

Oralni alergijski sindrom

Oral Allergy Syndrome

Željka Roje, Goran Račić

Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak *Oralni alergijski sindrom definiran je kao zaseban entitet 1987. godine. Dio je tzv. pollen-food sindroma koji se javlja u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom. Nastaje zbog križne reaktivnosti između antigena peluda i proteina iz svježeg voća, povrća i začina. Kako su antigeni odgovorni za patogenezu oralnog alergijskog sindroma mahom termolabilni i podliježu razgradnji probavnim enzimima, u kliničkoj slici prevladavaju simptomi gornjeg dijela probavnog trakta (usna šupljina i ždrijelo). To su osjećaj svrbeža, bockanja i pečenja usana, usne šupljine i ždrijela, otok usana, sluznice jezika, mekog nepca i orofarinksa koji se javljaju neposredno nakon konzumiranja inkriminiranog voća i povrća. Sistemske reakcije vrlo su rijetke. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze o sezonskom alergijskom rinitisu i tipičnim simptomima koji se javljaju nakon jedenja određenih namirnica biljnog podrijetla. Prevencija i liječenje provode se izbjegavanjem određenog voća i povrća u prehrani i/ili njihovom termičkom obradom i antihistaminicima. Uloga specifične imunoterapije inhalacijskim alergenima dvojbena je.*

Ključne riječi: hiperreaktivnost na hranu, alergijski rinitis, profilin, imunoterapija

Summary *Oral allergy syndrome was recognized as a separate entity in 1987. It is a part of the pollen-food syndrome which develops in patients with seasonal allergic rhinitis as a result of cross reactivity between pollen antigens and food proteins from fruits, vegetables and spices. Antigens related to oral allergy syndrome are generally thermolabile and degradable by digestive enzymes. The following symptoms may occur in the upper digestive tract (mouth, oral cavity and oropharynx): tingling, itching or burning sensation of lips, mouth and throat, and edema of the lips, tongue, soft palate and oropharynx. Symptoms occur immediately after implicated food consumption. Systemic symptoms are very rare. A positive history of typical symptoms after eating typical plant food and concomitant history of seasonal allergic rhinitis are essential for the diagnosis of oral allergy syndrome. Management includes avoidance of certain fruits and vegetables. Cooking can be helpful as well. Antihistamines can alleviate symptoms. The role of specific immunotherapy with pollen antigens remains controversial.*

Key words: food hyperreactivity, allergic rhinitis, profilins, immunotherapy

Oralni alergijski sindrom (OAS) skup je lokaliziranih oralnih simptoma (svrbež, bockanje, otekline usana, jezika, nepca i ždrijela) u osoba koje boluju od sezonskog alergijskog rinitisa (SAR) i/ili astme. Simptomi nastaju kao rezultat specifične alergijske reakcije na hranu koja je uzrokovana križnom reaktivnošću između peluda i proteina iz svježeg voća ili povrća (1-3). Prvi opis kliničke slike preosjetljivosti na voće i povrće u bolesnika s peludnom hunjavicom objavljen je 1942. godine, a navedenu definiciju sindroma dali su Amlot i sur. 1987. god. (4, 5). Ortolani i sur. opisali su 1988. godine karakteristične simptome OAS-a nakon konzumacije svježeg voća i povrća u 262 bolesnika s peludnom hunjavicom (6). U literaturi se za isti klinički entitet mogu naći i nazivi "pollen-food syndrome" ili "pollen-food allergy syndrome" (PFS) (3) ili "food contact hypersensitivity syndrome" (FCHS). Ipak, najšire je prihvaćen naziv oralni alergijski sindrom.

Iako se radi o sindromu s relativno visokom učestalošću,

u našim uvjetima nije prepoznat kao važniji klinički entitet ili kao mogući komorbiditet u bolesnika sa SAR-om. Simptomi OAS-a često se pripisuju drugim bolestima i stanjima u usnoj šupljini, primjerice laringofaringalnom refluksu, sindromu suhih usta, orofaringalnoj kandidijazi i sl. Stoga se u ovom tekstu raspravlja o učestalosti, patofiziologiji, kliničkoj slici, prevenciji i liječenju oralnog alergijskog sindroma.

Je li OAS alergija na hranu?

