

ORALNI ALERGIJSKI SINDROM

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Zagreb, Hrvatska

Oralni alergijski sindrom (OAS) je alergijska reakcija posredovana IgE protutijelima koja se javlja nakon konzumacije svježeg voća i povrća u bolesnika s alergijom na peludi. Simptomi nastaju zbog unakrsne reaktivnosti između peludi i hrane biljnog podrijetla, a koristi se i naziv sindrom alergije na pelud i hranu. Bolesnici su senzibilizirani na alergene peludi i iskazuju alergijsku reakciju na hranu strukturne sličnosti s alergenima peludi. OAS se rijetko viđa u male djece, ali mu učestalost raste s dobi pa je najčešća manifestacija alergije na hranu u adolescenata i odraslih. Simptomi su najčešće lokalizirani u usnoj šupljini, ali se mogu javiti i trbušni simptomi na probavnom sustavu i anafilaksija. Bolesnici u pravilu toleriraju termički obrađenu hranu, iako u onih s atopijskim dermatitisom može doći do pogoršanja ekcema. U slučaju generaliziranih simptoma i anafilaksije savjetuje se strogo izbjegavanje i mjere prve pomoći, uključujući autoinjektor adrenalina.

Ključne riječi: alergijski rinitis, alergija na hranu, oralni alergijski sindrom, sindrom alergije na pelud i hranu

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Irena Ivković-Jureković, dr. med.
Klaićeva 16
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel. 0914600147
E-pošta: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

UVOD

Oralni alergijski sindrom (OAS) je stanje karakterizirano simptomima rane alergijske reakcije posredovane protutijelima razreda IgE, koji su ograničeni na sluznicu usne šupljine, a očituju se kao svrbež, peckanje i edem usnica, jezika, nepca i ždrijela, s naglim nastupom, ponekad uz svrbež u ušima i stezanje u grlu. Ovaj naziv je prvi puta upotrijebljen 1987. godine za opis karakterističnih simptoma koji se javljaju u osoba preosjetljivih na hranu i koji imaju pozitivan kožni ubodni test na određene nutritivne alergene (1). Tek Ortolani i suradnici opisuju OAS kao simptome koji se javljaju nakon ingestije svježeg voća i povrća u bolesnika s peludnom hunjavicom i alergijom na peludi (2). Radi razlikovanja od drugih simptoma izazvanih alergijskim reakcijama na hranu, koristi se i naziv sindrom alergije na pelud i hranu (engl. *pollen-food allergy syndrome*) (3,4).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija ovog sindroma ovisi o mnogim čimbenicima, a ponajprije o uzorku senzibilizacije u različitim

geografskim regijama kao i o porastu prevalencije alergijskog rinitisa i alergije na peludi. Prema različitim izvješćima, 47-70 % odraslih osoba s polenozom ima i OAS, a češće se javlja u žena (5,6). U središnjoj i sjevernoj Europi trave (*Dactylis glomerata* i *Phleum pratense*) i ambrozija (*Ambrosia elatior*) su glavni uzročnici OAS, dok je u mediteranskim zemljama najčešća senzibilizacija na trave, ambroziju i crkvinu (*Parietaria officinalis*) (7).

PATOGENEZA

Alergeni iz hrane koji izazivaju OAS se brzo otapaju u usnoj šupljini i razgrađuju u prisustvu probavnih enzima u želučanom soku, što ih razlikuje od poznatih alergena iz hrane koji su otporni na želučane enzime i izazivaju senzibilizaciju preko crijevne sluznice. Alergija na bjelančevine u voću i povrću koje unakrsno reagiraju s antigenima peludi u bolesnika senzibiliziranih na peludi preko sluznice dišnih organa naziva se alergija na hranu razreda II. (8). OAS izaziva unakrsna reaktivnost između peludi i hrane biljnog porijekla. Ona nastaje kad specifična protutijela usmjerena protiv određenog epitopa reagiraju s drugim, sličnim

