

Hrvatsko društvo za  
alergologiju i kliničku imunologiju

## Knjiga sažetaka

simpozija

# IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani



07. prosinca 2007.  
Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Program:

**16:00-16:15** Asja Stipić Marković: Uvodna riječ

**16:15-16:30** Branko Pevec: Senzibilizacijski profil na alergene biljne hrane diljem Europe

**16:30-16:45** Mirjana Turkalj: Patofiziološki mehanizmi senzibilizacije gastrointestinalnog sustava

**16:45-17:00** Marinko Marušić: Uloga Toll-like receptora u upalnim bolestima crijeva

**17:00-17:30** *Stanka za kavu*

**17:30-17:45** Irena Batišta: Rekombinantni alergeni i inhibicija IgE-vezanja homolognim alergenima

**17:45-18:00** Branko Pevec: Homologija alergena - inhalacijski i nutritivni izvori

**18:00-18:15** Mira Radulović Pevec: Prikaz bolesnika s višestrukom preosjetljivošću

**18:15-18:30** Asja Stipić Marković: Zaključci

## **UVOD**

*Suvremena alergološka dijagnostika i terapija, u budućnosti, bazirati će se na molekularnim metodama, kojima će se otkrivati tzv. alergijski "fingerprint", što znači da će terapija biti individualno dizajnirana za svakog pojedinog pacijenta. Takve dijagnostičke metode omogućiti će određivanje alergenskih determinanti iz ukupnog alergena, koje su bitne za pokretanje imunološke reakcije.*

*Tipičan primjer križno reaktivnih imunoloških fenomena su simptomi alergije na hranu biljnog podrijetla, u bolesnika s respiratornim alergijskim smetnjama zbog preosjetljivosti na peludi stabala (breza, ljeska). O križnoj alergijskoj reakciji, najčešće u obliku oralnog alergijskog sindroma (OAS), na alergene koštunjicavog voća u bolesnika s polinozom na brezu i ljesku postoji najviše podataka u znanstvenoj literaturi. Međutim, čini se da fenomen križne reaktivnosti ima važnu ulogu i u drugim skupinama alergena pa tako ima istraživanja koja pokazuju sindrome koji se obilježavaju kraticama: lateks-voće sindrom, celer-pelin-začini sindrom, celer-mrkva-pelin-začini sindrom, breza-pelin-celer sindrom, grinje-puževi-račići sindrom itd.*

*Istraživanja križne reaktivnosti zanimljiva su i kod bolesnika s upalnim crijevnim bolestima, bolesnika s nutritivnim alergijama tipa I i II, a križna reaktivnost s bakterijskim i virusnim antigenima te antigenima mikoplazmi zanimljiva je ne samo zbog alergijskih nego i zbog autoimunskih fenomena.*

*U dijagnostičkom postupku korisno je odrediti senzibilizacijski profil bolesnika s glavnom alergenskom determinantom, ne samo zbog određivanja homologa u drugim izvorima alergena nego i zbog odabira preciznog imunoterapijskog protokola.*

*Područje križne reaktivnosti ima još veliki broj nedefiniranih imunoloških mehanizama, što predstavlja izazov za buduća istraživanja.*

**Asja Stipić Marković**

## SENZIBILIZACIJSKI PROFIL NA ALERGENE BILJNE HRANE DILJEM EUROPE

**Branko Pevec**

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju*

*Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb*

*Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za kliničku alergologiju*

Grinje kućne prašine, dlake životinja, plijesni, različite vrste peludi, različite namirnice i otrovi insekata u predisponiranih osoba mogu dovesti do alergijske senzibilizacije pa su nazvani alergenima. Međutim, svaki od njih sadrži nekoliko različitih alergogenih proteina, koji mogu inducirati produkciju specifičnih IgE protutijela. Npr. pelud breze (*Betula verrucosa*) sadrži proteine Bet v 1, Bet v 2, Bet v 3, itd; jabuka (*Malus domestica*) sadrži Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, itd. Prema nomenklaturi Međunarodne udruge imunoloških društava (IUIS - International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub-Committee, [www.allergen.org](http://www.allergen.org)), definirano je >400 ovakvih proteina, koji se sada smatraju alergenima, dok se izvori iz kojih alergeni potječu nazivaju alergenskim izvorima.