Alergijska reakcija na proteine iz voća i povrća koji pokazuju križnu reaktivnost s peludnim antigenima u senzibiliziranih osoba ponaša se po tipu I. hipersenzibilizacije i posredovana je protutijelima klase E (IgE) (7, 8). Osobitost imunosnog odgovora u OAS-u jest u činjenici da su pokretači alergijske reakcije specifični IgE koji su nastali senzibiliza-

cijom na alergene peluda trava, stabala i korova za razliku od drugih oblika alergije na hranu čiji su pokretači specifična IgE-protutijela na antigene iz hrane. Za lakše razumijevanje razlika Breiteneder i sur. predlažu dva oblika alergije na hranu koji su prikazani u tablici 1. (9).

Tablica 1. Karakteristike tipa 1 i tipa 2 alergije na hranu (3)

	Tip 1	Tip 2
Senzibilizacija na alergen	probavni sustav	dišni sustav
Dob najviše prevalencije	rano djetinjstvo	adolescenti, odrasli
Karakteristična hrana	jaja, mlijeko, kikiriki, riba	voće, povrće
Otpornost alergena na toplinu, kiselinu i proteaze	stabilni	labilni
Dijagnoza	anamneza, pozitivan ubodni kožni test na nutritivne alergene pozitivan oralni provokacijski test	anamneza, pozitivan ubodni kožni test na inhalacijske alergene ubodno-ubodni test* pozitivan oralni provokacijski test sa svježom hranom, negativan s termički obrađenom
Liječenje	eliminacijska dijeta	eliminacijska dijeta termička obrada namirnica imunoterapija alergijskog rinitisa

* Testna igla ubode se najprije u svježe voće (neobrađen antigen), a onda u kožu te se promatra kožna reakcija nakon 15 minuta.

Koja hrana može izazvati OAS?

OAS izaziva hrana biljnog podrijetla (voće, povrće i začini). Osim hrane, OAS se može pojaviti i u bolesnika preosjetljivih na lateks čije je osnovno podrijetlo također biljno (kaučukovac) (1, 3, 10, 11). Tablica 2. pokazuje križnu preosjetljivost između najčešćih inhalacijskih antigena i hrane biljnog podrijetla (1, 12).

Epidemiološki podaci

Prevalenciju OAS-a teško je procijeniti. Brojni bolesnici imaju blage simptome koje eliminiraju jednostavnim izbjegavanjem inkriminiranih namirnica te nemaju potrebu za dodatnom konzultacijom s liječnikom (2). Na prevalenciju utječu brojni čimbenici uključujući obrazac senzibilizacija u pojedinim geografskim područjima te rastuću prevalenciju alergijskog rinitisa (1). Zbog toga se podaci u literaturi o učestalosti OAS-a značajno razlikuju: od 8% u istraživanju Ma i sur. (13) do 47-70% prema drugim autorima (14-17).

Križna reaktivnost pokazuje izrazite geografske i klimatske razlike ovisno o specifičnoj izloženosti inhalacijskim i/ili nutritivnim alergenima. U srednjoeuropskim i sjevernoeuropskim državama u bolesnika s OAS-om najčešća je senzibilizacija na pelud breze, ambrozije i trava. U mediteranskim zemljama najčešće se radi o senzibilizaciji na pelude trava, ambrozije i crkvine (1, 14, 15). U sjevernoj i središnjoj Europi tradicionalno se konzumiraju veće količine voća iz porodice Rosaceae, pa su stoga upravo ovi alergeni najčešći "okidač" za simptome OAS-a (17). U Japanu je slična situacija s antigenima rajčice (18). Prema istraživanju Caliskanera i sur. (19) rizični čimbenici za pojavu simptoma OAS-a u bolesnika sa SAR-om bili su ženski spol i pridružena astma. Nadalje, OAS je bio utvrđen češće u bolesnika u kojih je svrbež nosa bio vodeći simptom alergijskog rinitisa (19).

Patofiziologija

OAS nastaje na temelju križne reaktivnosti između peluda i sastojaka hrane biljnog podrijetla. Specifična protutijela nastala kao odgovor na jedan epitop reagiraju s identičnim ili sličnim epitopom na drugom antigenu. Inkriminirani peludi i biljna hrana ne pripadaju istim porodicama, ali dijele iste proteine tzv. panalergene koji su široko rasprostranjeni u biljnom svijetu i najčešće obavljaju neku od temeljnih funkcija u biljnoj stanici (antimikrobna, antioksidativna, strukturalna). Najbolje istraženi panalergeni koji sudjeluju u nastanku OAS-a jesu profilini i proteini vezani za patogenezu (od engl.: *Pathogenesis-related proteins* – PRPs). Većina je panalergena termolabilna i neotporna na probavne enzime koji ih tijekom procesa probave razgrade (2).

