

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

2925.

PINTÉR ERZSÉBET

Nép- és közegészségtudományok

című program

Programvezető: Dr. Ács Nándor, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Réthy Lajos Attila, habilitált főiskolai tanár

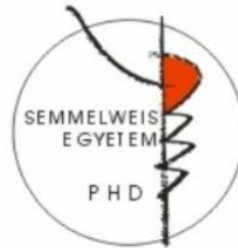
Magyarországi IgE szenzitizációs minták specifikus IgE és molekuláris komponens megoszlásának retrospektív vizsgálata, különös tekintettel a gyermek- és felnőtt populáció sajátosságaira

Doktori értékezés

Dr. Pintér Erzsébet

Semmelweis Egyetem

Egészségtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Réthy Lajos Attila, Ph.D., főiskolai tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Antal-Szalmás Péter, egyetemi tanár, MTA doktora

Veresné Prof. Dr. Bálint Márta, Ph.D., főiskolai tanár

Elnök: Prof. Dr. Kalabay László, egyetemi tanár, MTA doktora

Titkár: Dr. Müller Katalin Eszter, Ph.D., adjunktus

Tag: Prof. habil. Dr. Novák Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	5
1.1 Étel intoleranciák	5
1.2 Ételallergiák.....	7
1.3 Pollen allergiák	14
1.4 Molekuláris allergiák	20
1.5 Ételallergiák diagnosztikája	21
1.6 Légúti allergiák diagnosztikája	26
1.7 Ételallergiák kezelése.....	27
1.8 Légúti allergiák kezelése	28
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	30
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	33
3.1 Fül-orr-gégészeti Osztályon végzett allergia vizsgálatok	33
3.2 Chemilumineszcens automatán végzett vizsgálatok	34
3.3 Molekuláris allergia vizsgálatok.....	36
4. EREDMÉNYEK.....	40
4.1 A fül-orr-gégészeti osztályon végzett vizsgálatunk eredményei.....	40
4.2 Kemilumineszcens analizátoron végzett vizsgálataink eredménye	42
4.3 ImmunoCAP készüléken végzett molekuláris allergia vizsgálataink (Pinter et al., 2022)	54
5. MEGBESZÉLÉS	61
5.1 Fül-Orr-Gégészeti Osztályon mért eredményeink megbeszélése (Pintér, E. 1989)	61

5.2	Chemiluminescens analizátoron végzett vizsgálataink megbeszélése (Pintér, E. 2013, Konderák, J. 2013)	63
5.3	Molekuláris allergia vizsgálataink megbeszélése.....	64
6.	KONKLÚZIÓ.....	69
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	70
8.	SUMMARY	72
9.	IRODALOMJEGYZÉK	74
10.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	99
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	104
12.	FÜGGELÉK	105

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAI = adrenalin-autoinjektorok

APC = antigén prezentáló sejt

AR = Allergiás rhinitis

AUC = görbe alatti terület (Area Under The Curve)

BAT = bazofil aktivációs teszt

Cb = torzítás korrekciós tényező

CCD = keresztreakciót adó szénhidrát komponensek (cross-reactive carbohydrate determinants)

CD4 T limfocita = T helper sejt

CI = fiducia intervallum

CRD = komponens alapú allergia diagnosztika

DC = dendritikus sejt

ECP = eozinofil kationos fehérje

EIA = enzim immun assay

EPIT = epikután immunterápia

FA = étel allergia

FDA = Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (Food and Drug Administration)

FeNO = frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid

FIT = élelmiszer immunterápia

FODMAP = fermentálható oligo-, di-, monoszacharidok és poliolok

GI = gasztrointesztinális

GINA = Globális Asztma Kezdeményezés (Global Initiative for Asthma)

HDM = házipor atka (house dust mite)

IBS = irritábilis bél szindróma

IgA = Immunglobulin A

IgG = Immunglobulin G

IgE = Immunglobulin E

IgM = immunglobulin M

IL-13 = interleukin 13

IL-4 = interleukin-4

IL-5 = interleukin 5

ISAAC = Nemzetközi Asztma és Allergiák Gyermekekori Tanulmány

IT = immunterápia

LAR = helyi allergiás rhinitis

LIS = laboratóriumi információs rendszer

LTC4 = leukotrién

LTT = limfocita transzformációs teszt

MAT = hízósejt aktivációs teszt

NCGS = nem-cöliákias glutén érzékenység

NHANES = Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés (National Health and Nutrition Examination Survey)

NPV = negatív prediktív érték

OAS = orális allergia szindróma

OFC= szájon át történő étel terhelés (oral food challenge)

PAF = vérlemezke aktiváló faktor

PGD2 = prosztaglandin

POIT = szájon át történő immunterápia

PPV = pozitív prediktív érték

RAST = radio adszorbens teszt

RNA = ribonukleáz

ROC = Receiver-Operating Curves

sIgE = specifikus IgE

SLIT = szublingvális immunterápia

TH = T helper sejt

TH2 = T helper2

tIgE = totál IgE

TNF- α = tumor nekrosis faktor α

Treg sejtek = regulatív T sejtek

1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az allergia nemcsak hazánkban okoz problémát, hanem egész Európában közegészségügyi probléma. A gyakori élelmiszerekkel szembeni allergia életre szóló, önbevallás szerinti előfordulása Európában 0,1 és 6,0% között mozgott (Jorge et al., 2017). Az élelmiszer allergia modernkori sajátosság, amely nemcsak a kész ételek elterjedésével párhuzamosan kezdett rohamosan szaporodni, hanem a tápanyag-hiányos élelmiszerek és a bevitt mérgeanyagok, valamint antibiotikumok, és az extrém diéták is befolyásolhatják a gyomor-bél baktérium összetételét, ami jelentősen hozzájárulhat az ételallergia kialakulásához. Az új tanulmányok azt sugallják, hogy a környezeti tényezők epigenetikai (a vizsgálat arra a kérdésre keres választ, hogy a környezeti tényezőknek a szülőkre gyakorolt hatása milyen változásokat okoz az utódok génkifejeződését tekintve) változásokat idézhetnek elő a génexpresszióban és a betegségek kockázatában, amelyek potenciálisan generációkon át örökölhethetők (Nwaru et al., 2014). Az élelmiszer allergia jelentős egészségügyi, társadalmi és gazdasági következményekkel járó állapot, amely főleg az utóbbi 15-20 évben alakult ki. Epidemiológiai vizsgálatok nemcsak a prevalencia növekedését mutatják, különösen gyermekeknél (Prescott & Allen, 2011), de súlyosságában is figyelemre méltó a morbiditás fokozódása és bizonyos esetekben a mortalitás növekedése is (Prescott et al., 2013). Az adverz étel reakciók száma főleg az első életévben magas. Az ételallergia a kisgyermekek 10%-át és a felnőttek 2-3%-át érinti (Turner et al., 2017). Az ételallergiák előfordulása a népesség körében az önbecslések szerint 3-35% közé tehető, ami függ a korcsoporttól, a földrajzi környezettől és a vizsgálati módszertől (Umasunthar et al., 2013).

1.1 Étel intoleranciák

Könnyű összetéveszteni az ételallergiát egy sokkal gyakoribb reakcióval, az ételintoleranciával. Bár zavaró, az ételintolerancia egy kevésbé súlyos állapot, amely nem érinti az immunrendszert. Metabolikus, toxikus, farmakológiai és meghatározatlan mechanizmusokat tartalmazó reakciók tartoznak ide (Boyce et al., 2010). A laktóz intolerancia például az általános népesség közel 65%-át érinti (Gargano et al., 2021). Az életkorral párhuzamosan növekszik. Egy közelmúltban, az Egyesült Államokban végzett felmérés felnőtt internetezők körében kimutatta, hogy az önbevallott ételintolerancia

prevalenciája 24,8% volt (Gargano et al., 2021). Az ételekkel kapcsolatos nem immunológiai mellékhatások nagymértékben megoszlanak a heterogén patofiziológiai mechanizmusaik miatt (Panel et al., 2010). Az ételallergiától eltérően, ahol az

élelmiszer-allergének már nyomokban is súlyos reakciókat válthatnak ki, a nem allergiás ételreakciók következetesen az elfogyasztott étel mennyiségétől függenek (Panel et al., 2010). Egyes esetekben ezek a reakciók az immunológiai válaszra jellemző reakciókat utánozhatják. A valódi ételallergiától eltérően azonban a tünetek később jelentkeznek és az IgE szerológia negatív (Gargano et al., 2021). A nem immunológiai mellékhatások leggyakoribb klinikai megnyilvánulása a krónikus csalánkiütés vagy angioödéma (Werfel, 2001). A farmakológiai ételintoleranciák közül a hisztamin intoleranciát az 1980-as években említik először (Halpern & Scott, 1987). A hisztamin intolerancia előfordulása a becslések szerint a lakosság 1–3%-át érinti (Comas-Baste et al., 2020). Hasonlóan enzimatis/ metabolikus eredetű a laktóz intolerancia. A laktóz-felszívódási zavarban szenvedő személyek gasztrointesztinális (GI)-tünetekről számolnak be: hasi fájdalom, puffadás és hasmenés, amelyek általában 30 perctől kezdődnek és 1-2 óráig tartanak a laktóz tartalmú étel elfogyasztása után (Montalto et al., 2005). A bél mikrobiota fontos szerepet játszik abban, hogyan fermentálódik a rosszul emésztett laktóz, ami a korral csökkenő laktáz hiányában nem bomlik el galaktózra és glukózra, mely befolyásolhatja a tüneteket (Misselwitz et al., 2019). Az erjeszthető oligo-, di-, monoszacharidok és a poliolok (FODMAP-ok) a természetben előforduló szénhidrátok egy csoportját alkotják, amelyek számos élelmiszerben jelen vannak, és amelyekről kimutatták, hogy az irritábilis bél szindrómában (IBS)-ben szenvedő betegeknél tüneteket váltanak ki (Halmos et al., 2014). A cöliákia, nem intolerancia, vagy allergia, hanem egy autoimmun betegség, amely hasonló tüneteket okozhat, mint az allergia. A szervezet immunrendszere megtámadja az egészséges bélhámsejteket, és olykor súlyos és azonnali reakciót válthat ki (Karhus et al., 2019). A „nem cöliakiás gluténérzékenység” (NCGS) előfordulása 0,6-10,6% (Catassi et al., 2017). Ez a nagy variabilitás annak tudható be, hogy nincsenek biomarkerek, amivel ezt az állapotot vizsgálni lehetne. A táplálék intoleranciában a fehérjéken és a szénhidrátokon kívül sok egyéb vegyi anyagnak is provokáló szerepe lehet. Az 1998-ban megjelent (Barna & Pinter, 1998) cikkünkben javaslatot tettünk egy Élelmiszer Intolerancia Adatbank létrehozására, melyet a XX. század végére Magyarországon létre is hoztak (Barna, 2000). A 90-es években a nem

megfelelő diéta betartását befolyásolta, hogy az élelmiszereken nem volt feltüntetve a 2%-nál kevesebb adalékanyag, olyan élelmiszerekben is volt allergiát, cöliákiát, vagy intoleranciát okozó fehérje, ahol nem várták, az összetevőkről nem voltak pontos adatok.

1.2 Ételallergiák

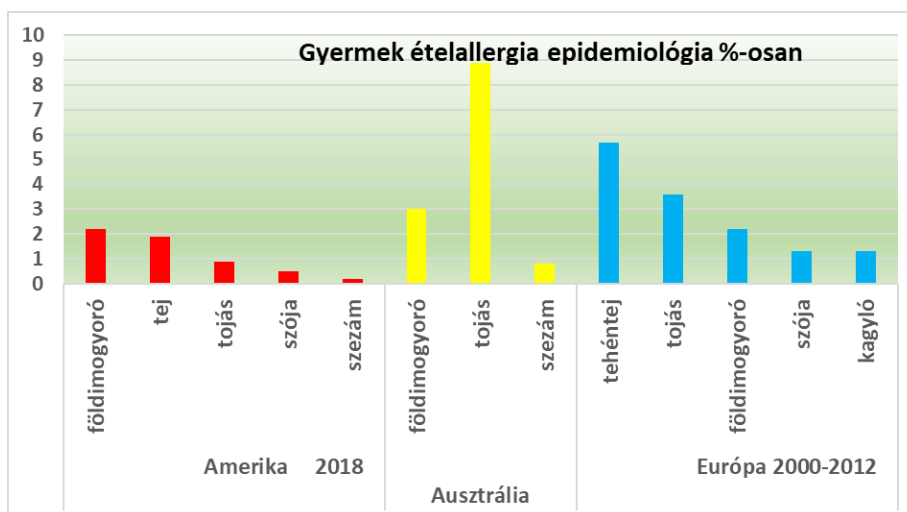
Az ételallergia az immunrendszer olyan reakciója, amely röviddel egy bizonyos étel elfogyasztása után jelentkezik. Az ételallergia az élelmiszerben lévő fehérjékre adott immunreakció, amely lehet immunglobulin (Ig)E által közvetített vagy nem IgE által közvetített (Lopez et al., 2023). Az IgE által közvetített ételallergia világméretű egészségügyi probléma, amely emberek millióit érinti, és az emberek életének számos aspektusát befolyásolja. Már az allergiát okozó élelmiszerek kis mennyisége is kiválthat olyan jeleket és tüneteket, mint az emésztési problémák, bőrtünetek vagy a duzzadt légutak (Lopez et al., 2023). Egyes embereknél az ételallergia súlyos tüneteket, vagy akár életveszélyes reakciót, az anafilaxia néven ismert reakciót okozhat. A táplálékokra adott immunmediált reakciók a táplálékallergiák, ugyanakkor a nem immunmediált reakciókat ételintoleranciának nevezzük. A táplálékallergiában a táplálék fehérje komponensének van elsősorban provokáló szerepe. A gyermekkori élelmiszerallergia bizonyos típusai, mint például a tehéntej, vagy szója allergia könnyebben kinőhetők, míg más erős allergénekre, mint a halra vagy a földimogyoróra kialakult allergia egész életen keresztül is fennállhat. Az azonnali típusú IgE-mediált ételallergiák közé tartoznak az anafilaxia, az orális allergia szindróma (OAS), az asztma bronchiále, a rhinitis allergica, a conjunctivitis allergica, az azonnali gasztrointesztinális hiperszenzitivitás, és az akut urtikária. A bőr és légúti tünetek kiváltásában elsősorban IgE-mediált azonnali típusú immunreakciók játszanak szerepet.

A gyermek ételallergiák epidemiológiája, gyakoriság (1. ábra)

Az Egyesült Államokban egy 2018-ban közzétett, kérdőíves, népesség-alapú keresztmetszeti vizsgálatban az ételallergia prevalenciája 10%-osnak bizonyult (Warren et al., 2020). Ez összhangban van a korábbi népesség-alapú felmérésekkel. Az adatok azt mutatják, hogy az Egyesült Államok lakosságának több mint 10%-a szenved valószínűleg

legalább egy IgE által közvetített ételallergiától (Gupta et al., 2011). További 2011-es gyermek ételallergia prevalencia tanulmány, amely hasonló felmérési, mintavételi elrendezést és kérdőívet használt, arról számolt be, hogy az Egyesült Államokban élő gyermekek 8%-ának volt bizonyíthatóan IgE-közvetített táplálék- allergiája (Gupta et al., 2011). A vizsgálat arra a kérdésre keres választ, hogy a környezeti tényezőknek a szülőkre gyakorolt hatása milyen változásokat okoz az utódok génkifejeződését tekintve. Úgy tűnik, hogy az Egyesült Államokban az ételallergia különösen elterjedt az afroamerikai gyerekek között fehér társaikhoz képest (Branum & Lukacs, 2009; Mahdavinia et al., 2017). A legújabb adatok azt is jelzik, hogy az európai felnőtteknél alacsonyabb az ételallergiák aránya, mint az afroamerikai, spanyol, ázsiai és egyéb rasszhoz tartozó társaikhoz képest, és a prevalencia aránya is hasonlóknak tűnik a felnőttek körében (Branum & Lukacs, 2009). Egy újabb tanulmány megerősítette, hogy a tojás-, földimogyoró- tej-, szója és a szezám allergia előfordulása 0,9%, 2,2%, 1,9%, 0,5%, és 0,2% (Gupta et al., 2018). Érdekes megfigyelés szerint a nyugati környezetben született kelet-ázsiai vagy afrikai származású gyerekeknél nagyobb az ételallergia kockázata a kaukázusi gyermekekhez képest. Ez a megállapítás hangsúlyozza a genom-környezet kölcsönhatások jelentőségét, és előre jelzi az ételallergiák jövőbeni növekedését Ázsiában és Afrikában, mivel ezekben a régiókban folytatódik a gazdasági növekedés (Boyce et al., 2010). Népeség alapú, keresztmetszeti vizsgálat a 4045 portugál 3 – 11 éves iskolás korú gyermek között a friss gyümölcs és a hal volt a leggyakoribb allergén (Jorge et al., 2017). Ausztráliában 2848, 1 éves korú kisdédnél a földimogyoró (3%), a nyers tojás (8,9%) és a szezámmag (0,8%) volt a leggyakoribb allergén (Gupta et al., 2018). Az Európában 2000. január 1. és 2012. szeptember 30. között közzétett tanulmányokban a tehéntej- (5,7%), tojás- (3,6%), búza- (0,4%), szója- (1,3%), földimogyoró- (2,2%), hal- és kagylóallergia (1,3%) (Nwaru et al., 2014). A fenti tanulmányok közötti heterogenitás magas volt, és a részvételi arányok is eltérőek voltak az egyes vizsgálatokban, továbbá egyes tanulmányokban az összesített prevalencia a 20%-ot is elérte. Fox és munkatársai (Fox et al., 2015) 1990 és 2004 között az Egyesült Királyság egyik allergia klinikáján megfigyelték, hogy a földimogyoró-allergiában (de nem tojásallergiában) szenvedő, nem fehér bőrű betegek aránya 26,8%-ról 50,3%-ra nőtt, miközben a klinikára járó színes bőrű páciensek aránya nem változott. A hal- és kagylóallergia prevalenciájának szisztematikus áttekintése 61 vizsgálatból arra a következtetésre jutott, hogy a halallergia 0% és 7%

között, a kagylóallergia pedig 0% és 10,3% között volt (Moonesinghe et al., 2016). Egy 9 ország bevonásával készült EuroPrevall születési kohorsz vizsgálatba, ahol 12 049 csecsemőt vizsgáltak, és akiket 77,5%-ában 2 éves korukig követtek, lehetőség szerint még OFC-ket is bevontak a diagnózis megerősítésére (Xepapadaki et al., 2016). A tojásallergia korrigált átlagos előfordulási gyakorisága 1,23% (95% CI, 0,98% és 1,51% között), a legmagasabb arány az Egyesült Királyságban (2,18%) és a legalacsonyabb Görögországban (0,07%) volt. Mahdavinia és munkatársai 817 gyermek adatait elemezték 2 városban lévő allergia klinikán, megjegyezték, hogy az afroamerikai gyerekek között több allergiást találtak a búzára, szójára, kukoricára, halra és kagylókra, mint a fehér gyerekek között. Hasonló arányt találtak a földimogyoró-, tej- és tojásallergia esetén; és alacsonyabb volt a dióallergiák aránya, de ami fontos, több volt az anafilaxiás sokk és a sürgősségi osztályos felvétel is (Mahdavinia et al., 2017). Kaneko és munkatársai (Kaneko et al., 2021) Kawasaki Japán városban az ételallergiák prevalenciáját életkor szerint elemezték. Hat csoportot állítottak fel: 0. korcsoport (0– <1 éves), 1. korcsoport (1– <2 évesek), 2-es korcsoport (2– <3 évesek), 3-as korcsoport (3– <4 éves korcsoport), 4 éves korcsoport (4– <5 éves) és korcsoport 5 (5– <6 éves korig). Az eredmények egyértelmű különbségeket mutattak életkorok között az ételallergia előfordulását illetően. A 0-s korcsoportban 4,6% volt az ételallergia prevalenciája. Az 1, 2, 3, 4. és 5. csoport az esetek előfordulásának növekedését mutatta 2007 és 2016 közötti 10 éves időszakban, mégpedig az allergia 5,5%-ról 7,7%-ra, 3,6%-ról 7,0%-ra, 2,4%-ról 5,0%-ra, 1,4%-ról 4,0%-ra, illetve 1,1%-ról 3,0%-ra változott. Az allergének között 73%-ban a tojás, 29,3 %-ban a tehéntej, 9,7%-a dió, 8,9%-a szója és 6,5 %-ban a búza szerepelt az elkerülendő élelmiszerek között.

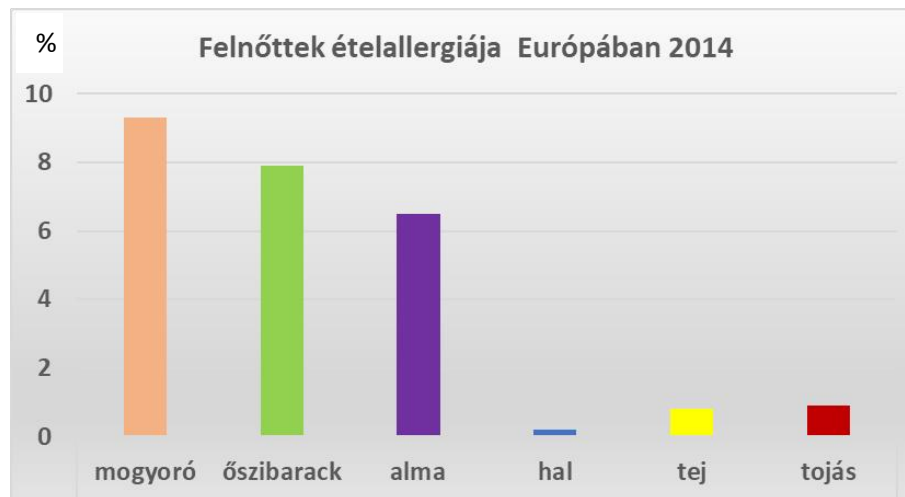


1. ábra: Gyermekek ételallergia epidemiológiai megoszlása (saját ábra).

A felnőtt ételallergiák epidemiológiája és gyakoriság (2. ábra)

Magas szintű szenzibilizációt (26,5%) figyeltek meg a legtöbb élelmiszer esetében 11791 fő 20-54 éves felnőtt indiai lakosság körében, ami magasabb, mint a felnőtteknél Európában, kivéve azokat az élelmiszereket, amelyek keresztreakcióba lépnek a nyírfa pollenével. Magas szintű keresztreaktivitást figyeltek meg a különböző pollenek és élelmiszerek, valamint élelmiszerek között. A valószínűsíthető ételallergia (az étel elfogyasztása utáni nemkívánatos tünetek önbejelentése és ugyanazon élelmiszerre adott specifikus IgE) 1,2% volt, ami főként a tehéntej (0,5%) és az alma (0,5%) prevalenciája volt (Mahesh et al., 2016). Nyolc európai központban (Zürichben, Madridban, Utrechtben, Lodzban, Szófiában, Athénban, Reykjavikban és Vilniusban) a 20-54 éves általános populációból származó résztvevőket kérdeztek meg, hogy vannak-e allergiás tüneteik bizonyos élelmiszerekhez kapcsolódóan. Az élelmiszerekkel szembeni IgE-érzékenység prevalenciája 23,6% és 6,6% között mozgott. Az incidenciákat feltüntetve leggyakrabban a hal (0,2%), a tej (0,8%) és a tojás (0,9%), a leggyakrabban a mogyoró (9,3%), az őszibarack (7,9%) és az alma (6,5%) mutatott specifikus IgE pozitívítást. Az élelmiszerekkel szembeni IgE szenzibilizáció gyakori, de széles körben változik, és túlnyomórészt a pollen allergénekkal szembeni IgE szenzibilizációhoz kapcsolódik (Burney et al., 2014). A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010 közötti becslések alapján történt megállapítása, hogy az Egyesült Államokban élő felnőttek 10%-a számolt be aktuális ételallergiáról (McGowan & Keet, 2013), míg a 2010-es FDA Élelmiszerbiztonsági Felmérés adatai szerint a felnőttkori ételallergiák

előfordulását 13%-ra, az orvos által diagnosztizált felnőttkori ételallergiák előfordulását pedig 6,5%-ra becsülték (Verrill et al., 2015). A megnövekedett migráció és urbanizáció globális trendjei fényében a legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy a világ legnépesebb régióiból (azaz Dél- és Kelet-Ázsiából) érkező migránsok hajlamosak lehetnek ételallergiára, ha olyan környezeti tényezők hatásának vannak kitéve, amelyek a nagyobb városi központokban való tartózkodáshoz kötődnek (Tang & Mullins, 2017). Lozoya-Ibáñez és munkatársai Portugáliában megvizsgálták a valószínűsíthető ételallergia elterjedtségét, az érintett élelmiszerek típusát, a tüneteket és egyéb kapcsolódó tényezőket egy általános felnőtt populációban. Kimutatták, hogy a valószínű ételallergiák előfordulása ebben a populációban alacsony 1%, többnyire a kagylókkal kapcsolatos. IgE-közvetített, valószínű ételallergia az esetek 0,71%-ában fordult elő, főként kagyló, földimogyoró és diófélék formájában. Az érintett felnőtt lakosság főleg bőrtünetekről számolt be leggyakrabban (Lozoya-Ibanez et al., 2016). A magyar lakosság körében hiányoznak a mért adatok az élelmiszer-szenzibilizációról és a valószínű ételallergia elterjedtségéről, különösen a 18 év alatti és a felnőtt populáció összehasonlítása tekintetében.



2. ábra: Felnőtt ételallergia epidemiológiai megoszlása (saját ábra).

Az ételallergia általában az élet első 2 évében kezdődik (Sicherer & Sampson, 2014). Míg egyes ételallergiákat, például a tehéntejet és a tojást gyakran kinővik, a földimogyoró- és a dióallergia nagyobb valószínűséggel felnőttkorban is fennmarad. Az IgE által közvetített élelmiszerre adott reakciót számos faktor befolyásolhatja. Gyermekkorban ezeket a tényezőket mutatja az 1. táblázat.

1. táblázat. Súlyosabb allergiás reakciókat okozó tényezők gyermekkorban (Iweala et al., 2018) módosítva.

Faktorok	Következmények/módosulás
Egyidejű asztma	Nagyobb a kockázat az étel kiváltotta anafilaxiára
Bél permeabilitást növelő szerek	Alkohol, aszpirin
Gyógyszerek	ACE gátlók és béta blokkolók, melyek befolyásolhatják az epinefrin hatását
Edzés	Erőkifejtés, vagy stressz
Egyidejű betegségek	pl. vírusfertőzések
Nagy dózisu kiváltó antigén	Nem ismert
Menstruáció	Nem ismert

Retrospektív adatok alapján a kezdeti ételallergia-diagnózissal rendelkező betegek körülbelül 15%-ánál alakult ki az ételallergia felnőttként (Kamdar et al., 2015). Számos tényező vezethet a sIgE kialakulásához és az azt követő ételallergiához felnőtteknél 2. táblázat.

2. táblázat. Az ételallergiával kapcsolatos specifikus IgE kialakulásához vezető tényezők felnőtt korban (Iweala et al., 2018) módosítva.

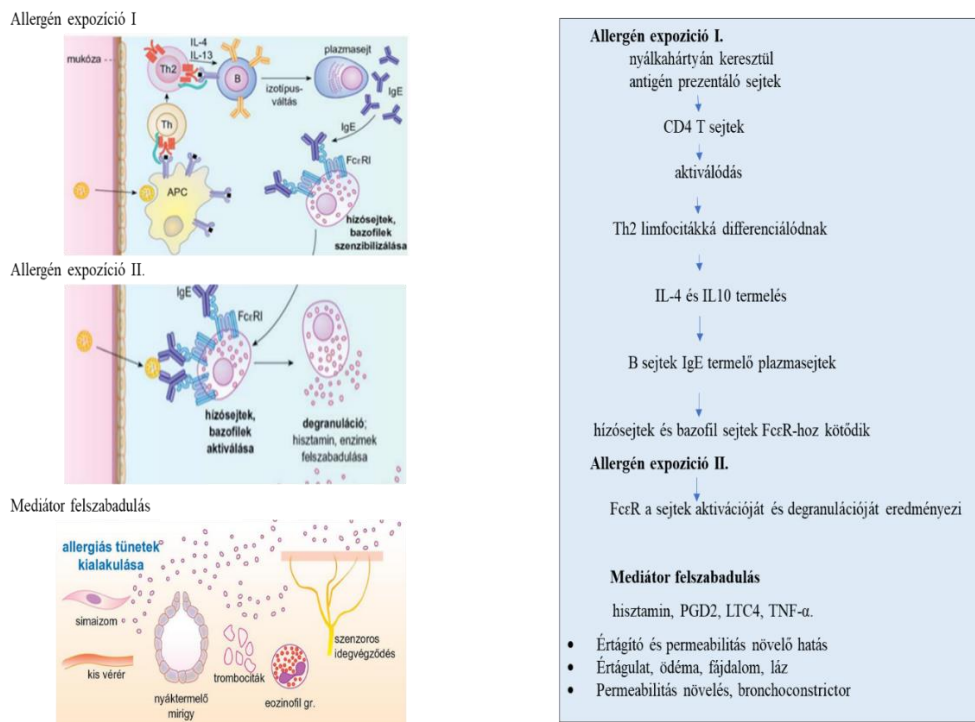
Faktorok	Következmények/módosulás
Pollenexpozíció	OAS-ban szenvedő betegben
Foglalkozási expozíció	Szenzibilizációhoz, majd élelmiszer reakciókhoz vezethet
Ismételt kullancscsípés	Érzékenységet okozhat a vörös húsokkal és bizonyos szója termékekkel
Szappanokban lévő búza fehérje	A hidrolizált búzafehérje bőrexpozíciója búzától függő, testmozgás által kiváltott anafilaxiához vezethet
Savcsökkentő gyógyszerek alkalmazása	Hajlamosít étel szenzibilizációra

A felnőtt lakosság körében a hal/tenger gyümölcsei és földimogyoró/fa dió okozza a legtöbb élelmiszer allergiát. Az IgE által közvetített ételallergia leggyakoribb formája felnőtteknél az orális allergia szindróma (OAS), vagy a pollen-élelmiszer allergia szindróma. Az OAS egyes tanulmányok szerint az általános populáció akár 5%-át is érinti (Kleine-Tebbe & Herold, 2003). A 18 éven felüliek esetében az allergiát okozó egyéb élelmiszerek világszerte eltérőek és valószínűleg ezeknek az élelmiszereknek az adott kultúrkör étrendjében betöltött szerepét tükrözik. Sicherer és munkatársai szerint a tenger gyümölcseivel kapcsolatos allergiák 40-60%-a felnőttkorban alakult ki, nem pedig gyermekkorban (Sicherer et al., 2004).

Ételallergiák immunológiai háttere

Az allergiák kialakulásában az immunrendszer szabályozási rendellenessége játszik szerepet. Az allergiák legfőbbjét Th2 polarizáltságú immunszabályozás jellemzi. Az FA-ban részt vevő fő immunsejtek az antigénprezentáló sejtek (APC), a T-sejtek, a B-sejtek és a granulociták (hízósejtek, eozinofilek és bazofilek). Az APC-k az elsők, amelyek a lamina propriában találkoznak antigénnel, és felelősek a káros antigének és az ártalmatlanok megkülönböztetéséért, valamint a T-sejtek megfelelő polarizációjának megindításáért. A leggyakoribb APC-k a dendritikus sejtek (DC) és a makrofágok (Sampath et al., 2017). A CD4⁺ T-sejtek döntő szerepet játszanak az allergiás reakcióban és a toleranciában. A CD4⁺ T-sejtek két csoportra oszthatóak: A TH-sejtekre, melyek védenek a kórokozóktól és a rákos sejtektől, valamint a Treg-sejtekre, melyek elnyomják a túlzott gyulladásos reakciókat (Akdis & Akdis, 2009). Általában a T-sejt-alcsoportokat funkció és egyedi citokinprofilok különböztetik meg.

A B-sejtek az allergiás reakciókban is fontos szerepet játszanak azért, hogy a T-sejtek által irányított humorális válaszokat végrehajtják. Az élelmiszer-allergénnel való expozíció kiváltja az immun effektor sejtek, például hízósejtek és bazofilek IgE által közvetített degranulációját, ami a tünetek gyors megjelenését eredményezik. Az élelmiszer-allergén eredetű epitópok ezen effektor sejtek felületén lévő FcεRI receptorokhoz kötődő IgE molekulákhoz kapcsolódnak. Ennek következtében az IgE-hez kötött receptorok térhálósodása következik be, ami az azonnali allergiás reakcióhoz, hisztamin, triptáz és tumor nekrosis faktor α (TNF-α), és más gyulladásos mediátorok felszabadulásához vezet (Stone et al., 2010). Ezen azonnali fázis után a leukotriének de novo termelése, a trombocita aktivációs faktor és egyes citokinek, például az interleukin-4 (IL-4), IL-5 és IL-13 termelése következik, melyek különféle immunsejteket toboroznak és aktiválnak az allergiás gyulladás fenntartása érdekében (Stone et al., 2010). A gasztrointesztinális traktusban az élelmiszer-fehérjék denaturálódnak és lebomlanak, így átjutnak az epiteliális gáton. Az allergén expozíció sematikus képe a 3. ábrán látható.



3. ábra: (Immunológia; szerk: Erdei A, Prechl J., Sármai G. Medicina Könyvkiadó, 2012., 513)

1.3 Pollen allergiák

A légúti allergia esetén az immunrendszer úgy reagál bizonyos környezeti anyagokra, mintha azok a szervezet számára fokozott veszélyt jelentenének. A légúti allergia érintheti a teljes hörgőrendszert, ilyenkor allergiás asztmáról beszélünk, vagy az ornyálkahártya gyulladásával jár, és allergiás rhinitis (szénanátha) formájában jelentkezik. A légúti allergia kialakulásának oka a genetikai öröklődés, melyhez hozzájárulnak a környezeti hatások. A légúti betegségek, például az allergiás nátha és az asztma növekvő előfordulását a fokozódó légszennyezettségnek, az urbanizációnak és az éghajlatváltozásnak tulajdonítják (Singh & Kumar, 2022). A pollinózis az allergiás reakciók okozója, mint például a nátha (szénanátha) és az asztma, amelyeket globális egészségügyi problémáknak tekintenek (Albertine et al., 2014; Lake et al., 2018; Singh & Mathur, 2012). Pollen allergia esetén a szervezet a behatolás helyén mutat reakciót, ahol kapcsolatba kerül a pollenekkel, a legtöbb esetben ez az orr és a szemek, de

előfordul, hogy ugyanaz a pollen bőrre kerülve ekcémát okoz. A tünetekért felelős környezeti anyag: virágpór, házipor, állati szőr, gombák, penészek lehetnek.

Allergiás nátha (szénanátha)

Az allergiás nátha, bár nem tűnik súlyos betegségnek, de jelenleg magas és folyamatosan növekvő a prevalenciát mutat. A társadalmi-gazdasági megterhelése, az asztmával való gyakori összefüggése és az érintett betegek életminőségének jelentős romlása általános jelentőségű betegséggé teszi (Incorvaia et al., 2013). A rhinitis allergica leggyakrabban pollenekre, penészre, porra, állatszőrre, illetve egyéb mikroszkopikus anyagokra adott allergiás reakció. A leggyakoribb immunológiai betegség, amelyet a fül-orr-gégész szakorvos észlel. Az allergiás nátha lehet szezonális (csak bizonyos hónapokban jelentkező) vagy egész évre kiterjedő, úgynevezett perenniális (Lask, 1990). Olyan légzőszervi megbetegedés, melyhez tipikus allergiás tünetek kapcsolódnak. Az incidencia 10% és 25% közötti az átlag népességben, Olaszországban pedig körülbelül a gyermekek 10%-ánál és a serdülők 20%-ánál fordul elő (Fuiano et al., 2006). Gyermekkorban a fiúk, felnőttkorban a nők között a gyakoribb, és azok a veszélyeztetettebbek, akiknek családjában atópiás allergiás betegek vannak. Magyarországon három főbb időszakot szoktunk megkülönböztetni: március-április (mogyoró, éger, kőris virágzás), április-augusztusi időszak, amikor jellemzően a lágyszárú fűfélék virágoznak, illetve a nyárvég-őszi időszakot, amikor az egyes gyomnövények (pl. parlagfű, üröm) okozhatnak allergiát kiváltó tüneteket. Vannak azonban olyan esetek is, amikor annak ellenére, hogy nincs a levegőben az adott pollen, mégis szénanátha tünetei jelentkeznek a páciensnél. Ennek oka a keresztallergia, amikor nem a pollen, hanem bizonyos élelmiszerek elfogyasztása vált ki allergiás reakciót a pollenallergiás betegeknél. Az elfogyasztott élelmiszerben: zöldségben, gyümölcsben ugyanis vannak olyan anyagok, amelyeknek a kémiai szerkezete nagyon hasonló az allergiát kiváltó pollenéhez, ezért a szervezet nem tud különbséget tenni, és hasonló allergiás reakció zajlik le, mint a pollen esetében. A szénanátha tünetei: tüsszögés, vizes-nyákos orrfolyás, orrdugulás, orrviszketés, szemviszketés, a szem égő érzése, könnyezés, torokviszketés, fáradtság.

