

# Znaczenie alergenów pokarmowych u dzieci i dorosłych z alergią wziewną

## The significance of food allergens in children and adults with inhalant allergy

ANETA KROGULSKA

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii CM UMK Bydgoszcz,  
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza

### Streszczenie

W świetle ostatnich badań związek między alergią pokarmową i alergią układu oddechowego nabiera coraz większego znaczenia. Alergeny pokarmowe mogą odpowiadać za wywoływanie zaostrzeń astmy czy ANN lub je indukować. Alergia pokarmowa jest czynnikiem ryzyka rozwoju astmy w późniejszym okresie życia. Zwiększa ryzyko gorszej kontroli i ciężkich zaostrzeń astmy, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. U starszych dzieci, młodzieży i dorosłych istotne znaczenie ma alergia pokarmowa na krzyżowo-reagujące alergeny wziewne. Najczęstszą jej postacią jest zespół alergii jamy ustnej. Objawy mogą nasilać się u pacjentów z pyłkownicą po spożyciu świeżych owoców lub warzyw, szczególnie w i po sezonie. Objawy mają najczęściej charakter łagodny, ale mogą wystąpić również objawy systemowe i to już przy pierwszym kontakcie z alergenem pokarmowym. W diagnostyce pacjentów z alergią wziewną należy brać pod uwagę również alergię pokarmową.

**Słowa kluczowe:** alergeny pokarmowe, alergia pokarmowa, alergeny wziewne, astma, alergiczny nieżyt nosa

### Summary

In the light of recent studies, the relationship between food allergy and respiratory allergy is becoming increasingly significant. Food allergens may be responsible for causing exacerbations of asthma or rhinitis, or induce them. Food allergy is a risk factor for the development of asthma later in life. It increases the risk of poorer control and severe exacerbations of asthma, both in children and adults. In older children, adolescents and adults a substantial part of food allergy is food allergy due to cross-reactions to inhalant allergens. Its most common form is oral allergy syndrome. Symptoms may increase during or following the pollen season in patients with pollen allergy after eating fresh fruits or vegetables. Symptoms are usually mild. A relatively minor proportion of the affected individuals experience systemic allergic reactions. They can occur already at the first contact with a food allergen. In the diagnosis of patients with inhalant allergy food allergy should be taken into consideration as well.

**Keywords:** food allergens, food allergy, inhalant allergens, asthma, allergic rhinitis

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (1): 16-27

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: 22.02.2016

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. A. Krogulska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii CM UMK Bydgoszcz  
ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
klped@cm.umk.pl  
te.: 52 58548 50

### WSTĘP

Udział alergenów pokarmowych w indukowaniu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego jest powszechnie znany. Z badań epidemiologicznych wynika, że dolegliwości po spożyciu pokarmów stanowią częsty i stale wzrastający problem zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych [1]. Zgodnie z danymi z metaanalizy 51 badań klinicznych Rona i wsp. wykazali, że dolegliwości po ekspozycji na pokarm zgłasza 12% dzieci i 13% dorosłych [2]. Najczęściej są one lokalizowane w obrębie przewodu pokarmowego lub skóry. Wg Roehr wśród dzieci z objawami niepożądanymi po spożyciu pokarmu 22,7% zgłosiło objawy pod postacią atopowego zapalenia skóry (AZS), 10,5% pokrzywkę, 17,9% dolegliwości z przewodu pokarmowego, a 10,5% wskazało na zespół alergii jamy ustnej [3]. Badanie z terenu Francji, obejmujące dzieci w wieku szkolnym, wykazało, że do najczęściej zgłaszanych objawów wiązanych ze spożyciem pokarmów należały: pokrzywka (38,7%), dolegliwości z przewodu pokarmowe-

go (ból brzucha, biegunka) (34,5%), obrzęk warg (28,1%) i obrzęk twarzy (18,3%) [4].

Jednakże przewód pokarmowy i skóra nie są jedynymi miejscami manifestacji alergii na pokarmy (AP). Wyniki badań wskazują, że także każde piętro układu oddechowego może być narządem efektorowym reakcji alergicznej prowokowanej szkodliwym pokarmem [5-9]. Do objawów klinicznych reakcji po spożyciu pokarmu w obrębie układu oddechowego należą: katar, kichanie, łzawienie, świąd gardła, obrzęk krtań, stridor, bezgłos, kaszel, płytki oddech, świszczący oddech, duszność, anafilaksja, łącznie z niewydolnością oddechową oraz anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem (*food-dependent, exercise-induced anaphylaxis, FDEIA*) [6,8,9]. Należy podkreślić, że alergeny pokarmowe mogą być odpowiedzialne zarówno za prowokowanie zaostrzeń istniejących schorzeń układu oddechowego, takich jak astma czy alergiczny nieżyt nosa (ANN), jak również za ich indukcję. Wg *Position Paper EAACI* z 2015r. pokarmy nabierają coraz większego znaczenia w prowokowaniu reakcji alergicznych,

co więcej u ponad 60% dzieci i dorosłych alergią na pokarmy jest związana z alergią wziewną [10]. Jednakże w odróżnieniu od alergenów wziewnych, udział alergenów pokarmowych w indukowaniu reakcji alergicznych w obrębie układu oddechowego nie jest do końca wyjaśniony.

### Patogeneza reakcji w układzie oddechowym prowokowanych pokarmem

Reakcje w układzie oddechowym prowokowane pokarmem najczęściej mają charakter IgE-zależny, z możliwością zarówno reakcji typu wczesnego, jak i opóźnionego. Mechanizm patogenetyczny indukcji objawów w układzie oddechowym przez pokarmy nie jest dokładnie poznany. Uważa się, że alergeny pokarmowe mogą działać na drodze: pokarmowej, wziewnej lub kontaktowej [11-15]. Ekspozycja poprzez przewód pokarmowy jest najczęstsza. Istotne znaczenie ma również kontakt alergenów pokarmowych poprzez skórę, szczególnie uszkodzoną, jak np. w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS). O możliwym wpływie aerozolowych postaci pokarmu na indukcję objawów astmatycznych świadczą obserwacje poczynione podczas gotowania lub smażenia ryb, jajek, orzechów, owoców morza w małym pomieszczeniu, obecności na targu rybnym, w samolocie czy podczas epidemii astmy indukowanej "kurzem sojowym" w Barcelonie [13,16-18]. Powszechnie znane są przykłady wywołania objawów astmatycznych przez pokarmy w różnych sytuacjach narażenia zawodowego. U 1-10/1000 piekarzy diagnozowana jest astma w wyniku ekspozycji na aerozole białka pszenicy, żyta, jęczmienia oraz enzymy [19].

Chociaż dotychczas nie wyjaśniono dokładnie patogenetycznej astmy indukowanej pokarmem, to w piśmiennictwie znaleźć można następujące hipotezy:

1. U pacjentów z alergią na pokarmy zwiększona ekspresja eotaksyny w przewodzie pokarmowym prowadzi do aktywacji komórek immunologicznych błony śluzowej jelita, takich jak limfocyty T, wydzielania cytokin IL-4, IL-5, IL-13, stymulacji komórek błony śluzowej oskrzeli, prowadząc do wzrostu reaktywności oskrzeli [20]. Obserwację tę potwierdzono w badaniu doświadczalnym przeprowadzonym u myszy z alergią pokarmową [21]. O indukcji nadreaktywności oskrzeli przez limfocyty T przewodu pokarmowego świadczy kolejne badanie eksperymentalne przeprowadzone również na myszach, w którym wykazano, iż limfocyty T CD4+ izolowane z węzłów krezkowych myszy uczulonych doustnie OVA, indukują zapalenie w obrębie układu oddechowego po przeniesieniu ich do myszy „dziewiczych”, które były następnie prowokowane OVA wziewnie. Ozdemir i wsp. wykazali, że limfocyty T CD4 izolowane z węzłów krezkowych myszy z alergią przewodu pokarmowego są zdolne do transferu fenotypu eksperymentalnej astmy [22].
2. Alergia pokarmowa może być tylko jednym z objawów u pacjenta, którego układ immunologiczny jest ukierunkowany na odpowiedź alergiczną [23].
3. Nawracająca ekspozycja na alergeny pokarmowe drogą doustną lub wziewną może prowadzić do stałej aktywacji komórek immunologicznych stymulujących uwalnianie cytokin typu Th2 [24]. Na podstawie doustnych prób prowokacyjnych wykazano, że w wyniku doustnej prowokacji alergenem dochodzi do wzrostu wydzielania IL-4 i IL-5 u dzieci z astmą i AP, czego nie obserwowano po prowokacji placebo [25].
4. Reakcje alergiczne na pokarm mogą pozostawać niezdiagnozowane i być traktowane wyłącznie jako typowe zagrożenie astmy, podczas gdy wheezing może być obja-

wem uogólnionej reakcji anafilaktycznej prowokowanej spożyciem pokarmu [26].

