

## ALERGIJA I PROBAVNI TRAKT

ZRINJKA MIŠAK, IVA HOJSAK\*

*Projavni sustav najveći je imunološki organ u tijelu, posjeduje najveću površinu izloženu vanjskoj okolini i suočava se svakodnevno s mnoštvom antigena: bjelančevina iz hrane, komenzalnih organizama i patogena. Imunološki sustav crijeva ima izvanrednu sposobnost razlikovati strane patogene od sigurnih hranjivih tvari i komenzalnih organizama. Alergija na hranu stoga je rezultat poremećenog imunološkog odgovora na antigen unesen oralnim putem. Može se očitovati s različitim simptomima na različitim organskim sustavima i može se klasificirati u IgE posredovanu (gastrointestinalna preosjetljivost i oralni alergeni sindrom); "miješanu" (čine je neke IgE i neke stanične komponente, a uključuje eozinofilni ezofagitis i eozinofilni gastroenteritis) te T stanični alergijski gastrointestinalni poremećaj (enteropatije, enterokolitisi i proktitis uzrokovani bjelančevinama iz hrane). Gastrointestinalne alergije očituju se simptomima karakterističnim za poremećaje probavnog trakta: proljev, povraćanje, disfagija, opstipaciju ili gastrointestinalno krvarenje. U dijagnostici alergija na hranu koriste se kožni prick testovi, patch testovi, testovi određivanja koncentracije specifičnog imunoglobulina E te opterećenje hranom. Liječenje obuhvaća izostavljanje alergena iz prehrane te upotrebu lokalnih i sistemskih steroida kada se druge mjere u prehrani neuspješne.*

Deskriptori: PROBAVNI SUSTAV, ALERGENI IZ HRANE, ALERGIJA NA HRANU

### Uvod

Projavni sustav najveći je imunološki organ u tijelu, posjeduje najveću površinu izloženu vanjskoj okolini i suočava se svakodnevno s mnoštvom antigena (1, 2). Zahvaljujući svojoj izvanrednoj sposobnosti razlikovanja patogenog od bezopasnog, imunološki sustav crijeva reagira na patogene mikroorganizme, a istovremeno ne reagira na antigene iz hrane i komenzalnu mikrofloru (2, 3). Međutim, usprkos brojnosti i raznolikosti bjelančevina kojima je probavni trakt izložen, samo neke osobe razviju alergiju na hranu. Posljedica je to pojave koja se naziva oralna tolerancija. Naime, pod normalnim okolnostima uzimanje bjelančevina hranom na usta ne potiče sustavni imunološki odgovor (već samo sluznički), za razliku od slučaja kada bi

se isti antigen dao parenteralno (2-4). Alergija na hranu razvija se stoga kao rezultat poremećenog imunološkog odgovora na antigen unesen oralnim putem (5).

Čak 6 do 8% djece te 3 do 4% odraslih ima neki oblik alergije na hranu. Ona se može očitovati različitim simptomima, na različitim sustavima uključujući kožu, probavni trakt, respiratorni trakt i može biti posredovana imunoglobulinom E (IgE) ili staničnim mehanizmima (6). Svrha ovog članka prikazati je značajke patogeneze alergija vezanih uz probavni trakt, pregled alergena iz hrane te kliničku sliku, dijagnostičke metode u otkrivanju alergija na hranu i njihovo liječenje.

### PATOGENEZA

Sluznički imunološki sustav razlikuje se uvelike od sistemskog, između ostalog po tomu što prevladava supresija nad aktivnim imunim odgovorom. Naime, sluznica crijeva direktno je izložena vanjskoj okolini i u dodiru je s puno većim brojem antigena tijekom jednog

dana nego što je sistemni imunološki sustav izložen u cijelom životnom vijeku. Iz toga proizlazi i funkcija sluzničnog imunološkog sustava - zaštititi domaćina od agresivnih imunih odgovora na sadržaj u crijevima. U tome sudjeluju: fizička barijera, prisutnost specifičnih regulatornih T stanica u limfoidnom tkivu crijeva i proizvodnja antitijela, sekretornog imunoglobulina A (sIgA) (5).