Nutritivni alergeni rezistentni na toplinu i probavne enzime mogu nepromijenjeni ući u organizam preko probavnog sustava (čak i nakon termičke obrade) te dovesti do alergijske senzibilizacije. Zbog svoje izuzetne otpornosti, u senzibilizirane osobe mogu izazvati sistemske alergijske reakcije. Ovakvi alergeni nazivaju se kompletnim nutritivnim alergenima, a nutritivna alergija kod koje isti alergen dovodi do senzibilizacije organizma i do pojave simptoma naziva se nutritivna alergija tipa I. Primjer kompletnog nutritivnog alergena je Mal d 3 iz jabuke.

Nutritivni alergeni osjetljivi na toplinu i probavne enzime vrlo se brzo denaturiraju pri termičkoj obradi ili kontaktu sa želučanim sadržajem. Stoga nemaju sposobnost senzibilizacije organizma. Međutim, u organizmu koji je prethodno (inhalacijskim ili kontaktnim putem) senzibiliziran na neki križno-reaktivni alergen, mogu izazvati simptome. Simptomi se mogu javiti samo ako ingestirana hrana nije prethodno termički obrađena. Lokalizirani su uglavnom na sluznicu usne šupljine jer daljnjim prolazom kroz probavni trakt dolazi do gubitka alergogenih svojstava alergena. Ovakvi se alergeni nazivaju nekompletnim nutritivnim alergenima. Nutritivna alergija kod koje jedan alergen dovodi do senzibilizacije organizma, a drugi do pojave simptoma naziva se nutritivna alergija tipa II. Primjer nekompletnog nutritivnog alergena je Mal d 1 iz jabuke, koji inducira simptome oralnog alergijskog sindroma u osoba senzibiliziranih na Bet v 1 iz breze.

Ekspozicija različitim alergenskim izvorima karakterističnim za pojedine geografske regije dovodi do stvaranja različitih profila senzibilizacije. To znači da će spektar stvorenih specifičnih IgE protutijela odražavati razlike u biljnom svijetu, klimatskim uvjetima i prehrambenim navikama različitih populacija.

Senzibilizacija na alergene peludi breze ključna je u patofiziologiji nutritivne alergije tipa II, karakteristične za zemlje sjeverne i centralne Europe. Senzibilizacija na Bet v 1 (glavni alergen) među pacijentima preosjetljivim na pelud breze prisutna je gotovo redovito (98-100%) u stanovnika Finske, Švedske i Austrije, nešto manje (85-

90%) u stanovnika Francuske i Slovenije, a još manje (<65%) u stanovnika Švicarske i sjeverne Italije. Senzibilizacija na Bet v 2 (profilin) rijetko je prisutna u stanovnika Skandinavskih zemalja (<12%), nešto više u stanovnika zemalja centralne Europe (20-30%), a najviše u stanovnika Švicarske i sjeverne Italije (43-45%). Osim breze, važni izvori alergena u tom području su maslina i trave. Njihove peludi ne sadrže Bet v 1-homologe. Međutim, obje vrste peludi sadrže profiline (Ole e 2, Phl p 12) homologne s Bet v 2. Manja učestalost Bet v 1-reaktivnosti i veća učestalost Bet v 2-reaktivnosti u stanovnika Švicarske i sjeverne Italije pokazuje da je dio tih pacijenata primarno senzibiliziran upravo alergenima iz tih dodatnih izvora.

U Mediteranskim zemljama alergija na biljnu hranu može imati obilježja nutritivne alergije tipa II (vezana uz polinozu), ali i nutritivne alergije tipa I (bez pridružene polinoze).