5. Proces zapalny w obrębie przewodu pokarmowego nasila reakcje alergiczne układu oddechowego nie tylko na uczulający alergen pokarmowy, ale również na niespokrewnione alergeny wziewne. Alergia przewodu pokarmowego indukowana spożyciem OVA, nie tylko zwiększa odpowiedź układu oddechowego na OVA, ale także na niespokrewnione alergeny wziewne, np.: *D. pteronyssinus* czy *D. farinae*, zatem AP w obrębie przewodu pokarmowego zapoczątkowuje odpowiedź układu oddechowego na różne alergeny przez zwiększanie stężenia swoistych przeciwciał, nasilenie wytwarzania cytokin Th2 i procesu zapalnego w układzie oddechowym oraz nadreaktywności oskrzeli [27].

### Analiza związku alergii pokarmowej z astmą – atopia

Publikacje dotyczące analizy związku AP z objawami ze strony układu oddechowego nie są liczne i ciągle budzą wiele kontrowersji. Dane epidemiologiczne wskazujące na szerokie rozpowszechnienie i narastającą częstość występowania zarówno astmy, jak i alergii na pokarmy, sugerują możliwy związek między nimi. Chociaż wykazano ścisłą zależność między astmą a AP, nadal nie wiadomo czy choroby te po prostu współistnieją u pacjenta z predyspozycją do atopii, czy też istnieje między nimi związek przyczynowo-skutkowy. Wiadomo, że 90% pacjentów z astmą i 50% pacjentów z AP ma atopię, zatem nie jest jasne czy u podłoża związku astmy z alergią pokarmową leży atopia czy inny mechanizm patogenetyczny [24]. Dane epidemiologiczne wskazują, że 33% dzieci z AP ma astmę, a 4-8% dzieci z astmą ma AP. Stwierdzono też, że osoby z atopią są bardziej podatne na rozwój AP, a uczulenie na alergeny pokarmowe wśród chorych na astmę jest istotnie częstsze w porównaniu do populacji ogólnej [28], dlatego też dzieci chore na astmę atopową należą do grupy szczególnego ryzyka występowania AP. Chorzy na astmę 5-krotnie częściej zgłaszają niepożądane reakcje na pokarm niż osoby bez astmy [29]. Potwierdzono to również w populacji wieku rozwojowego [30]. Na podstawie badania, w którym oceniano częstość AP i objawów z układu oddechowego u 6672 dzieci w wieku 9-11 lat, Penard-Morand i wsp. wykazali, że astma i ANN występowały częściej u dzieci zgłaszających objawy AP i uczulonych na alergeny pokarmowe niż u dzieci nieuczulonych na nie [4]. Gaffin i wsp. wykazali, że prawie połowa spośród 799 dzieci w wieku 0-20 lat z AP miała astmę, a ryzyko jej wystąpienia było 2 razy wyższe u pacjentów z alergią na jajka i orzechy drzew [31]. Stwierdzono też znacząco częstsze występowanie astmy i nadreaktywności oskrzeli u osób z aslgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym niż u ich nieposiadających [32-34]. Z kolei Liu i wsp. stwierdzili, że w grupie 8203 dzieci i dorosłych, uczulenie na alergeny pokarmowe (takie jak: mleko, jajko, orzeszki ziemne, krewetki) i ryzyko alergii na pokarmy było 2 razy większe u pacjentów z astmą, aniżeli bez astmy [35].

Wiadomo, że wystąpienie jednej choroby atopowej jest czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnej, a osoby z atopią są bardziej skłonne do rozwoju alergii pokarmowej w porównaniu do populacji ogólnej, dlatego pacjenci chorzy na astmę atopową są szczególnie zagrożeni alergią pokarmową.

### Alergia pokarmowa jako czynnik ryzyka indukcji astmy

Wiele badań wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju astmy u dzieci z AP [23,36-38]. Dotychczas wykazano, iż

u niemowląt z IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego ryzyko jej przetrwania oraz rozwoju uczulenia na inne alergeny pokarmowe jest większe niż u pozostałych dzieci, co z kolei zwiększa możliwość uczulenia na alergeny wziewne i rozwoju astmy w późniejszym okresie życia [38-45]. Na podstawie długofalowego badania 100 dzieci, od 2 do 22 r.ż., należących do grupy ryzyka, Rhodes i wsp. wykazali, że dzieci uczulone na alergeny pokarmowe w wieku poniżej 2 r.ż. mają większe ryzyko rozwoju uczulenia na alergeny wziewne, a w dodatku następuje to wcześniej, niż u dzieci nieuczulonych na pokarmy. Co więcej u 60% dorosłych z astmą stwierdzono uczulenie na alergeny wziewne już w 2 r.ż. [42]. Lowe wykazał, że duży odczyn PTS z jajkiem u dziecka z AZS prawie 5-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju astmy w późniejszym okresie życia [46].

Na podstawie analizy częstości występowania chorób alergicznych u 14669 dzieci w wieku od 7 do 15 r.ż., w zależności od stosowania diety eliminacyjnej w okresie niemowlęcym, Kusnoki i wsp. zaobserwowali, że AP w okresie niemowlęcym zwiększa ryzyko innych chorób alergicznych („marsz alergiczny”) oraz alergii na inne alergeny pokarmowe („pokarmowy marsz alergiczny”) w późniejszym okresie życia. Ryzyko astmy było 2,7 razy większe, a ryzyko eliminacji jakiegokolwiek innego alergenu pokarmowego niż jajko, mleko czy mąka przeszło 7 razy większe w grupie dzieci, u których eliminowano pokarm w niemowlęctwie, w porównaniu do dzieci bez takiej eliminacji [40]. AP jest istotnym czynnikiem rozwoju astmy zarówno u dzieci <6 r.ż., jak i >6 r.ż. [38]. Średni wiek rozpoznania astmy w grupie dzieci z AP <6 r.ż. wynosił 2 lata, a w grupie dzieci >6 r.ż. - odpowiednio 5 lat. Schroeder i wsp. zaobserwowali równocześnie, że ryzyko rozwoju astmy wzrasta wraz ze stopniem uczulenia na alergeny pokarmowe oraz stopniem ciężkości AP [38]. Ciekawym badaniem odzwierciedlającym związek między AP a alergią wziewną jest praca Malmberg i wsp. [47]. Na podstawie badania prospektywnego obejmującego 118 niemowląt z ABMK oraz 80 dzieci z grupy kontrolnej obserwowanych do 8 r.ż. stwierdzono, że IgE-zależna ABMK w 1 r.ż. jest istotnym czynnikiem wzrostu FeNO i reaktywności oskrzeli u dzieci w wieku szkolnym. Bardzo interesującym wnioskiem dodatkowym, szczególnie wobec zmieniających się hipotez, było stwierdzenie, iż bardzo wczesna ekspozycja na mleko wiąże się z mniejszą reaktywnością oskrzeli. Tepper i wsp. wykazali, że niemowlęta uczulone na mleko lub jajko mają większą reaktywność oskrzeli niż dzieci nie uczulone. [48]. Analizę związku między uczuleniem na alergeny pokarmowe a reaktywnością oskrzeli i eozynofilią przeprowadzono również w grupie 408 pacjentów z astmą w wieku 10-34 lata, stwierdzając iż uczulenie na pokarmy ma wpływ na miejscowe i systemowe markery zapalenia w astmie, niezależnie od innych czynników, takich jak: wiek, płeć, masa, leczenie czy palenie [49].

### Alergia pokarmowa jako czynnik ryzyka zaostrzenia astmy

W przeciwieństwie do alergenów wziewnych, alergeny pokarmowe należą do rzadkich czynników wywołujących objawy w układzie oddechowym, tym niemniej jeśli taka zależność wystąpi, wskazuje na cięższy przebieg choroby. Spostrzeżenia te poczyniono w trakcie wieloletniego wykonywania prób prowokacyjnych z pokarmami u dzieci chorych na AZS. Okazało się, że u 48% dzieci z AZS i dodatnimi wynikami doustnych prób prowokacyjnych z pokarmami wystąpiły objawy ze strony krtani, u 27% objawy ze strony płuc, przy czym świszczący oddech wystąpił u 17% z nich [6]. Businco i wsp. zaobserwowali indukcję objawów astmatycznych u 27% dzieci z AZS i IgE-zależną alergią na białka mleka krowiego

(ABMK) w trakcie DBPCFC (*double blind placebo control food challenge* – podwójnie ślepa kontrolowana placebo doustna próba prowokacyjna) z mlekiem krowim [7].

