da filagrin igra ulogu i u alergiji na hranu, tako što regulira propusnost kože na različite okolišne tvari, uključujući alergene (25). U korelaciji s tim, djeca s genetskim varijantama mutacije gubitka funkcije su imala 1,5 puta veću vjerojatnost da reagiraju tijekom OFC na barem jednu namirnicu u usporedbi s nositeljima alela divljeg tipa (20,26). Polimorfizmi u genu STAT6 (engl. signal transducer and activator of transcription) povezani su s povećanjem dobi razvoja tolerancije kod alergije na kravlje mlijeko, rizika za senzibilizaciju na hranu i rizika od alergije na orahe (27,28). Učestalost je veća kod

dječaka nego kod djevojčica i kod žena u odnosu na muškarce, što ukazuje na genetske i endokrinološke utjecaje (3,29). Istražuje se i utjecaj razlika između rasa i etničkih skupina. Tako se smatra da veći rizik od reakcije preosjetljivosti na hranu imaju Afroamerikanci i Azijati (30).

#### **4.2. Rasa i etničko podrijetlo**

Koristeći podatke od engl. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) od 2005. - 2006. godine Keet i suradnici istraživali su senzibilizaciju na hranu u osoba mlađih od 21 godine povezanu sa rođenjem u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ili izvan i dobi kada su imigrirali (31). Otkrili su da su djeca rođena u SAD-u izložena većem riziku, a među onima koji su rođeni izvan SAD-a, dolazak prije 2 godine života bio je faktor rizika (31). Međutim, djeca rođena u SAD-u, djeca useljenika bila su izložena većem riziku. Ovi nalazi upućuju na relativni okolišni čimbenik rizika za stanovnike SAD-a, ali također ukazuju na složenu interakciju genetike i okoliša (31). Nadalje, djeca azijskih majki koja su rođena u Aziji i kasnije migrirala u Australiju imala su manji rizik od alergije na orahe od djece azijskih majki rođenih u Australiji (32). Ovi nalazi sugeriraju da genetski čimbenici povezani s azijskim nasljeđem mogu povećati rizik od alergije na hranu kod dojenčadi izložene zapadnjačkom načinu života u ranoj dobi) (33). Osam različitih mutacija FLG čine 80% FLG mutacija u Singapuru, zemlji s velikom kineskom populacijom, u usporedbi sa samo dvije dominantne FLG mutacije koje su zabilježene u europskim zemljama (34). Slično tome, razlike u prevalenciji alergije na hranu povezane s etničkom pripadnošću zabilježene su u SAD-u, gdje djeca Afroamerikanaca imaju veće stope alergije na hranu nego Amerikanci bijele rase (35). Prevalencija alergije na hranu povećati će se u Aziji i Africi jer se povećava urbanizacija i prihvaća zapadnjački način života (33).

#### **4.3. Vitamin D**

Sharief i suradnici proveli su istraživanje o povezanosti razine vitamina D i IgE-a u serumu te su pronašli povezanost između 25-hidroksi vitamin D nedostatka i veće učestalosti za 11 od 17 alergena testiranih u djece i adolescenata (36). Ove povezanosti nisu viđene kod odraslih. U odraslih, ukoliko alergije započnu u djetinjstvu, razine 25 (OH) D u odrasloj dobi možda neće reflektirati status 25 (OH) D u vrijeme alergijske senzibilizacije (36). Moguće je da su i različiti mehanizmi

odgovorni za alergijsku senzibilizaciju u odraslih u odnosu na djecu i adolescente. Dvije studije istraživale su podatke o prevalenciji unutar NHANES-a i zaključile da djeca Latinoamerikanaca i Afroamerikanaca imaju veći rizik za nedostatak vitamina D, a otprije je poznato da te rase/etničke skupine imaju veći rizik za senzibilizaciju (37,38). Dodatne studije koje podržavaju hipotezu vitamina D uključuju sljedeće: faktor rizika je sezona rođenja (39) te unos vitamina D tijekom trudnoće povezan je sa smanjenim rizikom od senzibilizacije hrane kod djece (40). U suprotnosti s tim, Weisse i suradnici (41) utvrdili su veću sklonost alergiji kod djece čije su majke tijekom trudnoće imale više razine vitamina D.

#### **4.4. Druge atopijske bolesti**

Komorbiditeti mogu identificirati pacijente s povećanim rizikom za nastanak nutritivne alergije. Rezultati NHANES (29) pokazuju povećanu prevalenciju senzibilizacije i alergije na hranu kod osoba s dijagnosticiranom astmom. Također, alergija na hranu može biti rizik za teški oblik astme (29). Pacijenti sa astmom i alergijom na hranu imaju 6,9 puta veću vjerojatnost egzacerbacije težeg oblika astme nego bolesnici bez alergije na hranu (29).

#### **4.5. Vrijeme izlaganja alergenima**

Odgodeno uvođenje alergena hrane predstavlja rizik za razvoj alergije na hranu kod djece sa atopijskim dermatitisom (42). Alergeni hrane dosta su zastupljeni u kućnoj prašini, pa postoji mogućnost senzibilizacije na alergene hrane prisutne u okolišu kroz oštećenu/upaljenu kožu (npr. kod bolesnika sa atopijskim dermatitisom) (43,44).

### **5. PATOGENEZA ALERGIJSKIH REAKCIJA NA HRANU**

Alergije na hranu atopijski su poremećaji koji imaju tendenciju progresije što se naziva atopijski marš, u kojem je početna manifestacija često atopijski dermatitis u dojenačkom razdoblju ili u ranom djetinjstvu, nakon čega slijedi alergija na hranu, alergijska astma i alergijski rinitis. Sama nutritivna alergija obuhvaća široki spektar reakcija raznolikih patogenetskih mehanizama i kliničkih manifestacija koje se mogu klasificirati u one koje su posredovane IgE-om, one koji nisu posredovane IgE-om i one koje su posredovane i IgE-ovisnim i IgE-neovisnim putevima (miješane) (45).



Mnogi okolišni i genetski faktori pridonose predispoziciji pojedinca za atopijske poremećaje. Smatra se da se alergija na hranu razvija zbog neuspjele indukcije tolerancije pri početnoj izloženosti antigenu hrane ili disregulacije već ustanovljene tolerancije na antigen hrane u genetski predisponiranih osoba (46). Obično, različite komponente imunološkog sustava crijeva integriraju signale od antigena iz intestinalnog lumena koji potječu od hrane i rezidualne crijevne flore i komuniciraju sa sustavnim imunološkim sustavom kako bi se stvorila tolerancija na antigene hrane (46,47).

### **5.1. Razvoj normalne tolerancije na hranu**

Zdravi imunološki sustav je tolerantan na hranu, karakterizira ga neprekidna (memorijska) nereaktivnost na potencijalne alergene u hrani čak i u odsutnosti alergena kojima je redovito izložen. Oralna tolerancija je aktivan proces koji započinje prezentacijom potencijalnih antigena hrane u tankom crijevu, koji sadrži veći dio limfnog tkiva pridruženog sluznicama (engl. mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)) (45). Specifična populacija dendritičkih stanica (engl. dendritic cell (DC)) fagocitiraju antigene i migriraju u mezenterične limfne čvorove kako bi prezentirale antigen. Tijekom migracije, tolerogene DC i makrofagi luče regulatorne medijatore kao što je interleukin 10 (IL-10), transformirajući faktor rasta beta (engl. transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )) i retinoičnu kiselinu (48). Jednom u mezenterijskom limfnom čvoru, aktivirana dendritička stanica utječe na razvoj naivnih CD4<sup>+</sup> T stanica u regulatorne T limfocite (engl. regulatory T cell (Treg)) (48). Retinoična kiselina također inducira ekspresiju integrina  $\alpha 4\beta 7$  na Treg stanicama, što rezultira povratkom do crijeva gdje Treg stanice općenito potiskuju imunološki odgovor na antigene hrane, što rezultira tolerancijom. Treg stanice i druge tolerogene stanice putem regulatornih citokina (IL-10 i TGF $\beta$ ) potiču B-stanicu na proizvodnju i izlučivanje sluzničkih IgA protutijela koja dodatno učvršćuju crijevnu epitelnu barijeru. Treg stanice potiskuju formiranje pomoćničkih T limfocita tip 2 (engl. type 2 T helper cell (Th2)) smanjujući proizvodnju Th2 citokina. To prevenira produkciju sIgE i potiče proizvodnju IgG4 protutijela specifičnih za alergen hrane što dovodi do tolerancije na antigen hrane (45).

## 5.2. Razvoj alergijske reakcije na hranu

Pacijenti s alergijom na hranu mogu imati defekt u jednoj ili više komponenti imunološkog sustava gastrointestinalnog trakta, uključujući intestinalnu epitelnu barijeru, fagocitne prirodene imunološke stanice, tolerogene antigen-prezentirajuće stanice (engl. antigen presenting cell (APC)) i regulatorne stanice stečenog imunološkog sustava (46).

Promjene u probavnom kapacitetu želuca, uključujući primjenu antacida, mogu utjecati na alergenost unesenih proteina u hrani. Promovira se sinteza IgE-a prema novim proteinima, što dovodi do alergije na hranu (48,49). Disfunkcija epitela, izmjereno mokraćnom laktulozom i manozom, povećana je u osoba alergičnih na hranu u usporedbi sa zdravima (50). To dovodi do povećane propusnosti crijeva te s time asociranim povećanim transportom neobrađenih alergena i može dovesti do pojačanog efektorskog TH2 odgovora (48,50).