### Crijevna barijera

Crijevna sluznica građena je u obliku resica i kada bi se izravnala površina bi iznosila oko 250-300m<sup>2</sup>. Preko te velike površine crijevo je svakodnevno u dodiru s brojnim bakterijama, antigenima iz hrane i komenzalima. Prvu prepreku antigenima na putu do sistemnog imunološkog sustava čini jedan jedini sloj epitela. Epitelne stanice međusobno su povezane čvrstim vezama (engl. tight junctions) i tako čine površinu crijeva nepropusnom, iako ne u potpunosti (3). Naime, antigeni pod određenim okolnostima mogu proći epitel kroz pukotine u "tight junctions", ili ih mogu preuzeti M

\*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10000 Zagreb, Klaićeva 16  
E-mail: zrinjka.misak@zg.t-com.hr

stanice (engl. Microfold cells) koje leže na Peyerovim pločama, dendritičke stanice ili epitelne stanice (2, 3). Crijevna epitelna barijera stoga predstavlja složenu, vrlo dinamičnu strukturu koja ograničava, ali ne isključuje ulazak antigena u tkiva, dok imunološki sustav probire crijevne antigene putem epitelnih stanica folikula i dendritičkih stanica (3).

Osim epitelnih stanica, crijevnu barijeru čini i gusti sloj sluzi, enzimi, žučne soli, različiti pH te peristaltičko gibanje crijeva koji svi zajedno imaju za cilj s jedne strane uništiti patogene organizme i izbaciti ih peristaltikom iz crijeva te s druge strane prikazati antigene sluzničnom imunološkom sustavu (5). U susretu sa stranim antigenima pokreću se prirodni i stečeni imunološki odgovori i na taj način stvara se aktivna barijera.

Učinkovitost sluznične barijere smanjena je kod novorođenčeta i dojenčeta zbog razvojne nezrelosti različitih komponenti crijevne barijere i imunološkog sustava. Primjerice, enzimatska aktivnost je suboptimalna u novorođenčeta, a sustav sIgA nije zreo sve do četvrte godine života (2, 3). Posljedično tomu, ovo nezrelo stanje sluznične barijere može imati ulogu u povećanoj prevalenciji gastrointestinalnih infekcija i alergije na hranu koju susrećemo u prvoj godini života djeteta (7). Međutim, kako dijete raste tako sazrijeva i limfoidno tkivo i njegova funkcija i u većine to omogućava i razvoj normalnog supresivnog djelovanja sluzničkog imunološkog sustava i kao rezultat toga, alergije na hranu se u većini slučajeva prerastu (5).

Nadalje, u upalnim stanjima, kao i u perinatalnom razdoblju, čvrste veze između epitelnih stanica manje su čvrste što dozvoljava prolaz makromolekula do podležee lamine proprije. U slučaju poremećene propusnosti, antigeni iz hrane koji bi normalno izazvali imunosupresivni odgovor mogu rezultirati stvaranjem aktivnog odgovora na antigen, a u osobe koja je genetski predisponirana na alergijski odgovor može se razviti alergija na hranu (5).

## Oralna tolerancija

*Oralna tolerancija* je izostanak imunološke reakcije na progutane tvari koje bi polučile imuni odgovor ako bi bile date sistemno. Crijevo, naime, nastanjuje više bakterija nego što ima stanica u tijelu, a tijekom godine dana uzmemo na usta više od jedne tone najrazličitijih antigena. Pa ipak, organizam učinkovito razlikuje komenzale od patogenih bakterija i na vlastitu floru ne stvara specifična sekretorna protutijela, a na slučajno prodrlu i nedovoljno razgrađenu bjelančevinu hrane ne reagira imunom reakcijom (8, 9).

Jednom kada bjelančevine dođu u dodir s površinom crijeva, procesuiraju ih različite stanice, od kojih su T stanice najvažnije (2). Način na koji antigen prezentirajuće stanice (dendritične i crijevne epitelne stanice) procesuiraju i prezentiraju antigene ovisi o genetskim čimbenicima, crijevnoj flori, dozi antigena i probavnim procesima. U slučaju potencijalno štetnih i opasnih antigena, podvrsta CD4<sup>+</sup> T stanica pokrenut će brzi upalni odgovor kako bi se obranio domaćin, ali u slučaju da se radi o bjelančevinama iz hrane ili bezopasnim organizmima, T regulatorne stanice (Th3, Tr1, i/ili CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) aktiviraju se s ciljem razvoja imune tolerancije (9, 10). Zbog toga, iako intaktni antigeni iz hrane prolaze crijevnu barijeru, rijetko se razvijaju klinički simptomi budući da se u većine osoba razvija tolerancija (11).