Alergia pokarmowa uznawana jest za czynnik rzadko wywołujący astmę i w dodatku zazwyczaj dotyczący młodszych dzieci. W tym wieku astma może stanowić izolowany objaw alergii pokarmowej. Wiadomo, że alergia pokarmowa u niemowląt i małych dzieci przebiega z szeroką gamą objawów ze strony układu oddechowego, w przeciwieństwie do starszych dzieci czy dorosłych. W odróżnieniu od rzadkich objawów astmatycznych, będących izolowanym objawem alergii pokarmowej, napadowi astmatycznemu zazwyczaj towarzyszą objawy ze strony skóry lub/i przewodu pokarmowego [50]. Analiza przeprowadzona przez Bocka i wsp. wykazała, że u prawie połowy chorych, poddanych DBPCFC, występował świszczący oddech prowokowany pokarmem, ale tylko u 7% był to objaw izolowany [8]. Epizody astmatyczne indukowane pokarmem zazwyczaj występują w ciągu minut lub godziny po spożyciu pokarmu. Często zaczynają się świądem bądź pieczeniem języka, warg, jamy ustnej, katarrem, obrzękiem krtani, stridorem, bezgłosem, a następnie obserwuje się kaszel, płytki oddech i *wheezing*. Niekiedy objawy te mogą stanowić wstępną fazę reakcji anafilaktycznej, mogącej zakończyć się zgonem w ciągu 2 godzin po prowokacji pokarmem. Opisywane są również późne reakcje astmatyczne, po 4-6 godzinach od spożycia pokarmu. Ze względu na dużą zmienność stopnia zwężenia dróg oddechowych u chorych na astmę, trudno jest powiązać napad astmy z alergią na pokarm, zwłaszcza gdy czas między spożyciem pokarmu a objawami jest dłuższy. Friedlander wykazał, że u 24% dzieci z astmą w wieku 5-13 lat potwierdzono występowanie AP. U 34% dzieci z astmą i AP zaobserwowano duszność, u 31,5% ucisk w gardle, u 30% *wheezing*, a u 28,8% kaszel w ciągu 1 godziny od spożycia alergizującego pokarmu [51].

Częstość zaostrzeń astmy indukowanej pokarmem szacuje się między 7-29% u niemowląt, 2-40% u dzieci (średnio 8%) i 1-4% u dorosłych [8,52]. Szacunkową częstość reakcji astmatycznych indukowanych alergią pokarmową w różnych populacjach dzieci przedstawiono w tabeli I [50].

Ponadto wykazano, że pokarmy mogą powodować bezobjawowy wzrost nadreaktywności oskrzeli u osób z AP bez współistniejącej astmy, a więc tym większego znaczenia nabierają u chorych na astmę uczulonych na pokarmy. Na podstawie DBPCFC stwierdzono, że prowokacja uczulającymi alergenami pokarmowymi dzieci chorych na astmę z potwierdzoną alergią pokarmową może powodować wzrost nadreaktywności oskrzeli, bez wyraźnych klinicznych objawów zaostrzenia astmy [53].

### Alergia pokarmowa jako czynnik ryzyka gorszej kontroli astmy

AP u pacjenta chorego na astmę zwiększa ryzyko jej ciężkiego przebiegu, prowadząc do częstych hospitalizacji [23,54] i słabej kontroli choroby. Celem badań Liu i wsp. była ocena częstości AP i jej związku z astmą u 8203 dzieci i dorosłych z populacji ogólnej. Wykazano, że AP jest niewystarczająco rozpoznawanym czynnikiem ryzyka astmy źle kontrolowanej [35]. Na podstawie analizy retrospektywnej 201 dzieci z astmą w wieku 3 m – 14 r.ż. wykazano, że alergia na mleko i orzeszki ziemne zwiększa ryzyko hospitalizacji i stosowania systemowych glikokortykosteroidów oraz może służyć jako wczesny marker zwiększonej chorobowości w astmie [36]. Podobne wyniki badań uzyskał Friedlander i wsp., którzy stwierdzili istotnie większe ryzyko występowania kaszlu, świszczącego oddechu, hospitalizacji oraz stosowania leków kontrolujących w grupie dzieci ze współistniejącą AP, a szczególnie

Tabela I. Szacowana częstość reakcji astmatycznych indukowanych alergią pokarmową w różnych populacjach dzieci [50]

Populacja	Częstość
Dzieci z astmą	5,7%
Niemowlęta z abmk	29%
Wheezing, jako element reakcji uogólnionej prowokowanej pokarmem	2-24%
Wheezing prowokowany dodatkami do żywności	<5%
Dzieci z wypryskiem atopowym	17-27%

alergią wielopokarmową, w porównaniu do grupy dzieci bez AP [51]. Analogiczne badania przeprowadzono u dorosłych wykazując, że chorzy na astmę i alergię na więcej niż 1 alergen pokarmowy byli częściej hospitalizowani, częściej korzystali z pomocy doraźnej i częściej stosowali doustne glikokortykosteroidy [23].

### Alergia pokarmowa jako czynnik ryzyka ciężkich zaostrzeń astmy

AP jest nie tylko czynnikiem gorszej kontroli astmy, ale także czynnikiem zwiększającym ryzyko ciężkich zaostrzeń i anafilaksji [28,37,55]. Występowanie AP przeszło 8,5 razy zwiększa ryzyko astmy potencjalnie zagrażającej życiu u dzieci (*potentially fatal childhood asthma*, PFCA) [56,57]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że AP potwierdzono u 10% dzieci z astmą niewymagających intubacji i aż u 50% dzieci z astmą wymagających intubacji [37,58]. Jeśli analizie poddano zgony pacjentów w wieku 2-50 r.ż. spowodowane reakcją anafilaktyczną na pokarm, to zaobserwowano, iż większość pacjentów z tej grupy chorowała na astmę [41].

Z kolei astma jest istotnym czynnikiem zagrażającym życiu w ciężkich reakcjach alergicznych na pokarmy [56,59]. Wykazano również, iż anafilaksja występuje częściej u chorych na astmę niż w populacji ogólnej [57]. Główną przyczyną anafilaksji są alergeny pokarmowe [37], a młodzież stanowi grupę zwiększonego ryzyka zgonu w przebiegu anafilaksji [60]. Podkreśla się, że dzieci i młodzież z astmą i AP wymagają bardziej intensywnego leczenia, co może przyczynić się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z powodu astmy.

### Alergia pokarmowa jako czynnik ryzyka ANN

Dotychczas brak jest szczegółowych badań oceniających częstość ANN prowokowanego pokarmami, co może wynikać z faktu współwystępowania z innymi objawami AP, takimi jak: astma, AZS, OAS, pokrzywka czy objawy z przewodu pokarmowego. Seedat podkreśla, że choć uczulenie na alergeny pokarmowe u pacjentów z ANN jest częste, to rzadko są one odpowiedzialne za wywoływanie objawów [61]. Wg Bemanian katar indukowany pokarmem występuje rzadko i dotyczy 1% populacji [62]. Z kolei Sicherer podaje, że alergia pokarmowa stanowi przyczynę nieżyty nosa u 10–17% dzieci [1]. Huang zaobserwował występowanie kataru u 10–30% dzieci z ABMK [63]. Objawy, takie jak: uczucie zatkania nosa, śluzotok, swędzenie i kichanie, a szczególnie katar, stanowiły 70% reakcji z układu oddechowego u dzieci poddanych DBPCFC [6]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że 29% dorosłych i 8% dzieci z ANN zgłasza występowanie kataru po spożyciu pokarmów [61]. Katar prowokowany pokarmem dotyczy przede wszystkim niemowląt i małych dzieci. Zazwy-

czaj pojawia się łącznie z innymi objawami, ze strony skóry lub/i przewodu pokarmowego, natomiast katar izolowany jest rzadką manifestacją alergii pokarmowej. Odstęp czasowy między prowokacją pokarmem a wystąpieniem objawów klinicznych może wynosić od kilku minut do kilku godzin.

U osób dorosłych udokumentowane są objawy nieżyty nosa u piekarzy czy rolników wskutek inhalacji protein z mleka czy pszenicy, bądź u rzeźników wskutek kontaktu z mięsem, czy kucharzy wskutek kontaktu z owocami morza. Znaczenie aerozolowych cząstek pokarmu w wywoływaniu nieżyty nosa wykazano również u dzieci. Wg badaczy australijskich u 16% dzieci z alergią na owoce morza pojawia się katar po kontakcie z ich zapachem [64].

AP w okresie niemowlęcym może być markerem rozwoju ANN w przyszłości, a ANN u krewnych I stopnia uważa się za czynnik ryzyka rozwoju AP u potomka [65].

### Alergia pokarmowa a inne dolegliwości w układzie oddechowym, poza astmą i ANN Surowicze zapalenie ucha środkowego

Związek między nawracającym zapaleniem ucha środkowego a alergią pokarmową jest kontrowersyjny. Wydaje się, że do tego objawu bardziej predysponuje atopia w układzie oddechowym (alergiczny nieżyt nosa, astma) niż izolowana alergia pokarmowa.