Reaktivnost IgE protutijela prema pojedinačnim alergenima peludi breze dokazana je za Bet v 1 u 40%, a za Bet v 2 u 50% pacijenata s područja južne Italije. Primarna senzibilizacija se zbog odsutnosti breza pripisuje izloženosti drugim vrstama peludi. Reaktivnost prema Bet v 1 posljedica je izloženosti Bet v 1-homolozima prisutnim u peludima drugih stabala reda Fagales. Jedan od važnijih kandidata je hrast crnika (*Quercus ilex*). Reaktivnost prema Bet v 2 posljedica je izloženosti njegovim homolozima u peludima različitih biljnih vrsta. Najznačajniji izvori su javorolisna platana (*Platanus acerifolia*) te različite vrste trava i korova.

U stanovnika južne Italije i Španjolske često se javlja preosjetljivost na voće iz porodice Rosaceae (breskva, marelica, trešnja, šljiva, jabuka, kruška) bez pridružene polinoze. Senzibilizacija uglavnom nastaje oralnim putem zbog izloženosti alergenima Pru p 3 iz breskve.

## **PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI SENZIBILIZACIJE GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA**

***Mirjana Turkalj***

*Dječja bolnica Srebrnjak*

*Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za kliničku alergologiju djece*

Alergijske reakcije na hranu javljaju se radi poremećenog imunološkog odgovora u sluznici probavnog trakta. Mukozna barijera gastrointestinalnog trakta (GIT) je velika površinska barijera koja svakodnevno predstavlja fizičko-kemijsku (epitelne stanice, sluz, enzimi, pH) i celularnu barijeru (NK stanice, polimorfonukleari, makrofazi, epitelne stanice, Toll-like receptori) te suprimira imunološki odgovor na ogromnu količinu vanjskih antigena.

Nezrelost sluznične barijere GIT-a (npr. suboptimalna enzimaska aktivnost, nezrelost slgA), vjerojatni je razlog povećane prevalencije infekcija i alergijskih reakcija u prvim godinama života.

Poznato je da oko 2% antigena iz hrane se transportira u imunološki intaktnoj formi i kroz normalnu GIT-barijeru. Na takve antigene se u većine osoba razvija tolerancija, za koju se danas vjeruje da ključnu ulogu imaju tzv. antigen prezentirajuće stanice, posebno epitelne stanice crijeva, dendritičke stanice te regulacijski T limfociti. Alergijske reakcije na hranu javljaju se u genetski predisponiranih osoba u kojih se nije razvila oralna tolerancija ili je ona narušena. Ukoliko se antigeni iz hrane vežu na IgE protutijela na mastocitima ili bazofilima, dovode do njihove degranulacije i oslobađanja medijatora i citokina te pojave simptoma. U nastanku tzv. non-IgE reakcija čini se da ključnu ulogu imaju eozinofili.

U razvoju oralne tolerancije važnu ulogu ima crijevna flora, čemu u prilog govori povoljan učinak probiotika u prevenciji razvoja atopijskih bolesti.

## ULOGA TOLL-LIKE RECEPTORA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA

**Marinko Marušić<sup>1</sup>, Asja Stipić Marković<sup>2</sup>, Mira Radulović Pevec<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Odjel za gastroenterologiju i hepatologiju  
Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb*

<sup>2</sup>*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb  
Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za kliničku alergologiju*

Toll-like receptori (TLR), obitelj od 9 molekula u citosolu i membrani makrofaga, imaju važnu ulogu u reakcijama urođene imunosti a istovremeno određuju svojstva stečenog imunološkog odgovora. Genetski polimorfizam TLR odgovoran je za različiti odgovor pojedinih osoba na stimulaciju bakterijskim produktima. Crijevna flora sa milijunima bakterija snažan je i kontinuirani imunološki stimulus.

Smanjena stimulacija TLR receptora s crijevnim bakterijama, u ranom djetinjstvu, smatra se odgovornom za usmjeravanje limfocitnog odgovora prema alergijskom fenotipu jer je odgođeno uspostavljanje optimalne ravnoteže između Th-1 i Th-2 limfocita. Također je usporena i maturacija imunološkog sustava. Ove činjenice jedan su od temelja tzv. higijenske hipoteze kojom se tumači povećano obolijevanje od svih oblika alergijskih bolesti u zemljama sa "zapadnjačkim" načinom života.