Djeca sa alergijom na hranu pokazuju povećani rizik za razvoj drugih stanja kao što su alergijski poremećaji (atopijski marš), upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease (IBD)), funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (engl. functional gastrointestinal disorder (FGID)) i neuropsihijatrijski poremećaji. Nekoliko genetskih faktora uključeno je u patogenezu ovih stanja, ali nedavni dokazi upućuju na središnju ulogu disbioze crijevnog mikrobioma (uzrokovane čimbenicima okoliša). Novi dokazi potkrepljuju hipotezu o disbiozi djelomično uzrokovanoj aktiviranjem epigenetskih mehanizama (51). Disbioza je prvi korak u razvoju promjena u funkciji crijevne barijere i imunološkog sustava (odgovornog za pojavu alergije na hranu i atopijskog marša) i disregulacije osi između endokrinog sustava mozga i imunološkog sustava crijeva (odgovorna za pojavu FGID-a, IBD-a i neuropsihijatrijskih poremećaja) (51).

Nekoliko genetskih, ekoloških i prehrambenih čimbenika može modulirati os mikrobiom-imunološki sustav crijeva, što utječe na pojavu alergije na hranu (51). Kao što je među rizičnim čimbenicima navedeno, obitelj sa više članova, izloženost kućnim ljubimcima i/ili ruralnom okolišu, zdrava prehrana (puna vlakana, fermentirana hrana, antioksidansi, omega-3 nezasićene masne kiseline), dojenje i uporaba probiotika smanjuju mogućnost nastanka alergije na hranu (51). Suprotno tome, carski rez, izloženost antibioticima, antacidima, antisepticima u prenatalnoj i ranoj životnoj

dobi i nezdrava prehrana (niska razina vlakana i višestruko zasićene masti) mogu povećati rizik za nastanak alergije na hranu (51). Svi ti faktori okoline uglavnom djeluju na modulaciju strukture i funkcije komenzalne flore crijeva, što može biti odgovorno za epigenetsku regulaciju gena uključenih u imunološku toleranciju (51). Komenzalna flora crijeva komunicira sa sustavom domaćina putem signaliziranja preko receptora za prepoznavanje uzoraka (engl. pattern recognition receptor (PRR)), od kojih su najbolje proučavani engl. Toll-like receptori (TLR) (47). Oni su eksprimirani na velikom broju epitelnih, endotelnih, stromalnih i hematopoetskih stanica, uključujući imunološke stanice kao što su makrofagi, DC, B stanice i neke T stanice. Higijenska hipoteza predlaže da smanjena (kao i promijenjena) stimulacija TLR receptora s crijevnim bakterijama u ranom djetinjstvu dovode do usmjerenje limfocitnog odgovora prema alergijskom fenotipu jer je odgođeno uspostavljanje optimalne ravnoteže između Th-1 i Th-2 limfocita (47). Djeca sa braćom, sestrama i kućnim ljubimcima u kući mogu imati manji rizik od alergije na jaja u dobi od 12 mjeseci, jer povećana mikrobna stimulacija u djetinjstvu može imati zaštitni učinak u smislu razvoja alergije (52).

### **5.2.1. IgE posredovana alergijska reakcija na hranu**

Kada se oralna tolerancija ne razvije i/ili nastupi oštećenje epitela i poremećaj integriteta intestinalne barijere, može se pojaviti primarna senzibilizacija na specifični antigen hrane. To uključuje Th 2 asimetrični odgovor, izazvan produkcijom citokina iz epitelnih stanica kao što je timusni stromalni limfopoetin (engl. thymic stromal lymphopoietin (TSLP)), IL-33 i IL-25 (48). Ovi citokini mijenjaju DC fenotip, posebice TSLP može promicati diferencijaciju DC u fenotip koji potiče Th 2 stanice dovodeći do ekspanzije Th 2 stanica. Th 2 limfociti luče citokine tipa IL-4, IL-5 i IL-13 potičući proizvodnju IgE-a (48). Primarna alergijska senzibilizacija (prekapčanje imunoglobulina u IgE klasu) javlja se rano u životu i dovodi do stvaranja memorijskih T-stanica i IgE-a, što se može pojačati ponovljenim kontaktom s alergenom (sekundarni imunološki odgovor). IgE specifičan za alergen veže se na receptore visokog afiniteta FcεRI na površini mastocita i bazofila, što dovodi do senzibilizacije pacijenta. Kada dođe do ponovnog susreta s alergenom, to uzrokuje unakrsno povezivanje kompleksa IgE-FcεRI na osjetljivim bazofilima i mastocitima. Ovaj proces aktivira te stanice, dovodeći do oslobađanja granula koje sadrže prethodno oblikovane upalne medijatore (npr. histamin), kao i *de novo* sintezu i/ili otpuštanje

upalnih medijatora (npr. leukotriena), proteaza (npr. triptaza), upalnih citokina (npr. IL4) i kemotaktičkih molekula. Mastociti i bazofili aktiviraju se unutar nekoliko minuta nakon unakrsnog povezivanja IgE-a, stoga se taj proces naziva ranom ili neposrednom alergijskom reakcijom, a simptomi nastaju ubrzo nakon kontakta s alergenom. Prema Coombsu i Gellu ovo je tip I reakcija preosjetljivosti i ujedno je najčešći patogeni mehanizam nastanka alergije na hranu (53).

Visoki titrovi alergen-specifičnih IgG4 protutijela opaženi su nakon kronične izloženosti egzogenim antigenima, uključujući profesionalne alergene i pčelinji otrov (54). Ravnoteža između proizvodnje IgG4 i IgE utječe na razvoj tolerancije na alergene hrane (54). Mehanizam kojim IgG4 inhibira IgE-om posredovanu preosjetljivost istražen je korištenjem različitih modelnih sustava koji dovode do dva predložena mehanizma (55). Prvo sekvestriranjem antigena, IgG4 može funkcionirati kao blokirno protutijelo, sprječavajući aktivnost IgE ovisnu o CD23. IgE-om facilitirana antigen prezentacija (engl IgE facilitated antigen presentation (IgE-FAP)) ovisi o vezanju imunoloških kompleksa formiranih od alergena i specifičnih IgE na nisko-afinitetni IgE receptor CD23 (FcεRII). Hvatanje kompleksa IgE-alergen pomoću CD23-ekspimirajućih antigenskih stanica rezultiraju internalizacijom i obradom kompleksa alergen-IgE-receptor s naknadnim predstavljanjem peptida izvedenih iz alergena T-stanicama. Drugi predloženi mehanizam je da IgG4 kostimulira inhibitorni IgG receptor FcγRIIb, koji može negativno regulirati FcεRI-posredovanu signalizaciju i zauzvrat inhibirati aktivaciju efektorskih stanica (54). Apsolutne razine IgG4 često ne koreliraju s kliničkom tolerancijom na hranu, no i apsolutne razine IgE nisu apsolutni indikator za predviđanje ozbiljnosti alergijske reakcije (54). Stoga IgG4 ima ulogu oralnoj imunoterapiji na alergene hrane, a također i u prirodnoj toleranciji na alergene iz hrane.

### **5.2.2. IgE neposredovana alergijska reakcija**

Uz ranu alergijsku reakciju koja je IgE posredovana, razlikuju se IgE neposredovane i mješovite alergijske reakcije koje nastaju nekoliko sati do dana nakon kontakta s alergenom hrane (kasne i odgođene alergijske reakcije). Smatra se da su posredovane Th2-stanicama i njihovim citokinima koji regrutiraju eozinofile i druge upalne stanice (20). Nekoliko sati nakon kontakta s alergenom i neposredne reakcije,

dolazi do priljeva bazofila i eozinofila. Taj je priljev osjetljiv na steroide i čini se da uključuje faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF).

Relativno malo se zna o važnosti kasne faze reakcije u alergiji na hranu, ali nagađa se da bi mogla biti uključena u oblike alergijskog eozinofilnog ezofagitisa i gastroenteritisa (56). Zapravo, podaci eksperimentalnih životinjskih modela pokazali su da bazofilni odgovor induciran TSLP-om potiču eozinofilni ezofagitis. Pokazano je da crijevni eozinofili ne samo da doprinose upali, već kontroliraju dendritičke stanice kako bi inicirali primarne imunološke odgovore posredovane Th2 stanicama, što ukazuje na složenu interakciju između stanica u alergijama na hranu (57).

Odgođeni tip reakcije se može pojaviti 24 do 48 sati nakon kontakta s alergenom (53). Riječ je o reakciji preosjetljivosti tipa IV, koje uključuju T-stanice specifične za alergen. Alergen-specifične T stanice mogu se aktivirati putem IgE-ovisnih i IgE-neovisnih puteva. Kao što je ranije navedeno APC stanice eksprimiraju FcεR1 receptor (CD23) i koriste ga za prezentaciju alergena facilitarnu IgE-om (IgE-FAP). Taj se proces pokazao učinkovitijim za aktivaciju T-stanica nego prezentacija alergena bez IgE (55). Aktivacija T-stanica specifičnih za alergen također se može pojaviti bez IgE i dovesti do alergijskih reakcija odgođenog tipa kod pacijenata (53).

### **5.3. Senzibilizacija putem kože i respiratornog trakta**

Osim opisane oralne rute, senzibilizacija na alergene hrane može se dogoditi i putem kože i respiratornog trakta (48).

Senzibilizacija na alergene hrane može se ostvariti putem ponavljanje transdermalne ekspozicije (20). Podaci studije provedene na miševima upućuju na to da transdermalna primjena hidroliziranog proteina pšenice (engl. hydrolyzed wheat protein (HWP)) kroz flastere aplicirane na kožu dovodi do proizvodnje sIgE i indukcije tip 2 citokinskog odgovora (20,58). Daljnji dokazi za transdermalnu senzibilizaciju prikazani su u nedavnoj epidemiološkoj studiji, gdje su Japanke koje su koristile sapun za lice koje sadrže HWP češće bolovale od alergije na proteine pšenice nego žene koje nikada nisu koristile ovaj proizvod za njegu kože (20,59). Kao što je prethodno opisano među rizičnim čimbenicima, postoji veza između mutacije FLG i alergije na hranu u djece (26). Međutim, studija provedena unutar odrasle danske populacije otkrila je da mutacija gena za FLG nije povezana sa senzibilizacijom na

alergene hrane (i aeroalergene) bez istodobnog atopijskog dermatitisa, što upućuje na to da je abnormalni imunološki odgovor potreban s oštećenom epitelnom barijerom (60).