### Hemosyderoza płucna – zespół Heinera

W 1960 r. opisano zespół objawów u niemowląt, na który składały się: nawracające zapalenia płuc z naciekami, z hemosyderozą, utratą krwi przez przewód pokarmowy, niedokrwistością i zaburzeniami rozwoju. Ten rzadki zespół jest najczęściej wyrazem IgE-niezależnej ABMK.

### Dodatki do żywności a astma

Należy podkreślić, że za wywoływanie objawów w układzie oddechowym, obok działających na drodze immunologicznej, alergenów pokarmowych, mogą być odpowiedzialne również inne składniki pokarmów, takie jak dodatki do żywności np.: siarczyny, kwas acetylosalicylowy, tartrazyna czy benzoosan sodu [66-68]. Dane na temat znaczenia dodatków do żywności w astmie są skąpe. Dodatki do pokarmów powodują pogorszenie astmy u 1% pacjentów z astmą. Woods i wsp. wykazali indukowany glutaminianem sodu *wheezing* u chorych na astmę [66], choć badanie większej grupy pacjentów takiego związku nie potwierdziło [67]. Więcej danych na temat prowokującego wpływu na astmę dostarczyły badania dotyczące siarczanów. Wykazano, że są one istotniejszym czynnikiem ryzyka zaostrzeń astmy w przeciwieństwie do tartrazyny [68].

## Dodatki do żywności a ANN

Oprócz alergenów pokarmowych istotne znaczenie w prowokowaniu kataru mogą mieć dodatki do pokarmów. Szacuje się, że 6-8% pacjentów rozwija nieżyt nosa w patomechanizmie niealergicznego nadwrażliwości na dodatki do pokarmów. Na podstawie efektów stosowanych diet eliminacyjnych i wyników DBPCFC wykazano, że benzoosan sodu, butylovan hydroksyanizol, pirosiarczyn sodu i glutaminian sodu odpowiadają za objawy przewlekłego kataru [69]. Wg Asero i wsp. objawy występują po 6 godzinach od prowokacji w mechanizmie nadwrażliwości niealergicznego [70]. Ponadto należy pamiętać, że gorące lub ostre potrawy mogą być przyczyną niealergicznego nieżytu nosa wskutek dysfunkcji zakończeń nerwowych.

## Pokarmy a prewencja astmy

Na związek między pokarmami a astmą wskazują również badania oceniające znaczenie diety, jako czynnika ryzyka rozwoju astmy [71-73]. Wykazano, iż spożywanie ryb przez matkę w czasie ciąży może mieć protekcyjne działanie w stosunku do atopii w okresie niemowlęcym [71]. Podobnie spożywanie ryb w dzieciństwie sprzyja zmniejszeniu zagrożenia astmą w późniejszym okresie życia [72]. Z kolei zwiększone spożycie soli jest związane z ponad 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia świstów czy astmy u dzieci. Dieta bogata w witaminy A, C, E oraz kwasy tłuszczowe typu omega-3 chroni przed występowaniem astmy i łagodzi jej przebieg. Ostatnio rozważa się również udział witaminy D w rozwoju astmy czy alergii pokarmowej [73]. Na podstawie oceny 50 000 dzieci w wieku 8-12 r.ż. z 20 krajów Nagel i wsp. wykazali istotny związek między dietą śródziemnomorską a niższą częstością *wheezingu* i astmy, stwierdzając równocześnie, iż dieta śródziemnomorska może działać prewencyjnie przed występowaniem astmy w dzieciństwie [74,75].

## Rodzaj alergenów pokarmowych a astma

Rodzaj alergenów pokarmowych wywołujących zaostrzenia alergii wziewnej jest zgodny ze wzorcem alergenów pokarmowych w odpowiednich grupach wiekowych, czyli historią naturalną AP. W metaanalizie Rona i wsp. ABMK, potwierdzona próbą prowokacyjną, występowała u 0,9% dzieci i dorosłych, na jajo u 0,3%, na owoce od 0,1 do 4,3%, na warzywa od 0,1 do 0,3%, na rybę u 0,3%, na mąkę u 0-0,5%, na soję u 0-0,7% [2]. Według Rance i wsp., do najczęstszych alergenów pokarmowych odpowiedzialnych za dodatnie wyniki doustnych prowokacji u dzieci chorych na astmę należały: orzechy ziemne (30,6%), jajo kurze (23,1%) i mleko (9,3%) [76]. Oprócz zróżnicowania wiekowego istotnym elementem wpływającym na wzorec uczulających alergenów pokarmowych jest rodzaj stosowanej diety zależny od położenia geograficznego. Badania przeprowadzone w Indiach, wykazały, że do najczęstszych pokarmów odpowiedzialnych za dodatnie wyniki prowokacji w grupie 1860 dzieci i dorosłych chorych na astmę należały: ryż, fasola mungo, owoce cytrusowe, banany, soczewica, groch i kukurydza [77].

Wang podaje, że 45% dzieci chorych na astmę jest uczulonych przynajmniej na 1 alergen pokarmowy, a u 31% stężenie asIgE skierowanych przeciwko alergenom pokarmowym przekracza 0,7 kU/l. Największe stężenie asIgE, odpowiadające 95% wskaźnikowi predykcji dodatniej (PPV), stwierdzono przeciwko alergenom jaja kurzego i orzechów ziemnych, a zatem z tymi alergenami wiąże się największe ryzyko współwystępowania alergii pokarmowej u chorych na astmę [78]. Jaja i orzechy ziemne wchodzi w skład wielu artykułów spożywczych, co zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji niepożą-

danych na pokarmy, nawet po nieświadomym ich spożyciu. Z kolei alergenami, z którymi w największym stopniu wiąże się cięższy przebieg astmy, są ryby i soja. Ponadto do alergenów indukujących zaostrzenia astmy zalicza się również mleko, orzechy drzew, mąkę i owoce morza.

Pewne znaczenie w indukowaniu astmy ma nie tylko rodzaj alergenów, ale także ich ilość docierająca do oskrzeli, zależna od przepuszczalności bariery jelitowej. Im większa przepuszczalność błony śluzowej przewodu pokarmowego, tym większa możliwość wzbudzenia reakcji alergicznej przez alergeny pokarmowe przedostające się przez ścianę jelita. Wykazano, że u chorych na astmę dochodzi do subklinicznych zmian w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, które mogą zwiększać przepuszczalność bariery jelitowej [79].

## Rodzaj alergenów pokarmowych a ANN

Wg Mercer i wsp. u dzieci z ANN wykazano uczulenie na rybę (sIgE 5,9%; SPT 26,2%), mleko (sIgE 9,9%; SPT 30,6%) i mąkę (sIgE 24,4%; SPT 30,6%) [80], a u dorosłych z ANN - uczulenie na orzeszki ziemne u 23,4%, krewetki u 22,2% i mleko u 13,2% [81]. Podstawowym pokarmem odpowiedzialnym za wystąpienie dolegliwości były produkty mleczne oraz dodatki do żywności [80,82]. W innym badaniu u pacjentów z ANN zamieszkujących Malezję, wykazano uczulenie na krewetki (47,9%), ryż (30,4%), kraby (24,3%), ser (14,5%), wołowinę (12,2%), mleko (11,5%), czekoladę (11,5%), małe (11,5%), banany (6,3%), pszenicę (4,7%) i jajka (3,3%) [83]. Autorzy badania sugerują, iż ze względu na znaczący udział uczulenia na roztozce kurzu domowego w tej grupie pacjentów, wysoka częstość uczulenia na pokarmy może wynikać z reaktywności krzyżowej, szczególnie tropomiosyny z krewetek z roztocznymi kurzu.

## Diagnostyka astmy prowokowanej pokarmem

Przyjmuje się, że poszukiwanie alergenów pokarmowych w przebiegu astmy jest uzasadnione, gdy:

- u pacjenta stwierdzano w przeszłości lub stwierdza się aktualnie umiarkowany lub ciężki wyprysk atopowy,
- astma rozpoczęła się we wczesnym okresie życia,
- obserwuje się *wheezing* po spożyciu pokarmów,
- wystąpiły objawy anafilaktyczne lub ostra pokrzywka po spożyciu pokarmu,
- astma jest źle kontrolowana, mimo stosowania odpowiedniego leczenia, a w surowicy występuje podwyższony poziom IgE.

Rozpoznanie alergii pokarmowej w przebiegu astmy/ANN opiera się na:

- przekonującym wywiadzie klinicznym,
- wykazaniu za pośrednictwem IgE alergicznej reakcji na alergeny pokarmowe,
- doustnych próbach prowokacyjnych.

Astmę indukowaną pokarmem może być rozpoznana, gdy DBPCFC:

- indukuje *wheezing*,
- powoduje znaczący spadek FEV1 lub
- dodatni wynik testu nieswoistej nadreaktywności oskrzeli.