Istraživanja su pokazala da se imunološki odgovor usmjerava prema Th-1 ili Th-2 smjeru na nivou stanica za predočavanje te da je i urođeni imunološki odgovor preko Toll-like receptora u ravnoteži s imunološkim odgovorom posredovanim IgE antitijelima vezanim na receptore visokog afiniteta u membrani dendritičnih stanica.

U imunopatogenezu upalnih bolesti crijeva uključeno je više čimbenika: okolišni, obiteljski i genetski te stanje crijevne flore i osobitosti imunološkog sustava.

U obitelji TLR-a ima više molekula koje igraju ulogu u patogenezi upalnih bolesti crijeva a najznačajniji među njima je TLR-4. Dokazana je njegova pojačana ekspresija u aktivnoj crijevnoj upali. Zajedno sa molekulom CD14, na istim stanicama, TLR-4 sudjeluje u prepoznavanju lipopolisaharida (LPS) bakterija i pokreće kaskadu događanja koji na kraju dovode do produkcije upalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa, IL-12, kemokini) i indukcije drugih molekula (CD80, CD86, CD40). Međutim, aktivacijom TLR-9, postiže se obrnuti učinak tj. inducira se protuupalni odgovor u crijevima kod upalnih bolesti crijeva, sindroma iritabilnog crijeva i proljeva zarazne etiologije. Aktivacija TLR-9 postiže se pomoću metilirane i

nemetilirane DNA iz probiotika. To je mehanizam kojim probiotici smanjuju intenzitet crijevne upale.

U bolesnika s nutritivnom alergijom nađen je smanjeni odgovor nakon stimulacije TLR-5, TLR-7, TLR-8 i TLR-9. To smanjenje TLR signalizacije nije posljedica smanjenja ekspresije ovih receptora (dokazano nepromijenjenom ekspresijom mRNA), a točan molekularni mehanizam ove patološke promjene nije jasan.

Za razliku od povećane ekspresije TLR-4 u upalnim bolestima crijeva, u plućima miša je zapaženo da se stimulacijom TLR-4 postiže smanjenje alergijske upale.

Poznavanje imunopatogeneze dovelo je do pojave bioloških lijekova u terapiji upalnih bolesti crijeva koji djeluju na indukciju apoptoze u T limfocitima i monocitima, a samim tim sprečavaju preživljavanje T limfocita.



## **REKOMBINANTNI ALERGENI I INHIBICIJA IgE-VEZANJA HOMOLOGNIM ALERGENIMA**

***Irena Batišta***

*Imunološki laboratorij  
Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb*

Izlažući se alergenima, alergične osobe stvaraju specijalnu klasu protutijela - imunoglobuline E (IgE).

U laboratorijskim dijagnostičkim postupcima prirodni ekstrakti, koji se koriste kao izvori alergena, kompleksne su mješavine različitih molekula s različitim svojstvima. Ciljne molekule za IgE protutijela su proteinske komponente. Iako su prisutne u velikom broju samo ih manji broj iskazuje antigenu aktivnost. Zato je vrlo značajna standardizacija alergena kako bi testovi koji se koriste u dijagnostici imali istu specifičnost, osjetljivost i reproducibilnost. Različitim imunoelektroforetskim tehnikama iz mnogih alergenskih ekstrakata detektirane su major i minor komponente i dobiveni različiti odgovori IgE protutijela pacijenata. Laboratorijski testovi trebaju detektirati specifična IgE protutijela kako na major tako i na minor komponente. Pacijenti s atopijskim bolestima često pokazuju preosjetljivost na alergene iz različitih izvora. Neke komponente alergena iz različitih i ponekad vrlo udaljenih rodova i vrsta mogu sadržavati gotovo identične proteine što ima za posljedicu križnu reaktivnost i pojavu lažno pozitivnih rezultata (npr. detekcija specifičnih IgE protutijela reaktivnih s nekoliko alergena koji pripadaju grupama homolognih molekula: Bet v 1-homolozi; profilini; proteini koji vežu Ca; CCD - Cross reactive carbohydrate determinants; tropomiozin...).