Alergija na novi oblik alergena, koja se klinički manifestira odgođenim alergijskim odgovorima i anafilaksijom nekoliko sati nakon konzumacije crvenog mesa sisavaca, povezana je sa senzibilizacijom na ugljikohidrat galaktoza-  $\alpha$ -1,3-galaktoza ( $\alpha$ -Gal) (61).  $\alpha$ -Gal epitop je prisutan u krpelju *Ixodes ricinus* što sugerira da izlaganje domaćina  $\alpha$ -Gal nastaje tijekom ugriza krpelja, što je povezano s IgE odgovorom na  $\alpha$ -Gal i razvojem alergije na crveno meso (62). Potencijalna teorija za odgođenu pojavu simptoma je da digestija i metabolizam lipida odgađa pojavu alergena  $\alpha$ -Gal u cirkulaciji (63). Tako je  $\alpha$ -Gal alergija jedinstvena po tome što je alergen ugljikohidrat, a izlaganje se odvija kroz intrakutani put, a vremenski tijek reakcije je odgođen (20,23). Smatra se da anafilaksija koja se razvija na cetuximab, himerično monoklonsko protutijelo za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma i karcinoma glave i vrata koje sadrži  $\alpha$ -Gal, nastaje križnom alergijskom reakcijom kod pojedinaca senzibiliziranih na crveno meso (64). Tome u prilog govori preklapanje geografske distribucije anafilaksije na meso i na cetuximab (65).

#### **5.4. Križna reaktivnost**

Križna reaktivnost imunološki je fenomen koji se javlja kada specifično IgE protutijelo ne reagira samo na alergen koji je inicirao imunološki odgovor, već i na alergen homologne strukture - najčešće konformacijske epitope (sličnost trodimenzionalne strukture) (66). Kako bi došlo do vezanja, alergeni trebaju većinom biti homologni u preko 70% aminokiselinskog slijeda, a vezanje je malo vjerojatno ispod 35% (66,67).

Za razliku od klasičnih alergija na hranu (alergija na hranu tip I) gdje se primarna senzibilizacija pojavljuje u gastrointestinalnom traktu i usmjerena je uglavnom protiv stabilnih alergena hrane, primarna senzibilizacija u alergiji na hranu tip II usmjerena je na inhalacijske alergene, a simptomi alergije javljaju se kod ingestije križno-reaktivnih proteina biljnog podrijetla (68). Oralni alergijski sindrom (engl. oral allergy syndrome (OAS)) je najbolji primjer kako respiratorna senzibilizacija na pelud breze (glavni alergogeni protein – Bet v1) može izazvati alergijske simptome, nakon konzumacije jabuke (alergogeni protein - Mal d 1) i ostalih namirnica, u vidu svrbeža i angioedema orofaringealne regije (68). To je rana alergijska reakcija posredovana

IgE-om koja se javlja nakon konzumacije sirovih namirnica. Glavni alergen peludi breze pripada sa patogenezom povezanom obitelji proteina 10 (68). Ostali članovi ove obitelji proteina prisutni su u raznim namirnicama, kao što su voće iz porodice *Rosaceae* (npr. jabuka, višnja, kruška), povrće *Apiaceae* (npr. celer, mrkva), lješnjak, soja i kikiriki (65,66,68,69). Ovi proteini dijele visok stupanj sličnosti aminokiselinske sekvence s glavnim alergenom peludi breze što rezultira sličnom tercijarnom strukturom. Prema tome, Bet v 1-specifična IgE antitijela mogu se vezati za ove prehrambene proteine što uzrokuje neposredne reakcije preosjetljivosti na konzumaciju dotične hrane. IgE-križna reaktivnost između Bet v 1 i homologa hrane korelira otprilike sa sličnošću njihovih primarnih proteinskih struktura. Analiza T-staničnog odgovora na alergene hrane povezane s Bet v 1, pokazala je da ovi prehrambeni proteini sadrže nekoliko različitih T-staničnih epitopa i aktiviraju Bet v 1-specifične T-stanice dovodeći do proliferacije i proizvodnje citokina (70). Nekoliko takvih križno-reaktivnih T-staničnih epitopa nije uništeno simuliranom probavom alergena u hrani (*in vitro*) i stimulirali su Bet v 1-specifične T-stanice unatoč nereaktivnosti s IgE antitijelima. Slično tome u *in vivo* uvjetima, alergeni kuhane hrane nisu izazvali simptome posredovane IgE (oralni alergijski sindromi), ali su uzrokovali kasne reakcije posredovane T-stanicama (pogoršanje atopijskog dermatitisa) kod pacijenata s alergijom na pelud breze i konkomitantnim atopijskim dermatitisom jer je termička obrada utjecala na njihovu konformacijsku strukturu, a ne primarni aminokiselinski slijed (69). Geografske razlike u rasprostranjenosti bilja i razlike u prehrambenim navikama također utječu na to koji će se od sindroma razviti. Križne alergijske reakcije zbivaju se i drugim skupinama alergena. Osim alergije na pelud breze, glavni uzrok polinoze u kasno ljeto u Europi je na pelud pelina (68). Glavni alergen za senzibilizaciju je Art v 1, te ne postoje podatci o križnoj reaktivnosti između alergena biljne hrane i mono-senzibilizaciji na samo alergene pelina. Sindromi uključuju celer-pelin-začini sindrom, celer-breza-pelin-začini sindrom, pelin-breskva sindrom itd (68).

Lateks-voće sindrom je povezanost alergije na lateks i alergije na biljnu hranu, koja je prisutna i do 50% pacijenata s alergijom na lateks (71). Najčešće namirnice su banana (28%), avokado (28%), kesten (24%) i kivi (20%) (65). Kod ovih namirnica, klinički simptomi su često teški, kao što je slučaj s drugim namirnicama koje su rjeđe povezane s lateksom (smokva, papaja i rajčica), dok su s krumpirom opisane reakcije

obično lokalne i niskog intenziteta (65). Alergija na lateks obično prethodi alergiji na hranu, iako to nije uvijek slučaj. Često se spektar alergija na hranu povećava s vremenom. Najvažnija molekularna osnova lateks-voća sindroma je homologija između heveina (Hev b 6.02) od lateksa s heveinskom N-terminalnom domenom enzima hitinaze klase I biljaka (65).

Razlikuju se i sindromi križne reaktivnosti nastali uslijed senzibilizacije na lipid transfer proteine (engl. lipid transfer proteins (LTPs)), koji spadaju u drugi ogranak PR-proteina-14 (PR-14) (72). LTPs-ovi su termički stabilni i otporni na peptičku digestiju, zbog čega se ponašaju kao kompletni alergeni, senzibilizaciju izazivaju ingestijom i često uzrokuju sistemske reakcije (65). Oni su glavni alergeni voća iz porodice *Rosaceae* (65). Glavni pokretač senzibilizacije za većinu pacijenata alergičnih na LTPs je breskva, jer je obično prva hrana koja proizvodi simptome, rijetko se tolerira normalno, a razine IgE su obično veće za Pru p3 protein breskve nego za druge LTP-e (65,73). Pacijenti osjetljivi na višestruke LTPs-ove doživljavaju sistemske reakcije koje su često ozbiljne. Na temelju sličnosti u sekvenci LTPs ne može se predvidjeti budući rizik vezan uz hranu na koju su pacijenti senzibilizirani, ali je još uvijek toleriraju (65). Kod pacijenata alergičnih na breskvu popratna alergija na orahe mnogo je češća od alergije na kruške, iako sličnost u LTPs sekvencama breskve i kruške je veća nego između breskve i oraha (65).

Prepoznata je križna reaktivnost između proteina mlijeka različitih sisavaca, kao i između jaja različitih ptica. Generalno stajalište jest da kod jednom uspostavljene dijagnoze alergije na mlijeko/jaje jednog sisavca/ptice, trebalo bi se izbjegavati mlijeko/jaja drugih životinja, dok se ne dokaže tolerancija pod kontroliranim uvjetima (65). Ptica-jaje sindrom je asocijacija između respiratorne alergije na ptičje alergene i nutritivne alergije na žumanjak i u nekim slučajevima meso različitih ptica (65). Češća je kod odraslih pacijenta i većinom se dobro toleriraju dobro kuhana jaja i perad (65)



## **6. KLINIČKA SLIKA**

### **6.1. Klinička slika IgE posredovane alergijske reakcije**

IgE-posredovane alergijske reakcije na hranu karakterizira akutni početak simptoma, obično nekoliko minuta do 2 sata nakon gutanja. IgE ovisne reakcije na alergene ugljikohidrata u mesu potencijalna su iznimka u ovom uobičajenom vremenskom okviru, kao i tradicionalnoj definiciji alergije na hranu koja se temelji na proteinu. Nedavna izvješća sugeriraju da je ova reakcija, uzrokovana prisustvom IgE antitijela na galaktozu-alfa-1,3-galaktozu, tipično odgođena, 4 do 6 sati nakon gutanja (4).

#### **6.1.1. Urtikarija i angioedem**

Urtike su eritematozna (ili blijeda), polimorfna/okrugla i dobro ograničena pruritička žarišta, često s centralnim bljedilom i nestaju nakon pritiskom.