Niekiedy pokarmy mogą prowadzić do reakcji alergicznej tylko wtedy, kiedy dodatkowe czynniki wzmacniające doprowadzą do obniżenia progu klinicznej odpowiedzi alergicznej. Stąd, jeśli wywiad sugeruje alergię pokarmową, a próba prowokacyjna była ujemna, należy rozważyć możliwość udziału

dodatkowych czynników wyzwalających (wzmacniających), takich jak:

- spożycie pokarmu w połączeniu z następującym w 30-45 min później wysiłkiem fizycznym - *exercise induced anaphylaxis*, EIA (anafilaksja prowokowana wysiłkiem),
- leki (np. aspiryna),
- alkohol,
- ciepła kąpiel lub sauna,
- czynniki hormonalne (np. menstruacja),
- czynniki psychogenne (np. stres),
- mastocytoza.

### Wpływ alergii wziewnej na alergię pokarmową – alergię krzyżową

Czy związek między alergią pokarmową i wziewną jest wyłącznie jednostronny, tzn. opiera się na prowokowaniu reakcji w układzie oddechowym przez pokarmy, czy też możliwa jest sytuacja odwrotna? Czy inicjatorem reakcji alergicznej na pokarm może być alergen wziewny?

Klasyczna alergja na pokarmy, wynika przede wszystkim z uczulenia na klasę I alergenów pokarmowych, tzw. „zwierzęcych”, zazwyczaj stabilnych na wpływy temperatury, które uczulają przez przewód pokarmowy i dotyczą głównie dzieci. Drugi typ alergii na pokarmy to alergja wynikająca z reaktywności krzyżowej. Dotyczy przede wszystkim dorosłych, uczulonych na pyłki i klasę II alergenów pokarmowych, które są labilne i uczulają drogą wziewną, poza przewodem pokarmowym. Alergeny pokarmowe należące do klasy II nie są w stanie wywołać uczulenia w wyniku ich spożycia, ponieważ są wrażliwe na zmiany temperatury i procesy trawienia. Mogą wywoływać objawy tylko w wyniku pierwotnego uczulenia na krzyżowo-reagujące alerogeny wziewne. Chociaż dane epidemiologiczne są nieliczne, to Werfel i wsp. uważają, iż wzrost alergii na pyłki pociąga za sobą wzrost częstości alergii pokarmowych związanych z pyłkami (zespołów pyłko-pokarmowych) [10]. Do reaktywności krzyżowej dochodzi wskutek rozwoju wtórnej reakcji immunologicznej pod wpływem antygeny, który jest strukturalnie podobny do an-

tygeny, który wywołał ją pierwotnie. Reaktywność krzyżowa opiera się na wiązaniu przeciwciał IgE z homologicznym alergenem przez epitopy linearne lub najczęściej konformacyjne. Wg WHO uważa się, że białko może reagować krzyżowo z alergenem, gdy mają one co najmniej 35% podobieństwa w zakresie sekwencji z fragmentem 80 aminokwasów lub pełną identycznością z 6-8 aminokwasami alergenu. Homologia białek może dotyczyć zarówno roślin gatunkowo spokrewnionych, jak i niespokrewnionych. Wspólne substancje występujące powszechnie w świecie roślin i zwierząt, identyczne lub o podobnej budowie, odpowiedzialne za występowanie szeregu reakcji krzyżowych noszą nazwę panalergenów. W ich skład wchodzi: profiliny, chitinyazy i lipidowe białka transferowe. Tabela II przedstawia alerogeny krzyżowo reagujące w zależności od częstości występowania w Europie [10].

### Główne grupy alergenów w reakcjach krzyżowych

**Bet v 1 – Major birch pollen antigen (PR - 10)** istnieje w ponad 20 izoformach, które różnią się zdolnością wiązania IgE. Swoiste przeciwciała dla tego alergenu obecne są u 90% chorych z objawami alergii na brzozę w Europie centralnej i północnej. Jest odpowiedzialny za reakcje krzyżowe między pyłkami brzozy a owocami, jarzynami i orzeszkami. Alergen stwierdzany jest m.in. w jabłkach, marchwi, morelach, selerze, maku, mango, gruszkach, wiśniach.

**Profiliny** – rodzina białek kontrolująca wiązanie aktywny w komórkach eukariotycznych. Uczulenie na profilinę stwierdzane jest u 20-43% chorych z alergią pyłkową i pokarmową. Powoduje ona u niektórych chorych reakcje typu I na alerogeny pyłków i pokarmów odległych gatunkowo. Występują m.in. w jabłku, pieprzu, brzozie, marchwi, selerze, owocach kiwi, brzoskwinia, gruszkach, maku, wiśniach.

**Chitinaza (PR - 3)** – występuje jako dwie grupy białek: klasa I to białko stanowiące główny alergen owoców związanych z zespołem „lateks - owoce”. Heweina jest główną częścią epitopu odpowiadającego za reakcje krzyżowe z lateksem. Klasa II to białko zbliżone budową w 60% do chitinyazy klasy I, ale nie zawiera domeny dla heweiny. Nie wszystkie prze-

Tabela II. Alergeny krzyżowo reagujące w zależności od częstości występowania w Europie [10]

Alergeny wziewne	Alergeny pokarmowe
<b>Częste</b>	
Pyłki drzew	Jabłko, wiśnia, nektarynka, brzoskwinia, orzech laskowy, marchew, seler, soja, orzech ziemny, ziemniak, kiwi, kaki, chlebowiec
<b>Rzadsze</b>	
Bylica	Przyprawy, marchew, seler, liczi, mango, słonecznik, winogrona, brzoskwinie
Latex	Banan, awokado, kasztan, ananas, ziemniak, pomidor, kiwi, brzoskwinia, mango, papryka, papaja
<b>Rzadkie</b>	
Ficus benamina	Figi (suszone), kiwi, banan, papaja, ananas, awokado
Ptasie pióra	Jajka, drób, podroby
Roztocze kurzu domowego	Skorupiaki i mięczaki
Naskórki zwierząt	Mięso
<b>Niepewne</b>	
Trawy i zboża	Mąka, otręby, pomidory, rośliny strączkowe
Ambrozja	Melon, cukinia, pomidor, rośliny strączkowe

ciwiała IgE skierowane przeciwko profilinie wywołują reakcje krzyżowe. Hev b8 jest podobny do profiliny brzozy, co powoduje ryzyko wystąpienia uczulenia na lateks u uczulonych na pyłek brzozy. Białko obecne w pyłku brzozy, owocach awokado, bananach, groszku, lateksie, mango, pomidorach, pszenicy, kiwi i papai.

**Lipidowe białka transferowe** (*Lipid Transfer Proteins*, LTP) to białka klasy PR - 14, szeroko rozpowszechnione, wysoce stabilne i odporne na trawienie pepsyną. Uczestniczą w transporcie lipidów wewnątrz błony komórkowej i mechanizmach obrony roślin przed patogenami środowiskowymi. Obecne w migdałach, jabłkach, morelach, jęczmieniu, grochu, kapuście, marchwi, selerze, orzeszkach, śliwkach, soi, brzoskwinii, pszenicy, brokułach, kukurydzy, pietruszce, koprze, soczewicy, bylicy, piwie, słoneczniku, wiśniach, pomidorach, musztardzie.

**Tropomiozyna** jest głównym białkiem mięśni krewetek, krabów i ostryg. Wykazuje duże podobieństwo do alergenów *D. pteronyssinus*.

**Cyklofiliny** to białka wyizolowane z pyłku brzozy (Bet v 7) i *Malassezia furfur* (Mal f 6) u chorych z AZS.

**Białka taumatynowe** (TLP, *thaumatin-like proteins*) to białka o słodkim smaku, należące do PR - 5, zostały wyizolowane z pokarmów, między innymi z jabłka, wiśni, truskawek i pieprzu.

**Reduktaza izoflawonowa** (IFR, *isoflavone reductase*) jest białkiem wyizolowanym z pyłku brzozy (Bet v 5), jabłka, bananów, marchwi, kukurydzy, mango, pomarańczy, gruszki, tytoniu.

**Lipokaina** jest białkiem o słodkim smaku, należy do PR - 5, które wyizolowano z jabłka, wiśni, truskawek, pieprzu.

**2S albuminy** - obecne w orzeszkach brazylijskich, fasoli, słoneczniku, gorczycy.

**Enolaza** - obecna w ścianie komórek grzybów, a w tym w *Cladosporium herbarum* (Cla h6), *Alternaria alternata* (Alt a5), lateksie (Hev b9) i wśród białek szoku termicznego. Wywołują reakcję I typu i są najsilniejszymi alergenami. Opisanie reakcje między *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* a lateksem.

## Przebieg kliniczny pokarmowej alergii krzyżowej

Przebieg AP jest najczęściej polisymptomatyczny, obejmując błony śluzowe, skórę, przewód pokarmowy, układ oddechowy i rzadko układ krążenia.