Usprkos brojnim istraživanjima, točan mehanizam odgovoran za sistemsku toleranciju i razlozi zbog kojih je tolerancija odgovor na većinu antigena uzetih hranom ostaje nejasan. Ranije studije pokazale su da su CD8<sup>+</sup> supresorske T stanice bile od važnosti, ali danas je prihvaćeno da su uključeni ili anergija/delecija CD4<sup>+</sup> T stanica ili indukcija regulatornih CD4<sup>+</sup> T stanica koji proizvode IL-10 i/ili TGF- $\beta$  (3-5, 9). Osim toga, pretpostavlja se da crijevne epitelne stanice mogu također preraditi antigen iz lumena i prezentirati ga T stanicama, ali ne daju drugi signal za pokretanje imunološkog odgovora, što sugerira njihovu potencijalnu ulogu u pokretanju tolerancije na antigene iz hrane. Nadalje, dendritične stanice smještene unutar lamine proprije

i neupalna okolina Peyerovih ploča luče IL-10 i IL-4 što također pogoduje razvoju tolerancije. Moguće je i da T stanice surađuju s antigenom koji je prezentiran na intraepitelnim stanicama što rezultira aktivacijom regulatornih (supresorskih) T stanica (5, 9).

Ulogu u obrani ima i sIgA koji se smatra dobroćudnim protutijelom zbog toga što se ne veže na komplement (što bi moglo potaknuti upalni odgovor) i djeluje uglavnom kao inhibitor bakterijsko/virusnog prihvaćanja na podležee epitel. Osim toga, može i aglutinirati antigene zarobljavajući ih u sloj sluzi i olakšavajući njihov izlaz iz crijeva. sIgA zaštićen je od luminalnih proteaza svojom sekretornom komponentom - glikoproteinom koji proizvode epitelne stanice. Ova molekula sadrži Fc dio dimeričkog protutijela i skriva potencijalna proteolitička mjesta. Imunoglobulin M (IgM) jedino je ostalo protutijelo koje se može vezati na sekretornu komponentu. Stoga u odsutnosti IgA, IgM može donekle kompenzirati njegovu funkciju. Za razliku od toga, IgG i IgE ne vežu se uz sekretornu komponentu koja bi im omogućila pristup lumen crijeva (5).

sIgA dobiven iz majčinog mlijeka pruža pasivnu imunost protiv patogena i može pružiti neki vid barijerne funkcije u novorođenčeta. IgE u probavnom traktu je glikozilirana kao i IgA, ali može se proteazama lako razgraditi u želucu i gornjem dijelu tankog crijeva. Međutim, u alergiji na hranu, IgE mora biti prisutan u probavnom traktu. U tom slučaju, koristi se za lakše preuzimanje antigena preko mukozne barijere i transfer antigena u mukozni mastocit, dok su sIgA i IgM protutijela vjerojatnije uključeni u imunu ekskluziju (5).

Posljednjih nekoliko godina postoji sve veće zanimanje i za ulogu komenzalne flore crijeva u oblikovanju sluzničkog imunog odgovora. Procjenjuje se da ima 10<sup>12</sup> do 10<sup>14</sup> bakterija na gram tkiva kolona, što ukazuje na to da ima više bakterija u kolonu nego stanica u cijelom tijelu (2, 12). Crijevna flora uspostavlja se tijekom 24 sata od poroda i dijelom je određena majčinom florom, a dijelom genetikom i na kraju lokalnom okolinom. Opisano je da ova flora ima korisnu ulogu: pomaže u

probavi, potiče rast epitelnih stanica i njihovom diferencijaciju, proizvodi potrebne vitamine te, što je posebno važno, pomaže oblikovati imuni repertoar domaćina. U bolesti ili davanjem antibiotika, flora se može promijeniti i dozvoliti prerastanje manje tolerabilnih sojeva (npr. prerastanje *Clostridium difficile*), koje inače normalno drži pod kontrolom (5).

Na važnost crijevne flore u razvoju oralne tolerancije ukazuje istraživanje na miševima uzgojenim u okolini bez bakterija koji zbog toga ne razvijaju normalnu toleranciju (13). Novije studije koje su proučavale davanje *Lactobacillus GG* majkama koje su dojile i njihovoj djeci ukazuju na to da probiotici mogu imati ulogu u prevenciji atopijskog dermatitisa te vjerojatno i prevenciji alergija i astme (14-16).

Također, svi oni čimbenici koji mijenjaju crijevnu floru, poput prehrane, antibiotske terapije, poroda carskim rezom, života u visoko higijenskim uvjetima, opterećivanja crijevne stijenke brojnim alergenima tijekom ranog neonatalnog razvoja te nakon akutnih gastroenteritisa kada je propusnost crijeva povećana, prema danas dostupnim spoznajama, čini se da utječu na kasniju predispoziciju za razvoj atopije ili kroničnih upalnih bolesti crijeva (17-21).

