

Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de alergia oral es la forma más leve de una reacción alérgica a alimentos. Se distingue por síntomas restringidos a la mucosa oral, que son mediados por la IgE y generados por la ingestión de frutas frescas y verduras. El diagnóstico de síndrome de alergia oral se establece con un cuadro clínico sugerente y se corrobora con diversos estudios, como las pruebas de Prick-to-Prick a alimentos, que poseen sensibilidad mayor a 90% y especificidad de 30 a 60%.

Objetivo: conocer la prevalencia del síndrome de alergia oral en pacientes adultos atendidos en un hospital de tercer nivel del sur de la Ciudad de México, además de sus características demográficas y comorbilidades asociadas con más frecuencia.

Pacientes y método: estudio prospectivo efectuado con 44 pacientes, 40 mujeres y 4 hombres, con edad promedio de 33.4 años, quienes tuvieron datos clínicos sugerentes de síndrome de alergia oral, y a quienes se realizaron pruebas Prick-to-Prick a alimentos.

Resultados: hubo mayor predominio en mujeres (91%) y prevalencia de asma y rinitis alérgica de 54%. De los pacientes, 60.4% tuvo pruebas positivas Prick-to-Prick a alimentos de las siguientes familias: rosáceas (60%), crustáceos (25%), musáceas (23%), actinidáceas (21%), lauráceas (16%) y cucurbitáceas (16%). Sólo cinco pacientes tuvieron reacciones adversas con las pruebas Prick-to-Prick; en cuatro casos anafilaxia grados 3 y 4 al realizar pruebas con plátano-sandía, durazno, papaya y cacahuete, cada uno.

Conclusiones: el síndrome de alergia oral afecta más a mujeres que a hombres, las comorbilidades alérgicas más frecuentes en pacientes con síndrome de alergia oral son rinitis alérgica y asma, por tanto, en los pacientes con asma y rinitis alérgica sensibilizados a polénes debemos interrogar con respecto a los síntomas sugerentes de síndrome de alergia oral.

Palabras clave: síndrome de alergia oral, pruebas Prick-to-Prick, síndrome polen-alimento, alimentos asociados, prevalencia, diagnóstico, tratamiento.

Karen A Rodríguez-Mireles
Arturo Gaspar-López
Eunice G López-Rocha
Leonel Del Rivero-Hernández
Nora Hilda Segura-Méndez

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Oral Allergy Syndrome in Adults of a Third Level Hospital

ABSTRACT

Background: Oral allergy syndrome (OAS) is the mildest form of an allergic reaction to foods. It is characterized by the presence of IgE mediated symptoms restricted to oral mucosa after intake of fresh fruits and vegetables. OAS diagnosis is based on suggestive clinical manifes-

Recibido: octubre 2013

Aceptado: enero 2014

Correspondencia

Dra. Karen A Rodríguez Mireles
José Sotero Castañeda 316, interior 302
06000 México, DF
karen_aicila@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Del Rivero-Hernández L, Segura-Méndez NH. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. Revista Alergia México 2014;61:65-72.

tations and can be confirmed with tests such as prick-to-prick skin test with the food implicated, which have a sensitivity > 90%, specificity 30-60%, positive predictive value (PPV) of 40% and negative predictive value (NPV) > 95%.

Objective: To know the prevalence of OAS in adult patients attending a third level hospital in southern Mexico City, and also describe the demographics of these patients and comorbidities more frequently associated.

Patients and method: We studied 44 patients (40 women and 4 men), with an average age of 33.4 years, with suggestive clinical features of OAS, evaluated with prick-by-prick skin tests with fresh food.

Results: There was a predominance of OAS in woman (91%) and a prevalence of asthma and allergic rhinitis of 54% among this population. We found that 60.4% of these patients had positive prick-by-prick skin tests, being the most frequently involved families of foods: rosaceae (60%), crustaceans (25%), musaceae (23%), actinidaceae (21%), lauraceae (16%) and cucurbitaceae (16%). Only 5 patients presented adverse reactions with prick-by-prick skin tests, in 4 of the cases with grade 3 and grade 4 anaphylaxis, while testing with banana-watermelon, peach, papaya and peanut, respectively.

Conclusions: Oral allergy syndrome affects more women than men, the most frequent comorbidities in patients with oral allergy syndrome are allergic rhinitis and asthma, thus, in patients with asthma and allergic rhinitis, sensitized to pollens we have to ask about symptoms suggestive of oral allergy syndrome.

Key words: oral allergy syndrome, prick-by-prick test, pollen-food syndrome, associated foods, prevalence, diagnosis, treatment.