Angioedem predstavlja asimetrično oticanje područja neovisno o gravitaciji zbog ekstravazacije plazme u subkutano ili mukozno tkivo. Lezije su ne tjestasti, nepruritički, dobro definirani edemi, koji osim potkožnog tkiva (npr. lice, ruke, stražnjica i genitalije), zahvaćaju i trbušne organe ili gornji dišni put. Angioedem grkljana je hitno medicinsko stanje koje zahtijeva brzu intervenciju. Alergija na hranu čest uzrok je akutne urtikarije u mlađoj životnoj dobi (4). Iako točna prevalencija nije poznata, procjenjuje se da je 20% slučajeva akutne urtikarije, posebice u dječjoj dobi uzrokovano alergijom na hranu (74). Kronična spontana urtikarija, definirana trajanjem dužim od 6 tjedana, je rijetko (u samo 2% do 10%) uzrokovana alergijom na hranu, iako čak 50% odraslih osoba povezuje kroničnu urtikariju s određenom hranom (74,75). Među kožnim manifestacijama alergije na hranu, akutna urtikarija i angioedem su vjerojatno najčešći. Akutni angioedem i urtikarija su uobičajene prateće pojave anafilaksije, ali 20% slučajeva anafilaksije ne uključuje kožne simptome (76). Uzrokuju ih najčešće 8 uobičajenih nutritivnih alergena (kravlje mlijeko, jaje, kikiriki, orašasti plodovi, soja, pšenica, riba i školjke).

Kontaktnu urtikariju karakteriziraju urtike lokalizirane samo na područja kontakta s hranom. Može biti imunološka (posredovana IgE-om) ili neimunološka (nastala otpuštanjem histamina). Najčešća hrana koja izravnim kontaktom uzrokuje urtike je sirovo meso, riba, sirovo voće i povrće (1,4).

### **6.1.2. Probavne manifestacije**

Gastrointestinalna anafilaksija popraćena je simptomima kao što su mučnina, abdominalni spazmi, bol, povraćanje i/ili dijareja. Obično koegzistiraju IgE-posredovani simptomi u drugim organskim sustavima. Simptomi od strane gornjeg gastrointestinalnog trakta obično se javljaju u roku od nekoliko minuta do 2 sata nakon uzimanja alergena u hranu, dok simptomi donjeg gastrointestinalnog trakta (dijareja) mogu biti odgođeni i do 2 do 6 sati nakon ingestije (4).

Već spomenuti oralni alergijski sindrom poznat kao sindrom križne reakcije peludi i hrane, a simptomi su trenutačni svrbež, žarenje i blago oticanje usana, jezika, nepca i ždrijela po konzumiranju određenih namirnica (3). Simptomi su većinom ograničeni na orofarinks i nestaju u roku od nekoliko minuta od ingestije. Manje od 10% slučajeva napreduje do sistemskih simptoma i samo 1% do 2% anafilaksije (86)

### **6.1.3. Respiratorne manifestacije**

Simptomi od strane respiratornog sustava (bronhospazam i zviždanje (piskanje) (engl. wheezing) te akutni rinokonjuktivitis najčešće su dio sustavnih alergijskih reakcija na hranu. Rijetko su izolirani simptomi alergije na hranu. Okularni i nazalni simptomi koji se mogu opaziti kod rinokonjuktivitisa uključuju periokularni pruritus, eritem i epiforu, kao i kihanje, svrbež, nazalnu kongestiju i rinoreju (4).

### **6.1.4. Anafilaksija**

Generalizirana anafilaksija je definirana kao teška, životno opasna generalizirana reakcija preosjetljivosti, koja je karakterizirana time što se pojavljuje s po život opasnim problemima s dišnim putevima, disanjem ili cirkulacijom te je obično, ali ne uvijek, povezana s kožom i sluznicom (77).

Dijagnoza anafilaksija se postavlja kada je ispunjen bilo koji od sljedeća tri kriterija (77):

1. Akutni početak bolesti (minute do nekoliko sati) sa zahvaćanjem kože, tkiva sluznice ili oboje (npr. generalizirani osip, svrbež ili crvenilo, otok usne-jezik-uvula i najmanje jedan od sljedećeg:

a. dispneja, piskanje u plućima – bronhospazam, stridor, smanjeni vršni ekspiratorni protok (engl. peak expiratory flow (PEF)), hipoksemija

b. smanjeni krvni tlak (RR) ili povezani simptomi disfunkcije krajnjeg organa (npr. hipotonija (kolaps), sinkopa, inkontinencija)

2. Dva ili više sljedećih kriterija koji se brzo javljaju nakon izloženosti vjerojatnom alergenu za tog pacijenta (minute do nekoliko sati):

a. uključivanje tkiva kože-sluznice (npr. generalizirana urtikarija, svrbež-crvenilo, otečene usne-jezik-uvula)

b. kompromitacija dišnog sustava (npr. dispneja, piskanje u plućima-bronhospazam), stridor, smanjeni PEF, hipoksemija)

c. smanjeni RR ili povezani simptomi (npr. hipotonija (kolaps), sinkopa, inkontinencija)

d. trajni gastrointestinalni simptomi (npr. bol u trbuhu, povraćanje)

3. Smanjeni RR nakon izlaganja alergenima poznatim pacijentu (minute do nekoliko sati):

a. Dojenčad i djeca: nizak sistolički RR (specifičan po dobi) ili > 30% smanjenje sistoličkog RR

b. Odrasli: sistolički RR <90 mmHg ili > 30% smanjenje od početne vrijednosti te osobe

Alergija na hranu najčešći je uzrok anafilaksije u hitnoj službi, što čini jednu trećinu do polovice svih slučajeva (4). Najčešće namirnice koje uzrokuju anafilaksiju su kikiriki, orašasti plodovi, školjke, riba, mlijeko i jaje (4). Uz neposredne simptome, do 20% alergijskih reakcija na hranu može imati bifazični tijek, s drugom reakcijom kasne faze koja se javlja oko 8 sati nakon početnih simptoma (78,79).

Rizici za anafilaksiju uključuju konkomitantne bolesti kao što je astma (80), pogotovo ako je teška i nekontrolirana (rizik za fatalni ishod), poremećaji mastocita te podležeća kardiovaskularna bolest (s time povezano uzimanje beta-adrenergičkim blokatora i/ili inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (81).

Kofaktori povećavaju rizik od pojave alergijske reakcije ili njegove ozbiljnosti. Oni su opisani u gotovo 20% mlađih pacijenata i uključuju vježbanje, vrućicu, akutnu infekciju, predmenstrualni status i emocionalni stres (82). Čini se da nesteroidni antireumatici (NSAID) i alkohol pojačavaju neke alergijske reakcije na hranu (77).

O hrani ovisna, naporom potaknuta anafilaksija (engl. exercise-induced anaphylaxis (FDEIA)) je rijedak oblik anafilaksije koja se manifestira samo fizičkim naporom 2 do 4 sata nakon ingestije hrane (4). Oboljeli pojedinci mogu tolerirati hranu bez reakcije ukoliko nakon ingestije nema napora (tjelovježbe). Čini se da patofiziologija tog oblika anafilaksije uključuje IgE-posredovane mehanizme koji se pokreću poslije vježbanje, a dovode do promijenjene apsorpcije u crijeva i/ili digestije alergena (83). Pacijenti obično reagiraju na pšenicu, školjke, celer, ribu, voće i mlijeko (4)

## **6.2. Klinička slika miješanih alergijskih reakcija**

Miješane alergijske reakcije (IgE posredovane i ne posredovane) na hranu imaju ulogu u kroničnim bolestima kao što su atopijski dermatitis (AD) i eozinofilne gastroenteropatije, uključujući eozinofilni ezofagitis (EE) i eozinofilni gastroenteritis (EG), kroz miješane imunološke mehanizme. Dijagnostičkim testovima mogu se otkriti IgE protutijela, ali smatra se da su T limfociti i njihovi citokini od presudne važnosti za nastanak (4).

### **6.2.1. Atopijski dermatitis**

Atopijski dermatitis je kronična upalna bolest kože koje obično počinje u djetinjstvu. Kožne promjene imaju tipičnu distribuciju na fleksornim stranama u antekubitalnoj i poplitealnoj jami, u području zapešća, gležnjeva i vrata, te su praćene izrazitim svrbežom, a kronično recidivirajućeg su tijeka. Otprilike 30% do 40% dojenčadi i male djece s umjerenim do teškim AD ima preosjetljivost na hranu (84,85). Odnos između AD i alergije na hranu dokazan je poboljšanjem simptoma nakon eliminacije suspektne hrane, kao i pogoršanje AD s ponovljenom izloženošću hrani (4). Taj je odnos pokazan kada je 113 bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom podvrgnuto dvostruko slijepom, placebo kontroliranom testu opterećenja (eng. double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC)) (86). U 63 djece (56%) zabilježeno je 101 pozitivnih OFC, dok su kožni simptomi uočeni u 84% (86). Pacijenti su zatim stavljeni na eliminacijske dijete temeljene na rezultatima OFC, a većina je pokazala značajno poboljšanje kožnih simptoma. Jaje, mlijeko i kikiriki najčešće su bili povezani s dermatitisom. Od 63 bolesnika s pozitivnim OFC, 40 je ponovno ocijenjeno, a 40% ih je prestalo biti preosjetljivo nakon 1 ili 2 godine, što ukazuje na moguću razrješenost dermatitisa povezanog s alergijom na hranu nakon razdoblja eliminacije alergena (86).

Smatra se da alergija na hranu nije direktni uzrok već djeluje kao aktivni okidač upale i tako utječe na ozbiljnost bolesti (1). Kravlje mlijeko, kokošje jaje, soja i kikiriki su najčešće povezani alergeni u mlađe djece. Čini se da igraju manju ulogu kod starije djece i odraslih osoba kod kojih je češći kontribuirajući faktor u AD križna preosjetljivost na pelud i hranu (87).