Szezonális rhinitis allergica

A szezonális szénanátha akkor jelentkezik, amikor a növények (fák, fűvek, egyéb növények) virágoznak, pollenjüket szórják. Tavasszal a korán virágzó fák okoznak

szénanáthát. Nyáron a fűvek, gabonák, gyomok. Szénanáthát okozhatnak még gombák is azáltal, hogy spóráik a levegőbe kerülnek kora márciustól késő novemberig. Ősszel (augusztus elejétől az első fagyig) a parlagfű és a fekete üröm a fő bűnös. A szezonális allergiás rhinitist szezonális orrfolyás, orrdugulás, orr- és szemviszketés, valamint paroxizmális tüsszögés jellemzi (Leung & Hon, 2008).

Perenniális (egész évben tartó) szénanátha

Az egész évben jelentkező szénanátha oka olyan anyag, melynek jelenléte nem köthető évszakokhoz. Ilyen pl. a házipor, a penész, az állati szőr. Ezek az allergének megtalálhatóak párnákban, paplanokban, alsó ruházatban, drapériákban, függönyben, szőnyegben, bútorok kárpitjában. A tünetek hasonlóak, mint a szezonális formában azzal a különbséggel, hogy általában a gátolt orrlégzés áll az előtérben és szemtünetekkel csak elvétve találkozhatunk. A leggyakoribb allergének a háziporatkák (*Dermatophagoides pteronyssinus* és *farinae* - ürüléke), állati szőrök, hám és testnedvek (macska, kutya, nyúl stb.) és a gombaspórák. Ritkábban élelmiszerek, csótány (széklet és nyál), és foglalkozási allergének is okozhatnak perenniális/perzisztáló tüneteket.

A rhinitis allergica epidemiológiája

A mérföldkönek számító Nemzetközi Asztma és Allergiák Gyermekekori Tanulmány (ISAAC) arról számolt be 2004-ben, hogy a betegek által bejelentett jelenlegi rhinitis előfordulási gyakorisága 97 ország adatai alapján 31,7% volt, (11,9% - 80,6% között mozgott) (Ait-Khaled et al., 2009). Az allergiás rhinitis prevalenciája 3,6% és 22,8% között mozgott Afrikában, 3,5% és 54,5% között Amerikában, 1,0% és 47,9% között Ázsiában, 1,0% és 43,9% között Európában és 19,2% és 47,5% között Óceániában (Savoure et al., 2022). Ázsiában a Koreai Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Vizsgálati Felmérés szerint az rhinitis allergica prevalenciája 1998 és 2017 között 1,0%-ról 17,1%-ra nőtt (Ha et al., 2020; Myong et al., 2012). Európában a dán (Leth-Moller et al., 2020; Linneberg et al., 2000), finn (Jousilahti et al., 2016; Laatikainen et al., 2011), francia (Annesi-Maesano et al., 2002; Klossek et al., 2009), német (Heinrich et al., 1998), olasz (de Marco et al., 2012), orosz (Laatikainen et al., 2011), skóciai (Upton et al., 2000) és svédországi (Bjerg et al., 2011; Borna et al., 2019) tanulmányok a rhinitis gyakoriságának növekedéséről számoltak be. Magyarországon az 5-70 éveseknél az AR prevalenciája 11-16% (Hirschberg, 2009).

Foglalkozási allergiás rhinitis

A helyi allergiás rhinitis (LAR) az allergiás nátha új formája, mely érdeklődés középpontjába került, de ez ideig kevesen vizsgálták. A LAR az allergiás rhinitistől jól elkülöníthető, elterjedt entitás, amely különböző országokból, etnikai csoportokból és életkorból származó betegeket érint. A foglalkozási eredetű rhinitis korábban és gyakrabban jelentkezik, mint a foglalkozási asztma (Gomez et al., 2015). Az érzékszervi (szem, orr és torok) irritáció kiemelkedő szerepet játszik a tünetek jelentésében az úgynevezett „problémás épületekben” (sick building), valamint az irritáló gázoknak, gőzöknek és füstnek való ipari kitettség esetén. Mind az irritáló anyagok, mind az allergének megváltoztathatják a felső légutak működését, ami a légáramlás elzáródásához és a túlzott kiválasztódás miatti hyperszекреcióhoz vezethet (Shusterman, 2014). Úgy az aktív cigarettázás, mint a passzív cigarettafüstnek való kitettség összefüggésbe hozható a krónikus rhinitissel és arcüreggyulladással. A mátrix metalloproteináz, amelyről úgy gondolják, hogy hozzájárul az allergia patofiziológiájához, megemelkedett a passzív cigarettafüstnek kitett gyermekekben a kontrollokhoz képest. A nagy városokban a talajközeli ózon és szilárd részecskék expozíciója a szálló porban, továbbá a diesel korom allergiás típusú reakciót iniciál, és fokozhatja az egyéb fehérje allergénnel szembeni érzékenységet (Higgins & Reh, 2012).

Allergiás rhinitis pathomechanizmusa

Az adott allergén Th2 immunreakciót indít be: a Th2 sejtek által termelt IL-4 hatására a plazmasejtek specifikus IgE-t termelnek, ami a szenzibilizált egyén orrnyálkahártyán a célsejtek (basophil- és hízósejtek) felszíni receptoraihoz kapcsolódik. Ha az orrnyálkahártyára ismételten allergén jut, az a specifikus IgE-hez kötődik, mire a sejtek degranulációja jön létre. A granulumból felszabadult preformált mediátorok (hisztamin, triptáz, stb.) és a sejtmembránban újonnan képzett anyagok (prostaglandinok, leukotriének, vérlemezke aktiváló faktor=PAF, stb.) felelősek jórészt az allergiás rhinitis jellegzetes tüneteierért. A legfontosabb mediátor AR-ben a hisztamin. Főként ez okozza az ún. korai reakciót (tüsszögés, bő vizes orrfolyás, viszketés, enyhe orrdugulás). Az antigén megjelenése proinflammatorikus citokinek termelését indítja be, amelyek a strukturális sejteket (fibroblasztok, endotelsejtek, epitelsejtek) is aktiválják. A Th2 sejtek által termelt IL-5 elősegíti az eozinofil sejtek migrációját. Az eozinofil sejtekből felszabaduló citotoxikus fehérjék, leukotriének, PAF és egyéb lipidmembrán

komponensek, az arachidonsav metabolitok okozzák az ún. késői fázis tüneteit: a tartós orrdugulást, a nasalis hiperreaktivitást (Hirschberg, 2009).

Allergiás asztma

Allergiás asztmának nevezzük az aeroallergénekkel szembeni érzékenységgel összefüggő asztmát, amely rohamszerű köhögéshez, fulladáshoz és krónikus légúti gyulladásához vezet. Az allergiás asztmában a légúti allergia a teljes hörgő rendszert érinti. Leggyakrabban gyermekkorban jelentkezik, és általában más kísérőbetegségekkel is jár, beleértve az atópiás dermatitist és az allergiás rhinitist (Akar-Ghibril et al., 2020). Az allergén belélegzése akut hörgőszűkülethez, majd gyulladásos sejtbeáramláshoz vezet, ami késői típusú asztmatikus választ vált ki (Lotvall et al., 2011). Becslések szerint a gyermekkori asztmák 80%-ának, a felnőttkori asztmás esetek több mint 50%-ának lehet allergiás összetevője (Johansson et al., 2001). Az allergiás asztmában szenvedő betegek IL-5 szekréciója megnövekedett, valamint TH2-re torz citokinválaszt mutattak, alacsonyabb IFN- γ /TH2 citokin aránnyal (Zoratti et al., 2014). Az allergiás asztmát gyakran kíséri az anamnézisben szereplő ekcéma (Lotvall et al., 2011) és allergiás nátha (Agache et al., 2012). Férfiaknál gyakrabban fordul elő, mint nőknél (Romanet-Manent et al., 2002). A tünetek jellemzően köhögés, zihálás, légszomj, kapkodó légzés, megnyúlt expirium, mellkasi szorító érzés tapasztalható.

Asztma epidemiológiája és előfordulási gyakorisága

Az asztma egy többtényezős betegségfolyamat genetikai, allergiás, környezeti, fertőző, pszichés és táplálkozási összetevőkkel. A GINA (Global Initiative for Asthma) becslése szerint az asztma globális prevalenciája a különböző országok teljes népességének 1-18%-a (Masoli et al., 2004). A tanulmányok azt mutatják, hogy az asztma nem csak a magas jövedelmű országok közegészségügyi problémája, hanem egyre szélesebb körben elterjed a fejlődő világban. Valamint az asztmával összefüggő halálesetek többsége az alacsony bevételű népességcsoportokban, - beleértve a szubszaharai Afrikát - következik be (Asher et al., 2006; Zar et al., 2001). Jelenleg az Egyesült Államokban a lakosság 8,4%-a szenved asztmában, szemben a világ népességének 4,3%-ával szemben (Moorman et al., 2007). Az asztma átlagos éves prevalenciája magasabb a gyermekeknél (9,5%), mint a felnőtteknél (7,7%) (Loftus & Wise, 2016). A kockázati tényezők közé tartozik a genetikai háttér és a környezeti kiváltó tényezők. A genetikai tényezők

fontosságát családi vizsgálatok és egyes közösségekben megfigyelt szélsőséges előfordulási arányok illusztrálják. Dél-Európában a fű allergénekre érzékenyek nagyobb valószínűséggel számoltak be asztmás rohamokról tavasszal vagy nyáron, mint télen (március/április 2,60, 95% CI 1,70-3,97; május/június 4,43, 95% CI 2,34-8,39). és kisebb későbbi csúcsok voltak megfigyelhetők Észak-Európában (május/június 1,25, 95% CI 0,60-2,64; július / augusztus 1,66, 95% CI 0,89-3,10) (Canova et al., 2013). Nemhez kapcsolódó különbségek is felfedezhetők az asztma epidemiológiájában. Az asztma szignifikánsan gyakoribb a nőknél (10,4%), mint a férfiaknál (6,2%), a szegénységi küszöb alatt élőknel (11,8%), valamint azoknál, akik etnikai vagy faji kisebbséghez tartoznak, különösen a feketék esetében (10,2%) és Puerto Ricói spanyol etnikumban élők körében (14,9%) (Wu et al., 2019). Az asztmás nők életminősége rosszabb, és az egészségügyi ellátás igénybevétele magasabb, mint férfi társaik esetében. A földrajzi elterjedtség is széles skálán mozog, államonként 4,9% és 12,7% között (Kynnyk et al., 2011). A kisebbségi és alacsony jövedelmű betegek esetében kevésbé valószínű, hogy asztmában jártas szakorvos látja el őket. A társadalmi-gazdaságilag hátrányos helyzetű egyének nagyobb valószínűséggel fogyasztanak magas zsírtartalmú ételeket, valamint kevesebb gyümölcsöt és zöldséget, mint a magasabb társadalmi-gazdasági státuszúak. Az egészségügyi ellátás és az étrend minőségében mutatkozó különbségek magyarázatot adhatnak az alacsony jövedelmű családok megnövekedett asztma prevalenciájára (Alwarith et al., 2020). Számos ételmiszerről és ételmiszercsoportról kimutatták, hogy befolyásolja az asztma kialakulását és lefolyását. A gyümölcs- és zöldségfogyasztás csökkentheti az asztma kialakulásának kockázatát gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt (Butland et al., 1999; Willers et al., 2011) (Hosseini et al., 2017; Seyedrezazadeh et al., 2014). Az áttekintett tanulmányok többsége összefüggést mutat a gyümölcsök és zöldségek napi egyszeri fogyasztása és az 1 másodperc alatti nagyobb kényszerkilégzési térfogat (FEV1) között, eközben csökkent az asztma esélye, és csökkent a zihálólégzés előfordulási gyakorisága (Seyedrezazadeh et al., 2014). A citrus félék nagy mennyiségű fogyasztása (>46,3 g/nap) összefüggésbe hozható a tünetekkel járó asztma csökkent kockázatával (P = 0,002) (Patel et al., 2006).

Pollen allergiák patofiziológiai háttere

Az antigénprezentáló sejtek (APC), mint például a nyálkahártya felszínén lévő dendritikus sejtek, allergéneket dolgoznak fel, és az allergénekből származó peptideket

bemutatják a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II. osztályú molekulán (Chaplin, 2006). Ez az MHC II. osztályú molekula és az antigén komplex szerepet játszik a naív CD4⁺ T-sejtek allergén-specifikus Th2-sejtekké differenciálódásában. Az aktivált Th2 sejtek számos citokint termelnek, amelyek a B-sejtek izotípus váltását indukálják, specifikus IgE termelését serkentik, továbbá eozinofilek, hízósejtek és neutrofilek proliferációját váltják ki (Broide, 2007). A termelődött antigén-specifikus IgE a hízósejteken, vagy a bazofil sejteken lévő nagy affinitású IgE receptorokhoz kötődik. Az azonnali/korai reakció a hízósejtek válasza a káros allergénekre (I. típusú túlérzékenység). A stimulált hízósejtek kémiai mediátorok, például hisztamin, prosztaglandinok és leukotriének szekretálásával váltanak ki orrnyálkahártya tüneteket. Amikor a légúti hám elpusztul, és az idegvégződésekre az eozinofilekből származó citotoxikus fehérjék hatnak, a szenzoros idegrostok olyan neuropeptideket választanak ki, mint a P anyag és a neurokinin A, amelyek a simaizmok összehúzódását, a kehelysejtek nyálkahártya szekrécióját és a kapillárisokból történő plazmakiválasztást idézik elő. Ezt a folyamatot neurogén gyulladásnak nevezik (Togias, 2000). Az epidemiológiai vizsgálatok beszámoltak arról, hogy szinte minden asztmás betegnek AR tünetei vannak (Linneberg et al., 2002), az orrnyálkahártya eozinofil gyulladása is fennáll, függetlenül a tünetektől (Gaga et al., 2000).

1.4 Molekuláris allergiák

A komponens-allergia diagnosztika (CRD) lehetővé teszi a specifikus immunglobulin E koncentrációjának meghatározását egy adott allergén komponenssel szemben. A CRD egyik fő előnye, hogy információt ad a lehetséges allergén keresztreaktivitásról az inhalációs és az élelmiszer allergének tekintetében, amelyek szerkezeti hasonlóságot mutatnak az epitópokon belül. A komponensekkel végzett egy- és multiplex IgE-vizsgálatok javítják az alacsony előfordulású allergénekkel szembeni érzékenységet és az analitikai specifitást. Az egyes allergénekre adott IgE információkat szolgáltatathat a klinikai kockázatokról (Matricardi et al., 2016).

Ezen technikákat használhatjuk az allergiás reakciók súlyosságának előrejelzésében. Kisgyermekes esetében a komponens diagnosztika segíthet előre jelezni bizonyos

allergénekkel szembeni élelmiszer-tolerancia kifejlesztését. A CRD módszer egy modern eszköz az allergia jelenlegi diagnosztizálására. Molekuláris szinten nyújt információt az allergén összetevőkről, lehetővé téve a tünetek jobb megértését és a pácienshez igazított eljárásokat. Nagy segítséget jelent ezért a személyre szabott terápia megválasztásában. Az allergiás tüneteket okozó anyagok, allergének - mint pl. tehéntej, földimogyorófehérje, tojásfehérje - rendszerint nem egyetlen molekulát tartalmaznak, hanem több fehérje összességét. A különböző fehérjék pedig különböző tulajdonságokkal rendelkeznek. Egyik jobban allergizál, másik kevésbé. Egyik jobban bomlik hő, emésztés hatására, másik kevésbé. A komponens alapú allergiavizsgálat választ ad arra, hogy az adott beteg esetében az allergén melyik összetevőjével szemben mutatható ki emelkedett IgE szint – vagyis allergiás érzékenység. A komponens alapú diagnosztika segítségével az ételallergiás betegnek nem kell szükségtelen diétás korlátozásokat betartania, illetve azt is megtudhatja, hogy az az adott allergén összetevő, amire allergiás, mennyire súlyos allergiás reakciót képes előidézni. Az eltérő pollenexpozíciót és táplálkozási tényezőket eredményező földrajzi sokféleség miatt a különböző éghajlati övezetekben élő populációk allergén összetevőinek kutatása eltérő eredményeket ad (Balinska-Miskiewicz, 2014). Legnagyobb előnye a személyre szóló orvoslás bevezetése a hiposzenzibilizációval. A hiposzenzibilizációval a páciens számára jobb életminőséget biztosítunk, az orvos számára pedig sikert a kezelésben. A molekuláris allergia helyesen értelmezett lelete feleslegessé tehet egy kórházi felvétellel járó, kettős vak placebo-kontrollált ételterhelést, és ennek egészséggazdasági jelentősége nem elhanyagolható.

1.5 Ételallergiák diagnosztikája

In vivo tesztek

Anamnézis felvétele.

A pontos anamnézis felvétellel sokszor nemcsak a provokáló allergén határozható körül, hanem a diagnózis is felállítható. Ki kell térni a családi anamnézisre, az otthoni, óvodai, iskolai tényezőkre.

Atópiás patch teszt

Az atópiás dermatitis élelmiszer-provokációjának vizsgálatára alkalmas. Az IgE reakciót kiváltó allergént kis lemezkére felvive tapasztják a bőrre, mint az egyéb patch tesztekben, amelyek T sejt által közvetített reakciót provokálnak, és így a késői típusú reakciókat ellenőrzik vele.

A kettős vak, placebo-kontrollos étel terhelések továbbra is az FA diagnózisának arany standardjai, de ez a bőrteszt értékes információkat nyújt a diagnózishoz. Az élelmiszer provokálta asztmás esetekben jó korrelációt találtak.

Bőrtesztek

A kután **Prick tesztek** (SPT) rutinszerűen használják a klinikai gyakorlatban, és viszonylag biztonságosak és olcsók. A hagyományos pozitív eredmények SPT ≥ 3 mm, amikor a göbce nagyobb átmérőjű a pozitív kontrollnál, azonban gyengén specifikusak a klinikai FA-ra, tehát irritatív álpozitív eredményt is adhat. Mivel ezeknek a teszteknek a növekvő mértéke a reakciók nagyobb kockázatával korrelál, sok tanulmány meghatározta a küszöbértékeket ezekhez a tesztekhez az FA 95%-os pozitív prediktív értékével (PPV) (Klemans et al., 2015; Peters et al., 2012). Szükség van olyan új megközelítésekre, amelyek pontosan diagnosztizálják az FA-t, miközben csökkentik az élelmiszer terhelések szükségességét. A limitáló tényezők: A kereskedelemben kapható kivonatok miután labilis fehérjét tartalmaznak, többféle gyümölcs és zöldséggel szembeni IgE típusú érzékenység esetén nem kimutathatók (álnegativitás). Az egy év alatti gyermekek esetében a bőrpróba gyakran negatív IgE-mediált ételallergia esetén.

In vitro tesztek

Az immunkémiai módszerek felosztása a kötőfehérje típusa és a jelző anyag tulajdonságai alapján történik. A kötőfehérje ellenanyag vagy antigén, a jelzőanyag rádióizotóp, enzim, fluoreszkáló anyag (Pintér, 1996, 2000).

Totál IgE (tIgE) meghatározása

Az allergia diagnosztizálásának kezdeti laboratóriumi megközelítése az allergiás reakció típusának kimutatása volt, azaz, hogy a páciens allergiáját az immunglobulin E (IgE) közvetíti-e vagy sem. Ebből a célból meghatározzuk a teljes szérum IgE (tIgE)

koncentrációját. Ma a tIgE koncentráció meghatározása, mint egyszerű és automatizált módszer, az atópiás alanyok szűrési folyamatának szerves részét képezi (Seth et al., 2020).

Allergén specifikus IgE tesztek

Az allergént különböző hordozókra kötik. A szérumban lévő IgE kötődik a specifikus allergénhez. A szabadon lévő, nem kötött IgE-t kimossák, majd antihumán IgE-t adnak a rendszerhez. Az enzim-szubsztrát reakció során emittált fény mennyiségét mérjük. Az allergén specifikus IgE-t (0-6-ig) RAST osztályokban adják meg.

A komponens allergia diagnosztika

Rekombináns technikával előállított allergén epitópokat határoz meg. A meghatározást pontosabb diagnosztizálási módszerként javasolják, mert a nyers allergénkivonatok használata helyett, amelyek allergén és nem allergén komponenseket is tartalmaznak, a CRD az egyes molekuláris homogén allergénfehérjékkel szembeni sIgE-t méri. További vizsgálatok alátámasztják, hogy a CRD nagyobb pontosságot kínál a sIgE-hez képest a mogyoró teljes allergénjére, és valószínű, hogy ez a megnövekedett pontosság más élelmiszerekre is vonatkozik (Nilsson et al., 2020). A módszerrel megállapítható, hogy az adott allergén "kis kockázatú" vagy "nagy kockázatú" komponensei okozzák a panaszokat. A komponens alapú diagnosztika soha nem elsőként választandó vizsgálat. Már elkészült Prick teszt vagy pozitív specifikus IgE lelet birtokában érdemes végezni. Az allergia oki terápiáját jelentő SLIT (sublingualis immunterápia) vélhető hatásosságát is segít megítélni. A multiplex-microarray vizsgálatok egyidejűleg több sIgE-t is meghatároznak számos allergén ellen.

Egyéb vizsgálatok

Bazofil aktivációs teszt (BAT)

Úgy tűnik, hogy a FA diagnózisának sejttesztekkel történő megközelítése nagyobb érzékenységet és specifitást kínál, mint a hagyományos tesztek. A bazofil aktivációs teszt áramlási citometriával méri az aktivációs markerek expresszióját a táplálék-allergénnel és intraassay kontrollokkal stimulált bazofilek felszínén (Santos & Shreffler, 2017). A

BAT jól teljesített, ha független mintán validálták (83%-os érzékenység és 100%-os specificitás) (Santos et al., 2014). A BAT teljesítménye ígéretesnek tűnik, klinikai használhatósága korlátozott lehet, mivel élő sejtek szeparálását és áramlási citometrikus berendezést igényel. ELISA technika is használható a meghatározásra, amikor is a fehérvérsejteket tisztítjuk, kimérjük és összekeverjük a vizsgált anyaggal. A vizsgált anyagok hatására a sejtől felszabaduló anyagokat tároljuk. A felülúszóban megmérjük a szulfido-leukotrién koncentrációját. A felülúszó koncentráció tükrözi a vizsgált anyagra adott bazofil válasz erősségét. A kiadott eredmény számai azt jelzik, hogy a vizsgált anyag milyen erős hatással volt a sejtekre. Előfordulhat, hogy valakinek a sejtjei átmenetileg, vagy általában egyáltalán nem adnak leukotrién felszabadulási választ a mérésben és a kontroll vizsgálatban sem. Ilyen esetben nem értékelhető a vizsgált anyagokra adott válasz. Ilyenkor más módszer ajánlott.

A hízósejt aktiválási teszt (MAT)

Ez egy másik ígéretes megközelítést kínál, és azzal az előnnyel rendelkezik a BAT-hoz képest, hogy friss teljes vér helyett tárolt plazmát használ. A MAT minden olyan esetben határozott eredményeket adott, amikor a bazofilek nem reagáltak (Santos et al., 2018). Ezek a sejtesztek további klinikai hasznót kínálhatnak, mivel az eredmények korrelálnak a reakció súlyosságával (Bahri et al., 2018). Ha az eredmények kétségesek, a CRD, a BAT vagy a MAT második vonalbeli tesztje is elrendelhető, és ez a megközelítés bizonyítottan csökkenti az OFC szükségességét.

Eozinofil kationos fehérje (ECP)

Az eozinofilek kationos fehérjéjének molekulatömege 16 és 21 kDa között van. Az ECP egy ribonukleáz (RNAáz), amely baktériumölő hatást fejt ki, hízósejtek degranulációját váltja ki és citotoxikus hatást fejt ki a helmintikus parazitákra. A szérumban ECP szintje jobban tükrözi az allergiás gyulladásos folyamatot, mint az IgE, vagyis az eozinofil aktiváció szintjét; nagyon jól korrelál a betegség aktivitásával, tehát az atópia súlyosságával. Szezonális allergiás rhinitisben és perenniális náthában, allergiás asztmában és atópiás dermatitisben szintje megemelkedik. Különböző gyomor-bélrendszeri betegségekben is magasabb koncentrációval járnak, amelyek közül néhány az IgE-hez kapcsolódik: pl. az eozinofil bélbetegségek (nyelőcsőgyulladás, gyomor-

bélhurut és vastagbélgyulladás), gyomor-bélrendszeri ételallergiák és bélpаразитózisok (Moneret-Vautrin, 2006).

Triptáz

A triptáz egy hízósejt-mediátor, amely anafilaxiában megemelkedhet. A hízósejtek degranulálódhatnak a receptorhoz kötött IgE és az allergén keresztkötése révén. A hízósejt triptáz jelenléte a szérumban a hízósejt aktiválódás markereként szolgál. Az étel által kiváltott anafilaxia általában röviddel a káros élelmiszerrel való érintkezést követően jelentkezik, 1-2 órán belül (Anagnostou, 2021). Az emelkedett triptázszint hasznos lehet, ha az anafilaxia diagnózisa klinikailag bizonytalan, de a negatív eredmény nem zárja ki, és gyakran találkozunk álnegatív eredményekkel (Brown & Stone, 2011).

Limfocita transzformációs teszt (LTT)

Az LTT teszt a sejtek válaszát méri a vizsgált anyagokra. A késői típusú, valamint egyes korai típusú allergiák kimutatására alkalmas. Vervétel történik 1 vagy 2 zöld kupakos (lítium heparinos) csőbe. Fehérvésejteket tisztítunk, kimérjük és összekeverjük a vizsgált anyaggal. Gyógyszereket, fémeket, kórokozó vagy étel eredetű anyagokat is lehet ezzel a módszerrel vizsgálni. A tenyésztés során referencia anyagokat is alkalmazunk. Megmérjük, hány sejt maradt életben. Az életben lévő sejtek száma tükrözi a vizsgált anyagra adott választ. A kiadott stimulációs index azt jelzi, hogy a vizsgált anyag milyen erős hatással volt a sejtekre.

Minél jobban meghaladja az 1-es értéket a stimulációs index (SI), annál erősebb a mért sejtes válasz az adott anyaggal szemben.

Értékelés:

<1,3: negatív - az LTT teszt negatív, eredménye nem zárja ki az allergiát.

1,3-1,4: kétes eredmény - már biztosan jelzi a vizsgált anyagra adott sejtes választ; a válasz

mérsékelt.

>1,4: pozitív eredmény - esetében erős sejtes reakció zajlik a szervezetben a vizsgált anyaggal szemben

1.6 Légúti allergiák diagnosztikája

In vivo teszt. Prick teszt.

Az in vivo tesztek a bőrben található allergén-specifikus IgE kimutatásán alapulnak (például bőrszúrási teszt, intradermális teszt és tapasz teszt). A Prick teszt alkalmazható az allergiás nátha diagnózisának alátámasztására, de az eredményének birtokában nem lehet megjósolni a betegség súlyosságát. A Prick tesztet az alkar bőrén alkalmazzuk, és a felvitel után 20 perccel megmértük a foltok méretét. Az eredményeket 1-től 4-ig skáláztuk a folt méretének megfelelően (+1, > negatív kontroll, <5 mm; +2, 5–7 mm; +3, 7–10 mm; +4, >10 mm (Tatar et al., 2012).

A folt nagyobb átmérőjű eritémából és ezen belül változó méretű urticából áll. Ezeket külön jelölik. Az allergiás megbetegedések terápiája pontos diagnózist igényel, amely többnyire a klinikai előzmények és a megfelelő arany standardok kombinációjára támaszkodik (Yii et al., 2018).

Provokációs tesztek

- Conjunktívális tesztek
- Nazális provokációs tesztek
- Bronchiális provokációk

In vitro teszt:

Szérum-specifikus IgE mérések

Európában a parlagfű, a pohárfű, az angol útifű pollenje a gyomppollenallergia fő kiváltója. A legrelevánsabb allergének a pektát-liázok, a defenzin-szerű fehérjék, a nem specifikus lipidtranszfer fehérjék és az Ole e 1-szerű (oliva pollen) fehérjék fehérjecsaldjai. Az érzékenyítés gyakorisága a földrajzi régióktól függ, és a pollenallergiás betegek több mint 50%-át érintheti különböző régiókban.

Molekuláris allergia vizsgálatok

A fontosabb gyomppollenekhez molekuláris komponens marker allergének állnak rendelkezésre. A molekula alapú megközelítések használhatók az allergén immunterápiához. A molekula alapú allergiadiagnosztika különösen előnyös a gyomppollen szenzibilizáció diagnosztizálásában, mivel a betegek gyakran poliszzenzitizáltak, és a klinikai anamnézis nem ad egyértelmű eredményeket az átfedő virágzási időszakok miatt. A molekula alapú diagnosztika eredményei, valamint a klinikai tünetek alapján kiválaszthatók az allergén immunterápiához célszerű terápiás kivonatok (Stemeseder et al., 2014).

Az asztma diagnosztikája

In vitro tesztekre biomarkereket használnak, amelyek azok a tesztek, amelyek az allergiás betegekben a vérben, köpetben vagy orrváladékban mérhető sejtes, biokémiai vagy molekuláris változásokat mutatják (Eguiluz-Gracia et al., 2018). A jól ismert biomarkerek (pl. IgE, vér- vagy köpet eozinofília, frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO). Ezeket a biomarkereket betegségek diagnosztizálására, a célzott terápia kiválasztására, a betegség monitorozására és a prognózis előrejelzésére is használják (Guerra et al., 2018).

1.7 Ételallergiák kezelése

Allergén elkerülése.

Az ételallergia fontos közegészségügyi probléma, amely gyermekeket és felnőtteket érint. A tünetek az enyhétől a súlyosig változhatnak, és szélsőséges esetekben az ételallergia anafilaxiához vezethet, ami életveszélyes allergiás reakció. Jelenleg nincs gyógymód az ételallergiára, a kezelés alappillére az allergén elkerülése (Peters et al., 2021; Seth et al., 2020). Az allergén elkerülése étkezési korlátozásokat ír elő, amelyek potenciális táplálkozási következményekkel járhatnak, és ételviszonyok-biztonsági problémákhoz vezethetnek. Az immunmechanizmusok kutatása elvezethet bennünket az ételallergia kezelésének és megelőzésének végleges módjaihoz. Egyelőre úgy tűnik, hogy a földimogyoró és más allergén élelmiszerek étrendbe való beiktatása a csecsemő elválasztásakor hatékony módja annak, hogy megelőzzük az ételallergia kialakulását (Peters et al., 2021). Az adrenalin-autoinjektorok (AAI) anafilaxiás sokk kockázatának kitett betegeknek való biztosítása is nehézkes, mert a páciensek fele hordja csak magánál állandóan (Portnoy et al., 2019).

Élelmiszer immunterápia

Az élelmiszer-immunterápia (FIT) lett az ételallergia első bevált kezelési módja, amelyet ma már a nemzeti és nemzetközi irányelvek is elismernek (Begin et al., 2020; Martorell et al., 2017; Pajno et al., 2018). A közelmúltban egy placebo-kontrollos vizsgálat is megerősítette, hogy a földimogyoró orális IT (POIT) szignifikánsan csökkenti a földimogyoróval való véletlen érintkezés utáni reakciók kockázatát (Blumchen et al., 2019). Ugyanakkor a biztonságossági metaanalízis, amely 12 POIT-tanulmányt vizsgált, úgy becsülte, hogy a POIT-kezelés alatt az anafilaxia kockázata több mint háromszorosa a földimogyoró elkerülésének és a kockázatnak. az adrenalinhasználat több mint kétszerese (Chu et al., 2019). Az orális FIT két legtöbbet vizsgált alternatív módja a szublingvális (SLIT) és az epicutan IT (EPIT). Ami a folyamatos földimogyoró-fogyasztást illeti, a korábbi földimogyoró IT-résztvevők 64%-a továbbra is naponta, további 25%-a pedig ritkábban fogyasztott földimogyorót.

Biológiai terápia

Az FA-ban a biológiai kezeléseket leginkább a FIT elősegítésével összefüggésben vizsgálták. Folyamatban vannak a dupilumab (IL-4 és IL-13-at antagonizáló monoklonális antitest) és a földimogyoró OIT kombinációs alkalmazását vizsgáló projektek (Clinicaltrials.gov NCT03793608, Clinicaltrials.gov NCT03682770), valamint a dupilumab kombinációjával omalizumab (IgE-t antagonizáló monoklonális antitest) a multi-food OIT-ben (Clinicaltrials.gov NCT03679676), és anti-IL-33 a földimogyoró OIT-ben (Clinicaltrials.gov NCT02920021) (Long et al., 2020).

1.8 Légúti allergiák kezelése

A légúti allergiát leggyakrabban antihisztaminokkal (és mellette szükség szerint helyi hatású gyógyszerek alkalmazásával is) kezelik.

Az allergia hagyományos terápiájában, -a már említett gyógyszeres kezelések mellett- deszenzibilizációt is alkalmazhatnak. A kezelés lényege, hogy az allergiát kiváltó anyagból (pl. pollen) egyre nagyobb adagot juttatnak kúraszerűen a szervezetbe, mindaddig, amíg az immunrendszer hozzá nem szokik. Az immunterápia nagyon időigényes eljárás, és hatásmechanizmusából adódóan csak egy adott allergénnel

szemben alkalmazható egyszerre, ezért kevésbé elterjedt módszer. Ilyen terápiával csak tünetmentes és gyógyszermentes időszakban lehet próbálkozni. Az allergén immunterápia magában foglalja az allergénkivonatok fokozatosan növekvő dózisének rendszeres beadását egy év alatt. Az immunterápiát injekcióként vagy tablettaként, sprayként vagy cseppként (szublingvállum) adhatják a betegeknek. Az immunterápia után általában legalább 4-5 hónapot igényel, míg a tünetek javulnak, néha hosszabb ideig (évekig) is eltarthat. Az allergén immunterápia hatékony kezelés az allergiás rhinitis/kötőhártya-gyulladás szempontjából, különösen a pollenek által okozott időszakos (szezonális) allergiás rhinitisben szenvedő betegek esetében, beleértve a fát, a fű- és a ragweed polleneket (Kim, 2016). Azt is kimutatták, hogy hatékony a házipor atkák, az alternaria, a csótány, valamint a macska és a kutya által okozott allergiás rhinitis kezelésében (Walker et al., 2011). A rovar méreg immunterápiát minden olyan korosztályú egyéneknél javasolják, akik szisztémás reakciókat tapasztaltak a rovarcsípésekre, és akik specifikus IgE -vel rendelkeznek a rovarméreg allergénekre (Golden et al., 2017).

2. CÉLKITŰZÉSEK

A magyarországi specifikus IgE és a molekuláris IgE szenzitizációs minták korszpecifikus eloszlásának és egyéb statisztikailag összefüggő jellegzetességeinek vizsgálata, különös tekintettel a 18 év alatti és a felnőttkori szenzibilizációs mintázatok lehetséges különbségeire. Nincs hazai, illetve régiós adat a 18 év alatti gyermekek specifikus IgE és molekuláris IgE szenzitizációs mintáinak korszpecifikus jellegzetességeire sem önmagában, sem a felnőttkori szenzibilizációs mintákhoz képest.

Értekezésemben az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

- 1988-ban a Fővárosi Szent László Kórház Fül-Orr-Gégészeti Osztályán történt in vitro allergia vizsgálatok „bázisként” történő bemutatása.
- Jelen századunkban van-e különbség a specifikus IgE pozitív gyerekek és a 18 év feletti felnőttek légúti és étel allergia eloszlásában, illetve a molekuláris komponens allergia eredményekben a 2012-es és 2019-es évben Magyarországon?
- Milyen kiugró eltéréseket találtunk a három vizsgált esztendőben?
- Történt-e lényeges változás a három kiválasztott év allergia mérési eredményeiben?
- Hogyan alakultak az adataink a nemzetközi eredményekhez viszonyítva?
- Mi az összefüggés az össz IgE és a specifikus IgE pozitív és negatív eredmények között nagy anyagon vizsgálva?
- Megbízhatók-e a harmadik generációs labor automatán végzett specifikus IgE vizsgálatok az analitikai fázis elemzésében?
- Mi a klinikai relevanciája a megállapított össz-IgE cut off értékeknek?
- Lehet-e ország-specifikus epidemiológiai következtetéseket levonni?

BETEGANYAG, MÓDSZER

Vizsgálatainkban az országos lefedettséggel rendelkező magánlaboratóriumi hálózat (Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központ) adatbázisára támaszkodtunk.