U dijagnostici križne reaktivnosti je najčešće korištena RAST-inhibicija (FEIA-inhibicija). Test se temelji na sposobnosti alergena u tekućem stanju da kompetira s homolognim alergenima vezanima na čvrsti nosač (ImmunoCAP), za vezna mjesta na specifičnim IgE protutijelima iz pacijentova seruma. Količina specifičnih IgE protutijela vezanih na ImmunoCAP obrnuto je proporcionalna kapacitetu vezanja tekućeg alergena koji djeluje kao inhibitor. Stupanj RAST-inhibicije je proporcionalan aktivnosti alergena i izražava se u postotcima, pri čemu je postotak inhibicije veći što je veća homolognost među alergenima.

Posljednjih godina došlo je do razvoja rekombinantnih alergena. Pod pojmom rekombinantni alergen podrazumijevamo jednu alergen komponentu, definiranu molekulu koja se može karakterizirati i standardizirati konvencionalnim biokemijskim metodama. Proizvodi se kloniranjem DNA na mikroorganizmu "domaćinu" (najčešće *Escherichia coli*) u kontroliranoj kulturi i može se replicirati u identičnom obliku. Rekombinantni alergeni će omogućiti poboljšanje dijagnostičkih mogućnosti identifikacije višestruko senzibiliziranih pacijenata.

Primjena rekombinantnih alergena u laboratorijskoj dijagnostici znači korak naprijed u rasvjetljavanju alergijskih simptoma pacijenata i pruža dodatnu informaciju pri odluci o specifičnoj imunoterapiji.

## **HOMOLOGIJA ALERGENA - INHALACIJSKI I NUTRITIVNI IZVORI**

***Branko Pevec***

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju*

*Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb*

*Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za kliničku alergologiju*

Zbog strukturne sličnosti pojedinih proteinskih molekula, velik broj alergena koji postoji u prirodi može se svrstati u samo nekoliko skupina (Fagales peludi - grupa 1, profilini, polkalcini itd.). Među članovima svake skupine postoji mogućnost križne reaktivnosti IgE protutijela, odnosno vezanja jednog protutijela s dva ili više alergena. Molekularnu osnovu križne reaktivnosti čini sličnost trodimenzionalne strukture konformacijskih epitopa, koje stvorena protutijela prepoznaju na alergenima. Vezanje je obično moguće ako su alergeni homologni u preko 70% aminokiselinskog slijeda, a malo je vjerojatno ukoliko je homologija ispod 35%.

Križno vezanje IgE protutijela stvorenih na jedan alergen sa strukturno sličnim alergenom iz nekog drugog izvora može izazvati klinički značajne alergijske reakcije. Takvo vezanje može biti i klinički irelevantno, ali je tada najčešće uzrok dijagnostičkih poteškoća.

U zemljama sjeverne i centralne Europe nutritivna alergija tipa II najčešće je posljedica senzibilizacije na Bet v 1 (glavni alergen peludi breze) čiji su homolozi u hrani odgovorni za pojavu simptoma OAS-a (svrbež, peckanje i/ili otok usana, jezika i/ili usne šupljine, osjećaj stezanja u grlu). Bet v 1-homolozi izolirani su iz jabuke (*Mal d 1*), kruške (*Pyr c 1*), marelice (*Pru ar 1*), trešnje (*Pru av 1*), mrkve (*Dau c 1*), celera (*Api g 1*), lješnjaka *Cor a 1.04*, itd. Različito visok stupanj homologije ovisi o taksonomskoj pripadnosti te dovodi do različitih obrazaca križne reaktivnosti.