### **6.2.2. Eozinofilni ezofagitis**

Eozinofilni ezofagitis rezultira upalom jednjaka i može se vidjeti u bilo kojoj dobnoj skupini. Međutim, klinička slika EE značajno varira ovisno o dobi bolesnika. U djece, EE se prezentira poteškoćama s hranjenjem, nenapredovanje na tjelesnoj težini, refluksom i abdominalnom boli, dok adolescenti i odrasli često imaju disfagiju i gubitak apetita (1). Kriteriji za dijagnozu su karakteristični simptomi i prisutnost više od 15 eozinofila po polju na bioptatu jednjaka poslije najmanje 6 tjedana terapije sa dvostrukom dozom inhibitora protonske pumpe (88). Mnogi pacijenti s EE imaju dokazane komorbidne alergijske bolesti, kao što je alergijski rinitis (57%) i alergija na hranu posredovanu IgE (46%) (89). Alergeni na hranu, a možda i inhalacijski alergeni, čini se da igraju centralnu ulogu u imunopatologiji EE (4). Najčešće uključeni alergeni su kravlje mlijeko, jaje, soja, kukuruz, pšenica i govedina. Ciljana eliminacija namirnica ili potpuna eliminacija korištenjem elementarne formule rezultira kliničkim i histološkim poboljšanjem u većine djece (1,4).

### **6.2.3. Eozinofilni gastroenteritis**

Eozinofilni gastroenteritis se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. S obzirom da bilo koji dio gastrointestinalnog trakta od jednjaka do debelog crijeva, uključujući žučne kanale, može biti zahvaćen, klinički simptomi variraju ovisno o mjestu upale unutar gastrointestinalnog trakta. Simptomi se sastoje od abdominalne boli, mučnine, proljeva i gubitka težine uslijed malapsorpcije. Kod dojenčadi se može pojaviti opstrukcija i s time povezano povraćanje nakon hranjenja. Kod adolescenata simptomi mogu biti slični onima kod sindroma iritabilnog crijeva. Kao i EE, 50% bolesnika s EG također imaju druge alergijske bolesti (4).

## **6.3. Klinička slika IgE neposredovane alergijske reakcije**

IgE neposredovane alergijske reakcije na hranu posredovane su primarno T limfocitima, te poremećaji obuhvaćaju sindrom enterokolitisa induciranog proteinima

hrane (engl. food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)), alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane (engl. food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP)), enteropatiju izazvanu proteinima hrane, Heinerov sindrom (plućna hemosideroza), celijakiju i sideropeničnu anemiju zbog nedostatka kravljeg mlijeka (90).

### **6.3.1. Sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane**

Sindrom enterokolitisa induciranog proteinima hrane se manifestira u dojenčadi kao obilno, intermitentno povraćanje (početak 1 do 3 sata nakon ingestije) i letargija, često popraćeno proljevom (početak 5-10 sati nakon hranjenja) i vidljivom ili okultnom krvi u stolici, što dovodi do akutne dehidracije ili gubitka na težini i nenapredovanja ukoliko nastane kronični oblik bolesti (90). Ukupno 75% dojenčadi se doima akutno bolesnima, oko 15% su hipotenzivni i potrebna je hospitalizacija (91). Respiratorne i kožne manifestacije su odsutne. Simptomi se javljaju kod novorođenčadi koja su hranjena formulama baziranim na kravljem mlijeku ili soji, 1-3 dana po rođenju (90). Kasniji nastup obično je rezultat odgođenog uvođenja kravljeg mlijeka, soje ili krute hrane dojenoj dojenčadi. FPIES je najčešće uzrokovan proteinima kravljeg mlijeka i soje. Riža, zob, meso, riba, jaja i povrće mogu također potaknuti FPIES. FPIES se rijetko javlja kod dojenčadi koja su isključivo dojena (92). FPIES uzrokovan ribom i školjkašima češće se javlja kod adolescenata i odraslih. Često je neprepoznat, te se djeca pogrešno liječe pod dijagnozom akutne virusne gastrointestinalne bolesti, sepse ili kirurških bolesti, odgađajući dijagnozu FPIES-a po nekoliko mjeseci (90). Približno 25% djece s FPIES-om razvija slgE protutijela na hranu i neposredne alergijske reakcije (93). Nalaz pozitivnih IgE protutijela je povezan s duljim tijekom. FPIES prolazi spontano, pri čemu se većina slučajeva povlači u dobi od tri do pet godina života (90).

### **6.3.2. Alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane**

Alergijski proktokolitis induciran proteinima hrane je dobroćudno stanje koje se manifestira pojavom krvave stolice u dojenčadi koja dobro napreduju, s uobičajenim početkom unutar prvih šest mjeseci, najčešće između prvog i četvrtog tjedna života (1,90). Početak može biti akutan (manje od 12 sati nakon prvog hranjenja), ali obično je postepen, s produljenim latentnim intervalom između uvođenja proteina hrane i pojave simptoma. Smatra se jednim od najčešćih uzroka kolitisa u dobi do prve

godine života (94). Do 60% slučajeva javlja se kod dojenčadi koja se isključivo dojena i liječi se eliminacijom kravljeg mlijeka i soje iz prehrane majke. Većina slučajeva se povlači u dobi od 12 mjeseci (95).

### **6.3.3. Heiner sindrom**

Heiner sindrom je rijetka bolest u dojenčadi i male djece. Uzrokovano prvenstveno kravljim mlijekom, a karakterizira ga kronični ili rekurentni simptomi donjeg respiratornog sustava koji su često povezani s plućni infiltratima, gornjim respiratornim simptomima, gastrointestinalnim simptomima, sideropeničnom anemijom i nenapredovanjem (96). Često postoje dokazi o perifernoj eozinofiliji, nedostatku željeza, te depozitima imunoglobulina i C3 komplementa u biopstatima pluća (1). Eliminacija mlijeka dovodi do poboljšanja simptoma kroz nekoliko dana i nestajanje plućnih infiltrata unutar nekoliko tjedana. Imunopatogeneza toga poremećaja nije razjašnjena, ali čini se da nastaje kao posljedica stanične i imunokompleks reakcije, uzrokujući alveolarni vaskulitis (1). U teškim slučajeva, alveolarno krvarenje dovodi do plućne hemosideroze (1).

## **7. DIJAGNOZA**

### **7.1. Klinička anamneza i pregled**

Detaljna klinička anamneza može predvidjeti vjerojatnost dijagnoze, mehanizam uključen u alergijsku reakciju (IgE posredovane i neposredovane) i identificirati hranu suspektanu za razvoj simptoma (17). Kod uzimanja anamneze pitanja su usmjerena na prepoznavanje alergena u hrani, vremenski period između konzumacije hrane i razvoja simptoma, simptome koji se pripisuju unošenoj hrani, količinu hrane potrebnu za reakciju, reproducibilnost simptoma pri prethodnoj ili naknadnoj konzumaciji, prisutnost rizičnih kofaktora (npr. vježba) i vrijeme proteklo od posljednje reakcije (97). Klinička procjena uključuje i klinički pregled fokusiran na nutritivni status i rast (posebno se odnosi na djecu) i pridružene atopijske bolesti kao što su atopijski dermatitis, alergijski rinokonjuktivitis i astma (17).

## 7.2. Dijagnostički testovi

### 7.2.1. Kožni ubodni test i slgE test

*In vivo* kožni ubodni (prick) test (SPT) i *in vitro* slgE testovi za alergene hrane se provede kod određivanja IgE senzibilizacije (17). U sustavnom pregledu i meta-analizi EAACI utvrđena je zamjetna osjetljivost (70-100%), iako manje za većinu alergija na biljnu hranu, ali umjerena specifičnost (40-70%) i za slgE i za SPT pomoću DBPCFC kao referentnog testa (98). Specifični IgE i SPT testovi dobro potvrđuju ili isključuju ulogu IgE u (samo) suspektnoj preosjetljivosti na hranu (17). Tumačenje se poboljšava kada se uzmu u obzir klinička slika i veličina pozitiviteta u testovima (17). Međutim, često nisu u mogućnosti razlikovati klinički relevantne alergije, senzibilizaciju i toleranciju, pa je stoga potreban OFC (17). Veće razine slgE ili veća veličina reakcije (promjer izmjeren u milimetrima u usporedbi s pozitivnim i negativnim kontrolama) tijekom SPT otkrivaju povećanu vjerojatnost da je osjetljivost klinički relevantna (99). Lažno negativan rezultat može biti prisutan kod pacijenta sa reakcijom na hranu kod kojih se simptomi javljaju zbog mehanizma koji nije posredovan IgE-om (48). Do lažno negativnog rezultata može doći i zbog samog ekstrakta za testiranje uslijed nedostatne količine alergena, kao i zbog nestabilnosti alergeni proteina (npr. većinom voće i povrće), stoga se preporučava korištenje svježih hrane za ispitivanje (17). Određivanje senzibilizacije na suspektne alergene hrane uključuje procjenu križne reaktivnosti na inhalacijske alergene i povezane alergene hrane. Kako bi se izbjeglo utvrđivanje klinički irelevantne senzibilizacije (lažno pozitivni rezultati), trebaju se istraživati samo alergeni hrane i inhalacijski alergeni povezani s kliničkom slikom, dobi, geografskom distribucijom i etničkim prehrambenim navikama (6). Ukupna razina IgE korisna je u tumačenju rezultata pozitivnih slgE jer visoka razina ukupnih IgE može biti povezana sa višestruko pozitivnim slgE, ali i rezultatima slgE povezanim sa asimptomatskom senzibilizacijom (6).