**Pokrzywka kontaktowa jamy ustno-gardłowej** (dawniej określana mianem OAS, *oral allergy syndrom* - zespół alergii jamy ustnej lub zespół Amlot - Lessofa; zespół pyłkowo-pokarmowy jest pojęciem szerszym, mieszczącym w sobie również możliwość występowania objawów poza jamą ustną).

Stanowi najczęstszą manifestację AP u młodzieży i dorosłych. Szacuje się, że 5% dzieci i 8% dorosłych z alergią wziewną na pyłki rozwija objawy zespołu pyłkowo-pokarmowego. Wykazano, że OAS występuje u 70% pacjentów z alergią na pyłek brzozy i 20% pacjentów z alergią na pyłki traw i bylicy. Objawy takie jak: świąd, mrowienie i obrzęk warg, podniebienia, języka, gardła, uszu pojawiają się 5-15 minut po spożyciu pokarmu. U niektórych pacjentów można obserwować czerwone plamki lub pęcherzyki na błonie śluzowej jamy ustnej. Zazwyczaj dolegliwości ustępują samoistnie po 10-30 minutach, choć u niektórych mogą wystąpić objawy systemowe. Czynnikiem sprawczym może być każdy pokarm, ale szczególnie często dotyczy to pacjentów z pyłkowicą i towarzyszącą alergią na owoce i orzechy. W Europie i USA do najczęstszych alergenów wziewnych zaangażowanych w ten proces należą pyłki brzozy, podczas gdy

w Japonii pyłki cedru [84]. W badaniu kwestionariuszowym Bircher i wsp. oceniono, że 39% pacjentów z objawami alergii na pyłki roślin zgłasza dolegliwości alergiczne po spożyciu 1 lub więcej owocu/warzywa reagującego krzyżowo [85]. Wg Osterballe prawdopodobieństwo krzyżowej alergii pokarmowej w poszczególnych grupach chorych z pyłkowicą oceniano następująco: 24% - uczuleni na pyłek brzozy, 4% - trawy, 10% - bylicy, 35% - brzozy i trawy, 52% - brzozy i trawy i bylicy. Średnie prawdopodobieństwo dla całej badanej grupy wyniosło 30% [86].

Dane dotyczące zespołu pyłkowo-pokarmowego u dzieci są nieliczne. Ludman i wsp. wykazali, że występował on u prawie połowy dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (SANN), a jego częstość wzrastała z wiekiem. Równocześnie stwierdzono SANN u dzieci już w wieku 1,4 lat a zespół pyłkowo-pokarmowy począwszy od 4,5 r.ż. z uczuleniem na panalergeny [87].

Objawy OAS mogą nasilać się w trakcie lub po sezonie pylenia ze względu na sezonowy wzrost stężenia sIgE skierowanego p/pyłkom. Warto podkreślić, że w odróżnieniu od pacjentów z OAS, pacjenci z alergią na owoce i orzechy, ale bez towarzyszącej pyłkowicy zazwyczaj prezentują bardziej nasilone objawy.

**Skóra.** Najczęstszą manifestacją jest: pokrzywka, rumień, świąd. Warto podkreślić, że zaobserwowano zaostrzenie AZS u dzieci uczulonych na pyłki w wyniku doustnej prowokacji alergenem krzyżowo reagującym [88].

**Przewód pokarmowy.** Izolowane objawy z przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, skurcze, wymioty, biegunka rzadko są wyrazem alergii krzyżowej.

**Układ oddechowy.** Izolowane objawy z układu oddechowego, takie jak: zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, skurcz oskrzeli czy krtani są niezwykle rzadko izolowanym objawem AP, zazwyczaj towarzyszą innym objawom AP.

**Anafilaksja systemowa.** Rzadko, ale u 13% pacjentów z OAS może wystąpić obrzęk krtani, a u 2% wstrząs anafilaktyczny. U 8,7% chorych na pyłkowicę opisywano ciężkie reakcje układowe. Wskazuje się u nich na korelację zmian klinicznych z obecnością LTP. Warto podkreślić, że w wyniku krzyżowo reagujących panalergenów objawy mogą wystąpić już przy pierwszym kontakcie z pokarmem.

**Immunoterapia.** Badania wskazują na korzystny wpływ swoistej immunoterapii pyłkami na objawy AP w obrębie przewodu pokarmowego [89]. Asero i wsp. udokumentowali poprawę u 84% pacjentów z alergią na jabłko indukowaną pyłkami, w ciągu 12-48 miesięcy po ITS pyłkami, w przeciwieństwie do grupy nie odczulanej [90,91]. Z kolei Hansen i wsp. takiego efektu nie potwierdzili [92,93]. Wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne, co może wynikać z różnic alergenów odpowiedzialnych za wywoływanie objawów OAS. Najczęściej wywołują je homologi Bet v1 zawarte w jabłku (Mal d1), orzechach (Cor a1), ale u części pacjentów to profilina (Bet v2, 5, 6, 8), obecna w bananach, cytrusach, pomidorach lub melonach. Odrębnym problemem związanym z immunoterapią na pyłki jest możliwość wystąpienia objawów OAS, u pacjentów którzy dotychczas takich objawów nie odczuwali. Czas remisji OAS w wyniku ITS u pacjentów z pyłkowicą jest zróżnicowany i waha się od 6 miesięcy do 6 lat [94,95]. Wydaje się, że wprowadzenie alergenów rekombinowanych, zarówno do diagnostyki, jak i terapii może przynieść znaczący postęp w postępowaniu z pacjentami z alergią krzyżową. Wykazano, iż w wyniku terapii SLIT pyłkami brzozy, po roku obserwowano poprawę w zakresie objawów w układzie oddechowym, ale bez poprawy po spożyciu jabłka w zakresie jamy ustnej [96]. Z kolei podskórna ITS zmodyfikowanymi pyłkami brzozy spowodowała poprawę w zakresie objawów OAS po spożyciu selera [97].

## Diagnostyka alergii krzyżowej

Diagnostyka opiera się na tych samych zasadach co diagnostyka AP, a zatem na wywiadzie, ocenie uczulenia przy pomocy testów skórnych i/lub sIgE we krwi oraz doustnych próbach prowokacji (tab. III) [10].

Ze względu na brak biologicznej standardyzacji komercyjnie stosowanych ekstraktów alergenów pokarmowych oraz labilność, szczególnie alergenów pochodzenia roślinnego, najlepiej stosować alergeny natywne metodą *prick-prick*. Ocena sIgE jest wskazana w przypadku: podejrzenia AP i niepewnego wywiadu lub ujemnych PTS; braku odpowiedniego alergenu pokarmowego w dostępnym zestawie PTS, ciężkiej reakcji na pokarm, nasilonych zmian skórnych, stosowania leków przeciwhistaminowych lub u małych dzieci [98]. Metodą pozwalającą na szczegółowe scharakteryzowanie profilu uczulenia pacjenta oraz określenie możliwości występowania reakcji krzyżowych między alergenami wziewnymi i pokarmowymi jest metoda CRD (*molecular or component-resolved diagnosis*) oparta na ocenie molekularnych komponent alergenowych. Przeciwciała sIgE skierowane p/węglowodanowym epitopom roślinnych glikoprotein, tzw. CCD, są obecne u 10-20% pacjentów z pyłkowicą. Przeciwciała te są zazwyczaj nieaktywne, stąd są pozbawione klinicznego znaczenia. Określanie swoistych IgG lub IgG4 nie wnosi istotnych informacji w diagnostyce [99]. Należy podkreślić konieczność właściwej interpretacji wyniku sIgE – należy pamiętać, że nie każdy pacjent z obecnością sIgE reagujących krzyżowo rozwinię reakcję kliniczną. Stężenie sIgE ma małą wartość PPV w przewidywaniu wyniku doustnej prowokacji oraz stopnia jej ciężkości. Objawy AP mogą rozwinąć się po długim okresie występowania objawów alergii wziewnej.

Najlepszą metodą potwierdzającą udział krzyżowo-reagującego alergenu pokarmowego w wywoływaniu dolegliwości jest podwójnie ślepa próba prowokacyjna kontrolowana placebo (DBPCFC). Doustną prowokację pokarmem prowadzi się wg przyjętych standardów, pamiętając o konieczności podania dawki kumulacyjnej następnego dnia [100,101].

## Alergeny wziewne prowadzące do wystąpienia objawów alergii pokarmowej

### Brzoza

Główny alergen pyłku brzozy, Bet v 1, jest rozpoznawany przez ponad 95%, a Bet v 2, 6, 7, 8, przez 10-31% pacjentów z alergią wziewną na pyłek brzozy. Alergia pokarmowa

wynikająca z reaktywności krzyżowej wobec pyłku brzozy zazwyczaj przebiega łagodnie. Niekiedy mogą wystąpić reakcje systemowe: u pacjentów uczulonych na soję, kakę czy chlebowca. Wykazano, że 50% pacjentów z alergią wziewną zgłasza objawy systemowe po spożyciu selera lub marchwi, co potwierdzono testami prowokacji [102,103]. Tabela IV prezentuje alergeny pokarmowe homologiczne z Bet v 1.