#### Antigeni iz hrane

Iako bilo koja hrana može dovesti do alergijske reakcije, zapravo je mali broj namirnica odgovoran za veliku većinu značajnih hranom potaknutih alergijskih reakcija (6). U male djece najčešći uzroci alergije na hranu su kravlje mlijeko (u 2,5% djece), jaja (1,3%), kikiriki (0,8%), brašno (oko 0,4%), soja (oko 0,4%), jezgričavo voće (0,2%), riba (0,1%) i školjke (0,1%) što zajedno čini više od 90% ukupnih alergijskih reakcija na hranu (6, 22). Ova rana alergija na mlijeko, jaja, soju i brašno obično iščezne do školske dobi (u oko 80%). Iako se alergija na kikiriki, jezgričavo voće i plodove mora obično smatra trajnom, 20% mlađe djece s alergijom na kikiriki u dobi od 5 godina više nije alergično iako je i rekurencija moguća. Odrasli češće imaju alergije na školjke (2%), kikiriki (0,6%), jezgričavo voće (0,5%) i ribe (0,4%) (6).

#### KLINIČKA SLIKA

Alergija na hranu može se očitovati širokom lepezom simptoma: kao urtikarija/angioedem, anafilaksija, atopijski dermatitis, respiratornim simptomima ili probavnim poremećajima. Probavne alergijske manifestacije mogu se podijeliti na one IgE posredovane, miješane alergije (koje uključuju i IgE i reakcije posredovane T stanicama) te one posredovane T stanicama (22). Ovi imunološki odgovori mogu izazvati proljev, povraćanje, disfagiju, opstipaciju, gubitak krvi iz probavnog trakta te ponekad promjene crijevne propusnosti i motiliteta, a u patohistološkom nalazu vide se upalne stanice, ulceracije, poremećaji arhitekture resica (22, 23).

#### IgE posredovane reakcije

*Gastrointestinalna "anafilaksija"* ili neposredna gastrointestinalna preosjetljivost je IgE posredovana reakcija probavnog trakta koja često prati alergijske reakcije u drugim ciljnim organima (npr. koži, plućima) i obično, unutar nekoliko minuta do 2 sata nakon uzimanja odgovornog alergena iz hrane, razvijaju se brojni simptomi:

- mučnina, bol u trbuhu, grčevi i povraćanje (unutar 1-2 sata);
- i/ili proljev (unutar 2-6 sati).

U gotovo svih ovih bolesnika (95%) kožni test te određivanje koncentracije IgE pozitivni su na odgovorne alergene (24).

*Oralni alergijski sindrom* je IgE posredovana alergijska reakcija koju ima i do 40% odraslih bolesnika s peludnom alergijom (posebice na brezu, pelud kordova i trava), a zahvaća orofarinks a rijetko i druge ciljne organe. Nakon uzimanja alergena, u ovih bolesnika dođe do IgE posredovane lokalne aktivacije mastocita što dovodi do naglog nastanka:

- svrbeža;
- peckanja;
- škakljanja;
- oticanja usni, jezika, nepca, grla;

- povremeno i osjećaja svrbeža u ušima;
- i/ili osjećaja neprohodnosti grla.

Simptomi su obično kratkotrajni i najčešće su povezani s uzimanjem svježeg voća i povrća. Bolesnici alergični na ambroziju mogu razviti oralni alergijski sindrom nakon uzimanja svježe lubenice i banana, a bolesnici s alergijom na pelud breza mogu imati simptome nakon uzimanja sirovih krumpira, mrkve, celera, jabuka, lješnjaka i kivija, iako obično bez poteškoća mogu jesti istu hranu samo ako je prerađena (kuhana) (24).

#### Miješani IgE i stanično posredovani poremećaji

*Alergijski eozinofilni ezofagitis* označen je eozinofilnom infiltracijom jednjaka. Najčešće se susreće tijekom dojenačke dobi do adolescencije i obuhvaća kronični ezofagitis sa ili bez refluksa, a može se očitovati kao:

- disfagija;
- povremeno povraćanje;
- odbijanje hrane;
- bol u trbuhu;
- iritabilnost;
- poremećaj spavanja;
- neodgovaranje na konvencionalnu antirefluksnu terapiju
- i povremeno kao striktura jednjaka.

Ukupni serumski IgE je normalan ili blago povišen, a periferna eozinofilija je rijetka. Biopsijom jednjaka obično se nalazi infiltracija mukoze i submukoze eozinofilima, papilarna elongacija i hiperplazija bazalnog sloga. Kožni test i/ili RAST obično su uredni. Mlađa dojenčad s alergijom na kravlje mlijeko ovog tipa obično dobro odgovara na hidroliziranu dojenačku formulu, iako neki zahtijevaju formulu razgrađenu do aminokiselina, a ponekad je potrebna i terapija kortikosteroidima (24, 25).