A LIS-ből lekérhető, anonimizált, retrospektív specifikus IgE (3197) és molekuláris IgE (1288) mérési eredmények értékeinek számszerű összevetését végeztük az életkori megoszlások és egyéb eloszlási jellegzetességek vizsgálatára, különös tekintettel a 18 év alatti gyermekpopuláció szenzitizációs mintáinak jellegzetességeire, a felnőttkori IgE értékekkel összehasonlítva.

Vizsgálatunkat segítette, hogy az utóbbi évtizedben a diagnosztika területén hatalmas fejlődés következett be. Már 2012-ben lehetőségünk volt a legmodernebb műszerekkel vizsgálni a szenzitizált pácienseket. Először egy harmadik generációs kemilumineszcens immuno-assay készülékkel vizsgáltuk az allergén ellen termelődött specifikus IgE szinteket vérből. A készülék új volt, ezért elvégeztem az automata analizátor verifikációját is. Meghatároztam a sorozatok közötti és a sorozaton belüli pontosságot, az általunk kapott eredményeket összehasonlítottam az előzetesen használt HYCOR automatával, kiszámoltam a concordance korrelációs koefficiensst. Az ajkai „Magyar Imre” Kórház Dr. Kovács Ilona vezette Gyermek pulmonológiai Osztály 186 betegén végzett klinikai vizsgálatokkal és Prick próba eredményeivel meghatároztuk a diagnosztikai szenzitivitást, specificitást és a diagnosztikai hatékonyságot. A gyermek korcsoportok IgE életkori Cut Off értékét ROC görbe segítségével határoztam meg. A görbe alatti terület integrálja mutatja a teszt diagnosztikai hatékonyságát. A teszt diagnosztikailag annál hatékonyabb, minél jobban közelít a T értéke az 1-hez. Végül pedig feldolgoztam a 3197 allergia vizsgálatra küldött páciens étel és légúti specifikus IgE vizsgálatát korcsoportokra és allergénekre bontva. 2016-tól a Synlab Hungary Kft Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriuma is használta a már elérhető molekuláris allergia kimutatására szolgáló CAP módszert. Ez az eljárás tette lehetővé az allergén fehérjekomponensek és epitóp -peptidek elleni specifikus IgE antitestek kimutatását, ami a molekuláris allergia diagnosztika (component related diagnostics, CRD) létrejöttét jelentette. A CRD nem a natív allergénekből származó teljes kivonatokra támaszkodik, hanem tisztított, természetes, vagy rekombináns technikákkal előállított egyedi fehérje komponensek elleni specifikus IgE antitestek mennyiségét határozza meg. Lehetővé teszi a személyre vonatkoztatott szenzibilizációs mintázatok meghatározását, így az egyéni kockázat megítélését, és ennek figyelembevételével nagyobb hatékonysággal csökkenthetők az allergia tünetei. A molekuláris allergia vizsgálatokkal az allergia diagnosztika is és a terápia is pontosabbá, célzottabbá válik. Jelentős

előrelépést jelent a személyre szabott kezelés irányában. Választ kaphatunk arra is, hogy milyen lesz az allergia kimenetele, milyen reakció várható.

ADATFELDOLGOZÁS

A pozitív specifikus IgE és komponens-specifikus IgE adatok szűrésére és számítására a Microsoft Excel 2010 programot használtuk. Az adatokat a MedCalc statisztikai software 19.2.1-es verziójával elemeztük. A változás eloszlásának típusát Kolmogorov-Smirnov teszttel határoztuk meg. Az Immulite 2000XPi automata bevizsgálásánál az intra – és inter assayt, a McNemar táblát, a ROC analízist, concordancia elemzést végeztünk.

MIT VÁRUNK AZ EREDMÉNYEKTŐL?

A vizsgálat várható eredményei közelebb visznek a molekuláris szinten is vizsgálható IgE szenzibilizációs mintázatok korszerinti jellegzetességeinek pontosabb megértéséhez. Mindez segíthet a gyermek és felnőttkori allergizálódási folyamatok jövőbeni pontosabb előrejelzésében, valamint az „allergiás menetelés” adott stádiumainak behatárolásában.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Fül-orr-gégészeti Osztályon végzett allergia vizsgálatok

1988-tól foglalkozom az allergiás betegek laboratóriumi diagnosztikájával. A Fővárosi Szent László Kórház allergiával és gasztroenterológiával foglalkozó gyermek osztályával, valamint a Fül-Orr-Gégészeti Osztállyal közösen végeztem az akkori lehetőségek szerinti allergia diagnosztikát. A vizsgálataink a humorális immunparaméterekből, a gyulladás kimutató CRP-ből, valamint az Epipharm IgE Quick (Ausztria) in vitro vizsgálatból álltak. Az allergia vizsgálatokat IgE Quick (Quidel) EIA (Ausztria) kvalitatív deep stick teszttel végeztük (4. ábra), az allergén specifikus IgE vizuális kiértékelésével. A tesztcsíkon 9 tisztított allergén volt. A szilárd fázist egy-egy papírkorong képviselte. Az allergéneket kovalensen kötötték a papírkoronghoz, erre mértük rá a megfelelő mennyiségű beteg szérumot. A mintában lévő IgE kapcsolódott a papírkorong anti-IgE-hez. Mosás után enzimmel konjugált anti-IgE-vel reagáltattuk. Újabb mosás következett, majd a színreakció az enzim szubsztráttal való inkubálás során alakul ki a megfelelő allergént tartalmazó lapocskán. A tesztet 1988-ban bevizsgálták a Phadezym Rast és az IgE Quick közötti korreláció $r = 0,96$ volt, a Prick teszttel összehasonlítva >90%-os egyezést találtak (Loidolt, 1988).



4. ábra: IgE Quick készlet és eredmény (saját ábra).

1989-ben a Fővárosi László Kórház Gégészeti osztályával közösen 80 esetben végeztünk allergia vizsgálatot. A betegeink között 29 gyermek, 51 felnőtt volt. A gyermekeknél az átlag életkor 6,1 év, a felnőtteknél 36,2 év volt. A nemek szerinti megoszlás a következő volt: 6 lány és 23 fiú a gyerekek között, a felnőttek között 24 nő és 27 férfi szerepelt. A

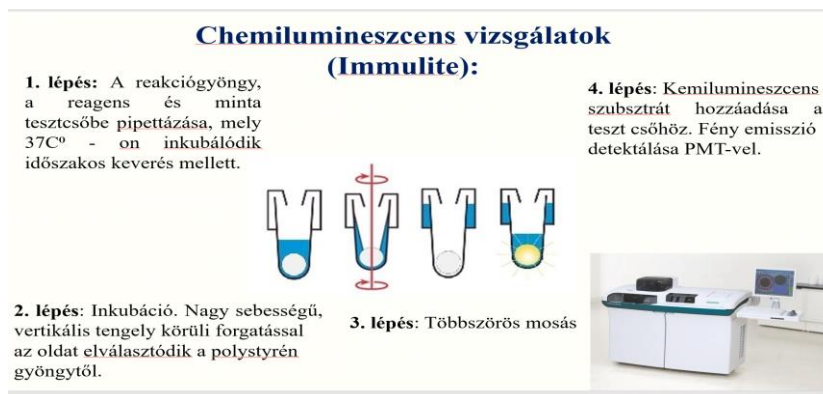
beküldő diagnózisokat az 3. táblázatban mutatjuk be. A betegeknél részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatok történtek (Pintér, 1989).

3. táblázat. Diagnózisok szerinti csoportosítás (Pintér, 1989).

Diagnózis	Esetszám
Sin. max. acuta	4
Otitis media acuta	4
Polypositas nasi	2
Laryngitis subglottica	15
Rhinitis allergica	49
Asztma bronchiale	4
Gyógyszerallergia	1
Ajaködéma	1

3.2 Chemilumineszcens automatán végzett vizsgálatok

Az allergia vizsgálatokat tovább folytattam a Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központjában is (Pintér, 2013), ahol korszerű eszközökkel, a legmodernebb technikát alkalmazva tudtam nagyobb beteganyagon vizsgálatokat végezni. Az IMMULITE 2000Xpi teljesen automata kemilumineszcens immunanalizátor, mellyel a specifikus IgE vizsgálatok és az össz-IgE vizsgálatokat végeztük. A készülék működési elvét a 5. ábrán látható.



**5. ábra: Az IMMULITE 2000 XPI működési elve (módosítva:
<https://www.siemens-healthineers.com/en-us/immunoassay/immulite-1000-chemiluminescent-technology>)**

Az IMMULITE bevizsgálása (pontosság, valódiság, régi módszerrel történő összehasonlítás, klinikai használhatóság kielégítése) után került sor a készülék rutinszerű használatára. 2012. évben a Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központba 3178 betegről allergia vizsgálatra küldött vérmintákból 40 légúti és 40 étel allergén specifikus IgE meghatározások történtek chemilumineszcens módszerrel. Célkitűzésünk volt a szenzitizáció gyakoriságát, az életkor és a szenzitizáció összefüggését, a szenzitizációt okozó allergének indoor vagy outdoor eredetét, a polyszenzitizáltságot, valamint annak területi előfordulását megvizsgálni.

A nemek szerinti megoszlás 1327 férfi (42%) és 1851 nő (58%) volt. 1715 páciens (54%) nem allergia diagnózissal érkezett.

A nemek szerinti összetételt vizsgálva 12 éves korig a fiúknál végeztünk több vizsgálatot, ami 13 éves korban megfordult, és a betegek között a női nem dominanciája volt látható. A 19-60 évesek szerepeltek a beküldött mintákban a legnagyobb számban. A diagnózisokat a 4. táblázatban mutatom be.

4. táblázat. Diagnózisok szerinti csoportosítás (2013)

Diagnózis	Esetszám	%
Atópiás dermatitis	159	11
Allergiás asztma	283	19
Allergiás urtikária	205	14
Allergiás rhinitis	565	39
Allergiás gastroenteritis	120	8
Allergia kmn.	131	9

A lakóhely szerinti megoszlást az 6. ábra mutatja.



6. ábra: A betegek lakóhely szerinti megoszlása (saját ábra).

3.3 Molekuláris allergia vizsgálatok

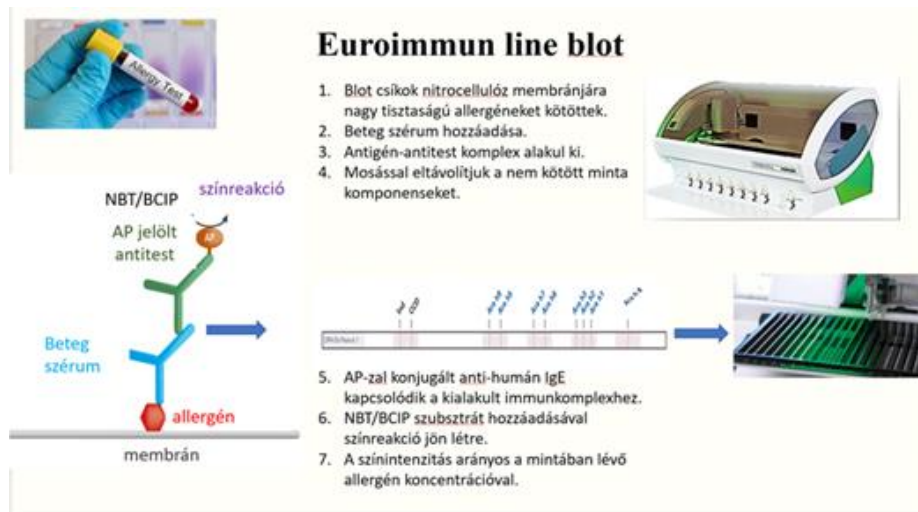
2016-tól lehetőség nyílt Magyarországon is a molekuláris allergéneket vizsgálni. A „molekuláris alapú allergiadiagnosztika” teljesen megtisztított vagy rekombináns technikával előállított fehérjeallergének alkalmazásán alapul, amelyektől elkülönítetten vizsgálhatók a gyengébb klinikai hatású, de számos keresztreakciót adó szénhidrát [cross-reactive carbohydrate determinants – (CCD)] komponensek. Ez a technika azon alapul, hogy a biológiai források jól meghatározott fehérjekomponensei vesznek részt az IgE-függő allergiás reakciókban, ami hisztamin és más bioaktív anyagok felszabadulását eredményezi a hízósejtekből. A kifejezetten molekuláris komponensekre kifejlesztett allergén-specifikus, ELISA-alapú IgE-antitest-tesztek azonban csak néhány éve állnak

rendelkezésre a rutin komponens-kapcsolt diagnosztikához (CRD). Az allergia három leggyakoribb típusa az élelmiszer-, légúti- és rovarméreg által kiváltott kórképek.

A molekuláris allergia vizsgálatra a laboratóriumunk 2 féle technikát alkalmaz: az immunoblotot és a CAP módszert. A kétféle technika működési elve: 7- 8. ábra.

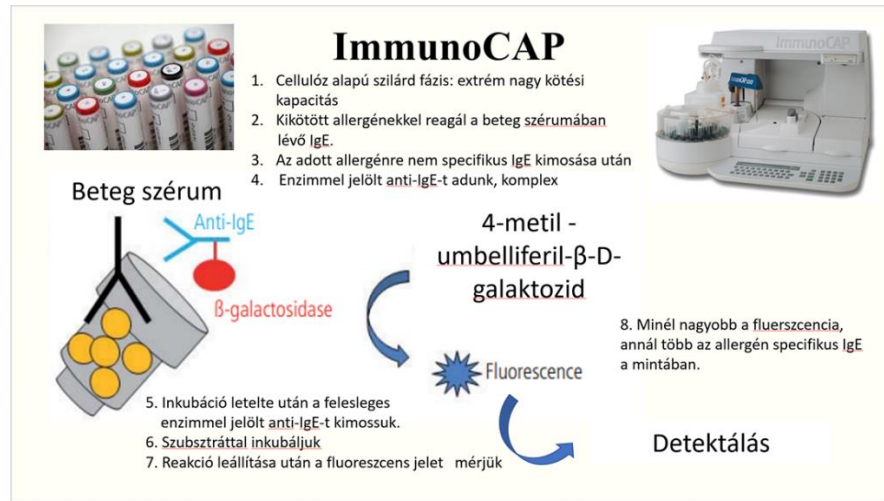
a. Immunoblot vizsgálatok működési elve:

Az Immunoblot készülékünk egy kompakt félautomata készülék, melynek segítségével molekuláris allergéneket tudunk vizsgálni (7. ábra).



7. ábra: Euroimmun line blot működési elve (módosítva: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/immunoblot/>).

b. Immuncap vizsgálatok működési elve:



8. ábra: ImmunoCap módszer működési elve (módosítva:

https://www.researchgate.net/figure/Methodology-of-the-most-widely-used-IgE-detection-methods-Ig-indicates-immunoglobulin_fig1_261476010

2019. január-december között 1288 tárolt és anonimizált beteg (átlagéletkor: 27 év, (SD:18), férfi/nő arány 0,56) szérumából 3993 molekuláris ImmunoCapTM IgE mérés (CRD) adatait elemeztük retrospektív módon. 460 fő volt 18 év alatti (239 férfi és 221 nő), 828 pedig 18 éven felüli (224 férfi és 604 nő). A következő allergéneket vizsgáltuk komponens-specifikus IgE-re: tehéntej (Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5), tojás (Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3), dió (Jug r 1, Jug r 2), földimogyoró (Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 9, Ara h 2), szója (Gly m 4-PR-10, Gly m 5, Gly m 6), búza (Tri a 19, Tri a 14, gliadin α , β , γ , ω , mogyoró (Cor a 9, Cor a 14, Cor a 1 PR-10, Cor a 8) és alma- és őszibarack fehérjék (Mal d 1 PR- 10, Mal d 3, Pru p 1 PR-10, Pru p 3). Az IgE-re tesztelt légúti allergének a következők voltak: nyírfa (Bet v 1 PR-10, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6), késő nyári gyom (Art v 1, Art v 3, Amb a 1) és atkák (Der p 1, Der p 2, Der p 10). A Hymenoptera méreg esetében elérhetőek voltak a Ves v 1, Ves v 5, Api m 1, Pol d 1, Pol d 5 komponensek IgE eredményei, azonban a Hymenoptera szenzitizációs mintázatai nem álltak jelen elemzés középpontjában.

Allergén nómenklatúra: Az Egészségügyi Világszervezet és az Immunológiai Társaságok Nemzetközi Szövetsége (WHO/IUIS) Allergén Nómenklatúra Albizottsága (www.allergen.org) allergén nómenklatúra adatbázisa szerint határoztuk meg. Bármely allergén molekula elnevezése a biológiai forrás latin nevének rövidítéséből származik: az első betűk a nemzetséget jelölik, a következők pedig az azonosítás sorrendjét jelző arab számmal összekapcsolt fajt. Például. A Bet v 1 az első jellemezhető allergén molekula a nyírfa *Betula verrucosa* virágporából.

A 0,35 KU/l-nél nagyobb allergén-specifikus IgE szint a szenzibilizációs küszöb.

A korábbi molekuláris IgE mérési eredmények mintaelemzésén alapuló retrospektív tanulmány célja, hogy a magyar lakosság szenzitizációs mintázatairól nyújtson információt, hogy rávilágítson a helyi környezeti allergénforrásokhoz kapcsolódó kockázati tényezőkre.

A Microsoft Excel 2010 szoftvert használtuk a komponens-specifikus IgE adatok pozitív eseteinek szűrésére és kiszámítására. Az adatokat a MedCalc Statistical Software 18.2.1-es verziójával elemeztük. (MedCalc Software, Ostend, Belgium). A változók eloszlásának típusát Kolmogorov-Smirnov (nem-paraméteres) teszttel határoztuk meg.

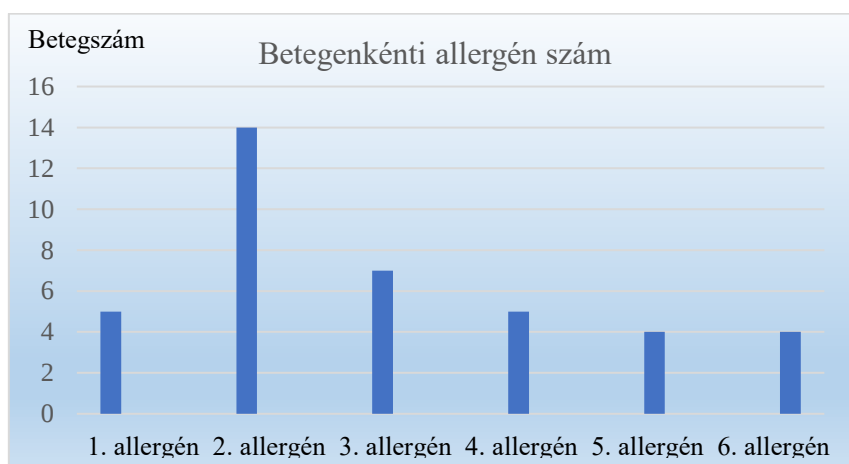
4. EREDMÉNYEK

4.1 A fül-orr-gégészeti osztályon végzett vizsgálatunk eredményei

A 80 beteg közül 41 esetben találtunk allergiát IgE Quick segítségével. Az össz-IgE szintet 57 esetben találtuk kórosnak, az eredmények 100-1400 KU/l között szóródtak.

Pozitív eseteink a rhinitis allergicas csoportból kerültek ki. Emelkedett IgE szintet találtunk még 1 ajkon lévő angioneurotikus ödémában szenvedő betegnél, 3 asztma bronchiále eseténél, az 1 gyógyszerallergiás és 4 sinusitis maxillaris acuta esetében.

A 41 pozitív IgE Quick-kel rendelkező beteg közül a betegenkénti pozitivitásokat a 9. ábra mutatja. Jól látható, hogy a 2. allergén előfordulása szerepelt a legtöbb esetben, de még 5, illetve 6 allergén is előfordult négy beteg esetében.



9. ábra: Betegenkénti pozitivitások száma (Pintér, E. 1989).

Ha a reakció intenzitását vettük figyelembe, a legerősebb reakciót a réti perjénél kaptuk, a leggyengébb reakciót a kutyaszőrnél észleltük. A reakciók összehasonlítása a kapott színek szubjektív megítélésén alapultak.

A 41 szenzitizált páciens közül: 27 beteg (33%) rétipérje

20 beteg (25%) macskaszőr

19 beteg (24%) fekete üröm

6 beteg (7,5%) házipor atka pozitivitást mutatott.

Az immunológiai változásokat figyelembevéve, szenzitizált pácienseinknél a következő változásokat találtuk (5. táblázat).

5. táblázat. Immunológiai változások szenzitizált pácienseknél.

Immunglobulin csökkenés	Esetszám
IgG	6
IgA	9
IgM	7
Immunglobulin emelkedés	Esetszám
IgG	13
IgM	2

A CRP értéke 6 esetben bakteriális fertőzés gyanúját vetette fel, 7 esetben vírusfertőzésre utalt (nem vagy alig emelkedett). 28 esetben a betegeknél akut gyulladásos folyamatra utaló jelet nem találtunk. Az alfa-1 proteináz inhibitor 13 esetben, az alfa -2 makroglobulin 17 esetben mutatott emelkedett értéket. Az allergén specifikus IgE Quick-vel és össz-IgE alapján a nem szenzitizált betegeink immunstátuszából a következőket emelném ki. A 6. táblázat mutatja a kapott értékeket.

6. táblázat. Immunológiai változások nem szenzitizált betegeken.

Immunglobulin csökkenés	Esetszám
IgG	15
IgA	25
IgM	14
Immunglobulin emelkedés	Esetszám
IgG	2
IgM	4

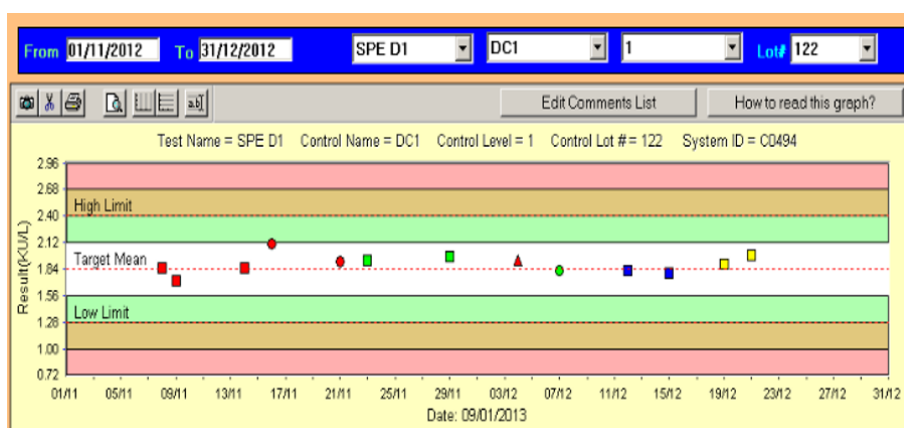
Ebben a csoportban a CRP bakteriális fertőzésre utalt 4 esetben, vírusfertőzés mellett szólt 13 esetben. Az alfa-1 proteináz inhibitor 17 esetben, az alfa -2 makroglobulin 10 esetben

volt emelkedett. Összességében a humorális immunológiai paraméterek kóros eltérései a nem szenzitizált csoportban voltak megfigyelhetők.

A szenzitizált pácienseknél inkább immunglobulin emelkedést találtunk, a nem szenzitizált csoportban az immunglobulinok a referencia értéknél alacsonyabbak voltak. Szembetűnő ebben a csoportban az IgA csökkenés. A vírusfertőzésre utaló eltéréseket is gyakrabban észleltük az ismételt infekciókban, mint a szenzitizált pácienseknél.

4.2 Kemiluminescens analizátoron végzett vizsgálataink eredménye

A Synlab Hungary Kft Budapest Diagnosztikai Központban az IMMULITE 2000XPi analizátort 2011-ben szerezték be, elsődlegesen az allergia vizsgálatokra. Először az automata verifikációját végeztem el. Meghatároztuk a minták közötti pontosságot, amit a 10. ábrán mutatok be. Az eredmények a ± 1 SD tartományba estek.



10. ábra: Kemiluminescens automatán végzett vizsgálatok; A minták közötti pontosság (saját ábra)

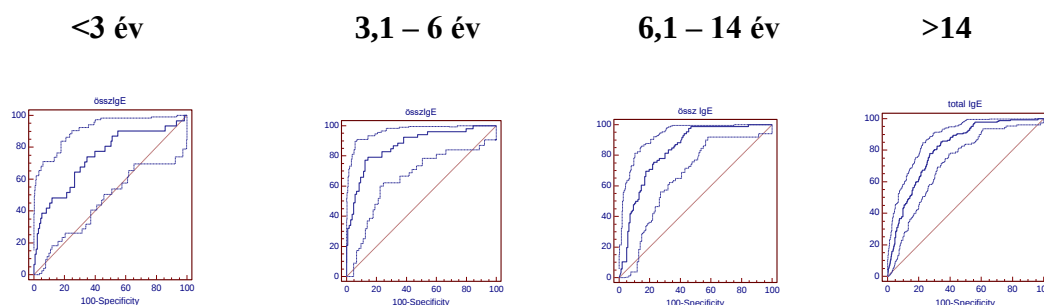
A minták közötti pontosságot a kontroll minta egy hónapon keresztüli mérésével érték el. Az értékelés az átlaggal és a szórással történt. Ez az érték a rutin hibának számít. A mintán belüli pontosságot a 7. táblázatban mutatom be.

7. táblázat. Mintán belüli pontosság

Osztály	Érték	Név	Átlag	Szórás	Variációs koefficiens %
I	0,35-0,69	SPE F95	0,539	0,02	3,7
II	0,7-3,49	SPE W1	2,63	0,156	6,1
III	3,5-17,4	SPE F245	12,42	0,44	3,54
IV	17,5-52,4	SPE E1	50,2	1,34	2,66
V	52,5-99,9	SPE W1	93,16	4,56	4,89

A mintán belüli pontosságot úgy határoztam meg, hogy ugyanazon kategóriák szerint különböző allergéneket 20-20-szor egymás után lemértem az öt osztály esetében. Itt szintén az átlagot és szórást adtam meg. A mintán belüli pontosság az optimális hiba. A variációs koefficiensek a II. osztály kivételével 5 %-on belüliek voltak.

A különböző korcsoportú betegek össz-IgE értékét ROC analízissel határoztam meg. A ROC elemzéssel a diagnosztikai tesztek hatékonyságáról kapunk információt. A diagnosztikai hatékonyság megítéléséhez a beteg és az egészséges (allergiában nem szenvedők) csoportokban vizsgáltuk a teszt eredményeit, megállapítjuk, hogy az érték pozitív vagy negatív. Így a diagnosztikai szenzitivitás a betegek számának arányaiból, a diagnosztikai specifitás az egészségesek számának arányaiból határozható meg. A ROC görbénél az x-tengelyen az (1-specifitás), az y-tengelyen a diagnosztikai szenzitivitás értékeket jelenítjük meg. A laboratóriumi teszt diagnosztikai hatékonysága kifejezhető a ROC görbe alatti terület (AUC) mérőszámával. A vizsgálati eredmények ROC analízissel történő elemzéséhez a MedCalc programot használtam (11. ábra).



11. ábra: Az össz IgE cut-off értéke korcsoportok szerint (saját ábra)

Az össz-IgE korcsoportonkénti cut-off értékét, valamint a szenzitivitást és a specifitást a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat. Az össz IgE cut-off értéke korcsoportok szerint

Kor (év)	AUC	Cutoff IgE kU/l	Szenzitivitás	Specifitás
< 3	0,742	35,11	74 %	65%
3,1-6	0,872	142,6	77%	87%
6,1-14	0,832	135,9	76%	77%
>14	0,812	67,6	85 %	66 %

Az allergia osztályoknak megfelelően 172 mintán vizsgáltam, hogy az IMMULITE és az előzetesen használt HYCOR analízátor megfigyelés párijai milyen mértékben esnek az origón átmenő 45°-os egyenesre. A Pearson-korrelációs együttható azt méri, hogy az egyes megfigyelések mennyivel térnek el a legjobban illeszkedő vonaltól. A C_b (pontosság) egy torzításkorrekciós tényező, amely azt méri, hogy a legjobban illeszkedő vonal mennyivel tér el az origón áthaladó 45°-os vonaltól. A Pearson korreláció arra a kérdésre ad választ, hogy van-e kapcsolat két mennyiségi változó között, és ha igen, az mennyire szoros. Az eredményeket a 9. táblázatban mutatom be.

9. táblázat: Immulite és HYCOR analízátor összehasonlítása.

		Ref. HYCOR						
		Neg.			Pozitív			
		0	1	2	3	4	5	6
Immunité	negatív	0	26	3	7			
		1		7	16			
	pozitív	2	3	16	34	5		
		3		5	15	10		
		4			1	3	0	
		5					5	0
		6						1

Mintaszám	172
Konkordancia korrelációs együttható	0,8246
95% Konfidencia Intervallum	0,7734 to 0,8651
Pearson p (precízió)	0,8409
Torzításkorrekciós tényező C _b (pontosság)	0,9806

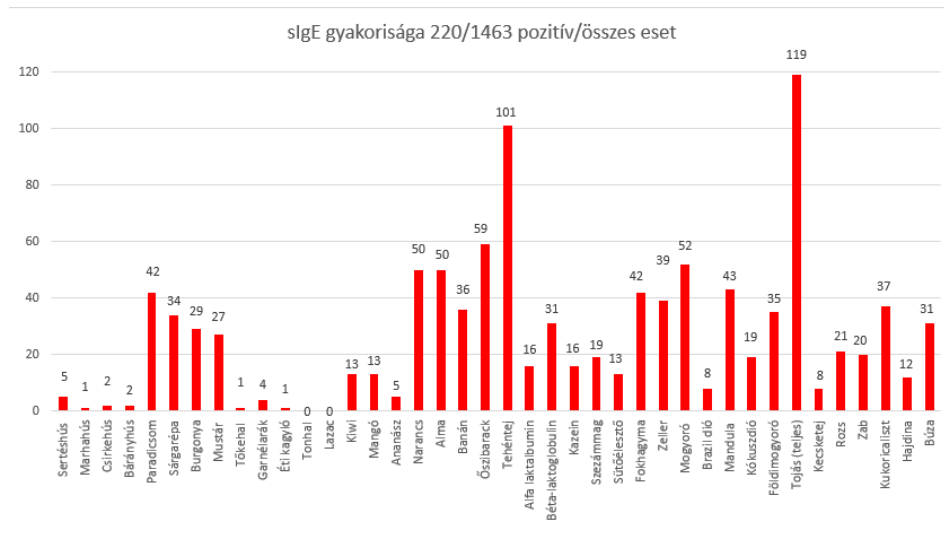
Az Immulite készüléken kapott eredményeket összehasonlítottam a klinikai tünetekkel és a PRICK próba eredményeivel is. Ezt mutatja a 10. táblázat.

10. táblázat: Az IMMULITE összehasonlítása a klinikai tünetekkel és a Prick próbával.

		KLINIKUM		IMMULITE	
		Negatív	Pozitív	teljes	
IMMULITE	negatív	94	20	114	Diagnosztikai <u>specificitás</u> : 92%
2000	pozitív	8	64	72	Diagnosztikai szenzitivitás: 76%
Referencia teljes		102	84	186	Pozitív prediktív érték: 89%
					Negatív prediktív érték: 82%
					Diagnosztikai pontosság: 85%

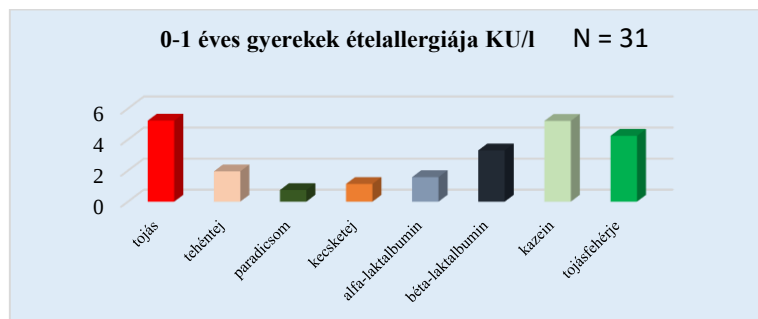
A páros nominális (kategorizált) adatokon a McNemar tesztet alkalmaztam a 2x2 kontingencia táblázatban, egyező aránypárokban 186 gyermek esetében az ajkai Dr. Kovács Ilona főorvosnő osztályán. 116 fiú, 70 lány, átlag életkor 6,8 év (SD: 4,1). A diagnosztikai hatás mérésére a **pozitív prediktív értéket** (PPV: azon pozitív teszt eredménnyel rendelkező egyének aránya, akik az IMMULITE és a klinikai kép, valamint a Prick próbával is pozitívak voltak), **negatív prediktív értéket** (NPV: azon negatív teszt eredménnyel rendelkező egyének aránya, akik nem szenvednek betegségben), a **szenzitivitást** (azon betegségben szenvedők aránya, akik pozitív teszteredménnyel rendelkeznek), és a **specificitást** (azon egészségesek aránya, akik negatív teszt eredménnyel rendelkeznek) használtam. A **diagnosztikai pontosságot** is meghatároztam (azon betegek aránya, akikben pontos volt a meghatározás). Ez 85 %-t adott.

2012-ben 3178 páciens 40 étel és 40 légúti specifikus allergénjeinek meghatározására került sor a laboratóriumunkban allergia vizsgálatra küldött retrospektív, anonim mintákból (Konderák, 2013). 1463 betegben 46 %-ban tudtunk kimutatni szenzitizáltságot. A szenzitizált páciensek között 655 férfi (45%) volt és 808 nő (55%). Az 1463 szenzitizált mintából 448-nak (31%) volt legalább egy légúti allergénje is (12. ábra).



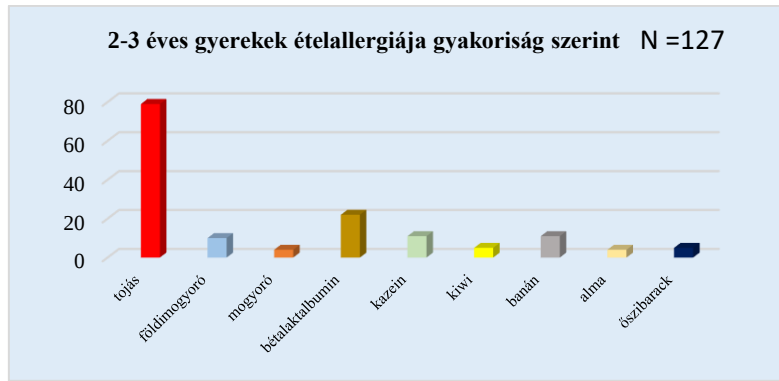
12. ábra: Étel specifikus IgE gyakorisága 220/1463 pozitív/összes esetben (saját ábra).

Az összes mintában a tojás és tej allergén volt a domináló. Korcsoportonként vizsgálva a következő eredményeket kaptuk (csak az allergia diagnózissal érkezettekénél).



13. ábra: 0-1 éves korban az ételallergia gyakoriság szerint (saját ábra).

Az 1 éves kor alatti korcsoportban a tojás és a kazein egyforma arányban szerepel (13. ábra).



14. ábra: 2-3 éves korban az ételallergia gyakorisága (saját ábra).

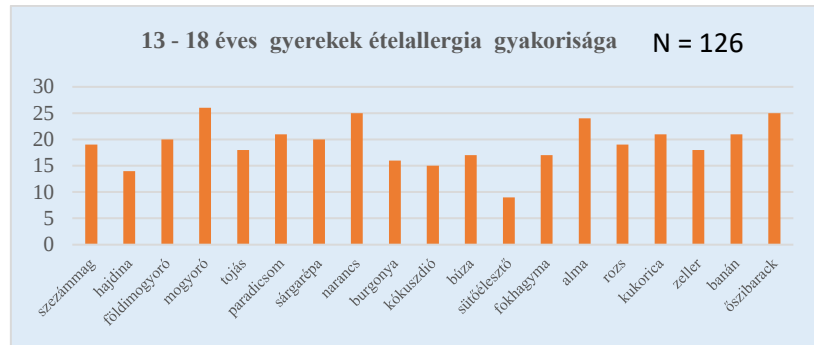
A 2-3 éves gyerekek esetében a tojás maradt a vezető allergén (14. ábra), ami még a 4-12 éves korban is megmaradt (15-16. ábra). A 17-19 ábrán a különböző korcsoportok szerinti ételallergia megoszlást ábrázoltuk.



15. ábra: 4-6 éves korban az ételallergia gyakorisága (saját ábra).

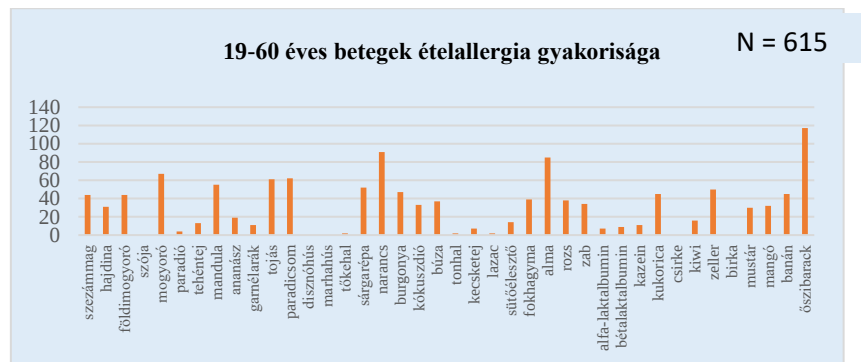


16. ábra: 7-12 éves korban az ételallergia gyakorisága(saját ábra).