Profilin je alergen koji u najvećem postotku izaziva križnu reaktivnost. Na primjer, odgovoran je za križnu reakciju između peluda breza i ambrozije i celera i začina; peluda trava i celera i mrkve, peluda stabala i lijeske (3, 20). PRPs su "porodica" od 14 skupina proteina od kojih je PRP-10 najvažnija u patogenezi OAS-a (21). Zahvaljujući PRP-10, u 50-90% osoba alergičnih na pelud breze razvija se senzibilizacija na jabuke, mrkvu, celer i lješnjak (22). PRP-14 su tzv. proteini za prijenos lipida (od engl.: *Lipid transfer proteins* – LTPs) koji su za razliku od ostalih panalergena termostabilni i otporni na probavne enzime pa mogu uzrokovati teške sistavne simptome. Najizraženiji su u voću porodice Rosaceae (jabuka, kruška) i porodici Prunoideae (breskva, marelica, šljiva, trešnja), i to u kori plodova (23, 24).

Klinička slika

OAS se prezentira svrbežom usne šupljine i ždrijela koji obično započinje osjećajem bockanja i žarenja u usnama neposredno nakon kontakta s hranom (nekoliko sekundi ili minuta do maksimalno jednog sata). Može se razviti edem različitog stupnja u sluznici usne šupljine, jezika, nepca, grkljana i vrata. Simptomi su vrlo rijetko teški, ali u malom postotku (2%) može se javiti i anafilaksija poglavito ako su u pozadini zbivanja LPRs kao križni alergeni (1, 2, 12).

Simptomi obično traju nekoliko minuta do pola sata. Češći

Tablica 2. Najvažnije vrste voća i povrća koje pokazuju križnu reaktivnost s peludima (1, 12)

PELUD	VOĆE		POVRĆE (ZAČINI)		ORAŠASTI PLODOVI
BREZA 	kivi jabuka kruška šljiva	breskva nektarina marelica trešnja	celer mrkva peštin kumin anis pastirnjak	krumpir rajčica zeleni papar grašak grah kopar	lješnjak orah badem kikiriki
LIMUNDŽIK 	banana lubenica		tikvica	krastavac	
KOROVI 	dinja lubenica	naranča kivi	rajčica		
DIVLJI PELIN 	jabuka lubenica dinja		celer mrkva		
CRKVINA 	trešnja dinja				
TRAVE 	dinja lubenica kivi naranča		krumpir rajčica		kikiriki

su u sezoni polinacije biljaka na koje je osoba preosjetljiva, a poglavito u osoba s vrlo visokom razinom ukupnog IgE-a. Visoka razina IgE-protutijela i nakon sezone polinacije odgovorna je za simptome tijekom cijele godine (1). Ekstraoralni simptomi uključuju pogoršanje simptoma alergij-

skog rinokonjunktivitisa poglavito u sezoni polinacije, atopijski dermatitis kože lica i vrata, svrbež uški, periorbitalni edem i otežano disanje uz pojavu piskanja. Povraćanje, bol u trbuhu, proljev, generalizirani dermatitis, astmatski napadaj i edem grkljana su rijetki (1, 12).

Dijagnostički postupci

Anamneza

Za postavljanje dijagnoze OAS-a ključan je navod bolesnika sa SAR-om o pojavi oralnih simptoma neposredno nakon konzumiranja određene hrane biljnog podrijetla. Neki autori preporučuju vođenje dnevnika prehrane i bilježenje simptoma kako bi bolesnik sam utvrdio koje namirnice uzrokuju tegobe (1, 2).

Kožni testovi

1. Ubodni kožni test na inhalacijske alergene (ako nije prije napravljen) (1)
2. Ubodni kožni test na panalergene

Rezultat kožnog testiranja komercijalnim ekstraktima iz voća i povrća često je vrlo dvojbjen, jer su panalergeni iz ekstrakta termolabilni i u procesu pripreme promijene strukturu te su rezultati testiranja vrlo često lažno negativni (2). Stoga se preporučuje tzv. ubodno-ubodna metoda (vidi odgovarajući tekst u ovom MEDICUSU) čija je vrijednost potvrđena 2008. god. usporedbom rezultata testiranja komercijalnim pripravcima i tzv. kućnim pripravcima. Testiranje komercijalnim ekstraktima celera, mrkve i lješnjaka pokazalo je osjetljivost od 85%, 80% i 29%, dok su kućni preparati postigli senzitivnost od 100%, 80% i 100% (25).