*Alergijski eozinofilni gastritis* češći je u dojenčadi i adolescenata, a očituje se povraćanjem nakon obroka, bolom u trbuhu, anoreksijom, ranim osjećajem

sitosti, hematemezom, zastojeu u rastu, opstrukcijom na izlasku iz želuca te krvarenjem iz želuca. Oko polovice ovih bolesnika ima značajke atopije, povišene vrijednosti IgE i eozinofiliju u periferiji. Na biopsiji želuca nalazi se značajna infiltracija mukoze i submukoze eozinofilima, naročito u antrumu. Liječenje i prognoza slični su alergijskom ezofagitisu (1, 24).

*Alergijski eozinofilni gastroenterokolitis* javlja se u bilo kojoj životnoj dobi. Gubitak na tjelesnoj masi i/ili nenapredovanje glavne su značajke ovog poremećaja, a čak i do 70% bolesnika ima atopijske promjene. Kod dojenčadi sa enteropatijom s gubitkom bjelančevina može se razviti i hipogamaglobulinemija te generalizirani edemi zbog hipoalbuminemije, često uz prisutnost samo minimalnih simptoma sa strane probavnog trakta (povraćanje, proljev). Vjeruje se da polovica bolesnika odgovara na eliminacijsku prehranu, ali za nestanak simptoma potrebno je obično 3 do 8 tjedana nakon izostavljanja odgovornog alergena iz prehrane. Nalaz biopsije jednjaka i duodenuma pokazuje infiltraciju mukoze i submukoze eozinofilima, a biopsija kolona može pokazati povećani broj eozinofila i apscese kripte (1). Kao i ostali alergijski eozinofilni poremećaji, i alergijski eozinofilni gastroenterokolitis odgovara na elementarnu prehranu ili sistemske kortikosteroide, iako je trajanje bolesti obično dugotrajno (1, 24).

#### Stanično posredovani poremećaji

*Enterokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane*, poremećaj je koji se najčešće vidi tijekom prvih nekoliko mjeseci života: dijete je iritabilno, učestalo povraća i ima proljev koji može dovesti i do dehidracije. Povraćanje se obično zbiva 1 do 3 sata nakon hranjenja, a proljev 5 do 8 sati. Ako je dijete duže izloženo alergenu iz hrane može se razviti i krvavi proljev, anemija, distenzija trbuha, nenapredovanje. Do ovoga najčešće dovodi kravlje mlijeko ili formula na bazi soje ili rijetke bjelančevine koje dijete dobije majčinim mlijekom. Sličan enterokolitični sindrom opisan u starije dojenčadi i djece, posljedica je preosjetljivosti na jaja, brašno, rižu, zob, kikiriki-

ki, lješnjake, piletinu, puretinu i ribu. U odraslih sličan sindrom može se razviti zbog preosjetljivost na školjke. Nalaz stolice često je pozitivan na okultno krvarenje, polimorfonuklearne neutrofile te eozinofile i Charcot-Leyden kristale, dok je prick kožni test negativan. Na jejunnoj biopsiji obično se nađe atrofija resica, edem i povećani broj limfocita, eozinofila i mastocita (23, 24).

*Proktitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane* obično se javlja tijekom prvih nekoliko mjeseci života i očituje se pojavom stolica s primjesama krvi u dojenčadi koja izgleda zdravo. Čak do 60% slučajeva vidi se u dojene djece. Gubitak krvi pritom je obično neznan i vrlo rijetko dovodi do anemije, a blaža hipoalbuminemija i periferna eozinofilija razvijaju se rijetko. Promjene na crijevu obično su locirane u distalnom dijelu debelog crijeva i endoskopijom se nalaze linearne erozije i edem sluznice. Na biopsiji infiltracija eozinofilima i limfoidna nodularna hiperpazija javlja se u 20% bolesnika. Izostavljanje odgovornog alergena iz prehrane obično dovodi do nestanka većeg krvarenja unutar 72 sata, dok za potpuno povlačenje pozitivnog nalaza stolice na benzidin treba i do nekoliko tjedana. Ako se dijete doji, majci se preporuča prehrana bez kravljeg mlijeka i mliječnih proizvoda i u oko 50% dođe do povlačenja simptoma, a kod djece koja se hrane mliječnom formulom savjetuje se semielementarna formula. Međutim, neka djeca su preosjetljiva čak i na ekstenzivno hidroliziranu formulu, što je inače i terapija izbora za ova stanja, i zahtijeva formulu na bazi amino-kiselina. Za većinu bolesnika misli se da prerastu preosjetljivost u razdoblju do 1 godine (23, 24).