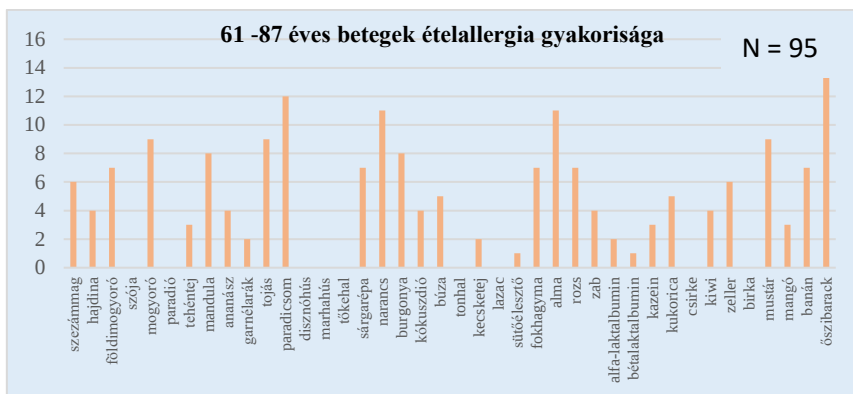


17. ábra: 13-18 éves gyerekek ételallergia gyakorisága (saját ábra).

A 13-18 éves gyerekek esetében már változott a kép, a mogoró, alma, narancs, őszibarack vált dominálóvá, ami nyírfa pollen szenzitivizációt feltételez. Az egyén érzékenysége ugyan a légutakon keresztül történik, de a reakciót kiváltó táplálékok száján át jutnak a tápcsatornába. A specifikus allergiás reakciót nem a kiváltó allergén (pollen) okozza, hanem - sokszor még csak nem is rokon - növények bizonyos összetevői. A kialakult allergiás reakcióért 70 százalékban felelős részecske a Bet v1-PR-10 molekula.



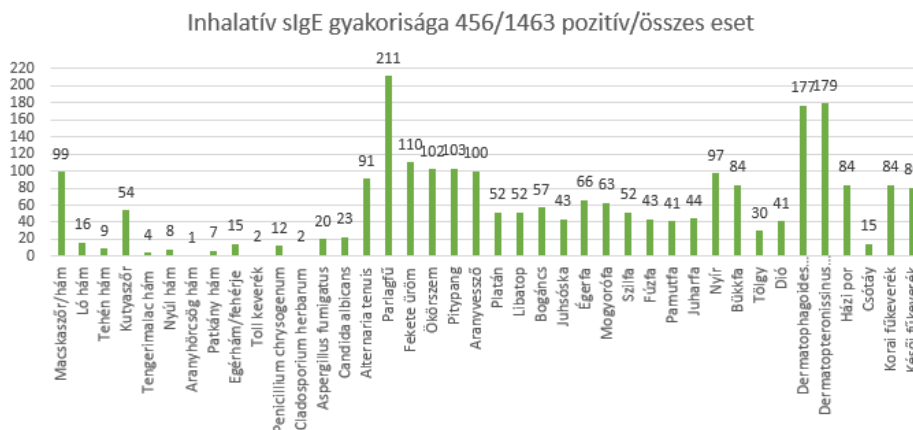
18. ábra: 19-60 éves betegek ételallergia gyakorisága (saját ábra).



19. ábra: 61-87 éves betegek ételallergia gyakorisága (saját ábra).

Úgy tűnik, hogy a 13 év az a választóvonal, amikor már a pollenek dominálnak, és gyakorlatilag ezután egész életünkben hasonló keresztreakciókkal kell számolnunk. Gyakran előfordul, hogy a keresztreakciót okozó IgE antitestek jelenléte kimutatható, de ennek ellenére nem okoz keresztreakciót. Az igazolt allergiás egyéneknél ezért nem lehet megjósolni, hogy kinek lesz tünete és kinek nem.

A légúti allergiákat 1463 betegből 456-nál találtuk pozitívnak (31 %), ezt mutatja a 20. ábra.



20. ábra: Légúti sIgE gyakorisága 456/ 1463 pozitív/összes esetben (saját ábra).

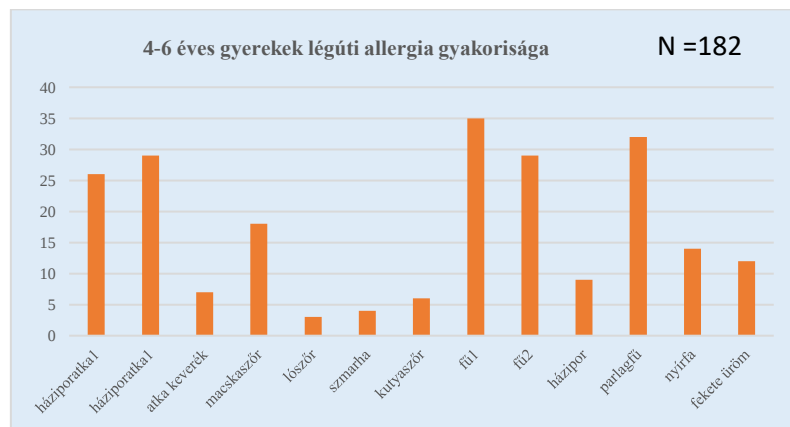
Az 1463 pozitív sIgE vizsgálatból a parlagfű és a házipor atkák voltak a legnagyobb számban. Jelenleg Magyarország a világ parlagfűvel egyik legfertőzöttebb országa. Korcsoportonként vizsgálva a következő eredményeket kaptuk.

1 éves korig nem találtunk légúti sIgE pozitivitást. A 2-3 éves gyermekek légúti specifikus IgE pozitivitását mutatja a 21. ábra.



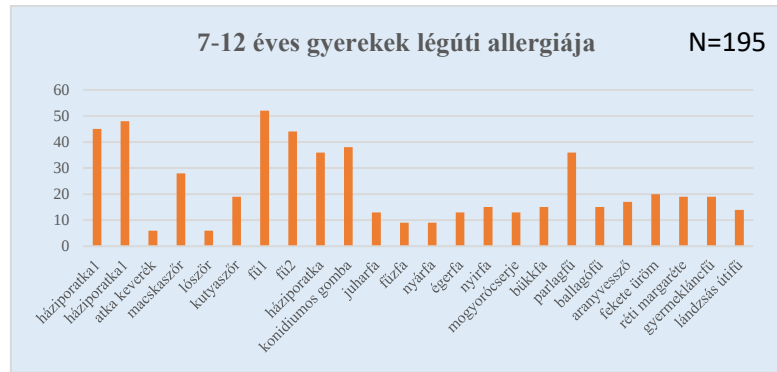
21. ábra: A 2-3 éves gyerekek légúti szenzitivitás gyakorisága (saját ábra).

Ebben a korcsoportban a házipor atkák és a parlagfű volt a domináló, de a kedvenc háziállatok is szerepeltek. A 4-6 éves gyerekek közötti légúti sIgE pozitivitást mutatja a 22. ábra.



22. ábra: 4-6 éves gyerekek légúti allergia gyakorisága (saját ábra).

A 4-6 éves gyerekek között a legmagasabb előfordulási gyakoriságot a fűkeveréknél találtuk, a parlagfű és a házipor atka még mindig magas előfordulású. A 7-12 éves korban mutatkozó légúti szenzitivitációt a 23. ábrán mutatom be.



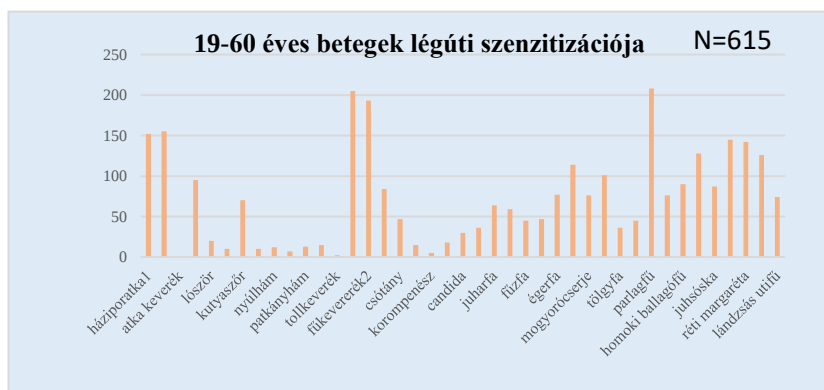
23. ábra: A 7-12 éves gyerekek légúti szenzitizációja (saját ábra).

A fűkeverék, házipor atka és a parlagfű volt domináló ebben a korcsoportban. A 13-18 éves korcsoportban, ami a 24. ábrán látható a fűkeverék volt a leggyakoribb allergén.



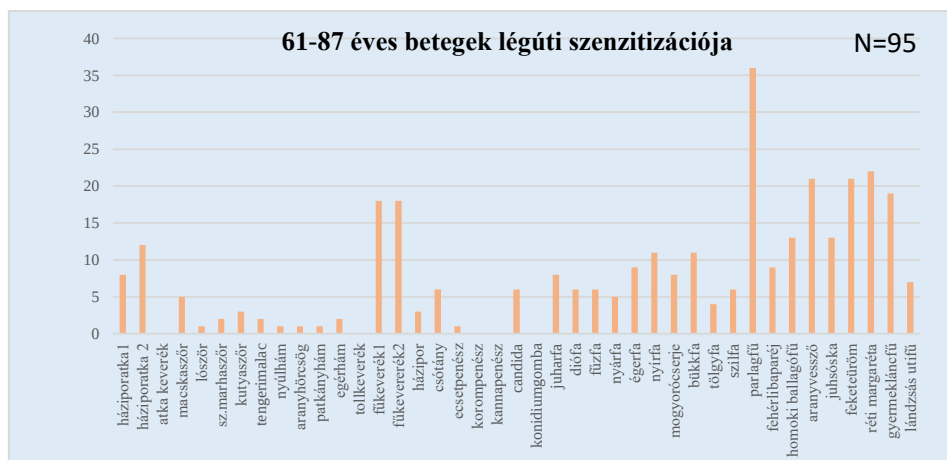
24. ábra: 13-18 éves betegek légúti szenzitizációja (saját ábra).

19 évtől kezdődően a parlagfű vezet a fűkeverék mellett, a házipor atka pozitívítások mérséklődtek. Ez látható a 25. ábrán.



25. ábra: 19-60 éves betegek légúti szenzitizációja (saját ábra).

61 éves kortól a parlagfű a vezető légúti allergén, ami a 26. ábrán látható.

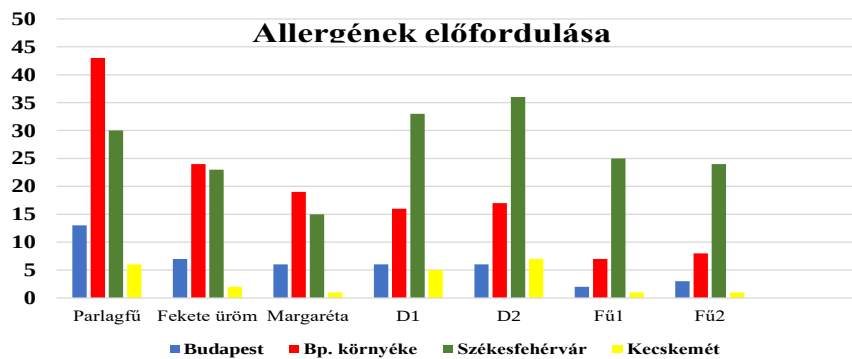


26. ábra: 61-87 éves betegek légúti szenzitizációja (saját ábra).

A légúti allergének magyarországi eloszlását figyelembevéve a 11. táblázat mutatja.

11. táblázat: Légúti allergének vizsgálatára küldött minták eloszlása Magyarországon

	N	átlag életkor
Budapest	108	23
Budapest környéke	466	29
Hatvan	8	21
Debrecen	38	46
Szolnok	1	
Kecskemét	128	16
Dombóvár	51	17
Székesfehérvár	656	20
Győr	7	14



27. ábra: Légúti allergén pozitivitások összesített eloszlása Magyarországon (saját ábra).

Budapest környéke és Székesfehérvár a leginkább érintett terület (27. ábra).

Étel allergének közül 0-12 éves korig tojás a domináló, 13-87 éves korig mogoró, narancs, alma, őszibarack. A légúti allergének közül 2-3 éves korban a házipor és parlagfű, 13-87 éves korban a parlagfű és fűkeverék a vezető allergén.

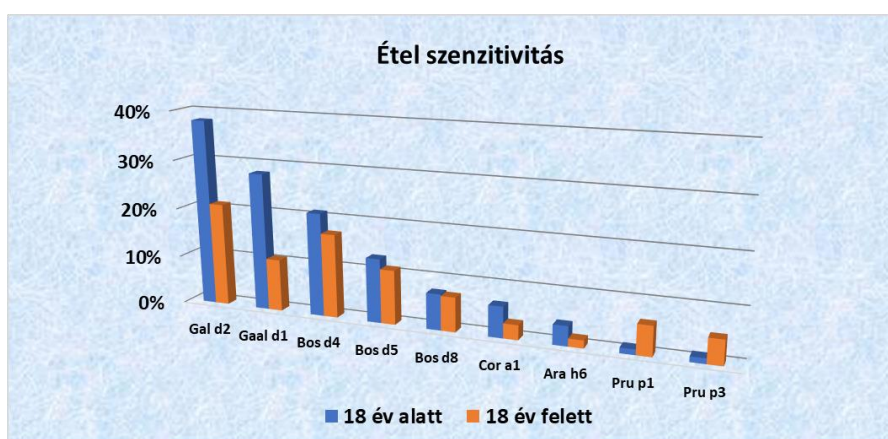
4.3 ImmunoCAP készüléken végzett molekuláris allergia vizsgálataink (Pinter et al., 2022)

A retrospektív elemzésben használt alapvető adatok-karakterisztikáját a 12. táblázat mutatja be. Az 1288 vizsgált alany közül 314 esetben (24%) volt bizonyítható pozitív IgE eredmény egy vagy több vizsgált komponensre. Összesen 540 CRD (14%) teszt adott pozitív IgE eredményt, az összes elvégzett 3993 CRD tesztből. A szenzitizált betegek megközelítőleg 61%-a 18 év alatti (191), 39%-a pedig 18 év feletti volt (124).

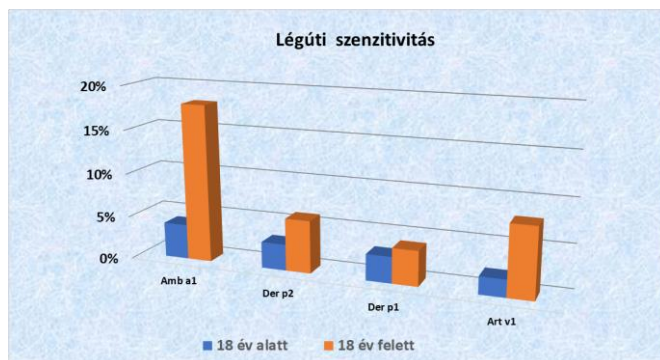
12. táblázat: A vizsgálatban felhasznált alapadatok jellemzői.

Allergén fajták	Eset szám	CRD pozitív esetek	CRD-pozitív esetek aránya %-ban	A CRD-pozitív betegek átlagéletkora	A komponens alapú IgE tesztek száma	CRD-pozitív IgE-tesztek száma	CRD-pozitív IgE-tesztek aránya %-ban	A szezonális expozíció során vett minták aránya %-ban
tej	841	76	9	26	2523	124	5	na
tojás	167	103	62	10	501	180	36	na
földimogyoró	16	11	69	12	128	22	17	na
mogyoró	34	25	74	15	136	44	32	na
szója	22	6	27	19	66	12	18	na
búza	64	5	8	35	192	11	6	na
dió	23	7	30	17	46	8	17	na
gyümölcsök	15	13	87	29	60	33	55	na
nyárvegi gyomok	32	30	94	31	96	44	46	31
házipor atka	30	16	53	23	90	26	29	na
méh-darázs	37	18	49	32	127	29	23	na
nyírfa	7	4	57	22	28	7	25	29
összes	1288	314	24	23	3993	540	14	na

A vezető étel- és inhalatív komponens IgE-pozitivitásainak arányát a szenzitizált betegekben a 28-29. ábra mutatja.



28. ábra: A leggyakoribb étel allergén IgE pozitivitások aránya szenzitizált betegekben(saját ábra).



29. ábra: A leggyakoribb inhalatív allergén IgE pozitivitások aránya szenzitizált betegekben (saját ábra).

A pozitív ($\geq 0,35$ KU/l) molekuláris IgE eredmények megoszlása szenzitizált betegekben a vizsgált allergén források szerint 13-14. táblázatban láthatók.

13. táblázat: A pozitív molekuláris IgE eredmények 18 év alatti szenzitizált betegekben (n = 124)

Allergének	A tesztelt molekuláris komponensek	Pozitív esetszámok	Százalék
tej	Bos d4	40	20.9 %
	Bos d5	25	13%
	Bos d8	14	7.3%
tojás	Gal d1	54	28%
	Gal d2	72	37.7%
	Gal d3	10	5.2%
földimogyoró	Ara h2	3	1.5%
	Ara h3	1	0.5%
	Ara h6	7	3.7%
	Ara h7	4	2.1%
	Ara h9	1	0.5%
mogyoró	Cor a1	12	6.3%
	Cor a14	7	3.7%
	Cor a9	9	4.7%
	Cor a8	7	3.7%
szója	Gly m4	4	2.1%
	Gly m5	3	1.6%
	Gly m6	3	1.6%
búza	Omega 5-gli	1	0.5%
	Tri a14	1	0.5%
	Gliadin	1	0.5%
dió	Jug r1	5	2.6%
	Jug r2	2	1.1%
gyümölcsök	Mal d3	3	1.6%
	Mal d1	3	1.6%
	Pru p1	2	1.1%
	Pru p3	2	1.1%
nyár végi gyomok	Art v1	4	2.1%
	Amb a1	7	3.7%
házipor atka	Der p1	6	3.1%
	Der p2	6	3.1%
	Der p10	1	0.5%
nyírfa	Bet v1 1-0,5%	1	0.5%
	0	0	0%
	0	0	0%
méh-darázs	Api m1	2	1%
	Ves v1	1	0.5%
	Ves v5	4	2.1%
	0	0	0%
	0	0	0%

14. táblázat: A pozitív molekuláris IgE eredmények 18 év feletti szenzitizált betegekben (n = 191)

Allergének	A tesztelt molekuláris komponensek	Pozitív esetszámok	Százalék
tej	Bos d4	22	17%
	Bos d5	14	11%
	Bos d8	9	7.3%
tojás	Gal d1	13	10.6%
	Gal d2	26	21%
	Gal d3	5	4%
földimogyoró	Ara h2	2	1.6%
	Ara h3	0	0%
	Ara h6	2	1.6%
	Ara h7	0	0%
	Ara h9	1	0.8%
mogyoró	Cor a1	4	3.2%
	Cor a14	2	1.6%
	Cor a9	1	0.8%
	Cor a8	2	1.6%
szója	Gly m4	2	1.6%
	Gly m5	0	0%
	Gly m6	0	0%
búza	Omega 5-gli	3	2.4%
	Tri a14	3	2.4%
	Gliadin	2	1.6%
dió	Jug r1	1	0.8%
	Jug r2	0	0%
gyümölcsök	Mal d3	5	4%
	Mal d1	5	4%
	Pru p1	7	5.7%
	Pru p3	6	4.9%
nyár végi gyomok	Art v1	10	8.1%
	Amb a1	22	17.9%
házipor atka	Der p1	5	4.1%
	Der p2	7	5.7%
	Der p10	1	0.8%
nyírfa	Bet v1	2	1.6%
	Bet v2	3	2.4%
	Bet v4	1	0.8%
méh-darázs	Api m1	4	3.3%
	Ves v1	8	6.5%
	Ves v5	8	6.5%
	Pol d1	1	0.8%
	Pol d5	1	0.8%

Étel allergének:Tehéntejfehérjék (CMP):

A CMP allergének esetében 124 pozitív komponens IgE teszt eredményt találtunk 76 mintában, köztük 46 gyermek és 30 felnőtt, átlagos életkor 26 év. A leggyakoribb szenzitizáló komponensek 18 év alatt a Bos d 4 (21%), Bos d 5 (13%) és kazein Bos d 8 (7%) voltak. A 18 év feletti betegeknél a szenzitizáló allergének a Bos d 4 (17%), Bos d 5 (11%) és Bos d 8 (7%) voltak.

Tyúktojás fehérje:

A tojás molekuláris allergénjére szűrt 167 alany közül 103 mutatott IgE pozitivitást a tojás egy vagy több összetevőjére. Az érintettek átlagéletkora 10,3 év volt. Ebben a csoportban 82 gyermek és 21 felnőtt mintája volt. A 18 év alatti betegeknél a leggyakoribb szenzibilizáló komponens az ovalbumin Gal d 2 (38%), majd az ovomucoid Gal d 1 (28%) és a konalbumin Gal d 3 (5%) volt. 18 év felett a Gal d 1 11%-kal, a Gal d 2 21%-kal, a Gal d 3 pedig 4%-kal volt jelen. Itt tehát a komponensekben jelentős életkori különbségek voltak.

Földimogyoró fehérjék:

Tizenegy földimogyoróra érzékeny beteg eredményét vizsgáltuk, köztük 8 gyermeket és 3 felnőttet, akiknek átlagéletkora 11,6 év volt. A vizsgált földimogyoró-komponensek közül a gyermekeknél a vezető szenzibilizálónak az Ara h 6 (4%), az Ara h 7 (2%) és az Ara h 2 (2%) bizonyult. A 18 év feletti egyének eltérő szenzibilizációs arányt mutattak: Ara h 2 és Ara h 7 (2 -2%), Ara h 9 (1%).

Mogyoró:

Összesen 25 alany, köztük 21 gyermek és 4 felnőtt (átlagéletkor: 15 év) mutatott pozitív IgE-tesztet a mogyoró összetevőire. A mogyoróval szembeni érzékenység gyakrabban fordult elő gyermekeknél (6% a Cor a 1-nél, 5% a Cor a 9-nél, 4% a Cor a 14-nél és 4% a Cor a 8-nál). A mogyoró érzékenységek gyakorisága jelentősen csökkent a felnőtteknél (Cor a 1: 3%, Cor a 14: 2%, Cor a 8: 2%, Cor a 9: 1%).

Szójafehérjék:

6 mintában találtunk szójafehérjékre való érzékenységet (4 gyermek és 2 felnőtt, átlagéletkor 19 év). A gyermekek mintái Gly m 4 (2%), Gly m 5 (2%) és Gly m 6 (2%) érzékenységet adtak. A vizsgált felnőtt minták között a Gly m 4 érzékenység 2%-ban volt jelen.

Búza fehérjék:

Összesen 5 minta mutatott érzékenységet a búza összetevőire, 1 gyermeknél és 4 felnőttél (átlagéletkor: 34 év). Felnőtteknél mind a Tri a 14, mind a Tri a 19 pozitivitás gyakoribb volt (mindkettő 2,4%-kal), míg a gliadin pozitivitás 1,6%-kal volt jelen. Egyetlen gyermekben mindhárom vizsgált búzskomponens pozitivitást mutatott.

Dió:

A 7 kimutatott dióérzékeny alany között 5 gyermek és 2 felnőtt volt, átlagéletkoruk 17 év. Gyermekeknél a Jug r 1 volt a leggyakoribb érzékenyítő 2,6%-kal, a Jug r 2 1,1%-kal. Felnőtteknél a Jug r 1 pozitivitás 0,8%-ban volt kimutatható.

Gyümölcsök:

A 13 pozitív gyümölcshöz kapcsolódó CRD-eredményű eset közül 11 olyan felnőtt korú alanyból származott, akiknek Mal d 1 (4%), Pru p 1 (6%), Mal d 3 (4%) és Pru p 3 (5%) volt. 18 éves kor alatt a Mal d 1 (2%), a Pru p 1 (1%), a Mal d 3 (2%) és a Pru p 3 (1%) pozitív eredményt hozott.

Légúti allergének

Nyári gyomnövények (parlagfű és fekete üröm):

Harminc minta 7 gyermektől és 23 felnőtt-től (átlagéletkor: 31 év) bizonyult pozitívnak a nyár végi gyomkomponensekre. A parlagfű Amb a 1 a levegőben szálló allergénre érzékeny felnőttek 18%-ánál és a gyermekek 4%-ánál mutatott érzékenységet. A Fekete üröm Art v 1 érzékenysége felnőtteknél 8%, gyermekeknél 2% volt. Az Art v3 csak a felnőtt mintákban volt jelen (0,8%).

Nyír:

A Bet v 1, a Bet v 2 és a Bet v 4 komponens pozitivitást 2%, 2% és 1% prevalenciával találtuk nyírpollenérzékeny felnőtteknél. 18 éves kor alatt csak egy Bet v 1 pozitív esetet észleltünk (0,5%).

Házi poratkák:

Házi poratka komponens pozitivitást találtak 16 egyén mintájában, köztük 8 gyermek és 8 felnőtt, átlagéletkor: 23 év. Mind a Der p 1, mind a Der p 2 3%-os érzékenységi rátát mutatott gyermekeknél, illetve 4%-os, illetve 6%-os érzékenységet a felnőtteknél. A Der p 10 érzékenység 1%-ban volt jelen a vizsgált mintákban (mindkét csoportban egységesen).

Méh-darázs mérég:

6 gyermek és 12 felnőtt minta, átlagos életkor 32 év, mutatott pozitív teszteredményt a méh darázs mérégkomponenseire vonatkozóan. Gyermekeknél a Ves v 5 allergén 2%-ban okozott szenzibilizációt, míg a felnőtteknél a Ves v 1 és Ves v 5 (mindkettő 7%) és az Api m 1 (1%) pozitív eredményt adott.

Egyéb megfigyelések:

492 beteget (38,2%) irányított korábban orvos (CRD) vizsgálatra. 796 eset (61,8%) jelentkezett önbeutalással. A bizonyított/gyanús specifikus IgE pozitív alanyok aránya szignifikánsan magasabb volt az orvosi irányítással küldött egyéneknél. (31%), mint az önbeutalással érkezőknél (19,5%).

Molekuláris allergének:

18 év alatt: ovalbumin, ovomucoid, laktalbumin, kazein volt a vezető molekuláris allergén, 18 év felett: ovalbumin, laktalbumin, kazein és ovomucoid.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Fül-Orr-Gégészeti Osztályon mért eredményeink megbeszélése (Pintér, E. 1989)

Az eseteink között legnagyobb számban előforduló rhinitis allergicában a legtöbb esetben azonnali típusú reakció zajlik le, de előfordul, hogy a klinikai tünetek 4-6 óra múlva jelentkeznek, sőt előfordulnak kettős reakciók is (azonnali + késői). Betegeink egy részénél a krónikus gyulladásra utalt a magas IgG szint. 2 betegnél találtunk akut folyamatra utaló magas IgM szintet.

Ebben a csoportban minden betegnél kóros össz-IgE szintet találtunk. Viszont allergén-specifikus IgE csak 41 esetben igazolt szenzitivitást.

Az IgE Quick az Ausztriában és Németországban leggyakoribb légúti allergéneket tüntette fel, ami nem feltétlenül egyezett meg a Magyarországon szereplő allergénekkal.

A parlagfű allergén, mely nálunk gyakran fordul elő, nem szerepelt például az IgE Quick eddigi paneljén.

A sinusitis maxillaris acutában szenvedő 4 páciensnél, és a 3 asztma bronchiális betegnél is emelkedett össz-IgE értéket találtunk, kimutatható allergén nélkül.

A felső légúti megbetegedések esetén lehet intermittáló defektus a polimorfonukleáris leukociták kemotaxisában, abnormalitások az ellenanyagképzésben és a celluláris immunitásban (Arebro et al., 2017). Számos ilyen egyén allergiás tünetek mellett magasabb IgE-szinttel rendelkezik az infekciókat előidéző kórokozók irányában.

Az arcüreg gyulladás kapcsán a nyálkahártya krónikus duzzanatát okozhatja például egy fel nem ismert légúti allergia, melynek kezelése nélkül az arcüreggyulladást sem tudjuk végleg megszüntetni. Az orrnyálkahártya megduzzadását, a fokozott orrváladékozást és orrfolyást nem csak a megfázás és nátha esetén használt orrcseppek nyálkahártya károsítása, hanem az allergia is okozhatja (Baroody et al., 2008).

A fül-orr-gégészeti beteganyagon az allergiás gyulladások többnyire a bakteriális, virális, elsődlegesen patogén, valamint a testidegen és fajidegen heteroallergénekkal történt szenzibilizálódás révén fejlődnek ki, szemben az olyan reakciókkal, amelyek háttérében

izo- vagy autoszenzibilizáció áll. Az allergia olyan funkciózavar megnyilvánulása, amelyet allergén antitest reakció, vagy allergén-immunsejt reakció és ezek biokémiai következményei váltanak ki. A légúti allergének által kiváltott tünetek változatos képet nyújtanak, érinthetik a shock -szerveket vagy az egész szervezetet. Az ezekkel szembeni túlérzékenységnél fellépő betegségek az allergiás rhinitis, az asztma, melynek hajlama (atópia) örökölhető. A gyermekek és a fiatal felnőttek asztmája 80 %-ban allergiás (extrinzik) típusú, 20%-nál az asztma nem allergiás (intrinzik) eredetű. Az intrinzik asztma etiológiája és patogenezise nagyrészt ismeretlen, a diagnózis elsősorban a kizárási kritériumokon alapul, azaz az allergia hiányára (Koch et al., 1982). Az allergiás rhinitis a populáció 10-20%-t is érintheti serdülő vagy fiatal felnőttkorban. Az orrpolipozitásnak biztosan allergiás eredetére utaló vélemények nem igazolhatók teljes biztonsággal. Valószínű, hogy úgy az egyéb gyulladás, mind az allergia is szerepet játszhat. Klinikai gyakorisága felnőtteken 0,2%, gyerekeken ez az arány kisebb (Pintér, 1989). A jelenlegi irodalmi adatok alapján a krónikus rhinosinusitis és az orrpolip előfordulása Amerikában 1,1 %, Európában 2,1%-4,4% között van (Laidlaw et al., 2021).

A légúti megbetegedések a gyermekkor leggyakrabban előforduló megbetegedései. A visszatérő heveny gyulladásos kórképek következményeként krónikus légúti betegség alakulhat ki. Még a legenyhébb, de elhúzódó vagy krónikus légúti megbetegedésekben is ajánlatos az allergiás tényező vizsgálata, különösen, ha a betegség szezonálisan visszatér. Ilyenkor szükséges az allergének azonosítása (Pintér, 1989).

A rhinitisek 30-50 %-át Rhinovírus eredetűnek tartják. A laryngitis subglottica főleg csecsemő- és kisgyermekkorban előforduló megbetegedés, mely nehézlégzést, gyakran fulladást okoz (Baugh & Gilmore, 1986). A subglottis nyálkahártyájának kb. 1 mm-es duzzanata a gége lumenének 50 %-os beszűkülésével jár. A nálunk vizsgálatra kerülő 15 esetben az össz-IgE szintet 30 kU/l alatt lévőnek találtuk. Allergén-specifikus IgE egy esetben sem jelzett szenzitivitást.

Ebben a csoportban az immunológiai paraméterek között inkább az immunhiány dominált. Az immunglobulinok között szembetűnő volt az IgA csökkenés, ami ezeknek a betegeknek ismétlődő vírusos, gombás fertőzéseivel függhet össze a légúti nyálkahártyákon, de az IgG és IgM alcsoportban is alacsonyabb értékeket találtunk a normálisnál.

A legfontosabb patogén kórokozók felületén lévő poliszacharidok antifagocitikus hatásúak. A protektív ellenanyagok ezekkel szemben az IgG csoportban vannak.

Az IgG2 és IgG4-es alosztály csökkenés esetén várhatók a visszatérő légúti fertőzések (Stanley et al., 1984).

Az IgA immunglobulin csökkenéskor gyakran észlelhető az IgG2 alosztály csökkenése. Ebben a csoportban a CRP vizsgálattal nagyobb számban sikerült a vírusfertőzésre utaló eredményt kapni, mint a szenzitizált csoportban. A csökkent IgM-mel rendelkező betegeken 4 esetben tudtunk bakteriális fertőzést igazolni. Az IgM hiány a veleszületett természetes immunitás károsodását jelzi.

5.2 Chemiluminescens analizátoron végzett vizsgálataink megbeszélése (Pintér, E. 2013, Konderák, J. 2013)

Az IMMULITE® 2000 XPi harmadik generációs kemilumineszcens automata teljesítménymutatói megfelelnek a gyártó által deklarált értékeknek. Mérési tartománya 0,187- 100 KU/l. Megfelelő korreláció volt a HYTEC EIA készülékkel (korrelációs koefficiens: 0,8246), valamint jó egyezést találtunk a bőrpróbákkal és a klinikai tünetekkel (diagnosztikai specificitás: 92%, diagnosztikai szenzitivitás: 78%, pozitív prediktív érték: 89%, negatív prediktív érték: 82%, diagnosztikai pontosság: 85%).

Ételallergének

12 éves korig a gyermekekben a tojás volt a domináló allergén. 13 éves kor után a tojás előfordulása csökkent, és inkább a felnőtt korra jellemző mogyoró, narancs, alma, őszibarack volt a vezető allergén.

Feltételezhetjük, hogy ezekért a fű és a nyírfa pollen szenzitizáció a felelős. A nyírfa hazánkban és földrészünkön is nagyon elterjedt, a mi anyagunkban viszonylag kevés (189) pozitív eredményünk volt, de szinte mindenki ki van téve a hatásának. A kialakult allergiás tünetekért felelős molekula a Bet v 1, amely komponens szerkezetileg, molekulasúlyát illetően és allergiát kiváltó képessége alapján számos növényi fehérjéhez hasonlít.

Légúti allergének

0-1 éves korig légúti allergént nem tudtunk kimutatni. 2-3 éves korban a házipor, és a parlagfű volt a domináló allergén. 4 éves korban már megjelent a tavaszi fűkeverék is. 13 éves korban ez megelőzi a parlagfű okozta szenzitizációt. A felnőtteknél a fűkeverék és parlagfű mellett kevesebb volt a házipor atkák pozitívításának előfordulása.

Nagy anyagon végzett étel és légúti specifikus IgE vizsgálatunk azt mutatja, hogy a betegeink túlbecsülik az allergiát és idős korban is az intolerancia helyett ételallergia vizsgálatot kérnek.

5.3 Molekuláris allergia vizsgálataink megbeszélése

Jelen vizsgálatunk célja a táplálkozási és inhalációs molekuláris allergének molekuláris (komponens eredetű) IgE szenzitizációs mintázatainak magyarországi eloszlásának felmérése volt. A vizsgálat a rendelkezésre álló táplálkozási, inhalációs és Hymenoptera (méh, darázs) mérgező molekuláris IgE korábbi laboratóriumi adatok retrospektív elemzésén alapult. Jelen tanulmányban azonban nem elemeztük tovább a Hymenoptera mérgező adatokat.

Az allergiák valós előfordulása azonban a lakosság szerint nagyobb a vártnál, főként azért, mert sok tévhit van az allergiákkal és intoleranciákkal kapcsolatban. Van azonban egy nagyon jelentős különbség a kettő között. Az emberek gyakran maguk diagnosztizálják tüneteiket, és az intoleranciát is allergiának tekintik. Tipikus példa a tehéntej fogyasztása, amely gyakran okoz gyomor-bélrendszeri problémákat, főleg felnőtteknél. Azonban az IgE által közvetített tejallergia teljes becsült prevalenciája felnőtteknél 1-2%, és csak kevesebb, mint 0,5%-uk szenved valóban tehéntej allergiában. Az élelmiszer-intolerancia, mint az élelmiszerek mellékhatása gyakrabban jelent meg, mint a „valódi” ételallergia. Becslések szerint a felnőtt lakosság 15-30%-a szenved ételintoleranciától, ami azt jelenti, hogy ez egy nagyon gyakori betegség. Az ételallergiával ellentétben az intolerancia a tünetek késleltetett megjelenésével, valamint elhúzódó tüneti fázissal jelentkezik negatív szérum IgE szerológiával.