El síndrome de alergia oral fue descrito por primera vez en 1987 por Amlot; constituye la forma más leve de una reacción alérgica a alimentos y se distingue por síntomas restringidos a la mucosa oral, mediados por la IgE y generados por la ingestión de frutas frescas y verduras.^{1,2}

Los síntomas de síndrome de alergia oral incluyen prurito y sensación de quemazón en los labios, la boca y la garganta, con alivio gradual; su progresión a síntomas sistémicos como vómito, diarrea, asma y urticaria es poco común y ocasionalmente puede haber anafilaxia; los síntomas inician minutos después de consumir alimentos y son más severos durante la temporada de polinización del alérgeno implicado.¹⁻⁵

El mecanismo fisiopatológico del síndrome de alergia oral incluye inicialmente la sensibilización a pólenes, con aparición subsecuente de reactividad cruzada con alérgenos de otros alimentos.⁶⁻⁹

Los alérgenos alimentarios que inducen el síndrome de alergia oral se disuelven rápidamente en la cavidad oral y son digeridos por las enzimas gástricas; la vía de sensibilización de estos pacientes es inhalatoria y se le denomina alergia alimentaria clase 2, lo que permite diferenciarla de la alergia generada por alérgenos alimentarios que son resistentes a las enzimas digestivas e inducen sensibilización vía intestinal, conocida como alergia alimentaria clase 1.¹⁰

Los alimentos asociados con mayor frecuencia con el síndrome de alergia oral son: manzana, cereza y durazno (familia *Rosaceae*), melón (familia *Cucurbitaceae*) y kiwi (familia *Actinidaceae*).^{4-5,11-14}

Los factores de riesgo del síndrome de alergia oral son la sensibilización a algunos pólenes y su reactividad cruzada, además de asma y rinitis alérgica.^{1,15}

Síndrome polen-alimento

En 1996, Lessof describió como síndrome polen-alimento a las alergias alimentarias causadas por reactividad cruzada entre los antígenos contenidos en los pólenes, frutas o vegetales, debido a proteínas homólogas.^{4,6,16}

De 50 a 70% de los pacientes con polinosis al abedul tienen reacción a los alimentos relacionados con este polen, como la manzana, la cereza y la avellana.^{17,18} En el caso del abedul y la manzana, los alérgenos mayores son responsables de estos síntomas, como Mal d1, que es el alérgeno mayor de la manzana, y muestra elevada homología con Bet v1, que es el alérgeno mayor del abedul, por lo que es posible detectar la IgE específica contra manzana en el suero de casi todos los pacientes sensibilizados al polen del abedul.^{17,19}

El alérgeno mayor del abedul, Bet v1, tiene reactividad cruzada con proteínas homólogas identificadas en diferentes frutas, como manzana (Mal d1), cereza (Pru av1) y pera (Pyr c1), así como en la avellana (Cor a1), apio (Api g1), zanahoria (Dau c1), frijol (Gly m4), cacahuete (Ara h8) y kiwi (Act d8).²⁰

La profilina del abedul, denominada Bet v2, también es capaz de inducir la producción de anticuerpos IgE con reactividad cruzada, porque reconocen las profilinas en manzana, plátano,

zanahoria, apio, cereza, avellana, pera, piña, papa y tomate.²⁰

Los anticuerpos IgE específicos para el alérgeno menor Bet v6 muestran reactividad cruzada con proteínas del mismo tamaño (35 daltons) en manzana, plátano, zanahoria, lichi, mango, naranja y pera.²⁰

En el Cuadro 1 se resumen los alimentos comunes con reactividad cruzada y sus pólenes análogos. Las asociaciones más comunes son los síndromes abedul-fruta, apio-artemisa-especie, apio-artemisa-especie-ambrosía y ambrosía-melón-banana.¹⁹

Prevalencia

Es difícil establecer su prevalencia debido a que los síntomas del síndrome de alergia oral son leves y pueden pasar inadvertidos por los pacientes; en niños se reporta de 5% y en adultos de 8%, aunque algunos estudios sugieren mayor frecuencia en mujeres.^{5,21-23}

El síndrome de alergia oral se reporta incluso en 70% de los pacientes con rinitis alérgica y polinosis. En México, un estudio realizado por Bedolla-Barajas refiere que 8% de los sujetos con poliposis nasal tienen síndrome de alergia oral, particularmente cuando los pacientes están sensibilizados al abedul (59 a 70%) o a las oleáceas (>50%).⁵

Diagnóstico

Se establece clínicamente y se confirma con pruebas Prick-to-Prick a alimentos (Figura 1); aunque pueden ocurrir resultados falsos positivos en sujetos sensibilizados a los alimentos en cuestión o que anteriormente tuvieron alergia a determinado alimento.^{18,24}

Existen factores que modifican los resultados obtenidos al realizar las pruebas Prick-to-Prick,

Cuadro 1. Tipos de pólenes y alimentos asociados con síndrome de alergia oral

Polen	Frutas	Verduras	Nueces, semillas, leguminosas
Aliso	Manzana, cereza, durazno, pera	Perejil, apio	Almendra, avellana
Abedul	Kiwi, manzana, pera, ciruela, durazno, nectarina, albaricoque, cereza, tomate	Apio, zanahoria, papa, chirivía, pimiento verde, eneldo, comino, chícharo, cilantro, hinojo	Avellana, nuez, almendra, cacahuate, lenteja, frijol
Gramínea	Melón, sandía, naranja, tomate	Papa	Cacahuate
Artemisia		Apio, zanahoria, eneldo, perejil, hinojo, cilantro, comino	Semillas de girasol
Ambrosía	Sandía, plátano	Zucchini, pepino, calabacín	

Tomado de la referencia 18.