*Enteropatija izazvana bjelančevinama iz hrane* javlja se tijekom prvih nekoliko mjeseci života i očituje se s proljevom i slabim prirastom na tjelesnoj masi. U simptome se ubraja i prolongirani proljev, povraćanje, nenapredovanje na tjelesnoj masi, abdominalna distenzija te malapsorpcija. Laboratorijski nalazi ukazuju na anemiju, edem i hipoproteinemiju, dok su serumski IgE, specifičan IgE i periferna eozinofilija obično uredni. Kravlje je mlijeko najčešći uzrok ovog sindroma u male djece, ali u starije

djece može biti povezan i s osjetljivošću na soju, jaje, brašno, rižu, piletinu i ribu. Nalaz biopsije pokazuje mjestimičnu viloznu atrofiju s povećanom dubinom kripte i brojem intraepitelnih limfocita i nešto eozinofila. Eliminacijom alergena dolazi do nestanka simptoma u 3 do 21 dan, a većina bolesnika preraste preosjetljivost za 2-3 godine (23, 24).

#### Kožne promjene zbog preosjetljivosti na hranu

Alergija na hranu može dovesti do različitih kožnih promjena, najčešće su to akutna urtikarija i angioedem. Akutna kontaktna urtikarija na hranu (npr. meso, povrće i voće) također je opisana, a često se viđa kod osoba koje rade s tim namirnicama. Rijetko, može se očitovati i kao kronična urtikarija i angioedem (kada simptomi traju više od 6 tjedana). Atopijski dermatitis također je jedan od oblika kožnih alergijskih promjena, a odlikuje se tipičnim raspodjelom kožnih promjena, izraženim pruritusom i kroničnim tijekom s relapsima (1).

#### Respiratorne promjene kod preosjetljivosti na hranu

Alergija na hranu može dovesti i do brojnih poremećaja u respiratornom traktu. Izolirani rinokonjunktivitis i akutni bronhospazam rijetko su posljedica alergijskih reakcija na hranu, iako mogu biti vezani uz druge hranom inducirane simptome.

Međutim, hiperreaktivnost dišnog puta i pogoršanje astme može se javiti nakon ingestije i male količine hrane u osoba s alergijom na hranu. Stoga, u bolesnika s refrakternom astmom te anamnezom atopijskog dermatitisa, gastroezofagealnog refluksa, alergije na hranu ili problemima s hranjenjem u dojenačkoj dobi ili pozitivnom kožnom testu, treba posumnjati da su simptomi možda inducirani hranom. Heinerov sindrom rijetki je oblik hranom inducirane pulmonalne hemosideroze tipično uzrokovane kravljim mlijekom. Generalizirana anafilaksija uzrokovana hranom smatra se najmanje trećinom do polovicom anafilaksija koje dolaze u hitne bolničke službe. Osim različitih kožnih, respi-

ratornih, gastrointestinalnih simptoma bolesnici mogu imati i kardiovaskularne simptome uključujući hipotenziju, kolaps i disritmije (1).

#### DIJAGNOSTIKA

Dobra anamneza je i dalje osnova u dijagnostičkom postupku. Važno je pokušati ustanoviti je li hrana dovela do alergijske reakcije, koja hrana je za to odgovorna i koji se alergijski mehanizam najvjerojatnije odigrao. Dnevnik prehrane može biti koristan za upotpunjavanje anamneze, posebice u kroničnim stanjima. Eliminacijska dijeta također se koristi i u dijagnostičke i terapijske svrhe. U djece, zakašnjela dijagnoza alergije na hranu koja se očituje gastrointestinalnom simptomatologijom može za posljedicu imati zastoj u rastu, anemiju, hipoproteinemiju i druga deficitna stanja (23).

#### Laboratorijske pretrage

Za IgE posredovane alergijske reakcije kožni test pruža brzu metodu probira bolesnika s alergijom na hranu. U djece mlađe od 2 godine kožni test na mlijeko, jaja ili kikiriki s promjerom urtike većim od 8 mm ima 95% pozitivnu prediktivnu vrijednost za reaktivnost, a negativni kožni odgovor govori da ne postoji IgE posredovana alergijska reakcija (negativna prediktivna vrijednost >95%). Općenito, negativni kožni test koristan je za isključivanje IgE posredovane alergije na hranu, dok pozitivan kožni test u većini slučajeva ukazuje na prisutnost kliničke alergije na hranu (1, 23). Nekoliko studija ispitalo je upotrebu patch testa u dijagnostici alergija koje nisu IgE posredovane, prvenstveno u bolesnika s atopijskim dermatitisom i iako rezultati izgledaju obećavajući, za sada ne postoje standardizirani reagensi niti metode aplikacija ni interpretacije (1).