A legújabb molekuláris allergiadiagnosztika lehetővé teszi az allergén komponensek vagy összetevők molekuláris szintű azonosítását (komponenshez kötött diagnosztika, CRD). Így a CRD-tesztek jelentős előrelépést jelentenek az allergia megállapításában, döntő szerepet játszanak az asztma, nátha, ekcéma, csalánkiütés és gyomor-bélrendszeri

problémákkal küzdő allergiás betegek vizsgálatában, beleértve az orális allergiás szindrómát is. A módszer további előnye, hogy képes jelezni a lehetséges keresztreakciókat. Ez a módszertan hasznos információkkal szolgálhat a klinikusok számára, beleértve a tervezett immunterápiák hatékonyságának „a priori” értékelését. Úgy tűnik, hogy a specifikus allergének túlsúlya szorosan összefügg a földrajzi elhelyezkedéssel, ami elsősorban a különböző inhalációs és táplálkozási allergéneknek való kitettséget tükrözi. Ezt a régióspecifikus hatások biztosítják, pl. pollenváltozatok, helyi táplálkozási hagyományok, táplálkozási szokások és egyéb környezeti tényezők.

Az irodalmi kutatások nem közöltek nyilvánosan elérhető publikációkat az allergiás szenzibilizáció molekuláris szenzibilizációs mintázatairól Kelet-Közép-Európa ezen régiójából. Néhány szomszédos országból (Ausztria, Szlovénia) és egyes szomszédos régiókból (Csehország, Lengyelország) találtunk adatokat (Kowal et al., 2020; Zidarn et al., 2019). Mindazonáltal e vizsgálatok közötti nagy módszertani eltérések, valamint az éghajlati és földrajzi különbségek miatt még a közép-európai régió ezen részén belül is nehéz az eredmények automatikus extrapolációja a régió egyik országából a másikba.

Mindazonáltal szem előtt kell tartani, hogy a tünetek megfelelő klinikai értékelése nélkül maguk az eredmények alapján nem lehetséges különbséget tenni a valódi allergiák és a tünetmentes szenzibilizáció között. Klinikai adatok hiányában a jelen retrospektív elemzés szigorúan csak a szenzibilizációs mintázatokra összpontosít, a szérumspecifikus IgE nemzetközileg elfogadott 0,35 KU/l küszöbértéke alapján. Vizsgálatunkban a felnőttek (18 év feletti) legelterjedtebb szenzibilizáló légúti allergénje az Amb a 1 volt (az IgE-pozitivitások 18%-ában van jelen), amely a parlagfű (ambrózia) specifikus összetevője. Ez összhangban van a klinikai megfigyelésekkel, hiszen Magyarországon a parlagfű adja a legnagyobb szezonális pollenterhelést (Eigenmann et al., 2013; Voros et al., 2018).

A második leggyakrabban előforduló specifikus allergén komponens a fekete üröm Art v 1 volt (az IgE pozitív esetek 8%-ában). Az IgE reaktivitás prevalenciája az Amb a 1-re érzékeny alanyok körében a mi vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb volt, mint a Nyugat-Európából származó korábbi tanulmányokban, ami hasonlóságot mutat az észak-amerikai adatokkal (de Weger et al., 2016). Az összes vizsgált levegőben szálló allergén közül a fiatalabb korcsoportokban is a parlagfű Amb a 1 volt a leggyakoribb. Ez a

megállapítás alátámasztja a régióra vonatkozó korábbi megfigyeléseket (Eigenmann et al., 2013).

Érdekes módon a tavaszi fű pollen allergén IgE reaktivására vonatkozó eredmények pl. a Phl p 1, a Phl p 5 és/vagy a Lol p 1 nem szerepelt a vizsgálatunkban elérhető adatok között. Ez a megfigyelés élesen eltér más országokban végzett tanulmányok eredményeitől, sőt a mi korábbi specifikus IgE vizsgálatunktól is, ahol viszonylag gyakran mértük a fű pollen érzékenységet. Ez a megállapítás a nyilvánvaló éghajlati különbségek mellett a szezonális allergénekről szóló köztudott ellentmondásokkal magyarázható. Magyarországon a gyomok (parlagfű, fekete üröm) és korán virágzó fák és bokrok (mogyoró, nyír) allergén pollenjei mind az orvosi szakemberek, mind a lakosság körében ismertek. Éppen ellenkezőleg, az április vége és június közepe közötti tipikus fűpollen okozta légúti és/vagy szemtüneteket a közvélemény tévesen a nyárfának tulajdonította. Az ok egyszerű: a fű pollenjeinek nem látható szezonális beporzása egybeesik a nyár nem allergén bolyhos, gyapotszerű, irritáló termésének látható megjelenésével a levegőben.

Az IgE-reaktivitás a mogyoró Cor a 1-re, a Bet v1-hez kapcsolódó PR-10 fehérjére 6%-ban volt jelen érzékeny gyermekeknél. Figyelembe véve mind az allergiás menetelésben jól ismert pollen-étel keresztreaktív szenzibilizációs folyamatot, mind a betegek életkorát (mind 18 év alattiak), a valódi táplálkozási típus helyett a mogyoró pollen-szenzitivizáció jelére gyanakodhatunk – legalábbis részben. Maga a Bet v 1 még a felnőtt korosztályban is viszonylag ritkábban volt érzékenyítő Magyarországon. Éghajlati különbségek magyarázhatják ezt a jelenséget Magyarországon, hasonlóan a dél-európai régiókhoz az észak-európai adatokhoz képest (de Weger et al., 2016). Másrészt, a Cor a 1 mellett más élelmiszerekkel kapcsolatos PR-10 fehérjékkel, mint például a szója Gly m 4, alma d 1 és őszibarack Pru p 1 IgE reaktivitás is jelen volt, többnyire felnőtt túlsúlyban. A Pru p 1 pozitivitás, az őszibarack PR-10 fehérje 6%-os IgE-reaktivitása mellett volt jelen.

A házi poratka (HDM) Der p 2 allergénjével szembeni szenzibilizáció 6%-ban volt jelen a vizsgált CRD-pozitív felnőtt mintákban. A Der p 2 azonban 3%-os gyakorisággal a vezető beltéri-molekuláris allergén volt a 18 év alatti alanyok körében, és ugyanezt a gyakoriságot találtuk a Der p 1 allergén esetében is. Ez a jelenség hasonló a máshonnan publikált megfigyelésekhez. A HDM allergénekre vonatkozó korábbi megfigyelések

alapján a HDM allergéneket a közelmúltban a fő beltéri szenzibilizátorokként és az allergiás menetelés kiváltóiként jellemezték (Moverare et al., 2002).

Az élelmiszer-összetevők szenzibilizációs mintái gyermekeknél világszerte élesen eltérnek a felnőttektől. Jelen elemzésben IgE reaktivitást találtunk a tehéntej, tyúktojás, szója és búza gyakori és tipikus korai élelmiszer-allergén komponenseivel szemben, valamint később ezen allergénitások fokozatos elhalványulását. Ezek a megfigyelések alapvetően összhangban vannak a közzétett nemzetközi adatokkal.

A földimogyoróval kapcsolatos IgE érzékenységeket tekintve a jelen tanulmányban a földimogyoró tárolófehérje IgE pozitivitás domináns esetei az Ara h 6, majd az Ara h 7 és az Ara h 2. Mivel ez az eredmény eltér a más földrajzi régiók eredményeitől, további vizsgálatra van szükség.

A mogyoróval rokon fehérjék közül a PR10-(Bet v 1 like), a Cor a 1 IgE szenzibilizációt a szövegben máshol tárgyaltuk. A mogyoró raktározó fehérjéi közül a vizsgált Cor a 9 (11S globulin) és Cor a 14 (2S albumin) IgE szenzibilizáció leginkább gyermekeknél volt jelen, de a felnőtteknél jelentősen csökkent.

A Cor a 8, egy lipidtranszfer protein (LTP) homológiát mutat más LTP-kel. Az LTP-típusú allergiás szenzibilizációk közül a leggyakoribb formát az őszibarack Pru p 3-ra történő elsődleges IgE szenzitivizációja jelenti.

Pru p 3 IgE reaktivitás a kimutatott élelmiszer-komponens érzékenységek 5%-ában volt jelen a jelen felnőtt kohorszban. Egy másik őszibarackkal rokon fehérje, a Pru p 1 (PR-10 fehérje) 6%-os pozitivitás mellett volt jelen. Az őszibarack két fő allergénje, a Pru p 1 és a Pru p 3 okozza a legtöbb allergiát Európában. Közép-Európában azonban a tünetek általában orális allergiás szindrómaként (OAS) jelentkeznek. Ez leginkább a Pru p 1-hez kapcsolódik, és a legtöbb esetben a nyír Bet v 1 allergénnel szembeni szenzibilizáció által kiváltott pollen/élelmiszer keresztreakciók váltják ki.

A dióval rokon fehérjék közül a Jug r 1 IgE reaktivitás csak gyermekeknél volt jelen 2,6%-ban. A Jug r 1 a dió 2S albumin típusú tároló fehérje, amely molekuláris homológiát mutat a leggyakoribb földimogyoró-tároló fehérjékkel, az Ara h 2 és Ara h 6-tal, más diófélék hasonló fehérjéivel (Pajno et al 2018). Jug r 3 molekulával kapcsolatos IgE

reaktivitást ritkábban, de mindkét korcsoportban találtunk. A Jug r 3 egy lipidtranszfer molekula (LTP).

A Hymenoptera-méreg szenzitivizációs minták felnőttkori túlsúlyt mutattak a vizsgált Ves v 1, Ves v 5 és Api m 1 pozitivitású mintákban. A Hymenoptera szenzibilizáció azonban nem állt jelen elemzés középpontjában.

A teljes elemzés CRD-pozitív esetet összességét tekintve nagyobb volt a poliszenzitivizáció (62,5%), mint a monoszenzitivizáció (37,5%). Ez a megállapítás rávilágít arra, hogy minél korábbi diagnosztikai és megelőző intézkedésekre van szükség az allergiás menetelés és az allergén terjedésének megállítása érdekében. Ezek az eredmények jobb jövőbeli oktatási programokat kívánnak mind a betegek, mind az orvosok edukációjának vonatkozásában.

6. KONKLÚZIÓ

Ez az első nagyobb betegpopulációt összegyűjtő specifikus IgE és molekuláris allergia vizsgálat Magyarországon. Kizárólag laboratóriumi adatokon alapul, de így is betekintést nyújthat a közép-kelet-európai régió ezen részéből származó allergén szenzibilizációs minták előfordulásába és gyakoriságába. Az allergia a földrajzi helyzettől, táplálkozási szokásoktól és az éghajlati viszonyoktól függően változik, amit az irodalmi adatok és saját méréseink is alátámasztanak. A 2000-ben létrejött adatbank az allergiában, intoleranciában és cöliákiában szenvedő érintettek számára hatalmas segítség volt a terápiát jelentő diéta betartásánál. Az úgynevezett „zöld füzeteket” évről-évre frissítették. Sajnos ez a fontos kezdeményezés a 2010-es évek táján támogatók hiányában megszűnt.

Új megállapításaim a következők:

- A specifikus IgE vizsgálatok lehetőségének korai fázisától napjaink legmodernebb technikáig folyamatos vonalat húztunk egy összefüggő földrajzi tájegység szenzitivizációs mintázatának alakulásához.
- Eredményeink alapján tetten érhető volt a kezdetben csupán egysíkú általános terápiához vezető diagnosztika hatásának kibővülése az egyénre szabott kezelések irányába.
- Az allergia népegészségügyi vonatkozásában vadhajtásként értékelhető a tapasztalt allergológusok hiányának, vagy háttérbe szorulásának a tendenciája, miközben a felületes észleléseken nyugvó dilettantizmus tort ul.
- Nemzeti és nemzetközi szinten egyaránt felértékelődik az edukáció hiánya, szerepe és szükségessége.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az élelmiszer és légúti szenzibilizáció előfordulásának vizsgálata Magyarországon az in vitro specifikus IgE és a molekuláris IgE mérési eredmények segítségével történt. Ebben a régióban nincsenek pontos adatok a gyermek és felnőttkori szenzitizációs mintázatok különbségeire. Célul tűztük ki a specifikus IgE és a molekuláris IgE pozitív gyermekek és felnőttek légúti és étel szenzitizáltság eloszlásában lévő különbségek összehasonlítását.

Módszerek: 1. 80 fül-orr-gégészeti páciens IgE Quick és humorális immunparamétereinek vizsgálata. 2. Random beküldött 3178 specifikus IgE minta mérési eredményeinek számszerű összevetését végeztük az életkori megoszlások és a szenzitizáltság vizsgálatára Immulite 2000 XPI készülékkel. 3. 1288 molekuláris IgE vizsgálat értékelése történt, különös tekintettel a gyermek és felnőttkori sIgE értékek összehasonlítására ImmunoCap módszerrel.

Eredmények: 1. Szenzitivitást 41 esetben találtunk. Az össz-IgE szintet 57 esetben detektáltuk emelkedettnek. A humorális immunparaméterek a társuló infekciókat segítettek tisztázni. A leggyakoribb légúti allergénként a tavaszi fűpollent találtuk, a házipor atka viszonylag ritkább volt. 2. 3178 mintából 1463 (46%) mutatott specifikus IgE pozitivitást. Az ország különböző részéről beküldött minták alapján vizsgálatunk reprezentatív a magyar lakosságra. A szenzitív mintákban a tojás/tej allergén dominált 12 éves korig, 13 évtől változott a kép, a mogyoró, alma, őszibarack, narancs volt kiemelkedő, 456 /1622 (28%) mintában találtunk légúti szenzitizációt. 1 év alatt légúti allergén nem fordult elő. A tavaszi fűkeverék, házipor atkák és a parlagfű voltak a vezető allergének. Budapest környéke és Székesfehérvár volta legérzékenyebb. 3. 1288 vizsgált alany közül 414 esetben (32%) találtunk pozitivitást egy vagy több komponensre. A szenzitizált betegek 61%-a 18 év alatti volt, 39%-a 18 év feletti. A tojás Gal d 2 komponense 37,7%, Gal d 1 28%, a tej Bos d 4 21%, Bos d 5 13 %, míg a kazein 7,3%-nak adódott. A földimogyoró Ara h 6 3,7%, Ara h 2 1,5 %, Cor a 1 6,3%, Mal d 1 1,6 %, Pru p 1 1,1% volt. A légúti allergének közül az Amb a 1 3,7% a gyerekeknél, a felnőtteknél 17,9%. A házipor atka Der p 1 4,1%, a Der p 2 5,7% a felnőtteknél, a gyerekeknél ez csak 3,7% ill. 3,1%.

Megbeszélés: A molekuláris allergia vizsgálat igazolta a specifikus IgE -vel talált szenzitivitásokat. Az étel allergének közül a tojás/tej felnőttben és gyerekekben egyaránt, a légúti allergének közül a parlagfű és házpor atkák a felnőttben és gyerekekben is vezető allergének. A vizsgálat csak a laboratóriumi eredményeket alapul, de jól mutatja a magyarországi szenzitizációt.

8. SUMMARY

Introduction: The occurrence of food and respiratory sensitization in Hungary was assessed using in vitro specific IgE and molecular IgE measurement results. In this region, there were no exact data on the differences between the sensitization patterns of children and adults. We aimed to compare the differences in the distribution of specific IgE and molecular component IgE positive children and adults in inhalative and food sensitization. **Methods:** 1. Investigation of IgE Quick and humoral immune parameters of 80 oto-rhino-laryngological patients. 2. Numerical comparison of the measurement results of 3178 randomly submitted specific IgE samples for age distribution and sensitization tests using the Immulite 2000 XPi device were carried out. 3. Evaluation of 1288 molecular IgE tests, in particular to the comparison of children and adults sIgE values using the ImmunoCap method. **Results:** 1. Sensitivity was found in 41 cases. The total IgE level was detected as elevated in 57 cases. The humoral immune parameters helped to clarify the associated infections. Spring grass pollen was found the most common respiratory allergen, house dust mites were relatively rare. 2. Out of 3178 samples, 1463 (46%) showed specific IgE sensitivity. Based on samples submitted from different parts of the country, our study is representative of the Hungarian population. In the positive samples, the egg/milk allergen dominated until the age of 13, the pattern has changed from the age of 13, hazelnuts, apples, peaches, oranges were prominent. Respiratory sensitization was found in 456/1622 (28%) of samples. No respiratory allergens occurred under age of 1 year. After that, the spring grass mixture, house dust mites and ragweed were the leading allergens. The area around Budapest and Székesfehérvár were the most affected areas. 3. We found positivity for one or more components in 414 cases out of 1288 examined subjects. 61% of sensitized patients were under 18 years, 39% were over 18 years. The Gal d 2 component of eggs was 37.7%, Gal d 1 28%, milk Bos d 4 21%, Bos d 5 13%, while casein was 7.3%. Peanut Ara h 6 3.7%, Ara h 2 1.5%, Cor a 1 6.3%, Mal d 1 1.6%, Pru p 1 1.1%. Among respiratory allergens, Amb a 1 was 3.7% in children and 17.9% in adults. House dust mite Der p 1 4.1%, Der p 2 5.7% in adults, in children it was only 3.7% or 3.1%. **Discussion:** The molecular component test confirmed the sensitivities found with specific IgE. Among food allergens, eggs/milk are the leading ones in both adults and children, among respiratory

allergens, ragweed and house dust mites are the leading allergens in both adults and children. The study is based on laboratory results, but it clearly shows the sensitization pattern in Hungary.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Agache, I., Akdis, C., Jutel, M., & Virchow, J. C. (2012, Jul). Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, 67(7), 835-846. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>

Ait-Khaled, N., Pearce, N., Anderson, H. R., Ellwood, P., Montefort, S., Shah, J., & Group, I. P. T. S. (2009, Jan). Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*, 64(1), 123-148. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>

Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., & Phipatanakul, W. (2020, Feb). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(2), 429-440. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.008>

Akdis, C. A., & Akdis, M. (2009, Apr). Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 123(4), 735-746; quiz 747-738. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.030>

Albertine, J. M., Manning, W. J., DaCosta, M., Stinson, K. A., Muilenberg, M. L., & Rogers, C. A. (2014). Projected carbon dioxide to increase grass pollen and allergen exposure despite higher ozone levels. *PLoS One*, 9(11), e111712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111712>

Alwarith, J., Kahleova, H., Crosby, L., Brooks, A., Brandon, L., Levin, S. M., & Barnard, N. D. (2020, Nov 1). The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutr Rev*, 78(11), 928-938. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa005>

Anagnostou, A. (2021, Jun 11). Addressing Common Misconceptions in Food Allergy: A Review. *Children (Basel)*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/children8060497>

Annesi-Maesano, I., Didier, A., Klossek, M., Chanal, I., Moreau, D., & Bousquet, J. (2002, Feb). The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy*, 57(2), 107-114. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.1o3170.x>

Arebro, J., Ekstedt, S., Hjalmarsson, E., Winqvist, O., Kumlien Georen, S., & Cardell, L. O. (2017, Mar 8). A possible role for neutrophils in allergic rhinitis revealed after cellular subclassification. *Sci Rep*, 7, 43568. <https://doi.org/10.1038/srep43568>

Asher, M. I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., Williams, H., & Group, I. P. T. S. (2006, Aug 26). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368(9537), 733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)

Bahri, R., Custovic, A., Korosec, P., Tsoumani, M., Barron, M., Wu, J., Sayers, R., Weimann, A., Ruiz-Garcia, M., Patel, N., Robb, A., Shamji, M. H., Fontanella, S., Silar, M., Mills, E. N. C., Simpson, A., Turner, P. J., & Bulfone-Paus, S. (2018, Aug). Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 142(2), 485-496 e416. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.043>

Balinska-Miskiewicz, W. (2014, Jun 9). [Molecular diagnosis of food allergy--do we know more?]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 68, 754-767.

<https://doi.org/10.5604/17322693.1108336> (Diagnostyka molekularna alergii pokarmowej--czy wiemy więcej?)

Barna, M. (2000). Magyar Táplálékallergia és Táplálékintolerancia Adatbank, A táplálékallergiáról mindenkinek. Zoo- Vita Kiadó Kft. 145-148.

Barna, M., & Pinter, E. (1998). Anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in children with celiac disease consuming a gluten free diet. *Z Ernährungswiss*, 37 Suppl 1, 103-105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558738>

Baroody, F. M., Mucha, S. M., Detineo, M., & Naclerio, R. M. (2008, May). Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 121(5), 1126-1132 e1127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.010>

Baugh, R., & Gilmore, B. B., Jr. (1986, Jul). Infectious croup: a critical review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 95(1), 40-46. <https://doi.org/10.1177/019459988609500110>

Begin, P., Chan, E. S., Kim, H., Wagner, M., Cellier, M. S., Favron-Godbout, C., Abrams, E. M., Ben-Shoshan, M., Cameron, S. B., Carr, S., Fischer, D., Haynes, A., Kapur, S., Primeau, M. N., Upton, J., Vander Leek, T. K., & Goetghebeur, M. M. (2020). CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 16, 20. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7>

Bjerg, A., Ekerljung, L., Middelveld, R., Dahlen, S. E., Forsberg, B., Franklin, K., Larsson, K., Lotvall, J., Olafsdottir, I. S., Toren, K., Lundback, B., & Janson, C. (2011, Feb 17). Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990

and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA(2)LEN surveys. *PLoS One*, 6(2), e16082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016082>

Blumchen, K., Trendelenburg, V., Ahrens, F., Gruebl, A., Hamelmann, E., Hansen, G., Heinzmann, A., Nemat, K., Holzhauser, T., Roeder, M., Rosenfeld, L., Hartmann, O., Niggemann, B., & Beyer, K. (2019, Feb). Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(2), 479-491 e410. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.048>

Borna, E., Nwaru, B. I., Bjerg, A., Mincheva, R., Radinger, M., Lundback, B., & Ekerljung, L. (2019, Sep). Changes in the prevalence of asthma and respiratory symptoms in western Sweden between 2008 and 2016. *Allergy*, 74(9), 1703-1715. <https://doi.org/10.1111/all.13840>

Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., Plaut, M., Cooper, S. F., Fenton, M. J., Arshad, S. H., Bahna, S. L., Beck, L. A., Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C. A., Jr., Eichenfield, L., Furuta, G. T., Hanifin, J. M., Jones, C., Kraft, M., Levy, B. D., Lieberman, P., Luccioli, S., McCall, K. M., Schneider, L. C., Simon, R. A., Simons, F. E., Teach, S. J., Yawn, B. P., Schwaninger, J. M., & Panel, N. I.-S. E. (2010, Dec). Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*, 126(6), 1105-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>

Branum, A. M., & Lukacs, S. L. (2009, Dec). Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 124(6), 1549-1555. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1210>

Broide, D. H. (2007, Jul-Aug). The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*, 28(4), 398-403. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3011>

Brown, S. G., & Stone, S. F. (2011, Dec). Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 41(12), 1660-1662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03893.x>

Burney, P. G., Potts, J., Kummeling, I., Mills, E. N., Clausen, M., Dubakiene, R., Barreales, L., Fernandez-Perez, C., Fernandez-Rivas, M., Le, T. M., Knulst, A. C., Kowalski, M. L., Lidholm, J., Ballmer-Weber, B. K., Braun-Fahlander, C., Mustakov, T., Kralimarkova, T., Popov, T., Sakellariou, A., Papadopoulos, N. G., Versteeg, S. A., Zuidmeer, L., Akkerdaas, J. H., Hoffmann-Sommergruber, K., & van Ree, R. (2014, Mar). The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*, 69(3), 365-371. <https://doi.org/10.1111/all.12341>

Butland, B. K., Strachan, D. P., & Anderson, H. R. (1999, Apr). Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J*, 13(4), 744-750. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13d08.x>

Canova, C., Heinrich, J., Anto, J. M., Leynaert, B., Smith, M., Kuenzli, N., Zock, J. P., Janson, C., Cerveri, I., de Marco, R., Toren, K., Gislason, T., Nowak, D., Pin, I., Wjst, M., Manfreda, J., Svanes, C., Crane, J., Abramson, M., Burr, M., Burney, P., & Jarvis, D. (2013, Oct). The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J*, 42(4), 935-945. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097412>

Catassi, C., Alaedini, A., Bojarski, C., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., De Magistris, L., Dieterich, W., Di Liberto, D., Elli, L., Fasano, A., Hadjivassiliou,

M., Kurien, M., Lionetti, E., Mulder, C. J., Rostami, K., Sapone, A., Scherf, K., Schuppan, D., Trott, N., Volta, U., Zevallos, V., Zopf, Y., & Sanders, D. S. (2017, Nov 21). The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/nu9111268>

Chaplin, D. D. (2006, Feb). 1. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2 Suppl Mini-Primer), S430-435. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.034>

Chu, D. K., Wood, R. A., French, S., Fiocchi, A., Jordana, M., Waserman, S., Brozek, J. L., & Schunemann, H. J. (2019, Jun 1). Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*, 393(10187), 2222-2232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30420-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30420-9)

Comas-Baste, O., Sanchez-Perez, S., Veciana-Nogues, M. T., Latorre-Moratalla, M., & Vidal-Carou, M. D. C. (2020, Aug 14). Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/biom10081181>

de Marco, R., Cappa, V., Accordini, S., Rava, M., Antonicelli, L., Bortolami, O., Braggion, M., Bugiani, M., Casali, L., Cazzoletti, L., Cerveri, I., Fois, A. G., Girardi, P., Locatelli, F., Marcon, A., Marinoni, A., Panico, M. G., Pirina, P., Villani, S., Zanolini, M. E., Verlato, G., & Group, G. S. (2012, Apr). Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J*, 39(4), 883-892. <https://doi.org/10.1183/09031936.00061611>

de Weger, L. A., Pashley, C. H., Sikoparija, B., Skjoth, C. A., Kasprzyk, I., Grewling, L., Thibaudon, M., Magyar, D., & Smith, M. (2016, Dec). The long distance transport of

airborne Ambrosia pollen to the UK and the Netherlands from Central and south Europe. *Int J Biometeorol*, 60(12), 1829-1839. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1170-7>

Eguiluz-Gracia, I., Tay, T. R., Hew, M., Escribese, M. M., Barber, D., O'Hehir, R. E., & Torres, M. J. (2018, Dec). Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 73(12), 2290-2305. <https://doi.org/10.1111/all.13628>

Eigenmann, P. A., Atanaskovic-Markovic, M., J, O. B. H., Lack, G., Lau, S., Matricardi, P. M., Muraro, A., Namazova Baranova, L., Nieto, A., Papadopoulos, N. G., Rethy, L. A., Roberts, G., Rudzeviciene, O., Wahn, U., Wickman, M., Host, A., European Academy of, A., Clinical Immunology Section on, P., European Academy of, A., & Clinical Immunology-Clemens von Pirquet, F. (2013, Mar). Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*, 24(2), 195-209. <https://doi.org/10.1111/pai.12066>

Erdei, A., Sarmay, G., Kacs Kovics, I., Matko, J., Mocsai, A., Panyi, G., & Prechl, J. (2012, Mar 30). Immunology Letters. Introduction. *Immunol Lett*, 143(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.02.010>

Immunológia, Szerkesztette: Erdei Anna (Medicina, 2012)

Fox, A. T., Kaymakcalan, H., Perkin, M., du Toit, G., & Lack, G. (2015, Feb). Changes in peanut allergy prevalence in different ethnic groups in 2 time periods. *J Allergy Clin Immunol*, 135(2), 580-582. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.022>

Fuiano, N., Procaccini, D. A., & Pietrobelli, A. (2006, Jun). [Allergic rhinitis: A challenge diagnosis]. *Minerva Pediatr*, 58(3), 269-272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832332> (La rinite allergica: una diagnosi non semplice.)

Gaga, M., Lambrou, P., Papageorgiou, N., Koulouris, N. G., Kosmas, E., Fragakis, S., Sofios, C., Rasidakis, A., & Jordanoglou, J. (2000, May). Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 30(5), 663-669. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00804.x>

Gargano, D., Appanna, R., Santonicola, A., De Bartolomeis, F., Stellato, C., Cianferoni, A., Casolaro, V., & Iovino, P. (2021, May 13). Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051638>

Golden, D. B., Demain, J., Freeman, T., Graft, D., Tankersley, M., Tracy, J., Blessing-Moore, J., Bernstein, D., Dinakar, C., Greenhawt, M., Khan, D., Lang, D., Nicklas, R., Oppenheimer, J., Portnoy, J., Randolph, C., Schuller, D., & Wallace, D. (2017, Jan). Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118(1), 28-54. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.031>

Gomez, F., Rondon, C., Salas, M., & Campo, P. (2015, Apr). Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 15(2), 111-116. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000150>

Guerra, E. N. S., Acevedo, A. C., de Toledo, I. P., Combes, A., & Chardin, H. (2018, Dec). Do mucosal biomarkers reveal the immunological state associated with food allergy? *Allergy*, 73(12), 2392-2394. <https://doi.org/10.1111/all.13571>

Gupta, R. S., Springston, E. E., Warriar, M. R., Smith, B., Kumar, R., Pongracic, J., & Holl, J. L. (2011, Jul). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 128(1), e9-17. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0204>

Gupta, R. S., Warren, C. M., Smith, B. M., Blumenstock, J. A., Jiang, J., Davis, M. M., & Nadeau, K. C. (2018, Dec). The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*, 142(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1235>

Ha, J., Lee, S. W., & Yon, D. K. (2020, Jul). Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017. *Clin Exp Pediatr*, 63(7), 278-283. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01291>

Halmos, E. P., Power, V. A., Shepherd, S. J., Gibson, P. R., & Muir, J. G. (2014, Jan). A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 146(1), 67-75 e65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.046>

Halpern, G. M., & Scott, J. R. (1987, Jan). Non-IgE antibody mediated mechanisms in food allergy. *Ann Allergy*, 58(1), 14-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3099610>

Heinrich, J., Richter, K., Magnussen, H., & Wichmann, H. E. (1998, Apr). Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging? *Eur J Epidemiol*, 14(3), 239-245. <https://doi.org/10.1023/a:1007465205976>

Higgins, T. S., & Reh, D. D. (2012, Jun). Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 20(3), 209-214. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283534821>

Hirschberg, A. K., E. (2009). Állásfoglalás és ajánlás a rhinitis diagnosztikájához és kezeléséhez. *Medicina Thoracalis* 55:37-63, 2002.

Hosseini, B., Berthon, B. S., Wark, P., & Wood, L. G. (2017, Mar 29). Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040341>

Incorvaia, C., Barbera, S., Makri, E., & Mauro, M. (2013, Mar). [Allergic rhinitis: pathology of general interest]. *Recenti Prog Med*, 104(3), 116-119. <https://doi.org/10.1701/1255.13860> (Rinite allergica: una patologia di interesse medico generale.)

Iweala, O. I., Choudhary, S. K., & Commings, S. P. (2018, Apr 5). Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*, 20(5), 17. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0624-y>

Johansson, S. G., Hourihane, J. O., Bousquet, J., Bruijnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M. L., Mygind, N., Ring, J., van Cauwenberge, P., van Hage-Hamsten, M., Wuthrich, B., & force, E. n. t. (2001, Sep). A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 56(9), 813-824. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>

Jorge, A., Soares, E., Sarinho, E., Lorente, F., Gama, J., & Taborda-Barata, L. (2017). Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese children. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 13, 40. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0212-y>

Jousilahti, P., Haahtela, T., Laatikainen, T., Makela, M., & Vartiainen, E. (2016, Mar). Asthma and respiratory allergy prevalence is still increasing among Finnish young adults. *Eur Respir J*, 47(3), 985-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.01702-2015>

Kamdar, T. A., Peterson, S., Lau, C. H., Saltoun, C. A., Gupta, R. S., & Bryce, P. J. (2015, Jan-Feb). Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(1), 114-115 e111. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.07.007>

Kaneko, M., Miyoshi, T., Miyashita, Y., Onogi, K., Okano, Y., Shimizu, A., Nakajima, N., & Sumida, N. (2021, Jun). Food allergy in nursery children of Kawasaki city, Japan. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 39(2), 117-123. <https://doi.org/10.12932/AP-151118-0439>

Karhus, L. L., Skaaby, T., Madsen, A. L., Thuesen, B. H., Schwarz, P., Rumessen, J. J., & Linneberg, A. (2019, Feb). The association of celiac disease and allergic disease in a general adult population. *United European Gastroenterol J*, 7(1), 78-89. <https://doi.org/10.1177/2050640618811485>

Kim, H. M., W. Wasserman, S. (2016). *Immunotherapy Manual*. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. <https://csaci.ca/wp-content/uploads/2017/12/IT-Manual-2016-5-July-2017-rev.pdf>

Kleine-Tebbe, J., & Herold, D. A. (2003, Feb). [Cross-reactive allergen clusters in pollen-associated food allergy]. *Hautarzt*, 54(2), 130-137. <https://doi.org/10.1007/s00105-002-0478-x> (Kreuzreaktive Allergenkluster bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie.)

Klemans, R. J., van Os-Medendorp, H., Blankestijn, M., Bruijnzeel-Koomen, C. A., Knol, E. F., & Knulst, A. C. (2015, Apr). Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 45(4), 720-730. <https://doi.org/10.1111/cea.12412>

Klossek, J. M., Lebreton, J. P., Delagranda, A., & Dufour, X. (2009, Dec). PNIF measurement in a healthy French population. A prospective study about 234 patients. *Rhinology*, 47(4), 389-392. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.083>

Koch, C., Andersen, P., Boetius Hertz, J., Hoiby, N., Kappelgaard, E., Moller, N. E., Norn, S., Pedersen, M., Petersen, P. S., Stahl Skov, P., & Tonnesen, P. (1982, Apr). Studies on hypersensitivity to bacterial antigens in intrinsic asthma. *Allergy*, 37(3), 191-201. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1982.tb01896.x>

Konderák, J. P., E. Witos, Y. Baló-Banga, JM. (2013). Large scale serum IgE determination from various patients with suspicion of allergy within one year covering Hungary. *Allergy*, Suppl.97 573. Poster Session: The clinical challenge of allergy diagnosis.

Kowal, K., Pampuch, A., Siergiejko, G., Siergiejko, Z., Swiebocka, E., Schlachter, C. R., Chruszcz, M., & Jacquet, A. (2020, Sep). Sensitization to major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma. *Adv Med Sci*, 65(2), 304-309. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.003>

Kynnyk, J. A., Mastronarde, J. G., & McCallister, J. W. (2011, Jan). Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med*, 17(1), 6-11. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283410038>

Laatikainen, T., von Hertzen, L., Koskinen, J. P., Makela, M. J., Jousilahti, P., Kosunen, T. U., Vlasoff, T., Ahlstrom, M., Vartiainen, E., & Haahtela, T. (2011, Jul). Allergy gap between Finnish and Russian Karelia on increase. *Allergy*, 66(7), 886-892. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02533.x>

Laidlaw, T. M., Mullol, J., Woessner, K. M., Amin, N., & Mannent, L. P. (2021, Mar). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(3), 1133-1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>

Lake, I. R., Jones, N. R., Agnew, M., Goodess, C. M., Giorgi, F., Hamaoui-Laguel, L., Semenov, M. A., Solmon, F., Storkey, J., Vautard, R., & Epstein, M. M. (2018, Jul). Erratum: "Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe". *Environ Health Perspect*, 126(7), 079002. <https://doi.org/10.1289/EHP2073>

Lask, U. (1990, Apr 20). [Nasal allergies]. *Fortschr Med*, 108(12), 229-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2351352> (Nasale Allergie.)

Leth-Moller, K. B., Skaaby, T., & Linneberg, A. (2020, Mar). Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy*, 75(3), 660-668. <https://doi.org/10.1111/all.14046>

Leung, A. K., & Hon, K. L. (2008, Nov). Seasonal allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2(3), 175-185. <https://doi.org/10.2174/187221308786241965>

Linneberg, A., Henrik Nielsen, N., Frolund, L., Madsen, F., Dirksen, A., Jorgensen, T., & Copenhagen Allergy, S. (2002, Nov). The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*, 57(11), 1048-1052. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x>

Linneberg, A., Nielsen, N. H., Madsen, F., Frolund, L., Dirksen, A., & Jorgensen, T. (2000, Aug). Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: two cross-sectional surveys 8 years apart: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol*, 106(2), 247-252. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108312>

Loftus, P. A., & Wise, S. K. (2016, Jun). Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 24(3), 245-249. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000262>

Loidolt, D. (1988). Neuer Schnelltest zum Nachweis von IgE Antikörpern bei Inhalationsallergien. *Laryng.Rhinol. Otol.* 67. , 730-733.