ili identičnim epitopom na drugom alergenu. Pelud i hrana imaju zajedničke homologne proteine koji se nazivaju panalergeni, a najvažniji su profilini, proteini povezani s patogenezom (engl. PRs - *Pathogenesis-Related Proteins*,) i proteini za prijenos lipida (engl. LTPs - *Lipid Transfer Proteins*,) (9, 10). Profilin je monomerni protein prisutan u peludi trava, stabala i korova, a senzibilizacija na profilin izaziva reaktivnost na niz inhalacijskih i nutritivnih alergena. PR proteini razvrstani su u 14 porodica, od kojih je PR protein 10 najznačajniji za OAS (11). Bet v 1, glavni alergen peludi breze, je član ove porodice i glavni uzročnik alergije na peludi. Između 50 % i 90 % osoba alergičnih na pelud breze ima simptome OAS na svježju jabuku, mrkvu, lješnjak i celer zbog unakrsne reaktivnosti na Bet v 1 (10). PR 16 porodica sadrži LTPs koji imaju antimikrobna svojstva i prenose fosfolipide od liposoma do mitohondrija. Oni su važni alergeni voća iz porodice *Rosaceae* (jabuke, kruške) i *Prunoideae* (breskve, marelice, šljive, trešnje), a u najvećoj koncentraciji se nalaze u kori voća. Alergija na LTPs nosi visoki rizik za anafilaksiju. Ovi su proteini, za razliku od profilina, vrlo otporni na zagrijavanje, pa se kuhanjem ne umanjuje njihova alergogenost (12). Unakrsno reaktivne ugljikohidratne determinante (engl. CCDs - *Cross reactive Carbohydrate Determinants*, CCDs) prisutne su na glikoproteinima povrća kao što je celer, rajčica, kikiriki i krumpir, a također se nalaze i u peludi ambrozije, pasjeg zuba i breze. U kojoj su mjeri ove molekule odgovorne za nastanak kliničkih simptoma OAS još je predmet istraživanja (11). Simptome OAS može izazvati i sindrom alergije na lateks i voće u kojem su alergeni iz voća i rjeđe povrća unakrsno reaktivni s heveinom, glavnim alergenom iz kaučukovca i lateksa.

Unakrsna reaktivnost može biti klinički manifestna, ali i beznačajna, pa se simptomi OAS očituju samo u nekih bolesnika senzibiliziranih na peludi. Klinička ekspresija ovisi o nizu čimbenika, koji uključuju imunosni odgovor domaćina, izloženost alergenima i vrstu alergena. Tako strukturne osobine proteina alergena određuju unakrsnu reaktivnost (npr. proteini s >70 % sekvencijske podudarnosti su unakrsno reaktivni, dok oni s <50 % podudarnosti rijetko izazivaju simptome) (10). Za kliničku ekspresiju simptoma važna je i koncentracija alergena i njihova otpornost na zagrijavanje (6).

KLINIČKA PREZENTACIJA

OAS se rijetko viđa u male djece, ali mu učestalost raste s dobi te je najčešća manifestacija alergije na hranu u adolescenata i odraslih (13). Unakrsna reaktivnost između alergena peludi i hrane prikazana je u tablici 1 (14-16). Simptomi obično nastupaju između 2 i 15 mi-

Tablica 1.

Unakrsna reaktivnost između alergena peludi i hrane

BREZA (<i>Betula verrucosa</i>)
· jabuka, marelica, banana, trešnja, kivi, naranča, kruška, breskva, šljiva, jagoda, lješnjak, kikiriki, orah, badem, avokado · mrkva, krumpir, soja, špinat, peršin, celer
LIJESKA (<i>Corylus avellana</i>)
· jabuka, kruška, breskva, trešnja, badem, lješnjak · celer, peršin
TRAVE (<i>Dactylis glomerata</i>, <i>Phleum pratense</i>)
· jabuka, marelica, trešnja, kivi, lubenica, naranča, breskva, šljiva, · mrkva, celer, kukuruz, rajčica, raž, pšenica
OBIČNI LIMUNDŽIK (<i>Ambrosia elatior</i>)
· banana, kamilica, dinja, lubenica · krastavac, tikvica, bundeva
CRNI PELIN (<i>Artemisia vulgaris</i>)
· jabuka, kamilica, lješnjak, dinja, lubenica, · mrkva, celer, krastavci, artičoka, estragon, paprika, rajčica, krumpir, zeleni i crni papar
CRKVINA (<i>Parietaria officinalis</i>)
· trešnja, dinja