### 7.2.2. Oralni provokacijski test hranom

Provokacijski test može biti otvoreni, u kojem pacijent konzumira hranu u svom prirodnom obliku, jednostruko slijepi (bez ili sa placebo), s maskiranom hranom, a pacijent nije svjestan sadrži li ispitivana tvar ciljnu hranu ili dvostruko slijepi, placebo kontrolirani, gdje ni pacijent ni liječnik ne znaju sastav ispitivane tvari. U



potonja dva testa, hrana mora biti skrivena na neki način, kao što je u drugu hranu ili neprozirne kapsule (97). Hrana treba biti maskirana za miris, okus, teksturu i izgled (konzistenciju, boju i oblik). Placebo i aktivna hrana se ne smiju razlikovati okusom (17). Test se izvodi uz monitoriranje vitalnih znakova pacijenta, sa adekvatnom opremom i osobljem obučeno za zbrinjavanje alergijskih reakcija (17). Indikacije za OFC su identifikacija hrane koja uzrokuje akutne reakcije za početnu dijagnozu alergije na hranu, potvrda uspostavljene oralne tolerancije na hranu, prepoznavanje alergena na hranu, povezanih s kroničnim stanjima (atopijski dermatitis, eozinofilni ezofagitis), koji uzrokuju neposredne reakcije, proširenje prehrane kod osoba s višestrukim ograničenjima u prehrani, procjenu tolerancije na križno reaktivnu hranu i tolerancije termički obrađene hrane (voće i povrće koje se može tolerirati u kuhanom obliku u alergijskim sindromima križne reaktivnosti na pelud (100). Dvostruko slijepi, placebo kontrolirani oralni prehrambeni izazov (DBPCFC) je zlatni standard za dijagnosticiranje alergije na hranu (13). DBPCFC iziskuje financijske resurse, vremenski i radno je intenzivan te je prikladniji u istraživačkim okruženjima (100). Ostale vrste OFC-a su prikladnije u kliničkom okruženju i kada je rizik od pristranosti nizak (100,101). Iako otvoreni OFC predstavlja najveći rizik od pristranosti (budući da dotična hrana nije maskirana za liječnika ili pacijenta), ova vrsta OFC-a je razumni prvi korak za procjenu neželjene reakcije na hranu (100). Nadalje, otvoreni OFC predstavlja idealan probirni test, jer jasno negativan rezultat isključuje alergiju na hranu, dok se dvojbene simptome mogu potvrditi dodatnim slijepim testiranjem. DBPCFC treba provoditi kada su simptomi subjektivni, sa odgođenim ili atipičnim simptomima (atopijski dermatitis, gastrointestinalni simptomi), kada su pacijenti i/ili skrbnici anksiozni oko uvođenja hrane u prehranu (testovi ukazuju na toleranciju) (100,102). OFC se zaustavlja kada se pojave objektivni znakovi kliničke reakcije ili se posljednja doza konzumira bez kliničkih simptoma (100). Neposredne reakcije obično se javljaju unutar 2 sata nakon posljednjeg uzimanja hrane, atopijski dermatitis se može pogoršati nekoliko sati ili dana nakon OFC (100). Urtikarija i angioedem su najčešći objektivni znakovi, a zahvaćanje gastrointestinalnog, respiratornog ili kardiovaskularnog sustava su uobičajeni simptomi reakcija preosjetljivosti na hranu. Negativan DBPCFC treba završiti otvorenim ili kumulativnim uzimanjem porcije hrane prilagođene dobi kako bi se potvrdila oralna tolerancija (100).

### **7.2.3. Eliminacijska dijeta za dijagnostičke svrhe**

Eliminacijska dijeta za dijagnostičke svrhe sastoji se od izbjegavanja hrane za koju se sumnja da izaziva alergijske reakcije na temelju anamneze, podataka o povezanosti simptoma, suspektne hrane i prehrane te dodatnog testiranja na alergije (SPT i sIgE) (17). Eliminacijska dijeta ne treba biti dulja od vremena predviđenog za postizanje značajnog ublažavanja simptoma, obično 2-4 tjedna za IgE posredovane i dulje za IgE neposredovane simptome (referenca). Kada eliminacijska dijeta rezultira značajnim ublažavanjem simptoma, treba je nastaviti do provođenja OFC. Ukoliko to nije slučaj, alergija na eliminiranu hranu je malo vjerojatna, ako potencijalni alergeni hrane nisu previđeni (17).

### **7.2.4. Dijagnostika komponenti**

Dijagnostika komponenti (engl. component-resolved diagnostics (CRD)) je novi dijagnostički test alergije na hranu za otkrivanje specifičnog IgE protiv pojedinačnih molekula ili komponenti alergena koristeći pročišćene native ili rekombinantne alergene (103). Očekuje se da CRD može pružiti daljnje dijagnostičke informacije u bolesnika s alergijom na hranu posredovanu IgE u smislu predviđanja kliničke relevantnosti ili prognoze (104). Razina specifičnog IgE na Ara h 2 protein korelira s kliničkom reaktivnošću u bolesnika s alergijom na kikiriki (105). U studiji koja je uspoređivala pacijente s alergijom na kikiriki iz tri zemlje (Španjolska, SAD i Švedska), američki pacijenti većinom su imali IgE protiv Ara h 1 do 3 što se često manifestiralo s teškim simptomima, dok je senzibilizacija na Ara h 9 i Ara h 8, primarno pronađena kod španjolskih i švedskih pacijenata, povezana s blažom kliničkom slikom (106). Potrebni su daljnji dokazi o dijagnostičkoj točnosti kako bi se procijenila dijagnostička vrijednost CRD (17).

## **8. LIJEČENJE**

Terapijski postupci u alergiji na hranu uključuju kratkoročne intervencije za zbrinjavanje akutnih reakcija i dugoročne strategije kako bi se smanjio rizik od budućih reakcija (17). Potonji cilj se prvenstveno postiže kroz eliminacijsku dijetu, edukaciju o potencijalnim rizičnim situacijama u kojima dolazi do izlaganja alergenima i farmakoloških i nefarmakoloških strategija zbrinjavanja alergije na hranu. Raste

interes za učinkovitost imunomodulacijskog liječenja, uključujući sublingvalnu i oralnu imunoterapiju za indukciju tolerancije (107).

### **8.1. Zbrinjavanje akutnih reakcija**

Prema EAACI smjernicama, prva linija liječenja anafilaksije je intramuskularni adrenalin, koji se po potrebi može ponoviti (77). Drugi terapijski postupci uključuju uklanjanje uzroka, pozivanje na pomoć, stavljanje pacijenta u ispravan položaj, kisik s visokim protokom, intravenska nadoknada tekućine, inhaliranje kratkodjelujućim bronhodilatatorom, oralni antihistaminici i sistemski glukokortikosteroidi (77). Svim bolesnicima s anafilaksijom izazvanom hranom u anamnezi treba propisati adrenalin autoinjektor te ga treba primijeniti čak i kada su simptomi anafilaksije blagi ili zahvaćaju jedan organski sustav, jer se težina i progresija anafilaksije ne može predvidjeti (77,108). Rano liječenje anafilaksije adrenalinom povezano je sa značajno nižim rizikom od hospitalizacije (109). Antihistaminici se mogu koristiti kod oralnog alergijskog sindroma, gdje su sistemni simptomi obično odsutni ili u reakcijama s kožnim simptomima (npr. kod urtikarije) (108). Međutim, nema dokaza o djelotvornosti antihistaminika u liječenju težih simptoma (110). Profilaktička primjena antihistaminika može prikriti rane simptome anafilaksije i dovesti do odgođenog liječenja opasnih reakcija s adrenalinom (17).

### **8.2. Eliminacijska dijeta**

Eliminacijska dijeta, kojom se u prehrani izbjegavaju inkriminirani alergeni hrane potvrđeni dijagnostičkim testovima, treba biti prilagođena specifičnim alergijskim i nutricionističkim potrebama pojedinca (17). Opsežnu i dugotrajnu dijetu treba pažljivo pratiti jer može dovesti do nutritivnih deficita i narušiti kvalitetu života. Savjetovanje s obučanim nutricionistom je presudno u izradi plana izbjegavanja odgovarajuće alergene hrane. Važno je sprečavanje sekundarnih nedostataka u prehrani s potencijalno štetnim posljedicama po zdravlje, kao što su rahitis, sideropenična anemija i oslabljen rast kod djece te osteoporoza zbog prehrane bez mliječnih proizvoda u odraslih (111,112). U bolesnika treba u redovitim intervalima procjenjivati jesu li razvili toleranciju kako bi se izbjeglo neprikladno ili nepotrebno dugotrajno izbjegavanje hrane (17). U dojenčadi alergične na proteine kravljeg mlijeka koja su dojena, majka treba izbjegavati mliječne proizvode i uzimati dodatke kalcija (17). U dojenčadi koja nisu hranjena majčinim mlijekom, preporučuju se hipoalergene

ekstenzivno hidrolizirane formule, a u posebnim slučajevima formule na bazi aminokiselina (17,113,114).