Asero i sur. predlažu primjenu tzv. pročišćenih alergena u kožnim testovima (23). Komercijalno dostupni ekstrakti poznatih alergena, primjerice profilin peluda palme, jabuke Mal d1 i LTP breskve omogućuju primjenu analitičke dijagnostike (od engl.: *Component resolved diagnosis* – CRD) u rutinskoj alergološkoj praksi (20, 26, 27). Cilj je ovog koncepta dokazati preosjetljivost na pojedine komponente alergena, a ne na namirnicu u cjelini (27).

Testovi in vitro

Određivanje razine specifičnog IgE-a ima ograničenu osjetljivost i specifičnost (2). Tako npr. osjetljivost za celer, mrkvu i lješnjak iznosi 71%, 73% i 57%, a specifičnost 67%, 73% i 60% (26). I u ovom slučaju preporučuje se primjena CRD-a, što bi omogućilo predviđanje težine potencijalne reakcije na voće i povrće. Reakcije koje nastaju kao rezultat senzibilizacije na profilin bit će blaže od reakcije na LTP koja može imati sustavne implikacije, čak i anafilaksiju (28).

Provokacijski test hranom

U slučaju OAS-a provokacijski test nije zlatni standard u postavljanju dijagnoze jer je dvostruko slijepa provokacija hranom kontrolirana placebom teško izvediva. Priprema hrane (liofilizacija) za dvostruko slijepi provokacijski test može uništiti relevantne alergene, što rezultira lažno ne-

gativnim nalazom. Osim toga, upotreba kapsula kao dio slijepog pokusa eliminira izravni kontakt antigena sa sluznicom usne šupljine nuždan za inicijalnu reakciju u OAS-u (2, 29, 30).

Prevenција i liječenje

Edukacija bolesnika

Bolesnike sa SAR-om valja upozoriti na mogući razvoj OAS-a. Potrebna je poduka o vrsti namirnica odgovornih za nastanak simptoma OAS-a. To se poglavito odnosi na predstavnike porodice *Rosaceae* čija je križna reaktivnost vrlo visoka (46-63%) (1-3, 12, 31).

Kako je većina panalergena termolabilna i nalazi se u kori plodova, način pripreme namirnice (guljenje kore, termička obrada) može poboljšati toleranciju i smanjiti neželjene simptome (32).

Izbjegavanje alergena

Hranu koja izaziva OAS u načelu valja izbjegavati. Ne postoji konsenzus među kliničarima o tome treba li neku namirnicu potpuno izbaciti iz prehrane ili ne. Za bolesnike s blagim lokalnim simptomima preporučuje se nastaviti s konzumiranjem određenog voća i povrća, ali uz obveznu termičku obradu. Bolesnici s teškim sustavnim simptomima trebaju se striktno pridržavati savjeta o izbjegavanju inkriminirane namirnice, kao i mogućih srodnika (2, 12).

Antihistaminici

O korisnosti peroralnih antihistaminika u prevenciji i liječenju OAS-a postoji samo istraživanje Bindslev-Jansena i sur. iz 1991. godine provedeno s astemizolom prema kojem upotreba antihistaminika u odnosu prema placebo statistički značajno smanjuje simptome OAS-a (33).

Imunoterapija

Imunoterapija se odnosi na hiposenzibilizaciju na inhalacijske alergene, a ne na alergene iz hrane. Njezina primjena ostaje nedorečena zbog oprečnih rezultata objavljenih u literaturi. Sva ispitivanja provedena su u bolesnika s alergijom na pelud breze koji su imali i OAS (2). Asero je u 84% bolesnika postigao nestanak ili značajno smanjenje simptoma alergije na jabuku uz negativizaciju kožnog testa na svježu jabuku (34). U procjeni dugoročnih rezultata učinkovitosti metode 30 mjeseci nakon terapije neki su bolesnici i dalje zadržali negativitet kožnog testa, dok je u većine ispitanika utvrđena tendencija povratu simptoma OAS-a na jabuku nakon prestanka liječenja (35). Nasuprot ovako ohrabrujućim rezultatima (34-36), drugi autori nisu utvrdili uspješnost imunoterapije u liječenju OAS-a. Poboljšanje je postignuto samo u smanjivanju simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa (1, 2).