Long, A., Borro, M., Sampath, V., & Chinthrajah, R. S. (2020, Jan 16). New Developments in Non-allergen-specific Therapy for the Treatment of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 20(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0897-8>

Lopez, C. M., Yarrarapu, S. N. S., & Mendez, M. D. (2023). Food Allergies. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489188>

Lotvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B., Bjermer, L., Casale, T. B., Custovic, A., Lemanske, R. F., Jr., Wardlaw, A. J., Wenzel, S. E., & Greenberger, P. A. (2011, Feb). Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma

syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 127(2), 355-360.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>

Lozoya-Ibanez, C., Morgado-Nunes, S., Rodrigues, A., Lobo, C., & Taborda-Barata, L. (2016). Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 12, 36. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0139-8>

Mahdavinia, M., Fox, S. R., Smith, B. M., James, C., Palmisano, E. L., Mohammed, A., Zahid, Z., Assa'ad, A. H., Tobin, M. C., & Gupta, R. S. (2017, Mar-Apr). Racial Differences in Food Allergy Phenotype and Health Care Utilization among US Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5(2), 352-357 e351.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.006>

Mahesh, P. A., Wong, G. W., Ogorodova, L., Potts, J., Leung, T. F., Fedorova, O., Holla, A. D., Fernandez-Rivas, M., Clare Mills, E. N., Kummeling, I., Versteeg, S. A., van Ree, R., Yazdanbakhsh, M., & Burney, P. (2016, Jul). Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study. *Allergy*, 71(7), 1010-1019. <https://doi.org/10.1111/all.12868>

Martorell, A., Alonso, E., Echeverria, L., Escudero, C., Garcia-Rodriguez, R., Blasco, C., Bone, J., Borja-Segade, J., Bracamonte, T., Claver, A., Corzo, J. L., De la Hoz, B., Del Olmo, R., Dominguez, O., Fuentes-Aparicio, V., Guallar, I., Larramona, H., Martin-Munoz, F., Matheu, V., Michavila, A., Ojeda, I., Ojeda, P., Piquer, M., Poza, P., Reche, M., Rio, P. R. D., Rodriguez, M., Ruano, F., Sanchez-Garcia, S., Terrados, S., Valdesoiro, L., Vazquez-Ortiz, M., Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, A., Clinical, I., Allergology, & Clinical, I. (2017, Sep-Oct). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing

schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 45(5), 508-518. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.05.002>

Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., & Global Initiative for Asthma, P. (2004, May). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>

Matricardi, P. M., Kleine-Tebbe, J., Hoffmann, H. J., Valenta, R., Hilger, C., Hofmaier, S., Aalberse, R. C., Agache, I., Asero, R., Ballmer-Weber, B., Barber, D., Beyer, K., Biedermann, T., Bilo, M. B., Blank, S., Bohle, B., Bosshard, P. P., Breiteneder, H., Brough, H. A., Caraballo, L., Caubet, J. C., Cramer, R., Davies, J. M., Douladiris, N., Ebisawa, M., PA, E. I., Fernandez-Rivas, M., Ferreira, F., Gadermaier, G., Glatz, M., Hamilton, R. G., Hawranek, T., Hellings, P., Hoffmann-Sommergruber, K., Jakob, T., Jappe, U., Jutel, M., Kamath, S. D., Knol, E. F., Korosec, P., Kuehn, A., Lack, G., Lopata, A. L., Makela, M., Morisset, M., Niederberger, V., Nowak-Wegrzyn, A. H., Papadopoulos, N. G., Pastorello, E. A., Pauli, G., Platts-Mills, T., Posa, D., Poulsen, L. K., Raulf, M., Sastre, J., Scala, E., Schmid, J. M., Schmid-Grendelmeier, P., van Hage, M., van Ree, R., Vieths, S., Weber, R., Wickman, M., Muraro, A., & Ollert, M. (2016, May). EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 27 Suppl 23, 1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>

McGowan, E. C., & Keet, C. A. (2013, Nov). Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol*, 132(5), 1216-1219 e1215. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.018>

Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., & Fox, M. R. (2019, Nov). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68(11), 2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>

Moneret-Vautrin, D. A. (2006, Sep). [Is the seric eosinophil cationic protein level a valuable tool of diagnosis in clinical practice?]. *Rev Med Interne*, 27(9), 679-683. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.02.007> (Le dosage de la proteine cationique des eosinophiles est-il un marqueur utile pour l'interniste?)

Montalto, M., Nucera, G., Santoro, L., Curigliano, V., Vastola, M., Covino, M., Cuoco, L., Manna, R., Gasbarrini, A., & Gasbarrini, G. (2005, Apr). Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr*, 59(4), 489-493. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602098>

Moonesinghe, H., Mackenzie, H., Venter, C., Kilburn, S., Turner, P., Weir, K., & Dean, T. (2016, Sep). Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 117(3), 264-272 e264. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.015>

Moorman, J. E., Rudd, R. A., Johnson, C. A., King, M., Minor, P., Bailey, C., Scalia, M. R., Akinbami, L. J., Centers for Disease, C., & Prevention. (2007, Oct 19). National surveillance for asthma--United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ*, 56(8), 1-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947969>

Moverare, R., Westritschnig, K., Svensson, M., Hayek, B., Bende, M., Pauli, G., Sorva, R., Haahtela, T., Valenta, R., & Elfman, L. (2002, Aug). Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization. *Int Arch Allergy Immunol*, 128(4), 325-335. <https://doi.org/10.1159/000063855>

Myong, J. P., Kim, H., Lee, K., & Chang, S. (2012, Sep). Time trends of allergic rhinitis and effects of residence on allergic rhinitis in Korea from 1998 through 2007-2009. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 6(3), 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2012.08.001>

Nilsson, C., Berthold, M., Mascialino, B., Orme, M., Sjolander, S., & Hamilton, R. (2020, Feb). Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 31(2), 186-196. <https://doi.org/10.1111/pai.13110>

Nwaru, B. I., Hickstein, L., Panesar, S. S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A., Allergy, E. F., & Anaphylaxis Guidelines, G. (2014, Aug). Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), 992-1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>

Pajno, G. B., Fernandez-Rivas, M., Arasi, S., Roberts, G., Akdis, C. A., Alvaro-Lozano, M., Beyer, K., Bindslev-Jensen, C., Burks, W., Ebisawa, M., Eigenmann, P., Knol, E., Nadeau, K. C., Poulsen, L. K., van Ree, R., Santos, A. F., du Toit, G., Dhimi, S., Nurmatov, U., Boloh, Y., Makela, M., O'Mahony, L., Papadopoulos, N., Sackesen, C., Agache, I., Angier, E., Halken, S., Jutel, M., Lau, S., Pfaar, O., Ryan, D., Sturm, G., Varga, E. M., van Wijk, R. G., Sheikh, A., Muraro, A., & Group, E. A. I. G. (2018, Apr). EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 73(4), 799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>

Panel, N. I.-S. E., Boyce, J. A., Assa'ad, A., Burks, A. W., Jones, S. M., Sampson, H. A., Wood, R. A., Plaut, M., Cooper, S. F., Fenton, M. J., Arshad, S. H., Bahna, S. L., Beck, L. A., Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C. A., Jr., Eichenfield, L., Furuta, G. T., Hanifin, J. M., Jones, C., Kraft, M., Levy, B. D., Lieberman, P., Luccioli, S., McCall, K. M., Schneider, L. C., Simon, R. A., Simons, F. E., Teach, S. J., Yawn, B. P., & Schwaninger,

J. M. (2010, Dec). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*, 126(6 Suppl), S1-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.007>

Patel, B. D., Welch, A. A., Bingham, S. A., Luben, R. N., Day, N. E., Khaw, K. T., Lomas, D. A., & Wareham, N. J. (2006, May). Dietary antioxidants and asthma in adults. *Thorax*, 61(5), 388-393. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.024935>

Peters, R. L., Gurrin, L. C., & Allen, K. J. (2012, Jun). The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 23(4), 347-352. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01237.x>

Peters, R. L., Krawiec, M., Koplin, J. J., & Santos, A. F. (2021, May). Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 32(4), 647-657. <https://doi.org/10.1111/pai.13443>

Pintér, E. (1989). Fül-orr-gégészeti betegségek differenciáldiagnózisa IgE Quick és humorális immunparaméterek alapján. *Medicina Thoracalis* 42.565-569.

Pintér, E. (1996). Allergiás megbetegedésekben alkalmazható in vitro vizsgáló eljárások. In: *A csecsemő és gyermekkori allergia*. 294-302

Pintér, E. (2000). A táplálékallergia in vitro diagnosztikája. . *Magyar Táplálékallergia és Táplálékintolerancia Adatbank Tempus Phare*, 145-148.

Pinter, E., Kun, M., Konderak, J., Pall, G., & Rethy, L. A. (2022, Dec). Molecular sensitization patterns of common food-and respiratory allergens in the Hungarian population. *Mol Cell Probes*, 66, 101872. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2022.101872>

Pintér, E. K., J., Witos, Y. Baló-Banga, JM. . (2013). Performance characteristics of third-generation chemiluminescent immunassay analysator used for specific IgE measurements. *Allergy, Suppl.*97 337-497.

Portnoy, J., Wade, R. L., & Kessler, C. (2019, Sep-Oct). Patient Carrying Time, Confidence, and Training with Epinephrine Autoinjectors: The RACE Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(7), 2252-2261. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.021>

Prescott, S., & Allen, K. J. (2011, Mar). Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*, 22(2), 155-160. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x>

Prescott, S. L., Pawankar, R., Allen, K. J., Campbell, D. E., Sinn, J., Fiocchi, A., Ebisawa, M., Sampson, H. A., Beyer, K., & Lee, B. W. (2013, Dec 4). A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*, 6(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-21>

Romanet-Manent, S., Charpin, D., Magnan, A., Lanteaume, A., Vervloet, D., & Group, E. C. (2002, Jul). Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*, 57(7), 607-613. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x>

Sampath, V., Tupa, D., Graham, M. T., Chatila, T. A., Spergel, J. M., & Nadeau, K. C. (2017, Jan). Deciphering the black box of food allergy mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118(1), 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.017>

Santos, A. F., Couto-Francisco, N., Becares, N., Kwok, M., Bahnson, H. T., & Lack, G. (2018, Aug). A novel human mast cell activation test for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 142(2), 689-691 e689. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.011>

Santos, A. F., Douiri, A., Becares, N., Wu, S. Y., Stephens, A., Radulovic, S., Chan, S. M., Fox, A. T., Du Toit, G., Turcanu, V., & Lack, G. (2014, Sep). Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol*, 134(3), 645-652. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.039>

Santos, A. F., & Shreffler, W. G. (2017, Sep). Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy*, 47(9), 1115-1124. <https://doi.org/10.1111/cea.12964>

Savoure, M., Bousquet, J., Jaakkola, J. J. K., Jaakkola, M. S., Jacquemin, B., & Nadif, R. (2022, Mar). Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*, 12(3), e12130. <https://doi.org/10.1002/clt2.12130>

Seth, D., Poowutikul, P., Pansare, M., & Kamat, D. (2020, Jan 1). Food Allergy: A Review. *Pediatr Ann*, 49(1), e50-e58. <https://doi.org/10.3928/19382359-20191206-01>

Seyedrezazadeh, E., Moghaddam, M. P., Ansarin, K., Vafa, M. R., Sharma, S., & Kolahdooz, F. (2014, Jul). Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 72(7), 411-428. <https://doi.org/10.1111/nure.12121>

Shusterman, D. (2014, Apr). Occupational irritant and allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 14(4), 425. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0425-9>

Sicherer, S. H., Munoz-Furlong, A., & Sampson, H. A. (2004, Jul). Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*, 114(1), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.018>

Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (2014, Feb). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 133(2), 291-307; quiz 308. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.020>

Singh, A. B., & Kumar, P. (2022). Climate change and allergic diseases: An overview. *Front Allergy*, 3, 964987. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.964987>

Singh, A. B., & Mathur, C. (2012, Jul). An aerobiological perspective in allergy and asthma. *Asia Pac Allergy*, 2(3), 210-222. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2012.2.3.210>

Stanley, P. J., Corbo, G., & Cole, P. J. (1984, Dec). Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol*, 58(3), 703-708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6509800>

Stemeseder, T., Hemmer, W., Hawranek, T., & Gadermaier, G. (2014). Marker allergens of weed pollen - basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine: Part 16 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int*, 23(8), 274-280. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0033-1>

Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2010, Feb). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2 Suppl 2), S73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>

Tang, M. L., & Mullins, R. J. (2017, Mar). Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*, 47(3), 256-261. <https://doi.org/10.1111/imj.13362>

Tatar, E. C., Surenoglul, U. A., Saylam, G., Isik, E., Ozdek, A., & Korkmaz, H. (2012, Jan-Feb). Is there any correlation between the results of skin-prick test and the severity of symptoms in allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy*, 26(1), e37-39. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3750>

Togias, A. (2000, Jun). Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 105(6 Pt 2), S599-604. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106885>

Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E., & Boyle, R. J. (2017, Sep-Oct). Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5(5), 1169-1178. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.031>

Umasunthar, T., Leonardi-Bee, J., Hodes, M., Turner, P. J., Gore, C., Habibi, P., Warner, J. O., & Boyle, R. J. (2013, Dec). Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 43(12), 1333-1341. <https://doi.org/10.1111/cea.12211>

Upton, M. N., McConnachie, A., McSharry, C., Hart, C. L., Smith, G. D., Gillis, C. R., & Watt, G. C. (2000, Jul 8). Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*, 321(7253), 88-92. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7253.88>

Verrill, L., Bruns, R., & Luccioli, S. (2015, Nov-Dec). Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc*, 36(6), 458-467. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3895>

Voros, K., Bobvos, J., Varro, J. M., Malnasi, T., Koi, T., Magyar, D., Rudnai, P., & Paldy, A. (2018, Jun 20). Impacts of long-term ragweed pollen load and other potential risk factors on ragweed pollen allergy among schoolchildren in Hungary. *Ann Agric Environ Med*, 25(2), 307-313. <https://doi.org/10.26444/aaem/82624>

Walker, S. M., Durham, S. R., Till, S. J., Roberts, G., Corrigan, C. J., Leech, S. C., Krishna, M. T., Rajakulasingham, R. K., Williams, A., Chantrell, J., Dixon, L., Frew, A. J., Nasser, S. M., British Society for, A., & Clinical, I. (2011, Sep). Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 41(9), 1177-1200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x>

Warren, C. M., Jiang, J., & Gupta, R. S. (2020, Feb 14). Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 20(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0898-7>

Werfel, T. (2001). Skin manifestations in food allergy. *Allergy*, 56 Suppl 67, 98-101. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00929.x>

Willers, S. M., Wijga, A. H., Brunekreef, B., Scholtens, S., Postma, D. S., Kerkhof, M., de Jongste, J. C., & Smit, H. A. (2011, May). Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J*, 37(5), 1060-1067. <https://doi.org/10.1183/09031936.00106109>

Wu, T. D., Brigham, E. P., & McCormack, M. C. (2019, May). Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am*, 103(3), 435-452. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.004>

Xepapadaki, P., Fiocchi, A., Grabenhenrich, L., Roberts, G., Grimshaw, K. E., Fiandor, A., Larco, J. I., Sigurdardottir, S., Clausen, M., Papadopoulos, N. G., Dahdah, L., Mackie, A., Sprickelman, A. B., Schoemaker, A. A., Dubakiene, R., Butiene, I., Kowalski, M. L., Zeman, K., Gavrili, S., Keil, T., & Beyer, K. (2016, Mar). Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*, 71(3), 350-357. <https://doi.org/10.1111/all.12801>

Yii, A. C. A., Tay, T. R., Choo, X. N., Koh, M. S. Y., Tee, A. K. H., & Wang, D. Y. (2018, Oct). Precision medicine in united airways disease: A "treatable traits" approach. *Allergy*, 73(10), 1964-1978. <https://doi.org/10.1111/all.13496>

Zar, H. J., Stickells, D., Toerien, A., Wilson, D., Klein, M., & Bateman, E. D. (2001, Jul). Changes in fatal and near-fatal asthma in an urban area of South Africa from 1980-1997. *Eur Respir J*, 18(1), 33-37. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00081801>

Zidarn, M., Robic, M., Krivec, A., Silar, M., Resch-Marat, Y., Vrtala, S., Kopac, P., Bajrovic, N., Valenta, R., & Korosec, P. (2019, Jun). Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients. *Clin Exp Allergy*, 49(6), 808-818. <https://doi.org/10.1111/cea.13361>

Zoratti, E., Havstad, S., Wegienka, G., Nicholas, C., Bobbitt, K. R., Woodcroft, K. J., Ownby, D. R., & Johnson, C. C. (2014, Jul). Differentiating asthma phenotypes in young adults through polyclonal cytokine profiles. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113(1), 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.04.013>

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Pintér Erzsébet, Szolnoki Andrea: Fül-orr-gégészeti betegségek differenciáldiagnosztikája IgE Quick és humorális immunparaméterek alapján, MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 42 pp. 565-569. (1989) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Barna M, **Pinter E**: Anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in children with celiac disease consuming a gluten free diet ZEITSCHRIFT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT 37: 1 pp. 103-105. (1998) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos IF: 0,476

Pintér Erzsébet, Kun Mária, Konderák Judit, Páll Gabriella, Réthy Lajos: A Molecular sensitization patterns of common food-and respiratory allergens in the Hungarian population MOLECULAR AND CELLULAR PROBES 66 Paper: 101872, 7 p. (2022) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos Scopus - Cell Biology SJR indikátor: Q3 Scopus - Molecular Biology SJR indikátor: Q3 IF: 3,3

Pintér Erzsébet: Allergiás megbetegedésekben alkalmazható in vitro vizsgálóeljárások In: Polgár, Marianne (szerk.) Allergia csecsemő- és gyermekkorban Budapest, Magyarország: Springer Hungarica Kiadó (1996) 326 p. pp. 294-303. Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Pintér Erzsébet: A táplálékallergia in vitro diagnosztikája In: Barna, M (szerk.) Magyar táplálékallergia és táplálékintolerancia adatbank: A táplálékallergiáról mindenkinek Budapest, Magyarország: Zoo-Vita Kft (2000) 425 p. pp. 145-148. Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Pinter E, Konderak J, Witos Y, Balo Banga JM Performance characteristics of a third-generation chemiluminescent immunassay analyzer used for specific IgE measurements ALLERGY: EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL

IMMUNOLOGY 68: Suppl. 97 pp. 416-417. (2013) Absztrakt / Kivonat (Folyóiratcikk)
| Tudományos *Várható IF érték

Konderak J, **Pintér E**, Witos Y, Balo Banga JM Large scale serum IgE determination from various patients with suspicion of allergy within one year covering Hungary ALLERGY: EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 68: Suppl. 97 pp. 573-574. (2013) Absztrakt / Kivonat (Folyóiratcikk)
| Tudományos

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Pintér Erzsébet, Szalka András, Schüsler Ildikó Procalcitonin - új sepsismarker INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 6: 2 pp. 83-88. (1999)
Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Újhelyi Enikő, **Pintér Erzsébet**: Praealbumin meghatározás gyermekeknél INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 10: 4 pp. 150-154. (2003)
Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Újhelyi Enikő, Petrányi Gábor A praealbumin biokémiai jellemzői, klinikai és gazdasági jelentősége INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 10: 4 pp. 145-149. (2003) Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Stummer Józsefné, Szabó Orsolya: Enzimatisz kreatinin meghatározás jelentősége, különös tekintettel a sárga savókra KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES LABORATÓRIUMI MEDICINA 30: 2 pp. 61-63. (2003) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

JM Baló-Banga, **E Pintér**, A Végh: Ambulante Frenulumplastik bei rezidivierenden Balanitiden In: Josef, Koller (szerk.) Krankheiten der Hautanhangsgebilde, Wund- und arbenmanagement Berlin, Németország: Blackwell Wissenschaft (2000) pp. 261-265.
Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Újhelyi Enikő, Schüsler Ildikó, Szalka András: A procalcitonin és a szérumkalciumszint alakulása gyermekeknél TÁPLÁLKOZÁS ANYAGCSERE DIÉTA 4: 3-4 pp. 15-18. (1999) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Szalka András: Serum procalcitonin koncentrációk alakulása sepsisben és különböző infekciókban INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 6: 2 pp. 89-92. (1999) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet: A liquor klinikai laboratóriumi diagnosztikája neuroinfekciókban INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 4: 1 pp. 19-22. (1997) Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet: A táplálkozás befolyása az immunrendszerre TÁPLÁLKOZÁS ANYAGCSERE DIÉTA 2: 2 pp. 31-34. (1997) Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Káli Gábor, Gassar Yousef M, Nikolova Radka, Gyarmati Éva: A C-reaktív-protein meghatározása a liquorban a központi idegrendszer betegségeiben IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 50: 1-2 pp. 29-32. (1997) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Kriván Gergely: A C-reaktív protein meghatározások diagnosztikus értéke csontvelőtranszplantált gyermekekben [Diagnostic value of C-reactive protein levels in children with bone marrow transplantation] ORVOSI HETILAP 137: 23 pp. 1259-1262. (1996) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Dobi Sándor, Szunyogh Ildikó, Szabó Zsuzsa, **Pintér Erzsébet**, Todorova Roszica: Immunválasz Helicobacter pylori infekcióban TISZTIORVOS 2: 9-10 pp. 21-23. (1995) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Nyírády J, Baló-Banga JM, **Pintér E**: C-reaktív protein meghatározások hospitalizált bőrbetegek differenciál-diagnosztikájában BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 70: 3 pp. 101-104. (1994) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Ibrányi Endre, Nagy Ervin, **Pintér Erzsébet**, Mihály Ilona, Szabó Zsuzsanna: Human leukocytá interferon (Egiferon) hatása cryoglobulinaemiára chronicus aktív C vírus hepatitisben INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 1: 1 pp. 52-54. (1994) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Tremmel Anna: Tapasztalatok a COBAS ARGOS 5 Diff. Hematológiai Automatával LABORATÓRIUMI MEDICINA 2: 6 pp. 248-250. (1993) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Balo-Banga JM, **Pintér E**, Nemeth G: SLE fellépése myasthenia gravis miatt thymectomizált betegen [Incidence of SLE in a patient thymectomized for myasthenia gravis] ORVOSI HETILAP 134: 25 pp. 1369-1372. (1993) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Vukmirovits Gy, Csikos E, Gassar J: Diagnostic value of PMN-Elastase in inflammatory diseases of the central nervous system LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA 20: 2 pp. 89-91.(1993) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Zándoki G, Ricsli JM: Observations with Chinofungin Powder THERAPIA HUNGARICA 37: 3 pp. 151-153. (1989) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Káli Gábor, Vukmirovits György, Nikolova Radka, Yousef Gassar M, Gyarmati Éva: Szérum C-reaktív-protein meghatározása a központi idegrendszer betegségeiben IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 47: 11-12 pp. 408-411. (1994) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Zándoki Géza, Ricsli János Miklós: Chinofungin hintőporral szerzett tapasztalataink BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 63: 6 pp. 278-281. (1987) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Sumi Józsefné, Darvas Irén: LDH izoenzim vizsgálatok anthaethyl verziós terápia alatt álló betegeken BM ORVOS 10: 2 pp. 31-35. (1977) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Balo Banga JM, **Pintér E**, Garzo T: Radioaktív thymidin beépülése lymphocita tenyészetekbe [The uptake of radioactive thymidine lymphocyte cultures] ORVOSI HETILAP 114: 20 pp. 1183-1185. (1973) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet: Táplálkozás és immunitás In: Barna, Mária (szerk.) Táplálkozás, diéta Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (1996) 405 p. pp. 165-167. Könyvfejezet (Könyvrészlet) | Tudományos

Pintér Erzsébet, Szabó O, Todorova R, Várnai Zs, Bánhegyi D: Relapse of Plasmodium vivax and Recrudescence of Plasmodium malariae Malaria, as Detected by the SYSMEX XE-2100 Fully Automated Blood Cell Analyzer SYSMEX JOURNAL INTERNATIONAL 17: 2 pp. 102-105. (2007) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Szebeni A, **Pintér E**, Stotz G, Tolvaj G, Juhász M, Dávid K,: Ultrasonography and water content of the liver in chronic diffuse liver disease ACTA MEDICA HUNGARICA 47: 3-4 pp. 163-170. (1990) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér E, Pék L,: Dys- and paraproteinaemias in patients suffering from ophthalmic herpes zoster GERMAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 3: 2 pp. 116-119. (1994) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér Erzsébet, László Kinga, Schüzler Ildikó, Konderák Judit: The stability of quantitative blood count parameters using the ADVIA 2120i hematology analyzer. PRACTICAL LABORATORY MEDICINE 4 pp. 16-21. (2016) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Baló-Banga JM, **Pintér E**, Garzó T: Lymphocytá transzformáció kvantitatív vizsgálata folyadékszintillációs és autoradiográfiás módszerrel [Quantitative study of lymphocyte transformation by liquid scintillation and autoradiography] ORVOSI HETILAP 113: 53 pp. 3211-3213. (1972) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér E, Kormányos E, Izsó J, Baló-Banga JM, Rajnavölgyi É, Gergely J,: Különleges polimorf immunocytoma [Unusual polymorphic immunocytoma] ORVOSI HETILAP 128: 47 pp. 2481-2483. (1987) Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Pintér E, Ricsli JM, Baló-Banga JM,: Ebrimycin gél hatásossága az acné kezelésében BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 64: 4 pp. 172-176. (1988) Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A disszertáció elkészítésében nyújtott segítségükért köszönettel tartozom Prof. Dr. Réthy Lajos Attilának, aki évek óta figyelemmel kíséri munkámat, értékes elméleti és tapasztalati tanácsokkal segíti a pályafutásomat. Bátorítása nélkül mindez nem sikerült volna.

Hálával tartozom férjemnek, Prof. Dr. Baló J. Mátyásnak, akitől a tudományos munka iránti szeretetet kaptam, és aki mellett több, mint 40 éven keresztül a klinikum rejtelseibe is beleáshattam magam, így labororvosként sem szakadtam el a betegektől.

Köszönet illeti Dr. Konderák Juditot, aki évekig főnökömként és munkatársamként részt vett a Synlabnál végzett tudományos munkámban.

Hálás köszönettel tartozom a Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központ Kémiai és Immunológiai Laboratóriumának volt és jelenlegi munkatársainak a mérések elvégzésében és a dokumentációban nyújtott segítségükért.

Szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak, hogy hittek bennem és számíthattam a támogatásukra.

Külön hálával és köszönettel tartozom munkatársamnak Dr. Kun Máriának, mióta együtt dolgozunk, mindig számíthattam rá, sokat tanultam tőle az informatika terén, a tudományos munkámban kitartó segítőm volt, aktív részvételével, okos meglátásaival, építő kritikájával támogatta azt.

12. FÜGGELÉK

I. A disszertációban szereplő saját közlemények

M. Barna
E. Pintér**Anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in children with celiac disease consuming a gluten free diet****Anti-Gliadin und Anti-Endomysium Antikörper bei Kindern mit Zöliakie unter gliadinfreier Diät**

Zusammenfassung 26 zöliakiekrankte Kinder (13 Knaben, 13 Mädchen) wurden nach 5–15 jähriger gliadinfreier Ernährung geprüft. Der Zweck war, wie wirksam sie ihre Diät realisieren können. Die Diagnose der Zöliakie wurde vor 5–15 Jahren auf Grund der ESPGAN Kriterien (1969) festgelegt. Im Blutserum wurden die Anti-Gliadin Antikörper IgG- und IgA-AGA (mit Fluoreszenz-Enzym-Immuncassay), Gliastick (mit ELISA) und Anti-Endomysium Antikörper (mit indirekter Immunofluoreszenz-Methode in Schnitten von Affenösoophagus) untersucht.

Nur 5 Patienten hatten keine Anti-Gliadin und Anti-Endomysium Antikörper. Es waren positiv in 21

Fällen der IgG-AGA, in 6 Fällen der IgA-AGA, in 19 Fällen das Gliastick, in 8 Fällen die Anti-Endomysium Antikörper.

Die Hauptursache der falschen Diät war die unbefriedigende Etikettierung der Lebensmittel. Deswegen scheint es wichtig auch in Ungarn eine Lebensmittelintoleranz-Datenbank zu schaffen.

Die 5 seronegativen Kinder haben sich eine Glutenprovokations-probe freiwillig verpflichtet; 3 von ihnen sind zu positiv innerhalb einigen Wochen, bzw. Monaten geworden. 2 Patienten blieben negativ nach 1 Jahr. Wahrscheinlich war ihre Glutensensibilität nicht beständig.

Schlüsselwörter Zöliakie (CD) – glutenfreie Diät – Anti-Gliadin Antikörper (IgG-, IgA-AGA) – Anti-Endomysium Antikörper (EmA) – Lebensmittelintoleranz-Datenbank

Summary A group of 26 children (13 boys and 13 girls; average age 12.2 years) with CD who had been on a gluten free diet for 5–15 years was examined in order to find out how effectively they could manage their diet. The diagnosis of CD was established on the basis of ESPGAN

criteria (1969). 5–15 years ago. Anti-gliadin antibodies, IgG-, and IgA-AGA (by fluorescence enzyme immunoassay), Gliastick by ELISA technique, and Anti-endomysium antibodies (by indirect immunofluorescence on sections of monkey esophagus) were examined in the serum.

Only 5 patients had no anti-gliadin or anti-endomysium antibodies. In 21 cases the IgG-AGA showed positive results; the IgA-AGA was positive in 6, the Gliastick in 19, and the anti-endomysium antibodies in 8 cases.

The main cause of the mismanagement of the diet was inadequate food labeling; so it seems to be important to also establish a Food Intolerance Data Bank in Hungary. The 5 sero-negative children volunteered for a gluten challenge; 3 of them became positive in a few weeks or months. Two patients remained negative even after 1 year. Their gluten sensitivity may not prove to be permanent.

Key words Celiac disease (CD) – gluten free diet – anti-gliadin antibodies (IgG- and IgA-AGA) – anti-endomysium antibodies (EmA) – Food Intolerance Data Bank

M. Barna (✉) · E. Pintér
Central Institute for Infectious Diseases
Gyúti út 5–7
1097 Budapest, Hungary

K 011

Introduction

In recent years it has become known that anti-gliadin (IgG- and IgA-AGA) and anti-endomysium antibodies have a high degree of sensitivity and specificity in celiac disease [2, 3, 7, 11, 12] and are so informative for dietetic errors. If patients with CD are not on strict gluten-free diet, their risk of complications such as anaemia, infertility, and malignant disorders [4, 5, 9] may increase. The aim of our study was to know how effectively our patients with CD could manage their gluten free diet.

Material and methods

Patients

The study group consisted of 26 children with CD (13 males, 13 females) between 6 and 17 years of age (mean of 12.2 years). The diagnosis of CD was established on the basis of ESPGAN criteria, 5–15 years ago [6]. They had been on gluten free diet for 5–15 years.

Laboratory methods

Alfa-Gliatest

The alfa-Gliatest (Eurospital, Trieste, Italy) was measured by fluorescence enzyme immunoassay to determine IgA and IgG antibodies specific for gliadin subunit derived from wheat gluten.

The upper limit of the normal range was 7 for IgA-AGA and 15 for IgG-AGA. These cut-offs were established by the manufacturer [8].

Gliastick

This test (Eurospital, Trieste, Italy) is an enzyme immunoassay based on a dipstick test [10].

Anti-endomysium-antibody

(Eurospital, Trieste, Italy) It was measured by indirect immunofluorescence. Sections from the distal portion of monkey esophagus were used as antigenic substrate, and fluorescein-labeled goat antibody to human IgA was applied to develop the antibody to antigen binding. The patient's serum was diluted 1:5 with phosphate-buffered saline. Under the fluorescence microscope the

Table 1 Anti-gliadin antibodies in children with CD on gluten free diet No 26 (♂:13 ♀:13)

Age Years	Gliastick positive	α-Gliatest positive		EmA positive
		IgG-AGA	IgA-AGA	
12.2 6.17	19	21	6	8

Table 2 Gluten challenge

5 CD patients	3 positive IgG-, + IgA-AGA, + EmA
	2 negative after 1 year period

presence of a brilliant green network pattern was considered as positive [1].

Results

In 21 cases the IgG-AGA showed positive results (see Table 1). Elevated IgA-AGA levels were observed in 6 cases. The gliastick results were positive in 19 and the antiendomysium antibodies in 8 cases. Only 5 patients had no anti-gliadin or anti-endomysium antibodies. The 5 seronegative children volunteered for a gluten challenge (see Table 2); 3 of them became positive in a few weeks or months. Two patients remained negative even after 1 year. Their gluten sensitivity may not prove to be a permanent one.

Discussion

Explanation of diet mismanagement

- No declaration of additives less than 2% present in foods
- Not expecting gliadin because of the characteristics of the products, e.g., milk and meat products.
- No data about the composition (pudding powders, ketchup, guar gum).
- There may be gliadin content in products in which gliadin is not expected, e.g., maize products may have gliadin in the aromaholder made from wheat starch syrup, chips.
- Basic material does not contain gliadin, but it can get contaminated during the processing.

The main cause of the mismanagement of the diet was inadequate food labeling; so it also seems to be important to establish a Food Intolerance Data Bank in Hungary.

References

1. Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V, Leonard J, Krasny S (1986) Sensitivity and specificity of IgA class anti-endomysial antibodies for dermatitis herpetiformis and findings relevant to the pathogenic significance. *J Am Acad Dermatol* 15:464-473
2. Catassi C, Ratsch J-M, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL (1994) Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 343:200-203
3. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T (1994) IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 49:593-597
4. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN (1989) Malignancy in coeliac disease - effect of a gluten free diet. *Gut* 30:333-338
5. Logan RFA, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A (1989) Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 97:265-271
6. Meeuwisse GW (1970) Diagnostic criteria in Coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 59:461-463
7. Rossi ThM, Kumar V, Lerner A, Heitlinger LA, Tucker N, Fisher J (1988): Relationship of Endomysial Antibodies to Jejunal Mucosal Pathology: Specificity Towards Both Symptomatic and Asymptomatic Celiacs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 7:858-863
8. Savilahti E, Perkkio M, Kalimo K, Viander M, Vainio E, Reuriala T (1983) IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* i:320-322
9. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC (1983) Coeliac disease and malignancy. *Lancet* i:111-115
10. Vallini M, Colleina A, Lazzari R (1993) Validazione di un test rapido per la determinazione degli antigliadina (AGA). *The Eurospital Journal*, n 2.
11. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Isakorpi JK (1990): Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch. Dis Child*, 65: 909-911
12. Wauters EAK, Jansen J, Houwen RH, Veenstra J, and Ockhuizen Th (1991) Serum IgG and IgA Anti-gliadin Antibodies as Markers of Mucosal Damage in Children with Suspected Celiac Disease upon Gluten Challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 13:192-196

KÜLÖNLENYOMAT
A
MEDICINA THORACALIS
C. FOLYÓIRATBÓL

Medicina Thoracalis (Pneumonologia Hungarica) 42. 565–569. 1989.

A Fővárosi Tanács László Kórház Központi Klinikai Laboratórium
és Fül-orr-gégeosztály közleménye

Fül-orr-gégészeti betegségek differenciáldiagnosztikája IgE Quick és humorális immunparaméterek alapján

Írta: PINTER ERZSÉBET DR. és SZOLNOKI ANDREA DR.

Összefoglalás

A szerzők 80 fül-orr-gégészeti beteg differenciáldiagnosztikájában használták az össz-IgE-szint, az allergén-specifikus IgE Quick és a humorális immunparaméterek meghatározását. 41 esetben találtak allergiát IgE Quick segítségével. Az össz-IgE-szintet 57 esetben kórosan emelkedettnek észlelték. A humorális immunparaméterek alapján a betegek aktuális állapotát sikerült meghatározniuk, és az adatok az esetleges társfertőzések felderítésében jelentettek segítséget. Leggyakoribb allergénként a réti perjét jelölték meg. Anyagukban a háziporátka allergia viszonylag ritkán fordult elő.

A fül-orr-gégészeti beteganyagban az allergiás gyulladások többnyire a bakteriális, vírusos, elsődlegesen nem patogén, testidegen és fajidegen heteroallergénekkel történt szenzibilizálódás révén fejlődnek ki, szemben az olyan reakciókkal, amelyek háttérben izo-, vagy autoszenzibilizáció áll. Az allergia olyan funkciózavar megnyilvánulása, amelyet allergén antitest reakció, vagy allergén-immunsejt-reakció és ezek biokémiai következményei váltanak ki [2].

A légúti allergének által kiváltott tünetek változatos képet nyújtanak, érintethetik a shock-szerveket, vagy az egész szervezetet. Az ezekkel szembeni túlérzékenységnél fellépő betegségek az asztma, az allergiás rhinitis, melynek hajlama gyakran örökölhető. A gyermekek és a fiatal felnőttek asztmája 80%-ban allergiás (extrinsic) típusú, 20%-nál az asztma nem allergiás (intrinsic) [6]. Az allergiás rhinitis a populáció 10–20%-át is érintheti serdülő vagy fiatal felnőttkorban [7].

Az orrpolypositasnak biztosan allergiás eredetűre utaló vélemények nem igazolhatók teljes biztonsággal. Valószínű, hogy mind az egyéb gyulladás, mind az allergia szerepet játszhat. Klinikai gyakorisága felnőtteken 0,2%, gyerekeken ez az arány kisebb [10].

A légúti megbetegedések a gyermekkor leggyakrabban előforduló megbetegedései. A visszatérő heveny gyulladásos kórképek következményeként krónikus légúti betegség alakulhat ki [11]. Még a legenyhébb, elhúzódó vagy krónikus légúti megbetegedésben is ajánlatos az allergiás tényező vizsgálata, különösen, ha a betegség szezonálisan visszatér. Ilyenkor szükséges az allergének azonosítása.