### Bylica

Alergia pokarmowa wynikająca z reaktywności krzyżowej z bylicą występuje rzadziej niż u pacjentów z alergią wziewną na drzewa, ale jej przebieg jest cięższy. Opisano ciężkie przypadki anafilaksji po spożyciu selera u pacjentów z alergią na bylicę [102]. Prawie 100% pacjentów jest uczulonych na alergen główny bylicy Art v 1. Zespoły i pokarmy krzyżowo-reagujące prowokujące objawy przez bylicę zamieszczono w tabeli V.

### Trawy

U pacjentów z alergią wziewną na trawy stwierdza się przeciwciała przeciwko CCD o niskiej aktywności biologicznej. Alergia pokarmowa prowokowana przez alergeny traw jest wątpliwa.

### Latex

Wykazano, że 35-50% pacjentów z alergią na lateks rozwija alergię pokarmową na: banany, awokado, kasztany, kiwi, brzoskwinie, pomidory, ziemniaki, paprykę, figi, a równocześnie ponad 10% pacjentów z alergią pokarmową na te alergeny pokarmowe prezentuje objawy alergii wziewnej na lateks. Zazwyczaj objawy AP są łagodne, ale 10% pacjentów może rozwinąć ciężkie objawy anafilaksji.

## Postępowanie u pacjentów z zespołem pyłkowo-pokarmowym

### Edukacja:

- należy poinformować pacjenta o co prawda niskim, ale możliwym ryzyku reakcji systemowych, nawet przy pierwszym kontakcie z alergenem,
- zaopatrzyć pacjenta w pisemną informację o krzyżowo-reagujących alergenach,
- rokowanie jest dobre, ale objawy OAS są przewlekłe.

Tabela III. Postępowanie w alergii na pokarmy reagującymi krzyżowo z alergenami wziewnymi [10]

Wywiad	Zalecana diagnostyka	Zalecane postępowanie
Przekonujący wywiad dotyczący pyłkowicy i miejscowej reakcji po spożyciu krzyżowo-reagującego pokarmu	PTS i/lub sIgE	Dieta eliminująca pokarm wywołujący miejscowe zmiany*
Przekonujący wywiad dotyczący pyłkowicy i systemowej reakcji po spożyciu krzyżowo-reagującego pokarmu*	PTS lub sIgE	Dieta eliminująca pokarm wywołujący zmiany systemowe
Niepewny wywiad dotyczący pyłkowicy i systemowej reakcji po spożyciu krzyżowo-reagującego pokarmu**	PTS i sIgE oraz doustna próba prowokacyjna (pod kontrolą medyczną)	Dieta eliminująca pokarm odpowiedzialny za dodatni wynik doustnej próby prowokacyjnej

\* gotowane lub przetworzone pokarmy zazwyczaj nie powodują dolegliwości

\*\* np. brzoza-marchew, bylica-seler, roztocze kurzu domowego-krewetki, latex-banan



**Eliminacja:**

- unikać świeżych owoców i warzyw i jakichkolwiek orzechów,
- długofalowe konsekwencje spożywania świeżych owoców i warzyw nie są znane,
- pacjenci z reakcją systemową winni unikać pokarmu w każdej postaci, nawet gotowanej, dopóki nie zostanie przeprowadzona doustna próba prowokacji,
- jeśli pacjent chce spożyć nowy pokarm krzyżowo-reagujący należy przeprowadzić diagnostykę,
- jeśli pacjent chce kontynuować spożywanie pokarmów, na które jest uczulony, ale nie jadł ich ostatnio, należy rozważyć wykonanie doustnej prowokacji.

**Wskazania do zapisania adrenaliny:**

- pacjent z dodatnim wywiadem reakcji systemowej lub ciężkiej (dysfagia, „dyskomfort gardła”),
- pacjent bez dodatniego wywiadu reakcji systemowej ale przynajmniej 1 z poniższych elementów:

- alergia na brzoskwinie, orzeszki ziemne, orzechy drzew i gorczycę (wyższe ryzyko reakcji systemowych),
- reakcja alergiczna na pokarm w rejonie o zwiększonym ryzyku reakcji systemowej (brzoskwinia, jabłko w rejonie morza śródziemnego),
- pacjent z objawami ze strony jamy ustnej, gardła lub krtani lub łagodnymi objawami po spożyciu pokarmu gotowanego,
- pacjent z dodatnim wynikiem PTS z komercyjnym ekstraktem szkodliwego pokarmu.

**Leki: inhibitory pompy protonowej/H2 blokery**

- istnieją dane wskazujące, że leki te zwiększają ryzyko cięższych objawów, stąd jeśli leki te są wskazane, dieta eliminacyjna musi być precyzyjnie określona.

**Metody nieudowodnione:**

- profilaktyczne stosowanie leków przeciwhistaminowych H1,

Tabela IV. Alergeny pokarmowe homologiczne z Bet v 1

Alergen pyłku brzozy	Homologiczny alergen pokarmowy	Pokarm
Bet v 1 (PR-10)	Mal d 1	Jabłko
	Cor a 1.04	Orzech laskowy
	Api g 1	Seler
	Dau c 1	Marchew
	Pru av 1	Wiśnia
	Pyr c 1	Gruszka
	Act d 8	Kiwi zielone
	Act c 8	Kiwi żółte
	Gly m 4	Soja
	Ara h 8	Orzech ziemny
Vig r 1	Fasola	

Tabela V. Zespoły i pokarmy krzyżowo-reagujące prowokujące objawy przez bylicę

Zespół	Pokarm prowokujący objawy
Seler-brzoza-bylica-przyprawy	Seler, marchew, pietruszka, kminek, kopr, kolendra, anyż
Seler-bylica-przyprawy	Seler, marchew, papryka, pieprz, mango, czosnek, cebula
Bylica-gorczyca	Gorczyca, brokuły, kabaczek, kalafior, orzechy, rośliny strączkowe, zboża
Bylica-brzoskwinia	Brzoskwinia (LTP)

- podskórna ITS z pyłkami (najczęściej poprawa objawów oddechowych, przy utrzymywaniu się objawów OAS),
- Omalizumab,
- doustna desensytyzacja.

## Podsumowanie

Oстрыm objawom w układzie oddechowym, prowokowanym pokarmami zazwyczaj towarzyszą dolegliwości ze strony skóry czy przewodu pokarmowego. Przewlekłe izolowane objawy w układzie oddechowym prowokowane pokarmem są rzadkie. Uczulenie na pokarmy lub alergja pokarmowa w wieku niemowlęcym istotnie zwiększa ryzyko alergii układu oddechowego w późniejszym okresie życia. Astma prowokowana pokarmem częściej występuje u małych dzieci aniżeli u dorosłych. Dzieci z AZS i współistniejącą AP mają zwiększone ryzyko rozwoju astmy indukowanej pokarmem. Pokarmy mogą być odpowiedzialne za wzrost nadreaktywności oskrzeli u pacjentów z astmą, nie powodując objawów jawnych klinicznie. Objawy w układzie oddechowym, szczególnie reakcje astmatyczne, prowokowane pokarmem mogą zwiększać ryzyko zgonu. Dieta eliminacyjna w uzasad-

nionych przypadkach może przyczynić się do zmniejszenia zużycia leków i lepszej kontroli astmy. Istnieje konieczność właściwej diagnostyki i leczenia astmy z uwzględnieniem alergii na pokarmy.

## Zalecenia EAACI wobec pokarmowej alergii krzyżowej [10]

Zróznicowane uczulenie na alergeny wziewne jest odpowiadające za zróznicowane uczulenie na alergeny pokarmowe. Uczulenie określone poprzez ocenę sIgE w skórze bądź we krwi jest niewystarczające do określenia reaktywności klinicznej. Dieta eliminacyjna może być zalecona tylko na podstawie potwierdzenia alergii na pokarmy. Dla pewnych alergenów pokarmowych korzystniejsza jest diagnostyka z zastosowaniem testów skórnych i alergenów natywnych niż komercyjnych. Diagnostyka z oceną poszczególnych komponentów alergenów jest przydatna w ocenie uczulenia i ryzyka reakcji systemowych. Wskazania do immunoterapii swoistej z zastosowaniem krzyżowo-reagujących alergenów wziewnych winny się opierać na ocenie alergii wziewnej a nie alergii pokarmowej.