nuta nakon konzumacije manje količine svježeg voća ili povrća i manifestiraju se najčešće kao trnci u usnicama ili usnoj šupljini, svrbež ili edem usnica, svrbež ždrijela, nepca ili gingive, eritem lica i osjećaj stezanja u grlu. Nakon 15-60 minuta mogu se razviti i generalizirani simptomi – urtikarija, rinitis, konjunktivitis, edem kapaka, svrbež kože, astmatski napadaj i rijetko edem glotisa (8). Opisani su i slučajevi anafilaktičkog šoka, a za sistemske simptome najčešće su odgovorni LTPs, najvažniji među stabilnim peludnim alergenima (8,12). Nakon 30-60 minuta mogu se pojaviti i simptomi na probavnom sustavu - bolovi, mučnina, povraćanje, rjeđe proljev, a ti se simptomi obično javljaju nakon konzumacija veće količine hrane. Simptomi na probavnom sustavu mogu se očitovati i kao eozinofilni ezofagitis, s eozinofilnom infiltracijom i skvamoznom epitelnom hiperplazijom, bez drugih abnormalnosti želučane i crijevne sluznice (8). Simptome OAS izaziva samo svježa hrana, a ne i kuhana, kemijski obrađena ili smržavana. Iako se simptomi OAS mogu javiti bilo kada, najčešći su tijekom sezone peludacije.

DIJAGNOZA

U postavljanju dijagnoze OAS važnu ulogu ima *anamneza* koja upućuje na pojavu karakterističnih simptoma koji se javljaju nakon konzumacije svježeg voća i povrća u osoba alergičnih na peludi, koji boluju od alergijskog rinokonjunktivitisa. Za potvrdu dijagno-

ze u svakodnevnoj praksi koristimo testove *in vivo* i *in vitro*. Komercijalni eks-trakti alergena iz biljaka imaju ograničenu osjetljivost (koja varira, na primjer, od 87,5 % za krumpir do 0 % za krušku) i često daju lažno negativne rezultate, budući da se prilikom procesa ekstrakcije alergeni lako degradiraju (17). Zbog toga se za dokaz OAS u svakodnevnoj praksi koristi *kožno testiranje* prirodnim alergenima iz hrane tehnikom ubod na ubod (engl. *prick-prick*). U toj metodi lance-ta za kožno testiranje se nekoliko puta ubode u svježe voće ili povrće neposredno prije uboda u kožu. Ovaj test se također koristi ako postoji nepodudarnost između anamneze i negativnog kožnog ubodnog testa komercijalnim pripravkom alergena. Glavni nedostatak testa ubod na ubod je niska specifičnost, koja također varira od 70 % do 80 %, i često lažno pozitivni rezultat, te nemogućnost standardiziranja izvora alergena (18, 19). Dvostruko slijepi placebo kontrolirani oralni provokacijski test hranom (engl. DBPCOFC - *Double Blind Placebo Controlled Oral Food Challenge*), koji je inače zlatni standard za dokazivanje alergije na hranu, u dijagnostici OAS ima ograničenu vrijednost zbog nužnosti korištenja svježe hrane u većoj količini. Zato se češće koristi *otvoreni oralni provokacijski test*, iako nema standardiziranih modela za oralnu provokaciju i placebo pripravke (17).