Anyag és módszer

A Fővárosi László Kórház Gégészeti Osztályával közösen 80 esetben végeztünk allergia-vizsgálatot. A betegeink között 29 gyerek, 51 felnőtt volt. A gyerekeknél az átlagéletkor 6,1 év volt, a felnőtteknél 36,2 év.

A nemek szerinti megoszlás a következő volt: 6 lány és 23 fiú a gyerekek között, a felnőttek között 24 nő és 27 férfi szerepelt. A beküldő diagnózisokat az 1. ábrán mutatjuk be. A betegeknél részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatok történtek. Minden esetben meghatároztuk az össz-IgE-szintet Phadezym IgE-Pristtel. Elvégeztük az allergén-specifikus IgE Quick-meghatározást is, Epifarm IgE Quick^R (Ausztria) alkalmazásával, valamint ezzel párhuzamosan elektroforézis, immunelfo, mennyiségi immunglobulin-meghatározás és akut fázis fehérjékre vonatkozó vizsgálatok is történtek.

Diagnózis	Esetszám
Sin. max. acuta	4
Otitis media acuta	4
Polypositis nasi	2
Laryngitis subglottica	15
Rhinitis allergica	49
Asthma bronchiale	4
Gyógyszerallergia	1
Ajakoedema	1

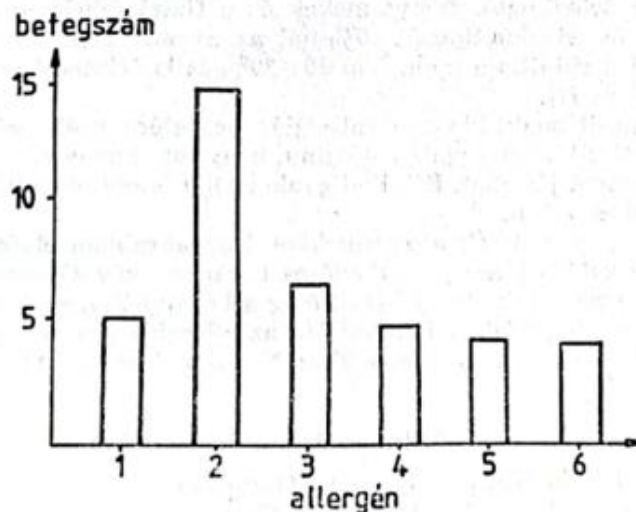
1. ábra. Diagnózisok szerinti csoportosítás

Eredmények:

A 80 beteg közül 41 esetben találtunk allergiát IgE Quick segítségével. Az össz-IgE-szintet 57 esetben találtuk kórosnak, az eredmények 70—1400 kU/l között szóródtak.

Pozitív eseteink a Rhinitis allergica csoportból kerültek ki. Emelkedett IgE-szintet találtunk még az 1 ajkon lévő angioneurotikus ödémában szenvedő betegnél, 3 asthma bronchiális esetnél, az 1 gyógyszerallergiás és 4 sinusitis maxilláris acuta esetében.

A 41 pozitív IgE Quick-kel rendelkező beteg közül a betegenkénti allergén számot a 2. ábra mutatja.



2. ábra

Ha a reakció intenzitását vettük figyelembe, a legerősebb reakciót a réti perjénél kaptuk, a leggyengébb reakciót a kutyaszőrnél észleltük. A reakciók összehasonlítása a kapott színek szubjektív megítélésén alapultak.

A 41 beteg közül 27 betegnél fordult elő réti perje pozitívitás, ezután 20 esetben a macskaszőrt találtuk pozitívnak, 19 esetben pedig a fekete üröm következett. A házipor atkát csak 6 esetben találtuk pozitívnak.

Az immunológiai változásokat figyelembe véve, allergiás beteinknél a következő elváltozásokat találtuk 3. ábra.

<i>Immunglobulin csökkenés</i>	<i>Betegszám</i>
IgG	6
IgA	9
IgM	7
<i>Immunglobulin emelkedés</i>	
IgG	13
IgM	2

3. ábra. Allergiás betegeink immunológiai eltérései

A CRP értéke 6 esetben bakteriális fertőzés gyanúját vetette fel, 7 esetben vírusfertőzésre utalt. 28 esetben a betegeken akut gyulladásos folyamatra utaló jelet nem találtunk.

Az alfa-1-proteinázinhibitor 13 esetben, az alfa-2-makroglobulin 17 esetben mutatott emelkedett értéket.

Az allergén-specifikus IgE Quick-kel és az össz-IgE alapján „nem allergiás” betegeink immunstátuszából a következőket emelném ki 4. ábra.

<i>Immunglobulin csökkenés</i>	<i>Betegszám</i>
IgG	15
IgA	25
IgM	14
<i>Immunglobulin emelkedés</i>	
IgG	2
IgM	4

4. ábra. „Nem allergiás” betegeink immunológiai eltérései

Ebben a csoportban a CRP bakteriális fertőzésre utalt 4 esetben, vírusfertőzés mellett szólt 13 esetben. Az alfa-1-proteinázinhibitor 17 esetben, az alfa-2-makroglobulin pedig 10 esetben volt emelkedett.

Megemlítendő, hogy míg allergiás betegeinknél inkább immunglobulin emelkedést találtunk, a „nem allergiás” csoportban az immunglobulinok a normál értéknél alacsonyabbak voltak. Szembetűnő ebben a csoportban a gyakori IgA-csökkenés.

A „nem allergiás” eredetű fül-orr-gégészeti beteganyagon a vírus fertőzést az ismételt infekciókban gyakrabban tudtuk kimutatni, mint allergiás betegeinknél.

Megbeszélés

Az eseteink között legnagyobb számban előforduló Rhinitis allergicában a legtöbb esetben azonnali típusú reakció zajlik le, de előfordul, hogy a klinikai tünetek 4–6 óra múlva jelentkeznek [7], sőt előfordulnak kettős reakciók is [12] (azonnali+késői). Betegeink egy részénél a krónikus gyulladásra utalt a magas IgG-szint, 2 betegnél találtunk akut folyamatra utaló magas IgM-szintet.

Ebben a csoportban minden betegnél kóros össz-IgE-szintet találtunk. Vizsgolt allergén-specifikus IgE csak 41 esetben igazolt allergiát.

Az IgE Quick az Ausztriában és Európában leggyakoribb légúti allergéneket tüntette fel, ami nem feltétlenül egyezik meg a Magyarországon szereplő allergénekekkel.

A vadkender allergia, mely nálunk gyakran fordul elő, nem szerepel például az IgE Quick eddigi paneljén.

A sinusitis maxilláris acutában szenvedő 4 betegünkönél, és a 3 asthma bronchiális betegnél is emelkedett össz-IgE-értéket találtunk, kimutatható allergén nélkül.

A felső légúti megbetegedések esetén lehet intermittáló defektus a polimorphonukleáris leukocyták chemotaxisában, abnormalitások az ellenanyagképzésben, a celluláris immunitásban. Számos ilyen egyén allergiás tünetek mellett magasabb IgE-szinttel rendelkezik az infekciókat előidéző kórokozók irányában [3].

Az irodalmi adatok szerint az ornyálkahártya allergiás elváltozása lehetőséget teremt a fertőzések kialakulására. Ezt kísérletesen nem tudták igazolni, mert a nem allergiás vasomotor rhinitisben az infekciók gyakoribbak, mint a rhinitis allergicában.

A rhinitisek 30–50%-át Rhinovírus eredetűnek tartják [1]. A laryngitis subglottica főleg csecsemő- és kisgyermekkorban előforduló megbetegedés, mely nehézlégzést, gyakran fulladást okoz. A subglottis nyálkahártyájának kb 1 mm-es duzzanata a gége lumenének 50%-os beszűkülésével jár. A betegség kialakulásában főleg a virális etiológia szerepel. A nálunk vizsgálatra kerülő 15 esetben az össz-IgE-szintet 30 kU/l alatt lévőnek találtuk. Allergén-specifikus IgE egy esetben sem jelzett allergiát.

Ebben a csoportban az immunológiai paraméterek között inkább az immunhiány dominált. Az immunglobulinok között szembetűnő volt az IgA-csökkenés, ami ezeknek a betegeknek ismétlődő vírusos, gombás fertőzéseit jelenti a légúti nyálkahártyákon, de az IgG és IgM alcsoportban is alacsonyabb értékeket találtunk a normálisnál.

A legfontosabb patogén kórokozók felületén lévő polysaccharidok antiphaagocytikus hatásúak. A protektív ellenanyagok ezzel szemben az IgG alcsoportban vannak [4].

Az IgG₂ és IgG₄-es alosztály csökkenés esetén várhatók a visszatérő légúti fertőzések.

Az IgA immunglobulin csökkenésekor gyakran észlelhető az IgG₂ alosztály csökkenése. Ebben a csoportban a CRP segítségével nagyobb számban sikerült a vírusfertőzésre utaló eredményt kapni, mint az allergiás csoportban [8, 9].

A csökkent IgM-mel rendelkező betegeken 4 esetben tudtunk bakteriális fertőzést igazolni. Valószínű, hogy a B lymphociták nem tudnak a kórokozók polysaccharid antigénjével szemben IgM-t termelni.

IRODALOM

1. Freymuth, F. et al.: Arch. Fr. Pediatr. 1986, 43: 677. — 2. Fuchs, E.: Atemw.-Lungenkrkh. 1986, 12: 193. — 3. Hauser, G. J. et. al.: Pediatr. Infect. Dis. 1986, 5: 393. — 4. Hill, H. R.: Pediatr. Infect. Dis. 1986, 5: 395. — 5. Kelenhegyi, K. és mtsai: Gyermekgyógyászat, 1984, 35: 505. — 6. Keukniet, J.: Ned. Tijdschr. Geneesk. 1986, 130: 811. — 7. Mezei, Gy.: Orv. Hetil. 1987, 128: 409. — 8. Petolta, H. et. al.: Acta Paediatr. Scand. 1984, 73: 273. — 9. Putto, A. et al.: Arc. Dis. Child. 1986, 61: 53. — 10. Roessler, F., Grossenbacher, R.: Schweiz. med. Wschr. 1987, 117: 209. — 11. Saarinen, U. M. et al.: Acta Paediatr. Scand. 1982, 71: 489. — 12. Taylor, G., Schivalkar, P. R.: Clin. Allergy, 1971, 2: 407.

Pintér, E., Szolnoki, A.: *Differential diagnosis of ENT diseases, based upon IgE Quick and humoral immunoparameters*

Total IgE, allergen-specific IgE Quick and humoral immunoparameters were examined in differential diagnosis of 80 ENT patients. Allergy was demonstrated by IgE Quick in 41 cases. Pathologically elevated IgE levels were found in 57 cases. Current state of patients could be defined by humoral immunoparameters and data were helpful in clarifying concomittant infections. Most frequently rye grass could be identified as allergen, house-dust mite allergy occurred relatively seldom.

Allergia csecsemő- és gyermekkorban

Szerkesztette:

dr. Polgár Marianne

Írta:

dr. Arató András, dr. Baló-Banga J. Mátyás,
dr. B. Kovács Judit, dr. Cserhádi Endre,
dr. Hajós Gyöngyi, dr. Gelencsér Éva,
dr. Kelenhegyi Katalin, dr. Kósa Lajos,
dr. Nékám Kristóf, dr. Pintér Erzsébet,
dr. Polgár Marianne, dr. Purebl György,
dr. Szánthó András, dr. Szemere Pál,
dr. Stauder Adrienne, dr. Török Éva



Springer

13. Allergiás megbetegedésekben alkalmazható in vitro vizsgálóeljárások

dr. Pintér Erzsébet

Az allergiás megbetegedésekben alkalmazható in vitro diagnosztikus próbákat két csoportra oszthatjuk aszerint, hogy a *szenzibilizálás tényét igazolják*, vagy a *túlérzékenységi mechanizmust világítják meg*. Az előbbit a *celluláris vizsgálatok* támasztják alá, az utóbbit a *humorális vizsgálatok*.

13.1. Humorális vizsgálatok

A humorális vizsgálatokat az utóbbi évtizedek immunkémiai módszereinek fejlődése tette lehetővé, miután egyre több antigén-antitest reakción alapuló módszert használnak az in vitro allergológiai diagnosztikában. Ezek az immunkémiai analitikai eljárások mind az érzékenység, mind a specificitás területén előnyösek. Elterjedésükben az is szerepet játszott, hogy jól automatizálhatók, és alkalmasak nagy mintaszámú sorozatmérések végzésére is. A jelenleg használt immunkémiai módszerek felosztása a kötőfehérje típusa és a jelző anyag tulajdonságai alapján történik.

A kötőfehérje típusa: ellenanyag vagy antigén.

A jelző anyag: radioizotóp, enzim, fluoreszkáló anyag lehet.

A kötődő anyag: ligandum.

13.1. táblázat. Immunkémiai módszerek

Módszer	Analitikai érzékenység
Radiális immundiffúzió	10–100 µg/ml
Nephelometria	1–10 µg/ml
RIA és EIA	1–10 µg/ml
Flowcytometria	500–5000 molekula/sejt

A legáltalánosabban használt immunkémiai módszereket a 13.1. táblázat mutatja.

13.1.1. Radiális immundiffúzió: (RID) (Mancini-módszer)

Antitestet tartalmazó agargélt öntünk Petri-csészébe. Az antigént tartalmazó standard készítmények és a betegtől származó minták felvitelére apró lyukakat készítünk a gélbe. A vizsgálandó anyag betöltése után az inkubálást addig végezzük (max. 72 óráig), amíg a mintában lévő antigén nem precipitálódik teljesen. A precipitáció termékeként kialakuló diffúziós gyűrűk átmérőjét mérjük, az abból kiszámított körfelület nagysága egyenesen arányos az antigén koncentrációjával. Egyik legegyszerűbb és legmegbízhatóbb immunassay, de számos hátránya van. A legfontosabb hátránya, hogy lassú, néha több nap is szükséges az antigén-antitest komplex kialakulásához. Nem különösen érzékeny módszer. Általában az immunglobulinok kimutatására használják. Az IgE- és IgD-fehérje kimutatására nem alkalmas.

13.1.2. Antigén-antitest komplexek által okozott fényszórásváltozás nephelometriás mérése

Nagy intenzitású fénnel megvilágítva a szuszpendált antigén/antitest komplexeket, a részecskékben fényszórás alakul ki. A szórt fény mérése nephelométerrel történik, melynek fényforrása lézer vagy halogén lámpa. A fotométertől abban különbözik, hogy a küvettára irányított fényhez képest a fényt 90° -os szögben mérjük. A szórt fény intenzitása állandó antitestmennyiség mellett a reakcióelegyben lévő antigén mennyiségével egyenesen arányos. Érzékenyebb és gyorsabb technika, mint a RID, és automatizálható. A szérumfehérjék mennyiségi meghatározására alkalmas.

13.1.3. Radioimmunoassay: (RIA)

A RIA-ban a reakció radioaktív mérés technikával kombinálódik. A természetben előforduló vagy mesterségesen is előállított izotópok energiafeleslegüket kisugározva kerülnek stabil állapotba. A sugárzásuk alapján α -, β - és γ -sugárzó elemeket különböztetünk meg. Sugárzá-

suk megfelelő készülékkel mérhető, és a sugárzás mértéke arányos a sugárzó anyag mennyiségével. A radioaktív jelzésre leggyakrabban használt anyagok a trícium ^3H , a szén ^{14}C , és a jód izotópja.

13.1.4. Enzyme Immunoassay: (EIA) Enzyme- Linked Immunosorbent Assay: (ELISA)

A radioimmun módszerek kiváltására olyan immunológiai technikát dolgoztak ki, melyeknél a meghatározandó anyagok antitestjeit nagy aktivitású, fotometriásan könnyen mérhető enzimhez kötik. Az immunreakció során a kötődő vagy feleslegben maradó enzimaktivitásból a mérendő antigén mennyisége nagy pontossággal meghatározható. A módszer előnye, hogy a méréshez egyszerű fotométer is megfelel, nem kell sugárzó anyaggal dolgozni. Érzékenysége igen nagy.

13.1.5. Fluoreszcens Immunoassay: (FIA)

Az antigének, illetve antitestek jelölésére fluorokrómokat használnak. Ezek fajlagossága nagy, igen kis antigén- vagy ellenanyagmennyiség kimutatására adnak módot. A meghatározáshoz spektrofluoriméter szükséges.

13.1.6. Flowcytometria

Immunfluoreszcencián alapuló analitikai módszer. A lymphocytákat a fényszórásuk, nagyságuk, felületük szemcsézettsége alapján ismeri fel. A lymphocytá szubpopulációk monoclonalis antitestekkel történő meghatározására a klinikai gyakorlatban sokkal hasznosabb, mint pl. a T-sejtek meghatározására szolgáló spontán (nem-immun) rozetta-módszer.

13.1.7. Össz-IgE és az allergénspecifikus IgE meghatározása

Az allergológiai in vitro diagnosztikát számos helyen még mindig az össz-IgE, illetve az allergénspecifikus IgE-meghatározással azonosítják. Az össz-IgE meghatározására az eddig felsorolt módszereket mind

használták. A RID nem elég érzékeny az IgE kimutatására a szérumban vagy a testnedvekben, ezért ez a módszer nem terjedt el. A szérumban össz-IgE-koncentrációja a gyermekekben lassan növekszik, a felnőtt értéket kb. 14 éves korban éri el. Nincs különbség az IgE-szintben a fiúk és lányok között azonos korcsoportban. Az IgE normálértékeit mutatja a 13.2. táblázat (Heil és Schuckliess összeállítása alapján).

13.2. táblázat. Az IgE normál értékei

Korcsoport	Egység (IU/ml)
Újszülött	< 1,5
7–12 hó	< 25
6 év	< 120
11 év	< 210
felnőtt	< 100

Az alábbiakban ismertetjük az allergénspecifikus IgE meghatározására szolgáló módszereket.

13.1.7.1. Radio-allergo-sorbens teszt: (RAST)

A RAST elve: egy konfetti méretű cellulóz discra gyárilag egyfajta allergént kötnek. A beteg szérumban az IgE találkozik az allergénnel. Ha a beteg széruma az allergén ellen specifikus antitestet tartalmaz, az antigén-antitest reakció létrejön, amelyet radioaktív anyaggal megjelölve szcintillációval mérni lehet. A RAST-osztályok értékelését a 13.3. táblázat mutatja.

13.3. táblázat. Rast-osztályok

Osztály	Egység PRU/ml
0	< 0,35
I.	0,35– 0,7
II.	0,7 – 3,5
III.	3,5 –17,5
IV.	< 17,5
PRU = PHARMACIA RAST UNIT	

lázat mutatja. Az allergia szempontjából a III–IV. osztályt vesszük figyelembe. *Ogura és mtsai* szerint a RAST-vizsgálat az ételallergia kimutatásában atópiás dermatitisben szenvedő betegekben 46%-ban adott fals negatív értéket tojásallergiában, 51,7%-ban tehéntej-allergiában és 26,9%-ban szójaallergiában. Az I-es és II-es RAST-osztály pozitivitása diagnosztikus értékű csecsemő- és kisdedkorban (bármilyen allergiában), de a későbbi életkorban is mindenfajta ételallergia esetén. A RAST-módszert az idők folyamán továbbfejlesztették, mint pl. különböző szilárd fázisok alkalmazása, immunoenzimátikus értékelés. Ilyen pl. mind az ételallergiában, mind a légúti allergiában használatos specifikus IgE-meghatározásra használt különböző cégek csoportos allergén kitje. Ezeket a módszereket rövid távon nem befolyásolja a beteg aktuális antihisztamin kezelése. Ezek kerülnek előtérbe kisgyerekeknél, kifejezett ekzémánál, vagy komoly dermatografizmusnál, hal- vagy Hymenoptera-allergiánál. A csoportos allergén kit, mely az allergénspecifikus IgE kimutatására szolgál, *Ogino és mtsai* szerint jól használható légúti allergiában, az ételallergiában azonban alacsony a diagnosztikus értéke. Természetesen nemcsak az allergénspecifikus IgE-t lehet így meghatározni, hanem az IgA-t és az IgG-t is ki lehet mutatni.

13.1.7.2. Leukocytá histamin release teszt

Több, mint 50 évvel ezelőtt írta le *Katz és Cohen*. A perifériás vér granulocytáit dextránülepítéssel izolálták, mosták, valamint Ca-, és Mg-ionokat tartalmazó pufferban szuszpendálták. Különböző koncentrációjú allergénkivonatokat adtak a mosott leukocyták meghatározott mennyiségéhez, majd 37 °C-on 1 órás inkubálás következett. A reakciót 4 °C-on állították le centrifugálással. A bazophil sejtek által termelt hisztamin koncentrációjának mérése spektrofotométerrel, később RIA-val történt. A spektrofotometriás módszer kb. 1 ng hisztamint tud kimutatni. A RIA érzékenyebb. Az eredményt a teljes celluláris hisztaminfelszabadulás %-ában adják meg. A módszer nem terjedt el rutin laboratóriumokban.

Az IgE-antitest meghatározásánál figyelembe kell venni, hogy immunterápiában részesülő betegekben az IgG zavarhatja a meghatározást, mert csökkenti a specifikus IgE-allergén meghatározásának érzékenységét. Ugyanakkor néha magas IgG-antitest-szintet tudunk kimutatni nem kezelt betegekben is.

13.1.7.3. IgG-alosztályok és szelektív antitesthiányok

Az IgG-hiányos betegek infekt asthmája jól ismert kép, s az az asthma, mely antibiotikum adására jól javul, az IgG-alosztály hiányának lehetőségét veti fel. Az össz-IgG-szint (8–16 g/l) nem jelzi az alosztály hiányát. A bakteriális proteinek az 1-es alosztályt, a szénhidrát-antigének a 2-es alosztályt stimulálják. Az IgG4-es alosztály mérése igen nehéz. RIA-val a populáció 15%-ában nem lehet kimutatni.

Allergénspecifikus IgG-antitestek nagyobb mennyiségben találhatók a szérumban allergiás rhinitisben, vagy rovarcsípés okozta hyperszenzitivitásban, immunterápiát követően, vagy egészséges emberben, amikor nehéz meghatározni, hogy klinikai szenzitivitásról van-e szó, vagy kezelés szükséges.

Allergénspecifikus IgG4-antitest-meghatározások. Immunometrikus módszereket használnak az IgE és IgG analógiájára. Az asthmás gyermekekben az IgG4 antitest sokkal gyakoribb, mint a nem allergiás gyerekekben. Az ételallergia kimutatására az IgG4 sokkal megbízhatóbb, mint az IgE-kimutatás, ugyanakkor a gyermekkori tojásallergiában kicsi a diagnosztikus jelentősége.

13.1.8. Eosinophil kationos fehérje meghatározása: (ECP)

Allergiás betegségekben erősen megemelkedik a szintje mind a szérumban, mind a testnedvekben. Meghatározása RIA-módszerrel történik. Atópiás betegekben *Konichi és mtsai* szérumban 31,04 µg/l értéket találtak, ugyanakkor a nem atópiás kontrollok esetében 4,92 ng/l értéket. A szerzők nem találtak összefüggést a szérumban ECP és IgE, illetve az ECP és a perifériás vér eoziinophil sejtszáma között. Atópiás dermatitis betegekben 1 hónapi *Zaditen* kezelés (napi 2×1 mg ketotifen) után a kezdeti magas ECP-érték szignifikánsan alacsonyabb lett. Az ECP székletből történő meghatározása per os ételprovokáció előtt és után is alkalmas az ételallergia bizonyítására (*Kósa és Kereki*).

13.2. Celluláris vizsgálatok

13.2.1. Makrofág migráció-gátlási teszt

A sejt közvetítette immunreakciók közül a makrophag-lymphocytainterakció megnyilvánulását mérő vizsgálat. Azon alapul, hogy megfelelő antigén hatására az allergiás egyén lymphocytái makrophag- és leukocytamigrációt gátló anyagot termelnek, ami in vitro ezen sejtek vándorlási sebességének mérhető csökkenését eredményezi. Ez elsősorban a mikrobiális, vírusos és parazitas hiperszenzibilizáció, és autoimmun betegségek kimutatására szolgál. Ugyancsak jól alkalmazható ételallergia in vitro diagnosztikájára is. *Husz* a leukocyta migrációs tesztet kapilláris mikromódszerrel vizsgálta ételallergia kimutatására krónikus urticariás betegekben. Alternatív metodika az agaróz mikrocsappes módszer.

13.2.2. Cytotoxikus immunreakciók

A citotoxikus immunreakciókban a vvt-k és a thrombocyták elpusztulnak. A károsodás haptén abszorpció és immunkomplex mechanizmus révén következik be, és IgG és IgA típusú autoantitestek keletkezésével jár együtt. Pl. az alfa-methyldopa szedését követő pozitív Coombs-próba, ami már korán felhívja a figyelmet a hemolyticus anaemia veszélyére.

13.2.3. Lymphoblast transzformációs vizsgálatok

Már a 70-es években történtek ilyen vizsgálatok. Alkalmas az étel- és gyógyszerallergia meghatározására. Pozitív reakció esetén a lymphocyta lymphoblasttá alakul, mely könnyen felismerhető mikroszkóp alatt. A radioaktív timidin beépül a DNS-be, és jelzi a lymphoblastokat. Megfelelő feldolgozás után folyadékszintillációval mérhetjük a radioaktivitást. A rutin laboratóriumokban nem terjedt el ez a módszer. Megbízhatósága kérdéses. Pozitív lehet olyan egyéneknél is, akik a vizsgált gyógyszereket minden panasz nélkül tolerálták. Sok a téves pozitív és negatív reakció is. Ugyanakkor, ha több gyógyszer kerül gyanúba, és a stimulációs index az egyiknél magas, az sorsdöntő lehet.

13.2.4. Újabb lymphocyták módszerek – citokinek hatásának mérése

A CD23⁺ lymphocyták meghatározása monoclonalis antitesttel történik flowcytométer segítségével. Az IgE-termelés szabályozásában döntő szerepet játszik az IL-4, a CD₄₀ receptor ligandja, és a citokin-szerű CD₂₃. A Th₁-sejtek citokinjei (IFN γ és IL-2) gátolják, a Th₂ citokinek (IL-4, IL-5) serkentik az IgE-termelő B-sejtek fejlődését.

Corominas szerint atópiás betegekben az IL-4 koncentráció magasabb, mint az egészségesekben, az IL-2 alacsonyabb, és ugyanakkor az IFN γ -szint normális.

Baló-Banga szerint a citokinek szerepének, egyúttal haptének kiváltotta korai lymphocytaváltozások kimutatására szolgál a lymphocytákromatin aktivációs teszt. Ezzel már 20 perc alatt jelezhető az antigének kiváltotta stimuláció.

13.2.5. A leukotriének szerepe

Koch szerint a LTC₄, LTD₄ és LTE₄ erős bronchokonstriktorok, ezek közül a LTE₄ a legstabilabb. A sulfidopeptid leukotriének meghatározását elsősorban gyógyszer indukálta urticariában érdemes elvégezni. A meghatározás az ülepitett leukocytákból inkubáció után a leukotrién felszabadulás ELISA mérésén alapszik, és a pseudoallergiát jelzi.

A különböző in vitro diagnosztikus tesztek közül teljesen megbízható ma még nincs, ezek leolvasásánál tanácsos szakember véleményét kikérni. Az eredményeket mindig csak a klinikai képpel és egyéb in vivo vizsgálatokkal együttesen lehet csak értékelni.

Irodalom

- Baló-Banga J. M. and Pfeiffer I.: Chromatin activation of blood lymphocytes detected by polarization microscopy and cytophotometry. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 1986. 8:63–71.
- Corominas M., Mestre M., Bas J and Buendia E.: Modulation of CD₂₃ expression by lymphokines in atopic patients. *Allergy and Clin. Immunol.* 1995. 7., 109–112.
- Heil W., Schuckliess F. and Zawta B.: Reference Ranges for Adults and Children Boehringer Mannheim 1994. 74–75.
- Husz S., F. Kiss Zs., Judák R., Molnár K., Kiss M., és Dobozy A.: Ételallergia krónikus urticariás betegekben. *Orv. Hetil.* 1996. 137. 739–741.
- Katz G. and Cohen S.: Experimental evidence for histamin release in allergy. *JAMA* 1941. 117: 1782.
- Koch P., Bens P., Bork K.: Freisetzung von LTC₄, LTD₄ und LTE₄ aus basophilen bei patienten mit penicillin- bzw. acetylsalicylsäure-induzierter urticaria. *Dermatologie in Neuen Europa. Abstrakt Band* 1995. 255.
- Konichi I.: Eosinophil cationic protein in atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Vener.* 1994. 3:59.
- Kósa L., Kereki E. és Farkas M.: Specifikus copro-IgE és eosinophil kationos protein szintek értékelése tápanyagallergiás gyerekekben. *Orv. Hetil.* 1995. 136: 1837–1839.
- Mancini G., Carbonara A. O. and Heremans J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965. 2:235.
- Ogino S., Bessko K., Harada T., Irifune M., Matsunaga T.: Evaluation of allergen-specific IgE antibodies by MAST for the diagnosis of nasal allergy. *Rhinology* 1993. 31. (1). 27–31.
- Ogura Y., Ogura H., Zuski N., Morita H., Kuratsiga T.: The usefulness and limitations of the radioallergosorbent test in diagnosing food allergy in atopic dermatitis. *Alerugi* 1993. 42 (6) 748–56.

*13.1. melléklet***Rövidítések**

LTT:	Lymphoblast transzformációs teszt
RID:	Radiális immundiffúzió
RIA:	Radioimmunoassay
EIA:	Enzymeimmunoassay
ELISA:	Enzyme linked immuno sorbent assay
FIA:	Fluorescens immuno assay
RAST:	Radio allerge sorbent teszt
PRU:	Pharmacia RAST Unit
ECP:	Eosinophil kationos fehérje
IL4:	Interleukin 4
IL2:	Interleukin 2
IFN:	Interferon
LTC ₄ :	Leukotrién C ₄
LTD ₄ :	Leukotrién D ₄
LTE ₄ :	Leukotrién E ₄
Th ₁ :	T-helper-sejt 1. alcsoport
Th ₂ :	T-helper-sejt 2. alcsoport
CD:	cluster differentiation
IgG:	Immunglobulin G
IgE:	Immunglobulin E
IgA:	Immunglobulin A
IgM:	Immunglobulin M
IgD:	Immunglobulin D

Magyar Táplálékallergia és Táplálékintolerancia Adatbank

A táplálékallergiáról mindenkinek

Szerkesztette: Barna Mária

TEMPUS-PHARE

Táplálékallergiák in vitro diagnosztikája

Pintér Erzsébet

Fővárosi Szent László Kórház, Budapest

Az allergiás megbetegedések esetében a diagnosztikus eljárások fejlődése ellenére is a klinikai diagnózis maradt a betegség kritériuma. Ennek feltétele, hogy allergén elvonására klinikai tünetmentesség jöjjön létre, és az allergén visszaadására a tünetek újra megjelenjenek. Az allergiás megbetegedések hátterében álló immunmechanizmusról egyre több információ áll rendelkezésünkre, ami természetesen együtt jár a diagnosztikus paletta bővülésével is. Az in vitro diagnosztikus próbákat két nagy csoportra oszthatjuk aszerint, hogy a szenzibilizálás tényét igazolják, vagy a túlérzékenységi mechanizmust világítják meg. Az előbbit a celluláris vizsgálatok, az utóbbit a humorális vizsgálatok támasztják alá (1. táblázat).

A humorális vizsgálatokat az utóbbi időben sikerült kibővíteni, miután az immunkémiai módszerek fejlődése lehetővé tette egyre több antigén-antitest reakción alapuló eljárás használatát. Ezen vizsgálatok elterjedésében az is szerepet játszott, hogy jól automatizálhatók, és lehetővé teszik a nagy mintaszámú sorozatméréseket is. Az immunkémiai módszerek felosztása a kötőfehérje típusa és a jelzőanyag tulajdonságai alapján történik. A kötőfehérje ellenanyag vagy antigén, a jelzőanyag radioizotóp, enzim, fluoreszkáló anyag lehet. Az immunkémiai módszerek esetében a különbség az analitikai érzékenységben mutatkozik meg, eszerint radiális immundiffúziót, nefelometriás méréseket, radioizotópos méréseket, enzimimmuno-assay módszereket, és fluoreszcens immunoassay eljárásokat különböztethetünk meg (4).

1. táblázat

In vitro diagnosztikus próbák

Humorális vizsgálatok	Celluláris vizsgálatok
Össz-IgE-meghatározás	Makrofág migrációgátlás
Allergénspecifikus IgE	Citotoxicitási tesztek
Allergénspecifikus IgG	Limfocitatranszformáció
Leukocita hisztaminkibocsátási teszt	Citokinmeghatározások
Eozinofil kationos fehérje	Leukotriének mérése

Humorális vizsgálatok

Össz-IgE-meghatározás

Az allergológiai in vitro diagnosztikát sok helyen még mindig az össz-IgE- illetve az allergénspecifikus IgE-meghatározás jelenti. Differenciáldiagnosztikai szempontból alkalmazzuk különböző betegségekben, mint például akut, visszatérő és krónikus urticariában, angioneuroticus ödémában (Quincke-ödéma), gastrointestinalis tünetekkel járó gastritisben és enteritisben, tisztázatlan eredetű exanthémákban, valamint gyógyszer okozta allergiákban, eozinofil sejtes tüdőinfiltrációban, allergiás aspergillozisban, Wegener-granulomatosisban, Churg–Strauss-vasculitisben, gyógyszer okozta lázban, parazitás megbetegedésekben, veleszületett immundeficienciákban, hyper-IgE-szindrómában, súlyos égésben.

Az össz-IgE referenciatartományai: újszülöttekben: 1,5 IU/ml alatt, 7–12 hónapos korban: 25 IU/ml, 6 éves korban kisebb, mint 120 IU/ml, 11 éves korban: 210 IU/ml, míg felnőttekben 100 IU/ml alatti értékeket találunk (3). Az aktív és passzív dohányzás megnöveli az össz-IgE értékét.

Allergénspecifikus IgE meghatározása

Meghatározásuk indokolt az IgE közvetítette azonnali típusú allergiás reakciókban, amikor bőrpróbákat nem végezhetünk, pl. ekcémákban, dermatitisben, szisztémás glukokortikoidterápia esetén, valamint, ha az antiallergiás terápiát nem tudjuk elhagyni a beteggel. A leggyakrabban vizsgált ételallergéneket tünteti fel a 2. táblázat (5).

Allergénspecifikus IgG meghatározása

A vizsgálati eredmények nem korrelálnak a klinikai tünetekkel. Ételallergiákban az IgG₄-antitest meghatározása játszik szerepet. Gyermekkori tojásallergiában kicsi a diagnosztikus jelentősége.

2. táblázat

Fontos ételallergének

Csoport	Allergének
Tojásfehérje	ovalbumin, ovomukoid, konalbumin, lizozim
Tehéntej	kazein, laktalbumin, laktoglobulin
Szójabab	—
Dió	mogyoró, dió
Tengeri hal	—
Gabona	búza, rozs
Zöldségféle	burgonya, zeller, paradicsom, borsó, bab
Színező anyag	tartrazin (E 102)
Tartósítószer	E 200–E 203 E 210–E 213

Leukocyta hisztaminkibocsátási teszt

A bazofil sejtek által termelt hisztamin koncentrációjának mérése radioimmunoassay segítségével történik. Az eredményt a teljes celluláris hisztaminfelszabadulás %-ában adják meg.

Eozinofil kationos fehérje meghatározása

Az allergiás reakció létrejöttében nagy szerepe van az eozinofil sejteknek. Az eozinofil sejtek aktiválódásakor egy fehérjetermészetű anyag, az eozinofil kationos fehérje szabadul fel. Atópiás dermatitises betegekben Konichi és mtsai 31,04 $\mu\text{g/l}$ értéket találtak, ugyanakkor a nem atópiás kontrollok esetében 4,92 $\mu\text{g/l}$ értéket (2). Mérése fluoreszcens immunoassay-vel vagy RIA módszerrel történik.

Celluláris vizsgálatok

Makrofág migrációgátlási teszt

A sejt közvetítette immunreakciók közül a makrofág–limfocita interakció megnyilvánulását mérő teszt. Ezt a vizsgálatot elsősorban a bakteriális, vírusos és parazitás hiperszenzibilizáció kimutatására használják.

Citotoxicitási vizsgálatok

A vörösvértestek és a trombociták pusztulása immunkomplexek képződésének következménye, ami együtt jár különböző autoantitestek keletkezésével. A vizsgálat elsősorban a gyógyszerallergiák kimutatásában alkalmazható.

Limfocitatranszformációs teszt

Allergiás betegekben a limfocita limfoblasttá alakul, amit RIA módszerrel tudunk mérni. Elsősorban ételallergia és gyógyszerallergia kimutatására használják.

Allergén indukálta leukotriénfelszabadulás mérése

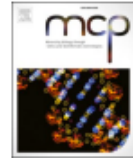
Az allergiás reakciókban a bazofil és eozinofil granulocytákból, a monocytákból és makrofágokból leukotriének szabadulnak fel, amelyek mennyisége enzimimmunoassay segítségével meghatározható (1). A leukotriének mennyisége nem allergiás egyéneknél $154 \pm 8,3 \text{ ng/l}$.