U Mediteranskim zemljama moguća je kombinacija nutritivne alergije tipa II i nutritivne alergije tipa I. Prva je najčešće posljedica senzibilizacije Bet v 1-homolozima prisutnim u peludima drugih stabala reda Fagales (hrast, bukva) ili Bet v 2-homolozima (profilinima) prisutnim u peludima različitih biljnih vrsta. Druga je posljedica senzibilizacije oralnim putem najčešće na *Pru p 3* (LTP - lipid transfer protein) iz breskve. Tako simptomi OAS-a mogu biti tek inicijalni (ili mogu potpuno

izostati), a nakon njih često slijedi neka sistemska manifestacija (urtikarija/angioedem, gastrointestinalni simptomi, astma, anafilaktički šok). Simptomi lokalizirani na početni dio probavnog sustava izazvani su Bet v 1-homolozima i/ili profilinima, dok su za sistemske reakcije odgovorni homolozi LTP-a prisutni u hrani. Homolozi LTP-a izolirani su iz voća porodice Rosaceae: jabuke (Mal d 3), kruške (Pyr c 3), breskve (Pru p 3), marelice (Pru ar 3), šljive (Pru d 3), trešnje (Pru av 3), ali i iz nesrodnih biljnih namirnica, npr. kukuruza (Zea m 14). Različito visok stupanj homologije i ovdje dovodi do različitih obrazaca križne reaktivnosti.

Određeni proteini povezani su s obranom biljaka od različitih patogena i nepovoljnih utjecaja okoliša (PR proteini - pathogenesis-related proteins). Njihovu sintezu mogu inducirati virusne, bakterijske ili gljivične infekcije, propuh, potapanje, smrzavanje, ozon, UV-B svjetlost i mehanička oštećenja. Pojedini PR proteini mogu biti i konstitutivno eksprimirani u određenim biljnim organima ili određenim fazama razvoja, dok u stresnim uvjetima ili pri izlaganju patogenima dolazi do njihove pojačane sinteze. Biljke koje eksprimiraju veće količine PR proteina otpornije su na utjecaje okoliša, što se nastoji iskoristiti pri uzgoju različitih biljnih namirnica. Primjenom induktora povećava se ekspresija PR proteina. Međutim, kako je većina ovih proteina alergogena, postoji opasnost od povećavanja alergogenog potencijala tako uzgojenih biljaka.

Senzibilizacija na ubikvitarne biljne alergene kao što su profilini i križno-reaktivne ugljikohidratne determinante (CCD - cross-reactive carbohydrate determinants) dovodi do ekstenzivnih križnih reakcija, koje su često klinički irelevantne. Takvi alergeni nazivaju se panalergenima, a senzibilizacija na neki od njih (pri čemu se točan izvor koji je do senzibilizacije doveo obično ne može utvrditi) naziva se peludnom panalergijom. Izvori senzibilizacije panalergenima su različite vrste peludi (za CCD i otrovi insekata reda Hymenoptera), a njihovo prepoznavanje u hrani biljnog podrijetla posljedica je križne reaktivnosti stvorenih IgE protutjela.

Odsutnost klinički relevantnih alergijskih reakcija na profile objašnjava se djelovanjem  $\alpha$ -kimaze iz mastocita, koja cijepa pojedine regije profilina koje sadrže IgE-reaktivne epitope i tako limitira efektorske mehanizme alergijskog odgovora na profilin u senzibiliziranih pacijenata. Taj je mehanizam vjerojatno primarno usmjeren protiv nastanka autoimunosti (profilin je prisutan i u humanim stanicama). Dio objašnjenja mogao bi biti i u postojanju slabije alergogenih linearnih epitopa. Odsutnost klinički relevantnih reakcija na CCD objašnjava se njihovom monovalentnošću kao antigena, odnosno nesposobnošću premoštavanja IgE protutjela na mastocitima i posljedične degranulacije.