Alergen *specifična IgE protutijela* su glavna komponenta alergijske reakcije na hranu i njihova koncentracija se jednostavno mjeri u krvi bolesnika sa sumnjom na alergiju na hranu, ali im je osjetljivost i specifičnost ograničena i izrazito promjenjiva ovisno o vrsti hrane (18). Važno mjesto u postavljanju dijagnoze OAS ima *dijagnostika komponentama alergena* (engl. *component resolved diagnostics*). Ova metoda koristi pročišćene prirodne ili rekombinantne alergene u otkrivanju preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima na pojedine molekule alergena (20). Ona omogućava do određenog stupnja razlikovanje između klinički značajnog i irelevantnog specifičnog IgE te tako može smanjiti potrebu za provokacijskim testovima (21, 22). Određivanje preosjetljivosti na pojedine komponente alergena može pomoći u predviđanju unakrsne reaktivnosti. Uz pomoć rekombinantnih peptida mogu se definirati imunološki dominantni IgE epitopi. Primjerice, među bolesnicima alergičnima na kikiriki, simptomi se pretežito manifestiraju kao OAS, ako je senzibilizacija prisutna na termolabilni PR-10 homolog Ara h 8, a kod senzibilizacije na Ara h 1, 2 i 3 protein koji je stabilan i otporan za zagrijavanje i enzimsku razgradnju, postoji rizik od sistemskih alergijskih reakcija (23, 24). Kožni i serološki testovi ukazuju na senzibilizaciju, ali ne i na reaktivnost IgE protutijela. Informaciju o biološkoj funkciji IgE protutijela daje *test aktivacije bazofila* (engl. BAT - *Basophil Activation Test*), čija je osjet-

ljivost podudarna s određivanjem specifičnog IgE, ali mu specifičnost prema nekim autorima varira 68-100 % (8,17,23).

LIJEČENJE

Bolesnici koji imaju OAS u pravilu toleriraju termički obrađeno voće i povrće koje izaziva simptome, ako je svježe (17, 25). Termička obrada PR-10 sličnih proteina u hrani izaziva njihovu denaturaciju proteina i prekid strukture čime se gubi njihova sposobnost vezivanja za IgE. Unatoč nesposobnosti denaturiranih bjelancevina da se vežu za IgE, one još mogu stimulirati Bet v 1 specifične T-stanice (26). To može u bolesnika koji imaju OAS i atopijski dermatitis izazvati pogoršanje ekcema, a konzumacija kuhane hrane može izazvati cjelogodišnju pelud-specifičnu T- i B-staničnu aktivaciju, koja izaziva povećano stvaranje specifičnih IgE protutijela i izvan sezone peludacije (26).

Specifična imunoterapija alergenima peludi provodi se uspješno u bolesnika s peludnom alergijom, ali s različitim učinkom na sindrom alergije na pelud i hranu. Neki autori izvještavaju o odličnom učinku u bolesnika alergičnih na pelud breze sa simptomima OAS-a na jabuku, u kojih su u 84 % slučajeva nakon provedene specifične imunoterapije alergenima peludi breze nestali simptomi OAS (27). Povoljan, iako ne tako impresivan učinak specifične imunoterapije na simptome OAS, opisuju i drugi autori, premda najčešće na malom broju ispitanika i uz upitan dugoročni učinak (28, 29). Međutim, studije na pedijatrijskoj populaciji nisu potvrdile ove rezultate, a slično je i iskustvo autora članka (30). Također nije isključena mogućnost razvoja novih alergija na druge komponente alergena tijekom imunoterapije alergenima peludi (31), a zabilježena je i pojava simptoma OAS nakon liječenja alergije na pelud specifičnom imunoterapijom (32).

Bolesnicima kod kojih je dokazan OAS preporuča se izbjegavanje svježe hrane koja izaziva simptome, dok termički obrađenu hranu mogu konzumirati. Oprez je potreban kod bolesnika koji imaju atopijski dermatitis, budući da kod njih i konzumacija termički obrađenog voća i povrća može izazvati kasnu, T-stanicama posredovanu reakciju i pogoršanje ekcema. Antihistaminici mogu djelomično umanjiti simptome OAS-a (24). Bolesnicima koju su imali generalizirane simptome ili anafilaksiju savjetuje se striktna eliminacijska dijeta, obvezno nošenje autoinjektora adrenalina, antihistaminika i oralnog glukokortikoida uz liječničku potvrdu i iskaznicu s dijagnozom i uputama o hitnom postupku u slučaju anafilaksije.