## Piśmiennictwo

1. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 360: 701-10.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C i wsp. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
3. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S i wsp. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1534-41.
4. Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C i wsp. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005; 60: 1165-71.
5. Jesenak M, Rennerova Z, Babusikova E i wsp. Food allergens and respiratory symptoms. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 311-20.
6. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 59-64.
7. Businco L, Falconieri P, Giampietro P, i wsp. Food allergy and asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1995; 11: 59-60.
8. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 188-94.
9. Yazicioglu M, Baspinar I, Ones U i wsp. Egg and milk allergy in asthmatic children: assessment by immulite allergy food panel, skin prick tests and double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27: 287-93.
10. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK i wsp., Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; 70: 1079-90.
11. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA i wsp. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
12. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187-92.
13. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic patients. *Allergy* 2002; 57: 713-18.
14. Cartier A. The role of inhalant food allergens in occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 349-56.
15. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy* 2009; 7: 4-10.
16. Sicherer SH, Sampson HA. The role of food allergy in childhood asthma. *Immunol and Allergy Clin North Am* 1998; 18: 49-60.
17. Taylor AV, Swanson MC, Jones RT i wsp. Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an open-air fish market. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 166-9.
18. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J i wsp. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 186-9.
19. Walusiak J, Hanke W, Gorski P i wsp. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004; 59: 442-50.
20. James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA i wsp. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 597-603.
21. Forbes E, Smart VE, D'Aprile A i wsp. T helper-2 immunity regulates bronchial hyperresponsiveness in eosinophil-associated gastrointestinal disease in mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 105-18.
22. Ozdemir C, Sel S, Schöll I i wsp. CD4+ T cells from mice with intestinal immediate-type hypersensitivity induce airway hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1419-26.
23. Berns S, Halm E, Sampson H i wsp. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma* 2007; 44: 377-81.
24. Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma - what is the link? *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 205-12.
25. Krogulska A, Wasowska-Królikowska K, Polakowska E i wsp. Cytokine profile in children with asthma undergoing food challenges. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 43-8.
26. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 116-28; discussion 128-32, 157-69, 276-85.
27. Brandt EB, Scribner TA, Akei HS i wsp. Experimental gastrointestinal allergy enhances pulmonary responses to specific and unrelated allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 420-7.
28. Jarmillo R, Massing M, Sicherer SH i wsp. High-level sensitization to foods is associated with asthma ER visits and current asthma in the US: results from NHANES 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 2-419.
29. Woods RK, Thien F, Raven J i wsp. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 183-9.

30. Kagan RS, Joseph L, Dufresne C i wsp. Prevalence of peanut allergy in primary-school children in Montreal. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1223-8.
31. Gaffin JM, Sheehan WJ, Morrill J. Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50: 133-9.
32. Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C i wsp. Differences among Pollen-Allergic Patients with and without Plant Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 182-92.
33. Baker JC, Avres JG. Diet and asthma. *Respir Med* 2000; 94: 925-34.
34. Björnsson E, Janson C, Plaschke P i wsp. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 327-32.
35. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH. 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: 798-806.
36. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 489-95.
37. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F i wsp. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-74.
38. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA i wsp. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 261-70.
39. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R i wsp. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 176-80.
40. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R i wsp. Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 642-7.
41. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
42. Rhodes H, Sporik R, Thomas P i wsp. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-5.
43. Tariq SM, Matthews SM, Hakin EA i wsp. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 162-7.
44. Lødrup Carlsen KC, Söderström L, Mowinckel P i wsp. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010; 65: 1134-40.
45. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE i wsp. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 726-34.
46. Lowe AJ. Skin prick test can identify eczematous infants at risk of asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1624-31.
47. Malmberg LP. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1491-7.
48. Tepper R, Conrado J, Marcus H. Expired nitric oxide and airway reactivity in infants at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 760-5.
49. Patelis A, Janson C, Borres MP i wsp. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma. *Allergy* 2014; 69: 380-7.
50. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1625-30.
51. Friedlander J. Food Allergy and Increased Asthma Morbidity in a School-Based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 479-84.
52. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thevenin F. Asthma caused by food allergy. *Rev Med Interne* 1996; 17: 551-7.
53. Krogulska A, Dynowski J, Jędrzejczyk M i wsp. The impact of food allergens on airway responsiveness in schoolchildren with asthma: A DBPCFC study. *Pediatr Pulmonol* 2016 (w druku), doi: 10.1002/ppul.23373.
54. Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Association between peanut allergy and asthma morbidity. *J Pediatr* 2010; 156: 777-81.
55. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-4.
56. Vogel N, Katz H, Lopez R. Food Allergy Is Associated With Potentially Fatal Childhood Asthma. *J Asthma* 2008; 45: 862-6.
57. González-Pérez A. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1098-104.
58. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 371-7.
59. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Pedrosa M i wsp. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 883-8.
60. Wrobel JP, O'Hehir RE, Douglass JA. Food allergy in adults. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 222-6.
61. Seedat RY. The role of food allergy in rhinitis and nasal polyposis. *Curr Allergy Clin Immunol* 2015; 28: 114-17.
62. Bermanian MH, Arshi S, Nabavi M. Food-induced Allergic Rhinitis. *J Pediatr Rev* 2013; 1: 61-3.
63. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 81-5.
64. Leonardi S, Pecoraro R, Filippelli M i wsp. Allergic reactions to foods by inhalation in children. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 288-94.
65. Zeng GQ, Luo JY, Huang HM i wsp. Food allergy and related risk factors in 2540 preschool children: an epidemiological survey in Guangdong Province, southern China. *World J Pediatr* 2015; 11: 219-25.
66. Woods R, Weiner J, Thien F i wsp. The effects of monosodium glutamate in adults who perceived themselves to be monosodium glutamate intolerant. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 762-71.
67. Williams A, Woessner K. Monosodium glutamate "allergy": menace or myth? *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 640-6.
68. Arden K. Tartrazine exclusion for allergic asthma (Review). *Cochrane Lib* 2009: 1-16.
69. Asero R. Food additives intolerance: a possible cause of perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 937-8.
70. Asero R. Food additives intolerance: does it present as perennial rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 25-9.
71. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R i wsp. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 518-25.
72. Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A i wsp. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1616-23.
73. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.
74. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A i wsp. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) phase two. *Thorax* 2010; 65: 516-22.
75. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and Respiratory Health - Feature Review. *Nutrients* 2015; 7: 1618-43.

76. Rancé F, Dutau G. Asthma and food allergy: report of 163 pediatric casus. *Arch Pediatr* 2002; 9: 402-7.
77. Kumar R, Kumari D, Srivastava P. Identification of IgE-Mediated Food Allergy and Allergens in Older Children and Adults with Asthma and Allergic Rhinitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010; 52: 217-24.
78. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1076-80.
79. Wallaert B, Desreumaux P, Copin MC i wsp. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocyte/macrophage colony stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma, *J Exp Med* 1995, 182: 1897-904.
80. Mercer MJ, van der Linde GP, Joubert G. Rhinitis (allergic and nonallergic) in an atopic pediatric referral population in the grasslands of inland South Africa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 503-12.
81. Sahin-Yilmaz A, Nocon CC, Corey JP. Immunoglobulin E-mediated food allergies among adults with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 379-85.
82. Green RJ, Davis G, Price D. Concerns of patients with allergic rhinitis: the Allergic Rhinitis Care Programme in South Africa. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 299-303.
83. Gendeh BS, Murad S, Razi AM i wsp. Skin prick test reactivity to foods in adult Malaysians with rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 758-62.
84. Okuda M: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 288-96.
85. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E i wsp. 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.
86. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG i wsp. The clinical relevance of sensitization to pollen - related fruits and vegetables in unselected pollen - sensitized adults. *Allergy* 2005; 60: 218-25.
87. Ludman S, Jafari-Mamaghani M, Ebling R i wsp. Pollen food syndrome amongst children with seasonal allergic rhinitis attending allergy clinic. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 134-40.
88. Breuer K, Wulf A, Constien A i wsp. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004; 59: 988-94.
89. Inuo C, Kondo Y, Tanaka K i wsp. Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy decreases tomato fruit-specific basophil activation. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167: 137-45.
90. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368-73.
91. Mauro M, Russello M, Incorvaia C i wsp. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 416-22.
92. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS i wsp. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 441-8.
93. van Hoffen E, Peeters KA, van Neerven RJ i wsp. Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 100-1.
94. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-12.
95. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.
96. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A i wsp. 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.
97. Niederberger V, Reisinger J, Valent P i wsp. Vaccination with genetically modified birch pollen allergens: immune and clinical effects on oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1013-16.
98. Muraro A, Roberts G, Worm M i wsp. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
99. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK i wsp. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; 63: 793-6.
100. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U i wsp. 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: 690-7.
101. Niggemann B, Lange L, Finger A i wsp. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 261-3.
102. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D i wsp. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 373-8.
103. Ballmer-Weber BK, Wuthrich B, Wangorsch A i wsp. Carrot allergy: double-blinded, placebocontrolled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 301-7.