### **8.3. Edukacija**

Svi pacijenti s alergijom na hranu trebaju plan zbrinjavanja i odgovarajuću edukaciju za pacijenta, obitelj, blisku rodbinu i skrbnike (17). Edukacija obuhvaća mjere za izbjegavanje alergena hrane, prepoznavanje simptoma alergijske reakcije, indikacije i instrukcije za primjenu autoinjektora adrenalina i druge specifične terapije. Apsolutne indikacije za autoinjektore adrenalina uključuju prethodnu anafilaksiju na bilo koju prehrambenu namirnicu, alergiju na hranu povezanu s perzistentnom ili teškom astmom te anafilaksiju ovisnu o hrani, induciranu naporom; primjenjuje se na simptome od strane kardiovaskularnog i/ili respiratornog sustava (17) Pacijenti trebaju biti svjesni rizičnih situacija u kojima dolazi do izlaganja alergenu (npr. u restoranu) i upućeni kako ispravno protumačiti naljepnice sa satavom namirnica na prehrambenim proizvodima (17). Studija koja je pratila djecu senzibiliziranu na kikiriki, pokazala je da 58% ispitanika praćenih tijekom 5 godina doživjelo alergijsku reakciju prilikom slučajnog izlaganja kikirikiju (115). Bez obzira na prirodu njihove početne reakcije, većina (52%) je doživjela potencijalno po život opasne simptome, što ukazuje na važnost edukacije i zbrinjavanja akutnih reakcija. Pacijenti bi trebali znati da direktive Europske unije (EU) zahtijevaju deklaraciju alergeni sastojaka u hrani (17). Osim pregledavanja naljepnica na prehrambenim proizvodima koje kupuju za konzumaciju, pacijenti s alergijom na hranu moraju biti svjesni križne kontaminacije ili nenamjernog prijenosa alergene hrane na hranu koja izvorno nije sadržavala alergen u i izvan kuće (48). Križna kontaminacija može se dogoditi u bilo kojoj fazi procesa prerade ili rukovanja hranom. Križna kontaminacija je češća u slastičarnicama, pekarnama, azijskim restoranima (koji obično koriste proizvode od kikirikija i orašaste plodove), restoranima s morskim plodovima ili u restoranima koji poslužuju prženu hranu (jer se ulje može ponovno koristiti za različite namirnice) (116).

### **8.4. Specifična imunoterapija**

Imunoterapija specifična za alergene hrane (engl. food allergen immunotherapy (FA-AIT)) je potencijalno kurativna terapija, za razliku od dosad opisanih mjera izbjegavanja alergena i liječenja akutnih stanja (117). FA-AIT povećava količinu

hrane koju pacijent može tolerirati, sprječavajući alergijske simptome i smanjujući rizik od alergijskih reakcija potencijalno opasnih po život (117). Terapija se sastoji od postepenog davanja sve većih doza alergene hrane u redovitim intervalima kroz oralni, sublingvalni ili subkutani put (118). Fiksna doza alergena može se primijeniti i epikutanim putem (118). Konačni cilj FA-AIT je modulacija imunološkog odgovora i postizanje tolerancije ili engl. „sustained unresponsiveness“, što podrazumijeva konzumaciju alergene hrane bez pojave alergijskih simptoma unatoč razdoblju prestanka primjene alergena (117). Razdoblje koje je potrebno za uspostavu prave učinkovitosti nakon prestanka primjene još nije definirano. Cilj FA-AIT je desenzibilizacija, sposobnost sigurne konzumacije hrane koja sadrži odgovorne alergene dok traje imunoterapija. Ovaj klinički odgovor ovisi o stalnoj izloženosti alergenu. Ako se primjena alergena prekine, može se vratiti prethodna razina kliničke reaktivnosti (119). Primarni ishod FA-AIT je promjena praga alergena potrebnog za pokretanje alergijske reakcije, a koji se određuje OFC, poželjno je DBPCFC (117). Sustavni pregled i meta-analiza FA-AIT jasno ukazuje na učinkovitost FA-AIT u smanjenju vjerojatnosti reagiranja na hranu tijekom primanja imunoterapije (desenzibilizacija) (120). Prema smjernicama EAACI za imunoterapiju IgE posredovane alergije na hranu (117), AIT treba uzeti u obzir za djecu od oko 4-5 godina starosti sa simptomima koji upućuju na postojanu alergiju na hranu posredovanu IgE na kravlje mlijeko, kokošje jaje ili kikiriki uz dokaz IgE senzibilizacije na alergen. Budući da većina djece alergične na mlijeko i jaje razvije spontano toleranciju, za te pacijente treba pričekati prije iniciranja AIT (117). Među oblicima provođenja AIT, oralna imunoterapija pruža bolju učinkovitost od sublingvalne (121,122). Međutim, oralna imunoterapija je povezana s većom učestalosti nuspojava u usporedbi sa sublingvalnom imunoterapijom (120). Oralna imunoterapija povezana je s velikim brojem lokalnih reakcija, uglavnom su to svrbež orofaringealne regije, perioralni osip i blagi bolovi u trbuhu te predstavljaju otežavajuću okolnost kada se ponavljaju. Lokalne reakcije mogu se razviti iako rijetko u ozbiljnije sistemske reakcije (117,120). FA-AIT se treba provoditi samo u specijaliziranom kliničkom okruženju od strane obučenog osoblja, gdje se može zbrinuti cijeli spektar alergijskih reakcija na hranu - uključujući i životno ugrožavajuću anafilaksiju (117). FA-AIT je obećavajuće imunomodulacijsko liječenje koje može poboljšati kvalitetu života pacijenata, osobito u vidu društvenih ograničenja, slučajnog izlaganja alergenu i anksioznosti, iako su

potrebne daljnje studije (119), te se ne preporučuje primjena u rutinskoj kliničkoj praksi (17,110).

### **8.5. Anti-IgE liječenje**

Biološki lijek - omalizumab je monoklonsko anti-IgE protutijelo koje je već odobreno za terapiju astme i za liječenje kronične spontane urtikarije, ali se istražuje i njegov učinak u liječenju alergije na hranu (45). Kada se omalizumab primjenjuje paralelno s oralnom imunoterapijom, može se poboljšati učinkovitost oralne imunoterapije i može doći do smanjenja sistemskih reakcija (123). Stoga u bolesnika sa učestalim alergijskim reakcijama tijekom FA-AIT, biološki lijekovi mogu postati važno pomoćno terapijsko sredstvo. Uporaba samo anti-IgE protutijela ili u kombinaciji sa specifičnom imunoterapijom trenutno se ne preporučuje za liječenje alergije na hranu, iako predstavlja obećavajući način liječenja (17,110).

## **9. PREVENCIJA ALERGIJE NA HRANU**

Rezultati starijih studija sugerirali su da odgođeno uvođenje alergene hrane smanjuje rizik od senzibilizacije i alergije na hranu kod dojenčadi (124). Međutim, prema epidemiološkim studijama sažetim u kliničkom izvješću Američkog pedijatrijskog društva o ulozi ranih nutritivnih intervencija u razvoju atopijskih bolesti, nema čvrstih dokaza da odgođeno uvođenje krute hrane, uključujući alergenu hranu (mlijeko, riba, jaje, gluten), sprječava razvoj alergije u djece nakon šestog mjeseca starosti (125). Osim toga, ne postoje snažni dokazi da se promjenom prehrane trudnica i dojilja smanjuje rizik od alergijske senzibilizacije ili sprječava razvoj alergije na hranu kod djece s atopijskom predispozicijom (126).

Neki dokazi sugeriraju da rano izlaganje potencijalnim alergenima u hrani može smanjiti rizik od razvoja alergije na tu hranu. Istaknuta studija engl. Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) i studija koja je uslijedila, pokazuju da rano uvođenje kikirikija u prehranu (4-11 mjeseci života) može spriječiti alergiju na kikiriki kod visokorizične djece (127,128). Povišene razine IgG4 specifičnog za kikiriki su bile prisutne u skupini koja je konzumirala kikiriki, dok su povišene razine IgE specifičnog za kikiriki bile prisutne u skupini čija prehrana nije uključivala kikiriki (127,128). Druga velika, prospektivna, randomizirana studija iz istraživačke skupine engl. Enquiring

About Tolerance (EAT), koja je obuhvatila više od 1300 djece, utvrdila je da je uvođenje šest čestih alergeni namirnica (kikiriki, kravljje mlijeko, jaje, sezam, bijela riba i pšenica) kod dojene dojenčadi u dobi od 3 mjeseca moguće bez ometanja dojenja (129). Na temelju tih studija nastala je preporuka o ranom uvođenju kikirikija u dojenčadi s visokim rizikom za alergiju na kikiriki u dobi od 4 do 11 mjeseci pod nadzorom alergologa, ali potrebne su smjernice primjenjive na opću pedijatrijsku populaciju (130).

Oko 60-80% djece s alergijom na kravljje mlijeko ili alergijom na jaja može tolerirati ekstenzivno zagrijane ili pečene oblike tih namirnica (131). Smatra se da su kod njih slgE protutijela usmjerena na konformacijske termolabilne epitope (132,133). Osim toga, pokazalo se da je dodavanje kuhanog mlijeka ili pečenog jaja u prehranu te djece zapravo ubrzalo razvoj tolerancije na sve oblike mlijeka i jaja (131). Danas se preporuča rano uvođenje termički obrađenog mlijeka i jaja u prehrani djece s alergijama na mlijeko i jaja (1).

## **10. ZAKLJUČAK**

Alergija na hranu je često i potencijalno fatalno stanje koje utječe na svakodnevni život sve većeg broja pojedinaca i njihovih obitelji. Poznavanje epidemiologije, prirodnog tijeka, patofiziologije i kliničkih manifestacija alergije na hranu potrebno je za optimalan pristup dijagnostici i liječenju. Dobro uzeta anamneza je ključna. Neinvazivni testovi podržavaju dijagnozu IgE posredovane alergije, ali ne koreliraju uvijek s kliničkom reaktivnošću. Oralni provokacijski test ostaje zlatni standard za dijagnozu. Trenutno liječenje alergije na hranu ograničeno je na izbjegavanje alergena i simptomatsku terapiju akutnih alergijskih reakcija, u prvom redu primjenom adrenalina, a ne postoji odobrena terapija koja rezultira stalnom oralnom tolerancijom na hranu. U novije vrijeme postignut je napredak u spoznajama kako izloženost alergenu može koristiti za prevenciju alergije na hranu i kao metoda desenzibilizacije. Među novim terapijskim pristupima, specifična imunoterapija sama ili u kombinaciji s anti-IgE protutijelima će vjerojatno zaživjeti u kliničkoj praksi u skorijoj budućnosti. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti specifične imunoterapije, kao i uklanjanje prepreka za njezinu široku primjenu da bi postala standard u liječenju alergije na hranu.