L I T E R A T U R A

1. Amlot PL, Kemeny DM, Zackary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
2. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Biggi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
3. Valenta R, Kraft D. Type I allergic reactions to plant-derived food: A consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 893-5.
4. 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: 784-8.
5. Cuesta-Herrfanz J, Lazaro M, Figueredo E, Igea JM, Umipiérrez A, De-Las-Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1411-6.
6. Caliskaner Z, Naiboglu B, Kutlu O i sur. Risk factors for oral allergy syndrome in patients with seasonal allergic rhinitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: 312-6.
7. Liccardi G, Russo M, Mistrello G, Falagiani P, D'Amato M, D'Amato G. Sensitization to pistachio is common in Parietaria allergy. *Allergy* 1999; 54: 643-5.
8. James JM, Burks W, Eigenmann Ph. *Food Allergy*. Elsevier Saunders, 2012.
9. Biecher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 367-74.
10. 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.
11. Hofmann A, Burks W. Pollen food syndrome: update on the allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 413-7.
12. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
13. Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 246-51.
14. Sirvent S, Tordesillas L, Villalba M i sur. Pollen and plant food profilin allergens show equivalent IgE reactivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 429-35.
15. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D i sur. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived food. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 427-32.
16. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 48-68.
17. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic and therapeutic challenge. *Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 104: 101-8.
18. Ortolani C, Spano M, Pastorello EA, Ansaloni R, Magri GC. 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.
19. Osterballe M, Acheller R, Stahl Skon P, Andersen KE, Bindsløv-Jensen C. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple. *Allergy* 2003; 58: 950-3.
20. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 110-17.
21. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E i sur. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy* 2012; 67: 521-7.
22. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C i sur. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 191-7.
23. Ballmer-Weber BK, Wangorsch A, Bohle B i sur. Component-resolved in vitro diagnostics in carrot allergy: does the use of recombinant carrot allergens improve reliability of the diagnostic procedure? *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 970-8.
24. Ciprandi G, Fenoglio G, Kalli F i sur. Patients with oral allergic syndrome to apple have intense proliferative response to BET V 1. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(Suppl 1): 113-7.
25. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007; 62: 3-10.
26. Bohle B, Zwölfer B, Heratizadeh A. 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.
27. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368-73.
28. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L i sur. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 761-9.
29. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.
30. Moller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989; 62: 343-5.
31. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergology International* 2009; 58: 485-91.
32. Ciprandi G. Onset of oral allergic syndrome during birch sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44: 170-1.

S U M M A R Y

ORAL ALLERGY SYNDROME

I. IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ

*Zagreb University Children's Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pulmonology, Allergology,
Immunology and Rheumatology, Zagreb, Croatia*

Oral allergy syndrome (OAS) is an IgE antibody-mediated allergic reaction that occurs after consumption of fresh fruits and vegetables in patients with allergy to pollen. Symptoms arise due to cross-reactivity between pollen and plant-derived food and another term used for this syndrome is pollen-food allergy syndrome. The patient is sensitized with pollen and exhibits an allergic reaction to food antigen with structural similarity to the pollen. OAS is rarely seen in young children, but the prevalence increases with age and OAS is the most common manifestation of food allergy in adolescents and adults. Symptoms are usually localized in the oral mucosa, but abdominal symptoms and anaphylaxis may occur as well. Patients generally tolerate thermally processed food, but in those with atopic dermatitis it may lead to worsening of eczema. In the case of generalized symptoms and anaphylaxis, strict avoidance and first aid measures including a self-injectable adrenaline are advised.

Key words: allergic rhinitis, food allergy, oral allergy syndrome, pollen-food syndrome