Na prisutnost IgE posredovane alergije ukazuje pozitivan nalaz testa kojim se određuje koncentracija specifičnih IgE protutijela (engl. radio allerge sorbent test) RAST-a i sličnih in vitro metoda. Osim toga, postoji direktna korelacija između vrijednosti specifičnog IgE i vjerojatnosti da će osoba razviti reakciju na hranu ako je uzme (1).

U novije vrijeme razvijena je i tehnologija mapiranja alergeni epitopa mnogih alergena iz hrane i određivanja gdje se pojedini bolesnikovi antigeni vežu za ove bjelančevine. Mapiranjem glavnih alergena (jaje, mlijeko) postalo je razvidno da i konformacijski i sekvencijski epitopi mogu biti odgovorni za alergijske reakcije. Nadalje, određivanje epitop-specifičnog vezivanja može korelirati s kliničkom slikom bolje nego kvantitativne vrijednosti IgE na cijelu bjelančevinu (1).

Nadalje, kod miješanih alergijskih reakcija (u bolesnika s ezofagitisom i gastritisom) može se naći periferna eozinofilija, bolesnici s teškim gastritisom imaju anemiju, krv u stolici, snižene serumске bjelančevine, albumin i IgG (uz očuvanje IgA i IgM). Endoskopija i biopsije su od velike važnosti u dijagnostici mnogih probavnih preosjetljivosti. Više od 10 do 20 eozinofila na povećanju  $40\times$  u jednaku je dijagnostičko za alergijski eozinofilni ezofagitis, posebice ako je pHmetrija uredna, a i izostane odgovor na antirefluksnu terapiju. Eozinofili su normalno prisutni u želučanoj i crijevnoj sluznici i stoga broj mora biti veći kako bi se postavila dijagnoza alergijskog eozinofilnog gastritisa (1).

Međutim, placebo kontrolirano opterećenje hranom i dalje je zlatni standard za dijagnozu alergije na hranu (26). Na osnovu anamneze, kožnog testa ili RAST-a ili njihove kombinacije donosi se odluka koja hrana će se procijeniti oralnim testom. Otvoreno ili jednostrano slijepo opterećenje obično se koristi za probir hrane koja vjerojatno neće dovesti do alergijske reakcije. Kako bi se povećala vjerojatnost nedvojbenog rezultata, sumnjiva hrana se treba izbaciti 7 do 14 dana prije opterećenja, a i duže u nekim ne IgE posredovanim probavnim poremećajima (ezofagitisu, gastritisu).

Puno male djece s eozinofilnim ezofagitisom i gastritisom ima alergije na više sastojaka hrane i zbog toga ih je potrebno staviti na elementarnu formulu za 4 do 6 tjedana prije započinjanja opterećenja. Lijekovi koji bi mogli utjecati na rezultat (npr. antihistaminici, beta-adrenergički bronhodilatatori) moraju se prekinuti. Ako je rezultat slijepog

opterećenja negativan, mora se potvrditi davanjem hrane pod nadzorom liječnika kako bi se isključio pogrešno negativan rezultat opterećenja (1).

#### LJEČENJE

Rano postavljanje dijagnoze i odgovarajuće liječenje osnovno je u sprječavanju nutritivnih komplikacija alergije na hranu (23). Liječenje probavnih alergija obuhvaća mjere od stroge prehrane eliminacije alergeni namirnica, korištenja hidrolizata bjelančevina ili elementarnih formula kada hidrolizati nemaju uspjeha. Liječenje lokalnim (za eozinofilni ezofagitis) ili sistemnim steroidima koristi se kada druge mjere ne uspiju. Dojenje ili upotreba hidrolizata (ekstenzivnih ili parcijalnih hidrolizata) mogu biti korisni u prevenciji atopijske bolesti djece iz visoko rizičnih obitelji (22).

Jednom kada je postavljena dijagnoza preosjetljivosti na hranu, jedina dokazana terapija za sada je eliminacija alergena. Bolesnici, njihovi skrbnici ili i jedni i drugi moraju se educirati o važnosti i načinima izbjegavanja alergena (npr. čitanje deklaracija na hrani, izbjegavanje rizičnih situacija, rano prepoznavanje alergijskih simptoma, rana terapija anafilaktične reakcije). Oni koji imaju alergiju na hranu s astmom ili anamnezu o ranijoj težoj kliničkoj slici ili reakciji na kikiriki, jezgričavo voće, sjemenke ili morske plodove trebali bi uz sebe imati i injekciju adrenalina te biti educirani o njegovoj primjeni (1, 26).