## **11. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić na pruženoj prilici za izradu ovog rada i pomoć pri pisanju istog.

Zahvale idu i mojoj obitelji i svim prijateljima koji su me podržavali za vrijeme izrade rada i držali me u dobrom raspoloženju.



## 12. LITERATURA

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA i sur. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(Suppl 6):S1-58.
2. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J i sur. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56(12):1172–9.
3. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):159–65.
4. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical Presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):315–26.
5. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):558–73.
6. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B i sur. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy.* 2008;63(3):354–9.
7. Kolaček S. Preosjetljivost na hranu u dječjoj dobi. *Acta Medica Croat.* 2011;65(2):155–61.
8. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M i sur. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):906–20.
9. Høst A, Halcken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life: clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy.* 1990;45(8):587–96.
10. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(6):1609–16.
11. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and

- prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):869–75.
12. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):1172–7.
  13. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D i sur. Food allergy: a practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-25.
  14. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):1087–93.
  15. Spergel JM, Fiedler JM. Natural history of peanut allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(6):517–22.
  16. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy.* 2003;58(12):1217–23.
  17. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C i sur. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–25.
  18. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594–602.
  19. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992–1007.
  20. Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. Update on food allergy. *Allergy.* 2015;70(12):1511–20.
  21. Turkalj M, Mrkić I. Alergijske reakcije na hranu. *Liječ Vjesn.* 2012;134:168–73.
  22. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2002;89(6):33–7.
  23. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307.

24. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, Peters RL, Lowe AJ, Tang MLK i sur. The impact of family history of allergy on risk of food allergy: A population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5364–77.
25. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(9):1285–94.
26. van Ginkel CD, Flokstra-de Blok BM, Kollen BJ, Kukler J, Koppelman GH, Dubois AE. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy*. 2015;70(4):461–4.
27. Amoli MM, Hand S, Hajeer AH, Jones KP, Rolf S, Sting C i sur. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun*. 2002;3(4):220–4.
28. Savage J, Johns CB. Food Allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):45–59.
29. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW i sur. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798–806.
30. Dias RP, Summerfield A, Khakoo GA. Food hypersensitivity among caucasian and non-caucasian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(1):86–9.
31. Keet CA, Wood RA, Matsui EC. Personal and parental nativity as risk factors for food sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):169-175.
32. Koplin JJ, Peters RL, Ponsonby AL, Gurrin LC, Hill D, Tang MLK i sur. Increased risk of peanut allergy in infants of Asian-born parents compared to those of Australian-born parents. *Allergy*. 2014;69(12):1639–47.
33. Loh W, Tang MLK. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). pii: E2043. doi: 10.3390/ijerph15092043.
34. Chen H, Common JEA, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CSM i sur. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights

- differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):106–14.
35. Keet CA, Savage JH, Seopaul S, Peng RD, Wood RA, Matsui EC. Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;112(3):222–9.
  36. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1195–202.
  37. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics.* 2009;124(3):362–70.
  38. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009;124(5):1404–10.
  39. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, Clark S, Mullins RJ, Camargo CA. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2010;104(4):307–13.
  40. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C i sur. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1):29–37.
  41. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M i sur. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy.* 2013;68(2):220–8.
  42. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187–97.
  43. Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A i sur. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption

- and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):630–8.
44. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331–6.
  45. Wong Y, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: Immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751–65.
  46. Iweala OI, Wesley Burks A. Food allergy: Our evolving understanding of its pathogenesis, prevention, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):37.
  47. Iweala OI, Nagler CR. Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora. *Immunol Rev.* 2006;213(1):82–100.
  48. Moore LE, Stewart PH, de Shazo RD. Food Allergy: what we know now. *Am J Med Sci.* 2017;353(4):353–66.
  49. Untersmayr E, Quirt J, Lee KJ, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K i sur. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):616–23.
  50. Ventura MT, Polimeno L, Amoruso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M i sur. Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Dig Liver Dis.* 2006;38(10):732–6.
  51. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Maddalena Y i sur. Gut microbiome as target for innovative strategies against food allergy. *Front Immunol.* 2019;10:191.
  52. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC i sur. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy.* 2012;67(11):1415–22.
  53. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1120-31.
  54. James LK, Till SJ. Potential mechanisms for IgG4 inhibition of immediate

- hypersensitivity reactions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):1–7.
55. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arned J i sur. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol.* 1999;163(5):2944–52.
  56. Noti M, Wojno EDT, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG i sur. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med.* 2013;19(8):1005–13.
  57. Chu DK, Jimenez-Saiz R, Verschoor CP, Walker TD, Goncharova S, Llop-Guevara A i sur. Indigenous enteric eosinophils control DCs to initiate a primary Th2 immune response in vivo. *J Exp Med.* 2014;211(8):1657–72.
  58. Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy.* 2012;67(11):1392–9.
  59. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014;69(10):1405–11.
  60. Thyssen JP, Tang L, Husemoen LLN, Stender S, Szecsi PB, Menné T i sur. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1375-1378.
  61. Commins SP, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with ige specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):72–7.
  62. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G i sur. 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(4):549–52.
  63. Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: lessons

- learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):589–96.
64. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M i sur. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1109–17.
  65. Garcia B, Lizaso M. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Alergol Clin Immunol.* 2011;24(3):162–70.
  66. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(1):82–6.
  67. Goodman RE. Practical and predictive bioinformatics methods for the identification of potentially cross-reactive protein matches. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50(7):655–60.
  68. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC i sur. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70(9):1079–90.
  69. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy.* 2007;62(1):3–10.
  70. Jahn-Schmid B, Radakovics A, Lüttkopf D, Scheurer S, Vieths S, Ebner C i sur. Bet v 1142-156 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with Bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):213–9.
  71. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. 'Latex-fruit syndrome': frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy.* 1997;52(4):404–10.
  72. Finkina EI, Melnikova DN, Bogdanov IV, Ovchinnikova TV. Plant pathogenesis-related proteins PR-10 and PR-14 as components of innate immunity system and ubiquitous allergens. *Curr Med Chem.* 2016;24(17):1772–87.
  73. Hartz C, Lauer I, del Mar San Miguel Moncin M, Cistero-Bahima A, Foetisch K, Lidholm J i sur. Comparison of IgE-binding capacity, cross-reactivity and biological potency of allergenic non-specific lipid transfer proteins from peach, cherry and hazelnut. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(4):335–46.

74. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol.* 1969;81(8):588–97.
75. Kobza Black A, Greaves MW, Champion RH, Pye RJ. The urticarias 1990. *Br J Dermatol.* 1991;124(1):100–8.
76. Simons FER. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):625–36.
77. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M i sur. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–45.
78. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2007;98(1):64–9.
79. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371–6.
80. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino Fi sur. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(8):813–9.
81. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(Suppl 1):7–11.
82. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F i sur. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(6):568–74.
83. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116–25.
84. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(Suppl 3):S114-22.



85. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-Mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):8.
86. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr*. 1985;107(5):669–75.
87. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22–8.
88. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679–92.
89. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940–1.
90. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172–84.
91. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133(2):214–9.
92. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S i sur. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;127(3):679–80.
93. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647–53.
94. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(2):75–86.
95. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. Dietary protein-induced colitis in breast-

- fed infants. *J Pediatr.* 1982;101(6):906–10.
96. Heiner DC, Sears JW. Multiple precipitins cow ' s milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child.* 1962;103(5):634–54.
  97. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, Portnoy JM i sur. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2006;96(3 Suppl. 2):S1–68.
  98. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K i sur. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):76–86.
  99. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):144–9.
  100. Sampson HA, Gerth Van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW i sur. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260–74.
  101. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(Suppl 6):S365-83.
  102. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J i sur. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004;59(1):690–7.
  103. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):110–7.
  104. Ahn K. The usefulness of component-resolved diagnostics in food allergy. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2014;6(2):103–4.
  105. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in

- peanut-allergic patients. *Allergy*. 2013;68(2):190–4.
106. Vereda A, Van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J i sur. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):603–7.
  107. Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):131–40.
  108. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J i sur. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2015;115(5):341–84.
  109. Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):57–62.
  110. De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K i sur. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014;69(2):159–67.
  111. Christie L, Hine J, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1648–51.
  112. Lack G. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2008;359:1252–60.
  113. Niggemann B, Von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C i sur. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):348–54.
  114. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow ' s milk allergy : a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(6):808–22.
  115. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. 2000;137(6):749–55.
  116. Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin*

- Immunol Pract. 2015;3(1):1–11.
117. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M i sur. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799–815.
  118. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):318–23.
  119. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1125-9.
  120. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, A M. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133–47.
  121. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Gorelik M, Schroeder J, Hamilton RG i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1275–82.
  122. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wessel F, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG i sur. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448–55.
  123. Schneider LC, Rachid R, Lebovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1368–74.
  124. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN i sur. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(1):72–89.
  125. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on

- the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of allergenic complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183–91.
126. De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A i sur. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*. 2014;69(5):581–9.
  127. du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803–13.
  128. du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson H. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med*. 2016;47(2):63–4.
  129. Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C i sur. Enquiring about Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1477–86.
  130. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A i sur. Consensus communication on early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):87–90.
  131. Leonard SA, Nowak-Wegrzyn AH. Baked Milk and Egg Diets for Milk and Egg Allergy Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):147–59.
  132. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N i sur. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7.
  133. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):977–84.

### **13. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 23. ožujka 1995. god. u Vinkovcima. Nakon završene Osnovne škole Ivana Kozarca, 2009. godine sam upisala Gimnaziju Županja. Maturirala sam 2013. godine sa odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Sudjelovala sam u tečaju prve pomoći organiziranom od strane studentske udruge StEPP. Od stranih jezika aktivno govorim engleski jezik, a pasivno se služim njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme putujem i sviram klavir.