Citokinek mérése

Az IgE mediálta allergiás reakciókban szerepet játszó citokinek koncentrációját mérik részben áramlási citometriával, részben ELISA-technikával.

Irodalom

1. De Weck, A.L., Stadler, B.M., Urwyler, A. és mtsai: Cellular allergen stimulation test (CAST) a new dimension in allergy diagnostics. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 9–14.
2. Konidin, I.: Eosinophil cationic protein in atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Vener.* 1994, 3, 59.
3. Liappis, N., Schlebusch, H., Niesen, M.: Reference intervals for serum IgE Concentrations in children. *Monatschr. Kinderheilk.* 1992, 140, 300–302.
4. Pintér, E.: Allergiás megbetegedésekben alkalmazható in vitro vizsgálóeljárások. In: Polgár M. (szerk): *Allergia csecsemő- és gyermekkorban*. Springer Hungarica Kiadó, Budapest, 1996, 294–301.
5. Renz, H.: Atopy and allergy. In: Thomas, L.: *Clinical Laboratory Diagnostics*. TH Books Verl. Ges. 1998, 779.



Molecular sensitization patterns of common food-and respiratory allergens in the Hungarian population

Erzsébet Pintér^{a,*}, Mária Kun^a, Judit Konderák^a, Gabriella Páll^b, Lajos A. Réthy^{b,c}

^a Synlab Hungary Ltd., Budapest Diagnostic Center Clinical Chemistry and Immunological Department, 1211, Budapest, Weiss Manfréd út 5-7, Hungary

^b Heim Pál National Institute of Pediatrics, 1089, Budapest, Üllői u. 86, Hungary

^c Semmelweis University, Dep. Family Care Methodology, 1085, Budapest, Üllői út 26, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:
East-Central Europe
IgE sensitization patterns
Molecular allergens
Retrospective data analysis

ABSTRACT

Background: Recently developed Immunoglobulin-E (IgE) based molecular allergy diagnostics provide the ability of identifying allergenic components or ingredients at the molecular level (component-resolved-diagnosis, CRD). Compared to the classical IgE-based allergy diagnostics, molecular technology is providing more sensitive and specific IgE-sensitization patterns. Certain sensitization patterns are characteristic of large geographic regions. There are only few data available on the molecular IgE sensitization patterns in East-Central Europe. This study aims to present further data from this region.

Methods: Data of 3993 stored, anonymized molecular ImmunoCap IgE measurements (CRD), performed in Hungary between January-December 2019 from sera of 1288 subjects (mean age: 27 years $\pm$ 18 years, male/female ratio 0.56) were analyzed retrospectively, in order to get a local distributional pattern of the sensitizing (IgE >0.35 KU/I) molecular allergens.

Results: The proportion of CRD positive cases was 24.3%. Amongst them, the most prevalent inhalative allergens were Amb a 1 (18%) Art v 1 (8%) in adults and Der p 2 (3%) and Der p 1 (3%) and Amb a 1 (4%) in subjects below 18 years of age. The same for food allergens were Gal d 2 (21%), Bos d 4 (17%), Bos d 5 (11%) in adults and Gal d 2 (38%), Gal d 1 (28%), Bos d 4 (21%), Bos d 5 (13%) and Bos d 8 (7%) in children. The ratio of mono-sensitivities among CRD-positive cases was 37.5%.

Conclusion: Our results provide region-specific patterns of sensitization and molecular allergen spreading for Hungary. The relatively higher abundance of polysensitization's among allergic cases underlines the need for early diagnostic and preventive measures in the future.

1. Introduction

Molecular allergen components of complex biological sources have been used in the diagnosis of allergies for a few years only. This technique is based on the involvement of these well-defined protein components of the biological sources in the IgE-dependent allergic reactions, resulting in the release of histamine and other bioactive substances from mast cells. This phenomenon has been described in the scientific literature for more than a decade already. However, allergen-specific ELISA-based IgE- antibody tests, specifically designed for molecular components, have been available for routine component-resolved diagnostics (CRD) only for a few years [1].

The use of molecular allergy diagnostics may improve physicians'

diagnostic and management protocols with better advice given to patients with allergies.

Allergy is a public health burden which has received attention worldwide. The three most common types of allergies are food, respiratory and insect venom induced diseases [2,3].

The real prevalence of allergies is however less than expected according to the public, mostly because of many misconceptions within the population about allergies and intolerances. However, there is a very significant difference between those two. Subjects often self-diagnose their symptoms and consider intolerance as allergy. A typical example is related to cow's milk consumption, which frequently causes gastrointestinal problems, mostly in adults. However, the total estimated prevalence of IgE mediated food allergy in adults is 1–2% and only less

* Corresponding author.

E-mail addresses: Erzsabet.Pinter@synlab.com (E. Pintér), Maria.Kun@synlab.com (M. Kun), judit.konderak@synlab.com (J. Konderák), gabriella.pall@heimpalkorhaz.hu (G. Páll), rethy.lajos@se-etk.hu (L.A. Réthy).

<https://doi.org/10.1016/j.mcp.2022.101872>

Received 30 August 2022; Received in revised form 26 October 2022; Accepted 4 November 2022

Available online 15 November 2022

0890-8508/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

than 0.5% of them suffer really from cow's milk allergy [4]. Food intolerances as adverse reactions to foods are more frequently reported than "genuine" food allergies. An estimated 15–30% of the adult population suffers from food intolerance, which means, that it is a very common disorder. In contrast to food allergy, intolerance appears with a delay in symptom onset, as well as with prolonged symptomatic phase with negative serum IgE serology [5,6].

For standard allergy-diagnostic methods the prick test or the allergen specific IgE measurements are recommended to be performed first. Classical allergen specific IgE measurements use reagents containing allergen extracts that include several molecules of the agent causing the allergic reaction.

In contrast, recent molecular allergy diagnostics provide the ability of identifying allergenic components or ingredients at the molecular level (component-resolved-diagnosis, CRD). In addition, CRD-based allergy tests can predict the possible outcome of the allergic reaction regarding its severity, too. Thus, CRD-tests provide a significant step forward in allergy diagnostics, playing a crucial role in examining allergic subjects with symptoms like asthma, rhinitis, eczema, urticaria and gastrointestinal problems, including oral allergy syndrome. A further advantage of this method is the capability to indicate possible cross-reactions. This methodology can provide useful information for the clinicians including "a priori" assessment of the effectiveness of planned immunotherapies [7]. However, a certain geographic variation in component-sensitization patterns has been documented both across the US and in Europe [1,8]. The predominance of specific allergens appears to be strictly related to geographical locations reflecting principally the exposure to different inhalative- and nutritional allergens provided by region-specific effects, e.g. pollen-variations, local dietary traditions, feeding habits and other environmental factors.

This retrospective study, based on the sample- analysis of previous molecular IgE measurement results, aims to provide information on the Hungarian population's sensitization patterns in order to shed light on risk factors related to local environmental allergen-sources.

2. Subjects and methods

Stored and anonymized numerical data of 3993 molecular IgE allergy tests (ImmunoCapTM), performed between January-December 2019 on 1288 subjects from across Hungary were analyzed retrospectively. 460 persons were under 18 years of age (239 males and 221 females) and 828 were over 18 years of age (224 males and 604 females). The following nutritional sources were tested for component-specific IgE: cow's milk (Bos d 8, Bos d 4, Bos d 5), eggs (Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3), nuts (Jug r 1, Jug r 2), peanuts (Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 9, Ara h 2), soy (Gly m 4-PR-10, Gly m 5, Gly m 6), wheat (Tri a 19, Tri a 14, Gliadin α , β , γ , ω), hazelnut (Cor a 9, Cor a 14, Cor a 1 PR-10, Cor a 8) and proteins of apple- and peach (Mal d 1 PR-10, Mal d 3, Pru p 1 PR-10, Pru p 3). The tested respiratory allergens for IgE were: birch (Bet v 1 PR-10, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6), late summer weeds (Art v 1, Art v 3, Amb a 1), and mites (Der p 1, Der p 2, Der p 10). For Hymenoptera venom, IgE results for Ves v 1, Ves v 5, Api m 1, Pol d 1, Pol d 5 components were available, however Hymenoptera sensitization patterns were not in the focus of the present analysis.

Allergen nomenclature: According to the Allergen Nomenclature database of World Health Organization and International Union of Immunological Societies (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Subcommittee (www.allergen.org).

The name of any allergen molecule originates from the abbreviation of the Latin name of the biological source: the first letters denote the genus the following ones denote the species connected with an Arabic numeral indicating the order of its identification. E.g. Bet v 1 represents the first characterized allergenic molecule from the pollen of the birch tree *Betula verrucosa*.

Allergen-specific IgE levels >0.35 KU/l were defined as sensitization threshold.

2.1. Statistics

Microsoft Excel 2010 was used to screen and calculate the positive cases of the component specific IgE data. Data were analyzed by MedCalc Statistical Software version 18.2.1. (MedCalc Software, Ostend, Belgium). The type of the distribution of variables was assessed by Kolmogorov-Smirnov test, measuring kurtosis and skewness.

3. Results

Basic data-characteristics used in the present retrospective analysis are shown in Table 1. Out of the 1288 tested subjects, 314 cases (24%) proved to show positive IgE result for one or more investigated components. Altogether 540 CRD tests gave positive IgE results, out of the total 3993 performed CRD tests.

Approximately 61% of the sensitized patients were under 18 years of age (191) and 39% of them were over 18 years of age (123).

The proportion of the leading nutritive component IgE positivity's in the sensitized subjects are shown in Figs. 1 and 2.

Distribution of positive (≥ 0.35 KU/l) molecular IgE results in sensitized patients according to the tested allergenic sources Tables 2–3.

3.1. Nutritive allergens

3.1.1. Cow's milk proteins (CMP)

For CMP allergens 124 positive component IgE test results were found in 76 samples including samples of 46 children- and 30 adults with a mean age of 26 years. The most common sensitizing components under 18 years were Bos d 4 (21%), Bos d 5 (13%), and casein Bos d 8 (7%), respectively. In subjects over 18 years of age the sensitizing allergens were Bos d 4 (17%), Bos d 5 (11%) and Bos d 8 (7%).

3.1.2. Hen's egg proteins

Out of the 167 subjects screened for molecular allergens of egg, 103 showed IgE positivity for one or more components of egg. The mean age of the affected subjects was 10.3 years. This group included samples from 82 children and 21 adults. The most common sensitizing component in the subjects under 18 years was ovalbumin Gal d 2 (38%) followed by ovomucoid Gal d 1 (28%) and conalbumin Gal d 3 (5%). Over 18 years of age Gal d 1 was present with 11%, Gal d 2 represented 21% and Gal d 3: 4%, respectively.

3.1.3. Peanut proteins

Eleven peanut sensitized subjects were identified, including 8 children and 3 adults with a mean age of 11.6 years. Among the tested peanut components, the leading sensitizer in children proved to be Ara h 6 (4%), Ara h 7 (2%) and Ara h 2 (2%). Individuals over 18 years showed different sensitization rates: Ara h 2 and Ara h 7 (2–2%), Ara h 9 (1%).

3.1.4. Hazelnut proteins

Altogether 25 subjects, including 21 children and 4 adults (mean age: 15 years) had positive IgE test results for hazelnut components. Sensitization to hazelnut was more prevalent in children (6% for Cor a 1, 5% for Cor a 9, 4% for Cor a 14, and 4% for Cor a 8). Hazelnut sensitization decreased markedly in adults (Cor a 1: 3%, Cor a 14: 2%, Cor a 8: 2%, Cor a 9: 1%).

3.1.5. Soy proteins

Sensitivity for soy proteins was found in 6 samples (4 children and 2 adults, mean age: 19 years). Children's samples showed sensitivity to Gly m 4 (2%), Gly m 5 (2%) and Gly m 6 (2%). Among the investigated adult samples Gly m 4 sensitivity was present at 2%.

3.1.6. Wheat proteins

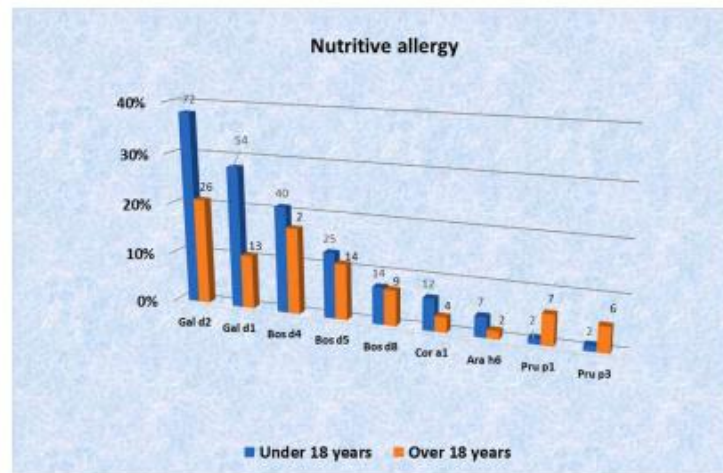
Altogether 5 samples have shown sensitivity to wheat components, originating from 1 child and 4 adults (mean age: 34 years). In adults,

Table 1

Basic data-characteristics used in the study.

Tested allergen sources	Case numbers	CRD positive cases	Proportion of CRD-positive cases in %	Average age of CRD positive subjects	Number of component based IgE test	Number of CRD positive IgE test	Proportion of CRD-positive IgE test in %	Proportion of CRD positive IgE test in %	Proportion samples taken during seasonal exposure in %
Milk	841	76	9	26	2523	124	5	4	na
Egg	167	103	62	10	501	180	36	20	na
Penaut	16	11	69	12	128	22	17	18	na
Hazelnut	34	25	74	15	136	44	32	74	na
Soy	22	6	27	19	66	12	18	19	na
Wheat	64	5	8	35	192	11	6	52	na
Walnut	23	7	30	17	46	8	17	217	na
Fruits	15	13	87	29	60	33	55	167	na
Late summer weeds	32	30	94	31	96	44	46	104	31
House dust mite	30	16	53	23	90	26	29	111	na
Hymenoptera venom	37	18	49	32	127	29	23	79	na
Birch	7	4	57	22	28	7	25	357	29
Altogether	1288	314	24	23	3993	540	14	3	na

*na: not applicable.

**Fig. 1.** Proportion of the most common nutritive allergen IgE positivities in sensitized subjects.

both Tri a 14 and Tri a 19 positivity were more common (both with 2.4%) while gliadin positivity was present with 1.6%. In single childhood case, all the three tested wheat components showed positivity.

3.1.7. Walnut proteins

The 7 detected walnut-sensitized subjects included 5 children and 2 adults, with a mean age of 17 years. In children, Jug r 1 was the most common sensitizer with 2.6%, Jug r 2 was present at 1.1%. In adults Jug r 1 positivity was detected at 0.8%.

3.1.8. Fruit-proteins (sources: apple-and peach)

Among the 13 cases with positive fruit-related molecular IgE test-results 11 came from adult-aged subjects with Mal d 1 (4%), Pru p 1 (6%), Mal d 3 (4%) and Pru p 3 (5%). Under 18 years of age Mal d 1 (2%), Pru p 1 (1%), Mal d 3 (2%) and Pru p 3 (1%) yielded positive results.

3.2. Respiratory allergens

3.2.1. Components of summer weeds (ragweed and mugwort)

Thirty samples originating from 7 children and 23 adults (mean age: 31 years) were found to be positive for late summer weed components. Ragweed Amb a 1 has shown sensitivity in 18% of airborne-allergen-sensitized adults and in 4% of children, respectively. Mugwort Art v 1 sensitivity was 8% in adults and 2% in children. Art v3 was present only in adult samples (0.8%).

3.2.2. Birch pollen components

Bet v 1, Bet v 2 and Bet v 4 component positivity were found in birch pollen sensitized adults with prevalence's of 2%, 2%, and 1%, respectively. Under 18 years of age only one Bet v 1 positive case was detected (0.5%).

3.2.3. House dust mite allergens

Component positivity for house dust mite was found in the samples of 16 subjects including 8 children and 8 adults, mean age: 23 years.

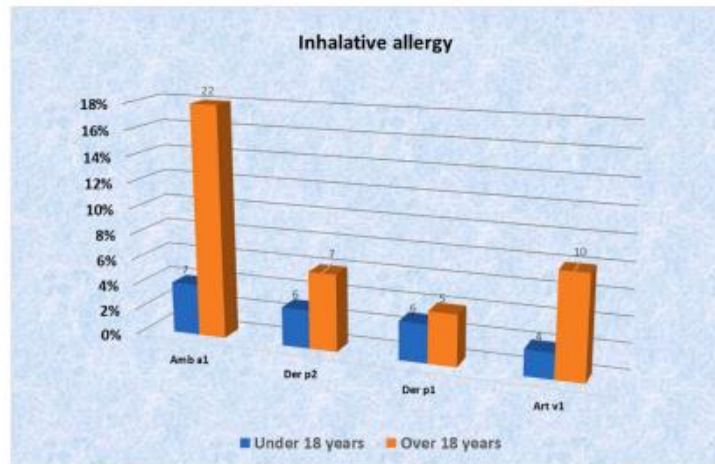


Fig. 2. Proportion of the most common respiratory allergen IgE positivities in sensitized subjects.

Table 2

Distribution of positive (>0.35 KU/I) molecular IgE results in sensitized patients under 18 years of age (n = 191).

Tested allergen sources	Tested molecular components	Positive case numbers	Percentage
Milk	Bos d 4	40	20.9%
	Bos d 5	25	13%
	Bos d 8	14	7.3%
Egg	Gal d 1	54	28%
	Gal d 2	72	37.7%
	Gal d 3	10	5.2%
Peanut	Ara h 2	3	1.5%
	Ara h 3	1	0.5%
	Ara h 6	7	3.7%
	Ara h 7	4	2.1%
	Ara h 9	1	0.5%
Hazelnut	Cor a 1	12	6.3%
	Cor a 14	7	3.7%
	Cor a 9	9	4.7%
	Cor a 8	7	3.7%
Soy	Gly m 4	4	2.1%
	Gly m 5	3	1.6%
	Gly m 6	3	1.6%
Wheat	Omega 5-gli	1	0.5%
	Tri a 14	1	0.5%
	Gliadin	1	0.5%
Walnut	Jug r 1	5	2.6%
	Jug r 2	2	1.1%
Fruit	Mal d 3	3	1.6%
	Mal d 1	3	1.6%
	Pru p 1	2	1.1%
Late-summer weeds	Pru p 3	2	1.1%
	Art v 1	4	2.1%
House dust mite	Amb a 1	7	3.7%
	Der p 1	6	3.1%
Birch	Der p 2	6	3.1%
	Der p 10	1	0.5%
	Bet v 1	1	0.5%
	Bet v 2	0	0%
Hymenoptera venom	Bet v 4	0	0%
	Api m 1	2	1%
	Ves v 1	1	0.5%
	Ves v 5	4	2.1%
	Pol d 1	0	0%
	Pol d 5	0	0%

Table 3

Distribution of positive (>0.35 KU/I) molecular IgE results in sensitized patients over 18 years of age (n = 123).

Tested allergen sources	Tested molecular components	Positive case numbers	Percentage
Milk	Bos d 4	22	17%
	Bos d 5	14	11%
	Bos d 8	9	7.3%
Egg	Gal d 1	13	10.6%
	Gal d 2	26	21%
	Gal d 3	5	4%
Peanut	Ara h 2	2	1.6%
	Ara h 3	0	0%
	Ara h 6	2	1.6%
	Ara h 7	0	0%
	Ara h 9	1	0.8%
Hazelnut	Cor a 1	4	3.2%
	Cor a 14	2	1.6%
	Cor a 9	1	0.8%
	Cor a 8	2	1.6%
Soy	Gly m 4	2	1.6%
	Gly m 5	0	0%
	Gly m 6	0	0%
Wheat	Omega 5-gli	3	2.4%
	Tri a 14	3	2.4%
	Gliadin	2	1.6%
Walnut	Jug r 1	1	0.8%
	Jug r 2	0	0%
Fruit	Mal d 1	5	4%
	Mal d 3	5	4%
	Pru p 1	7	5.7%
Late-summer weeds	Pru p 3	6	4.9%
	Art v 1	10	8.1%
House dust mite	Amb a 1	22	17.9%
	Der p 1	5	4.1%
	Der p 2	7	5.7%
	Der p 10	1	0.8%
Birch	Bet v 1	2	1.6%
	Bet v 2	3	2.4%
	Bet v 4	1	0.8%
	Api m 1	4	3.3%
Hymenoptera venom	Ves v 1	8	6.5%
	Ves v 5	8	6.5%
	Pol d 1	1	0.8%
	Pol d 5	1	0.8%

Both Der p 1 and Der p 2 showed a sensitivity rate of 3% in children and 4% and 6% in adults, respectively. Der p 10 sensitivity was present at 1% in the investigated samples (uniformly in both groups).

3.3. Hymenoptera venom allergens

Samples of 6 children and 12 adults with a mean age of 32 years showed positive test results for Hymenoptera venom components. In children Ves v 5 allergen caused sensitization in 2%, while in adults both Ves v 1 and Ves v 5 (both 7%) and Api m 1 (1%) gave positive results.

3.4. Other observations

492 subjects (38,2%) were referred to testing previously by a physician (RTP). 796 cases (61,8%) represented self-referrals (SR). The ratio of proven/suspected specific IgE positive subjects were significantly higher in the RTP group (31%) compared to the SR group (19,5%).

4. Discussion

Literature searches revealed no publicly available publications on the molecular sensitization patterns of allergic sensitization from this region of East-Central Europe. Data from a few neighboring countries (Austria, Slovenia) and from adjacent regions (Czech Republic, Poland) have been published [9–12]. However, the large methodological variation among these studies (including the number of participants, diagnoses, multiplex or singleplex arrays, top-down or bottom-up approaches, targeted- or general screenings, etc.), as well as the climatic and geographical differences even within this part of the Central European region makes it difficult for the automatic extrapolation of findings from one country to another of the region.

The aim of the present retrospective study was to assess the distribution of molecular (component derived) IgE sensitization patterns for nutritional and inhalative molecular allergens in Hungary. This present survey uses data of a singleplex, „Top down” approach i.e., targeted, “symptom-based” molecular IgE testing for the previously suspected allergens. For the interpretation of results both approaches (top-down and bottom-up) have their own limitations. The large-scale bottom-up approach is definitely more robust and can detect more detailed sensitization patterns. Singleplex approaches are usually more symptom-focused thus – theoretically at least – giving a better chance for the identification of relevant allergens in individual cases.

An important issue that one should always keep in mind is that the differentiation between true allergies and symptomless sensitizations can not be based on laboratory IgE results alone without a careful consideration of the clinical symptoms and possible other disturbing factors. A disturbing factor for practicing physicians is, for example, the question of variability in food- or pollen related IgE values, related to the timing of sampling e.g. IgE testing out of the pollen season -or during a longer elimination diet etc. The significance of these variations are hard to interpret. The effect of a longer absence/presence of the provoking airborne -or food-related allergen on specific serum IgE levels is not well characterized in the literature, therefore no real evidence is available. The only evidence related to the optimal timing for IgE testing, according to our knowledge has been related to anaphylaxis. However, even the widespread practice avoiding IgE-testing for 6 weeks after anaphylaxis due to anergy has an evidence level of “E” only [13].

In our study, the proportion of samples taken in the presence of provoking allergens we could calculate only for seasonal pollens with most of the samplings done out of the season (Table 1.) However, present retrospective analysis of anonymized laboratory data focuses strictly on sensitization patterns only, based on the internationally accepted threshold limit of 0.35 KU/1 for serum specific IgE, without any further practical consequences for the individual patients.

The study was based on the retrospective analysis of available

nutritional, inhalative and Hymenoptera venom molecular IgE results of previous laboratory data. However, we did not further analyze the Hymenoptera venom-data in the present study. These data would be in detail processed in another article.

In our study the most prevalent sensitizing respiratory allergen in adults (above 18 years of age) was Amb a 1 (present in 18% of IgE positivity's), which is the specific component of ragweed (ambrosia). This is in accordance with the clinical observations, as ragweed produces the highest seasonal pollen-load in Hungary [14,15].

The second most common specific allergenic component was mugwort Art v 1 (in 8% of IgE positive cases).

The prevalence of IgE reactivity among sensitized subjects to Amb a 1 in our study was significantly higher than in previous studies published from elsewhere in Europe, showing similarity to the North American data [16]. Among all investigated airborne allergens, ragweed Amb a 1 was the most frequent one in the younger age-groups, too. This finding supports the previous observations from this region [14].

Interestingly, results for grass pollen allergen IgE reactivities e.g. for Phl p 1, Phl p 5 and/or Lol p 1 were not present among the available data in our study. This observation differs sharply from the findings of other studies from other countries, where grass pollen sensitization was measured relatively frequently. Besides the obvious climatic differences, this finding can be explained by several other factors: (a.) local and temporal variations in seasonal pollen-concentrations; (b.) local medical practice and (c.) gaps in the public knowledge on certain allergies.

(a.) local and temporal variations in seasonal pollen-concentrations: According to the official Hungarian aerobiological service information, the unusually rainy and cold period of May-June of 2019 delayed the pollen spreading of the grasses. Thus, the grass-pollen concentrations remained low during most of the season [17].

(b.) local medical practice: Many times, the confirmation of the suspected grass pollen allergies with a typical seasonal history is established by the classical skin prick test only or by testing classical grass pollen IgE levels alone, without asking additional CRD tests at the allergy clinics.

(c.) contradictions of public knowledge/awareness on seasonal allergens: Allergenic pollens of weeds (ragweed, mugwort) and early blossoming trees and bushes (hazelnut, birch) in Hungary are considered to be well known. On the contrary, the typical grass pollen-related respiratory and/or ocular symptoms between late April and late June are falsely considered by the public to be triggered by poplar many times. The reason is simple: The non-visible seasonal pollination of grass pollens coincides with the visible appearance of poplar's non-allergenic fluffy, cotton-like crops in the air.

Among the IgE results related to early -blossoming trees/bushes, the IgE- reactivity to hazelnut Cor a 1, a Bet v 1 -related PR-10 protein, was found to be present at 6% in sensitized children. Interestingly, it was found among the dataset for nutritive allergen-screenings. Considering both the well-known pollen-food cross-reactive sensitization process in allergic marching as well as the age of the patients (all below 18 years of age), we suspect a sign of hazelnut pollen-sensitization instead of a real nutritional type of sensitization for hazelnut - at least partly.

Bet v 1 itself was a relatively less frequent sensitizer even in the adult age group in Hungary. Climatic differences may explain this phenomenon in Hungary, similarly to the Southern-European regions as compared to the Northern-European data¹⁶.

On the other hand, IgE reactivity to other food-related PR-10 proteins besides Cor a 1, such as soy Gly m 4, apple mal d 1 and peach Pru p 1 were present as well-mostly with adult predominance.

Pru p 1, a PR-10 protein of peach was present at 6% IgE reactivity. Sensitization to the Der p 2 allergen of the house dust mite (HDM) was present at 6% in the investigated CRD-positive adult samples. Der p 2, however, was the leading indoor-molecular allergen in subjects under

18 years of age, with a frequency of 3%- and the same frequency was found to be present for the Der p 1 HDM allergen, too.

This phenomenon is similar to published observations from elsewhere. Based on the previous observations on HDM allergenicity HDM allergens recently were characterized as the main indoor sensitizers and initiators of allergic marching [18].

Food component sensitization patterns are considered to be sharply different in children as compared to adults, worldwide [19]. IgE reactivity to common and typical early-age food allergen components of cow's milk, hen's egg, soy and wheat was found in the present analysis, as well as the gradual fading of allergenicity later. These observations are basically consistent with the published international data.

Regarding the peanut related IgE sensitivities found in the present study, the dominant cases of peanut storage protein IgE positivity were Ara h 6, followed by Ara h 7 and Ara h 2. As this result differs from findings of other geographical regions, it needs further investigation.

Among the hazelnut-related proteins the PR10-(Bet v 1 like), Cor a 1 IgE sensitization has been discussed elsewhere in the text. Among hazelnut's storage proteins, the tested Cor a 9 (11S globulin) and Cor a 14 (2S albumin) IgE sensitizations were present mostly in children but decreased markedly in adults. Cor a 8, a lipid-transfer protein (LTP) is showing homology to other LTP-s.

Among LTP-type allergic sensitizations, the most common form is represented by the primary IgE sensitization to Pru p 3 of peach [12]. Pru p 3 IgE reactivity was present in 5% of the detected food-components sensitivities in the present adult cohort. Another peach related protein, Pru p 1 (a PR-10 protein) was present with 6% positivity. The two main allergens of peach, Pru p 1 and Pru p 3, account for most of the peach allergies in Europe. In Central Europe however, the symptoms appear usually as oral allergy syndrome (OAS). This is mostly related to Pru p 1 and induced in most cases by pollen/food cross-reactions initiated by sensitization to the birch Bet v 1 allergen.

Among walnut-related proteins, Jug r 1 IgE reactivity was present only in children at 2.6%. Jug r 1 is the 2S albumin type storage protein of walnut, with molecular homologies to the most common peanut-storage proteins Ara h 2 and Ara h 6 and to similar proteins of other nuts as well [19]. Jug r 3 molecule-related IgE reactivities were found less frequently but in both age-groups. Jug r 3 is a lipid-transfer molecule (LTP).

Hymenoptera-venom sensitization-patterns showed an adult-prevalence in the investigated samples with Ves v 1, Ves v 5 and Api m 1 positivity. However, Hymenoptera sensitization was not in the focus of the present analysis.

Considering the higher ratio of self-referrals (SR, 62%) versus referrals through physicians (RTP, 38%) the proven/suspected IgE positivity ratio was significantly higher in the RTP group.

Within the frame of present retrospective data-analysis we had no permission to investigate individual cases behind the anonymized samples further. However, according to the daily routine of the data-handling laboratory, all patients (both SRs -and RTPs) with a positive IgE test-result were advised to contact an allergy specialist for further consultation. This routine, in our opinion, can facilitate the desirable incorporation of the component-resolved molecular allergy-diagnostics (CRD) in the clinical decision-making process. CRD results can help to establish different allergy-phenotypes, e.g. Der p 1, Der p 2 or Der p 10-related allergic asthma caused by different proteins of house dust mite (HDM). Der p 1 or Der p 2 (also Der p 23)-related allergic asthma usually indicates HDM-immunotherapy, while Der p 10 (HDM tropomyosin) positivity suggests the rejection of allergen-specific immunotherapy but indicates a possible cross-reactivity with seafood. CRD furthermore can indicate a strict allergen-free diet in case of a confirmed food-allergy with significant IgE positivity for a known anaphylactogenic protein, like Ara h 2/Ara h 6, casein -or ovomucoid, etc. The final and individual clinical decision, however, should always be made by the allergy-specialist, taking care of the patient.

Regarding all CRD-positive cases of the whole analysis, there was a relatively higher abundance of polysensitization (62.5%) versus

monosensitization's (37.5%). This finding underscores the need for earlier diagnostic and preventive measures in order to stop allergic marching and allergen-spreading. The more frequent specific IgE positivity's in the RTP group, and the lack of higher detectable grass-pollen sensitivities compared to other European surveys, suggest an over-estimation of allergies and possible misinterpretations of the causative allergens in the grass pollen season by both the general public and professionals. These findings call for better future educational programs both among subjects and physicians as well.

5. Conclusion

This is the first molecular allergy study compiling a larger patient population in Hungary. It is based exclusively on laboratory data, but in spite of its discussed limitations still can provide an insight into the occurrence and frequency of allergenic sensitization patterns from this part of the Central-East European region.

Author contributions

E. P. collected the data and the main author, M. K. analyzed the data and attended to the writing of the manuscript, J. K. helped us with our advice and critically read the manuscript, G.P. finalized the text, L. A. R. contributed to the interpretation of data and revised draft-and final versions of the manuscript. All authors contributed to the writing and approved the final manuscript.

Ethics committee approval

The study adhered to the Declaration of Helsinki (WMA, 2013). Ethical Committee approval number: KUT-10/2022.

Declaration of competing interest

The authors declare no commercial or financial conflict of interest.

Data availability

The authors do not have permission to share data.

References

- [1] P.M. Matricardi, J. Kleine-Tebbe, H.J. Hoffmann, et al., EAACI molecular allergology user's guide, *Pediatr. Allergy Immunol.* 27 (S23) (2016) 1–250, <https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
- [2] P. Rapiejko, D. Jurkiewicz, W. Pietruszewska, B. Zielenik-Jurkiewicz, J. Woron, A. Lipiec, Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats, *Otolaryngol. Pol.* 72 (2018) 1–12, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.8057>.
- [3] H.Y. Lam, V. Tergaonkar, K.S. Ahn, Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies, *Biosci. Rep.* 40 (4) (2020), <https://doi.org/10.1042/BSR20200256>.
- [4] J.L. Turnbull, H.N. Adams, D.A. Gorard, Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 41 (2015) 3–25, <https://doi.org/10.1111/apt.12984>.
- [5] D. Munblit, D.G. Peroni, A. Boix-Amorós, et al., Human milk and allergic diseases: an unsolved puzzle, *Nutrients* 9 (2017), <https://doi.org/10.3390/nu9080894>.
- [6] I.J. Ansotegui, G. Melioli, G.W. Canonica, et al., IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper, *World Allergy Organ J* 13 (2020), 100080, <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
- [7] G.W. Canonica, I.J. Ansotegui, R. Pawankar, A. Wao - Aria - Ga(2), LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics, *World Allergy Organ J* 6 (2013) 17, <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>.
- [8] A. Valcour, J. Lidholm, M.P. Borres, R.G. Hamilton, Sensitization profiles to hazelnut allergens across the United States, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 122 (2019) 111–116, <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.09.466>, e111.
- [9] T. Stemeseder, E. Klinglmaier, S. Moser, L. Lueftenecker, R. Lang, M. Himly, G. J. Oostingh, J. Zumbach, A.C. Bathke, T. Hawranek, G. Gadermaier, Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling, *Allergy* 72 (2017) 754–763, <https://doi.org/10.1111/all.13071>.
- [10] J. Celakovska, R. Vankova, J. Bukac, E. Cermakova, C. Andrys, J. Krejssek, Atopic dermatitis and sensitisation to molecular components of *Alternaria*, *cladosporium*,

- penicillium, Aspergillus, and malassezia-results of allergy explorer ALEX 2, J Fungi (Basel) 7 (2021), <https://doi.org/10.3390/jof7030183>.
- [11] K. Kowal, A. Pampuch, G. Siergiejko, Z. Siergiejko, E. Swiebocka, C.R. Schlachter, M. Chruszcz, A. Jacquet, Sensitization to major Dermatophagoides pteronyssinus allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma, *Adv. Med. Sci.* 65 (2020) 304–309, <https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.003>.
- [12] M. Zidarn, M. Robić, A. Krivec, M. Silar, Y. Resch-Marat, S. Vrtala, P. Kopac, N. Bajrović, R. Valenta, P. Korosec, Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients, *Clin. Exp. Allergy* 49 (2019) 808–818, <https://doi.org/10.1111/cea.13361>.
- [13] P.A. Eigenmann, M. Atanaskovic-Markovic, J. O'B Hourihane, et al., Testing children for allergies: why, how, who and when, *Pediatr. Allergy Immunol.* 24 (2) (2013) 195–209, <https://doi.org/10.1111/pai.12066>.
- [14] K. Voros, J. Bobvos, J.M. Varro, T. Malnasi, T. Kol, D. Magyar, P. Rudnai, A. Paldy, Impacts of long-term ragweed pollen load and other potential risk factors on ragweed pollen allergy among schoolchildren in Hungary, *Ann. Agric. Environ. Med.* 25 (2018) 307–313, <https://doi.org/10.26444/aaem/82624>.
- [15] L.A. de Weger, C.H. Pashley, B. Sikoparija, C.A. Skoth, I. Kasprzyk, L. Grawling, M. Thibaudon, D. Magyar, M. Smith, The long distance transport of airborne Ambrosia pollen to the UK and The Netherlands from Central and south Europe, *Int. J. Biometeorol.* 60 (2016) 1829–1839, <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1170-7>.
- [16] R. Moverare, K. Westritschnig, M. Svensson, B. Hayek, M. Bende, G. Pauli, R. Sorva, T. Haahela, R. Valenta, L. Elfman, Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 128 (2002) 325–335, <https://doi.org/10.1159/000063855>.
- [17] National Center for Public Health, Information of the Hungarian aerobiological network 2019, in: (In Hungarian): Aerobiológiai Hálózati Éves jelentése, 2019.Pdf, 2020/2 (antssz.hu).
- [18] D. Posa, S. Hofmaier, S. Arasi, P.M. Matricardi, Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review, *Curr. Allergy Asthma Rep.* 17 (2017) 28, <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0697-y>.
- [19] A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber, et al., EAAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy, *Allergy* 69 (2014) 1008–1025, <https://doi.org/10.1111/all.12429>.