Zaključak

Iako je prevalencija OAS-a u bolesnika sa SAR-om značajna, on još uvijek često nije prepoznat kao zaseban entitet. Simptomi su uglavnom blagi te se bolesnici na njih ne žale liječniku obiteljske medicine osim ako im se ne postave ciljana pitanja. Kako je križna reaktivnost između pelu-

da trava, korova i stabala i određenog voća, povrća i začina neosporno dokazana, prevencija zauzima ključno mjesto u pristupu bolesnicima s OAS-om. Edukacija bolesnika o izbjegavanju određenih namirnica i/ili njihovoj termičkoj obradi najčešće je dovoljna u suzbijanju simptoma. U rijetkim slučajevima javljaju se teške sistemske reakcije koje traže primjenu lijekova.

Literatura

1. AUSUCUA M, DUBLIN I, ECHEBARRIA MA, AGUIRRE JM. Oral Allergy Syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:568-72.
2. KATELARIIS CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Op All and Clin Immunol* 2010;10:246-51.
3. KONDO Y, URISU A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-91.
4. TUFT L, BLUMSTEIN GI. Studies in food allergy. II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* 1942;13:574-82.
5. AMLOT PL, KEMENY DM, ZACHARY C i sur. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.
6. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO E i sur. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61:47-52.
7. KONSTANTINOU GN, GRATTAN CEH. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Dermatol* 2008;33:383-9.
8. VALENTA R, KRAFT D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:893-5.
9. BREITENEDER H, RADAUER C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821.
10. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R i sur. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309-13.
11. GARCÍA ORTIZ JC, MOYANO JC, ALVAREZ M, BELLIDO J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998;53:532-5.
12. SLOANE D, SHEFFER A. Oral allergy syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:231-5.
13. MA S, SICHERER SH, NOWAK-WEGRZYN A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:784-7.
14. CUESTA-HERRANZ J, LÁZARO M, FIGUEREDO E i sur. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch-and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1411-6.
15. CUESTA-HERRANZ J, LÁZARO M, MARTÍNEZ A i sur. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:688-93.
16. FERNÁNDEZ-RIVAS M, BOLHAAR S, GONZÁLEZ-MANCEBO E i sur. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-5.
17. RODRIGUEZ J, CRESPO JF, LOPEZ-RUBIO A i sur. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:183-8.
18. KONDO Y, TOKUDA R, URISU A, MATSUDA T. Assessment of cross-reactivity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and tomato fruit extracts by RAST inhibition and immunoblot inhibition. *Clin Exp Allergy* 2002;32:590-4.
19. CALISKANER Z, NAIBOGLU B, KUTLU A i sur. Risk factors for oral allergy syndrome in patients with seasonal allergic rhinitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:312-6.
20. ASERO R, MONSALVE R, BARBER D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-7.
21. HOFMANA, BURKS W. Pollen food syndrome: update on the allergens. *Curr Allergy & Asthma Reports* 2008;8:413-7.

22. VIETHS S, SCHEURER S, BALLMER-WEBER B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;964:47-68.
23. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, AMATO S. Relationship between peach lipid transfer protein specific IgE levels and hypersensitivity to non-Rosaceae vegetable foods in patients allergic to lipid transfer protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:268-72.
24. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D i sur. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002;57:900-6.
25. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO EA i sur. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683-90.
26. BALLMER-WEBER BK, WEBER JM, VIETHS S i sur. Predictive value of the sulfidoleukotriene release assay in oral allergy syndrome to celery, hazelnut and carrot. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;38:1033-7.
27. HANSEN KS, BALLMER-WEBER BK, SASTRE J i sur. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1134.
28. FERNANDEZ-RIVAS M, BENITO C, GONZALEZ-MONCEBO E i sur. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:675-81.
29. BOLHAAR ST, Van de WEG WE, Van REE R i sur. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-4.
30. SANCHO AI, FOXALL R, BROWNE T i sur. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem* 2006;54:5917-9.
31. RODRIGUEZ J, CRESPO JF, LOPEZ-RUBIO A i sur. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:183-9.
32. BOHLE B, ZWÖLFER B, HERATIZADEH A i sur. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:242-9.
33. BINDSLEV-JANSEN C, VIBITS A, STAHL SKOV P, WEEKE B. Oral Allergy Syndrome: the effect of astemizole. *Allergy* 1991;46:610-3.
34. ASERO R. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-73.
35. ASERO R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003;58:1272-6.
36. KINACIYAN T, JAHN-SCHMID B, RADAKOVICS A i sur. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:937-43.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Željka Roje, dr. med.
 Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata
 KBC Split
 21000 Split, Spinčićeva 1
 e-mail: zroje@kbsplit.hr

Primljeno/Received:

22. 10. 2011.
 October 22, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

21. 11. 2011.
 November 21, 2011