U stanično posredovanim preosjetljivostima na hranu, izbjegavanje alergena je osnova liječenja. U alergijskom ezofagitisu i gastritisu odgovorni alergeni iz hrane tek čak nakon 8 tjedana dovode do povlačenja simptoma, a i do 12 tjedana je potrebno da bi se normalizirala crijevna histologija. Čini se da se klinička tolerancija razvija u većine djece i stoga je opravdan pokušaj ponovnog uvođenja alergena (pod liječničkim nadzorom) kako bi se odredilo je li se razvila tolerancija (npr. svake 1-2 godine za hranom inducirani enterokolitis, proktokolitis i enteropatiju te eozinofilni ezofagitis i gastritis).

Antihistaminici mogu djelomično olakšati simptome u oralnom alergijskom sindromu i IgE posredovanim kožnim reakcijama, ali ne blokiraju sistemске reakcije. Sistemsko davanje kortikosteroida obično je učinkovito u liječenju kroničnih IgE ili stanično posredovanih gastrointestinalnog poremećaja (eozinofilni, alergijski enteritis i ezofagitis) (1).

#### LITERATURA

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
2. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (1): 3-12.
3. MacDonald T, Monteleone G. Immunity, Inflammation, and Allergy in the Gut. *Science* 2005; 307 (5717): 1920-5.
4. Spiekermann GM, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (3): 237-55.
5. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatr* 2003; 111: 1595-600.
6. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 470-5.
7. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
8. Kolaček S. Imunost probavnog sustava. *Paediatr Croat* 2005; 49 (Supl 1): 89-93.
9. Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H, Millington OR, Chirdo F. Oral tolerance: overview and historical perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1029: 1-8.
10. Sampson HA. Food allergy: When mucosal immunity goes wrong. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 139-41.
11. Spiekermann GM, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (3): 237-55.
12. Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 405-11.
13. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.
14. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
15. Bjorksten B. Evidence of probiotics in prevention of allergy and asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4 (5): 599-604.
16. Johnson CC, Ownby DR, Hensley Alford S, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, Peterson EL, Joseph CLM. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1218-24.
17. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 31-7.
18. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
19. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, Wichmann HE, Bolte G. LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (1): 48-54.
20. Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Supl 3): 59-63.
21. Holt PG. The Hygiene Hypothesis: Modulation of the Atopic Phenotype by Environmental Microbial Exposure. In: Isolauri E, Walker AW (eds). *Allergic Diseases and the Environment*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program, Vol 53. Nestec Ltd; Vevey, Karger AG, Basel. 2004; 53-68.
22. Garcia-Careaga M Jr, Kerner JA Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005; 20 (5): 526-35.
23. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4: 221-9.
24. Sampson HA, Anderson JA. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children. 2000; 30: 87-94.
25. Liacouras CA. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 23-8.
26. Sampson HA. Food Allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-99.

#### Summary

#### ALLERGY AND DIGESTIVE SYSTEM

Z. Mišak, I. Hojsak

*Digestive system is the largest immunological organ in the body, possesses the greatest surface area exposed to the outside environment and is on a daily basis confronted with a great number of antigens: food proteins, commensal organisms and pathogens. Immune system of the gut has an extraordinary ability to distinguish between foreign pathogens and safe nutrients and commensal organisms. Food allergy is, therefore, the result of disarranged immunological response to an antigen taken orally. It can be manifested with various symptoms of various systems and can be classified as immunoglobulin E mediated (immediate gastrointestinal hypersensitivity and oral allergy syndrome); "mixed" (involving some IgE and some non-IgE components and includes eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis) and non-IgE-mediated or T-cell-mediated allergic gastrointestinal disorders (dietary protein enteropathy, protein-induced enterocolitis, proctitis). Symptoms of gastrointestinal allergy include diarrhea, vomiting, dysphagia, constipation or gastrointestinal blood loss, symptoms consistent with a gastrointestinal disorder. The diagnosis of food allergies can be accomplished by the use of radioallergosorbent (RAST) testing, skin prick tests, patch tests and oral challenge while treatment ranges from strict dietary elimination of offending food, and occasionally treatment with topical or systemic steroids is used if all dietary measures are unsuccessful.*

Descriptors: GASTROINTESTINAL TRACT, FOOD ALLERGY, FOOD ALLERGEN