## **PRIKAZ BOLESNIKA S VIŠESTRUKOM PREOSJETLJIVOŠĆU**

***Mira Radulović Pevec***

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju*

*Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb*

*Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za kliničku alergologiju*

Ukoliko rezultati kožnih i *in vitro* testova pokazuju senzibilizaciju na velik broj alergena, potrebno je razlučiti radi li se o stvarnoj višestrukoj senzibilizaciji ili o križnoj reaktivnosti. Također je potrebno istražiti jesu li križne reakcije klinički značajne. Tek nakon tako provedene obrade moguće je zaključiti koji su alergeni relevantni te se mogu primijeniti za specifičnu imunoterapiju. Panalergenske molekule kao što su profilini i križno reaktivne ugljikohidratne determinante (CCD - cross-reactive carbohydrate determinants) često dovode do lažno pozitivnih nalaza dijagnostičkih testova. Senzibilizacija na ove molekule najčešće je posljedica izloženosti glikoproteinima prisutnim u različitim vrstama peludi odnosno u otrovima pčele, ose ili stršljena.

Prikazom bolesnika senzibiliziranog na velik broj alergena, ilustrirati će se kako klinički irelevantne križne reakcije mogu komplicirati dijagnostičku alergološku obradu. Radi se o 71-godišnjem bolesniku iz Dalmacije, koji se već duži niz godina liječi zbog astme. Simptomi astme i rinitisa pogoršavaju se u jesensko doba godine. Bolesnik je u nekoliko navrata nakon uboda pčele reagirao teškom sistemskom reakcijom, dok su ubodi osa bili praćeni samo blagim lokalnim reakcijama. Kožni testovi učinjeni komercijalnim alergenskim ekstraktima ("prick" metoda) bili su pozitivni na grinje kućne prašine, skladišnje grinje, peludi stabala, trava i korova te na otrove pčele i ose, dok su testovi učinjeni svježim voćem i povrćem ("prick-by-prick" metoda) bili pozitivni na jabuku, lješnjak, rajčicu, breskvu, maslinu, kikiriki, kukuruz, soju i grah. Rezultati *in vitro* testova (ImmunoCAP FEIA) također su bili pozitivni na svaki testirani alergenski ekstrakt. Koncentracije specifičnih IgE protutijela kretale su

se u rasponu od 4.96 kU/L za breskvu do 12.80 kU/L za otrov pčele. Testovi inhibicije (FEIA-inhibicija pčelinjim otrovom u koncentraciji 800 µg/ml) potvrdili su postojanje križne reaktivnosti. Specifična IgE protutijela (osim slgE na grinje kućne prašine) bilo je moguće inhibirati otrovom pčele. Postotak inhibicije bio je najviši za protutijela reaktivna s ekstraktom peludi breze (83%), a najniži za protutijela reaktivna s ekstraktom peludi pelina (46%). Provokativni bronhalni testovi bili su pozitivni na grinju kućne prašine i pelud pelina, a negativni na pelud breze. Provokativni oralni testovi kukuruzom, kikirikijem, sojom, grahom, lješnjakom, rajčicom, breskvom, masliom, jabukom, dinjom, lubenicom, agrumima i bananom bili su negativni.

Anamnestički podaci o višegodišnjoj astmi, nemogućnost inhibicije pčelinjim otrovom i pozitivan provokativni bronhalni test grinjom kućne prašine, u skladu su s primarnom senzibilizacijom ovim alergenskim izvorom. Pogoršanje simptoma astme i rinitisa u jesen (polinacija pelina), najniži postotak inhibicije pčelinjim otrovom te pozitivan provokativni bronhalni test peludom pelina, govore u prilog dodatnoj senzibilizaciji ovim izvorom. Teške sistemske reakcije nakon uboda pčele potvrđuju kliničku značajnost pčelinjeg otrova te govore o još jednom alergenskom izvoru koji je primarno senzibilizirao ovog bolesnika. Produkcija slgE protutijela na CCD objašnjava pozitivne, ali klinički irelevantne, križne reakcije prema ostalim alergenskim izvorima (otrov ose, pelud breze, biljne namirnice).