Cuadro 2. Alimentos asociados con el síndrome de alergia oral

Alimentos de origen vegetal					
Rosáceas, n (%)		Musáceas, n (%)		Actinidáceas, n (%)	
Manzana	16 (37%)	Plátano	10 (23%)	Kiwi	8 (18%)
Durazno	12 (27%)				
Fresa	4 (9%)	Lauráceas n (%)		Cucurbitáceas n (%)	
Pera	3 (7%)	Aguacate	5 (11%)	Sandía	3 (7%)
Ciruela	3 (7%)	Nuez	2 (5%)	Melón	3 (7%)
Almendra	2 (5%)	Canela	1 (3%)		
				Moráceas n (%)	
Umbelíferas n (%)		Cacahuate 3 (7%)		Higo	1 (3%)
Zanahoria	6 (13%)			Zarzamora	1 (3%)
		Anacardiáceas n (%)		Fabáceas n (%)	
Bromeliáceas n (%)		Mango	2 (5%)	Jícama	2 (5%)
Piña	4 (9%)			Caricáceas n (%)	
Leguminosas n (%)		Mirtáceas n(%)		Papaya	1 (3%)
Haba	1 (3%)	Guayaba	1 (3%)		
Chícharo	1 (3%)			Solanáceas n (%)	
Tamarindo	1 (3%)	Vitáceas n (%)		Jitomate	1 (3%)
		Uva	1 (3%)		
Amarilidáceas					
Cebolla	1 (3%)				
Alimentos de origen animal					
Pescados n (%)		Crustáceos n (%)		Pollo n (%)	1 (3%)
Atún	3 (7%)	Camarón	8 (18%)		
Mojarra	1 (3%)				
Sardina	1 (3%)				

como la potencia de los extractos. Con los extractos crudos podemos obtener mejores resultados, debido a que los epítomos de reactividad

cruzada no son destruidos por los procesos de manufactura.¹⁸



Figura 1. Pruebas Prick-to-Prick a kiwi.

El método Prick-to-Prick con frutas en fresco es el método más sensible para detectar anticuerpos IgE específicos; posee sensibilidad mayor de 90%, especificidad de 30 a 60%, valor predictivo positivo de 40% y valor predictivo negativo mayor de 95%.¹⁸

La prueba Prick-to-Prick se realiza con una lanceta desechable de 1 mm sobre la superficie volar de los antebrazos; se hace la punción en el alimento en cuestión y posteriormente se punciona la piel del paciente, para realizar la lectura a los 15 minutos. Se consideran positivos los alérgenos que induzcan la formación de una pápula mayor de 3 mm que el control negativo (solución de Evans); se incluye, además, un control positivo (histamina).¹⁸

También están disponibles pruebas *in vitro* para la detección de anticuerpos IgE, pero su sensibilidad y especificidad en pacientes con síndrome de alergia oral requieren más estudios confirmatorios.¹⁸

Tratamiento

Hasta el momento, el tratamiento más fácil y seguro es evitar el (los) alimento(s) que ocasionan el síndrome de alergia oral y aquéllos con los que hay reactividad cruzada. Los antihistamínicos pueden aliviar parcialmente los síntomas de este síndrome.¹⁷

El pronóstico general de los pacientes con síndrome de alergia oral es bueno, con muy pocas reacciones severas. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con alergias alimentarias pierden su sensibilización después de evitar estrictamente los alimentos durante dos años.³

Inmunoterapia subcutánea

Los estudios que investigan el efecto de la inmunoterapia específica en estos pacientes son controvertidos.

En pacientes con síndrome de polen-fruta secundario a polinosis por abedul, la inmunoterapia específica a abedul reporta efectividad para el tratamiento del síndrome de alergia oral, la eficacia se corrobora con pruebas cutáneas negativas y tolerancia a los alimentos que persisten durante 30 meses.¹⁷

Otros autores demostraron una reducción significativa o desaparición por completo de los síntomas del síndrome de alergia oral en 84% de los sujetos monosensibilizados a polen del abedul; sin embargo, con frecuencia la cantidad de frutas toleradas es limitada.^{19,25,26}

En contraparte, algunos estudios muestran que la inmunoterapia para abedul no disminuye la sensibilidad a alimentos más que el placebo.^{19,27}

Inmunoterapia sublingual

La inmunoterapia sublingual específica en pacientes con síndrome de alergia oral induce tolerancia debido a que la aplicación de alérgenos es directamente en la mucosa oral.⁴

El estudio de Bergmann demostró que los pacientes con síndrome de alergia oral tienen alivio durante la prueba de reto oral y después de cuatro semanas con inmunoterapia sublingual,

40.7% de los pacientes toleraron los alimentos sin tener ninguna reacción o mejor que antes; después de 12 meses de tratamiento, este porcentaje se incrementó a 86.4%.⁴

Enrique y colaboradores mostraron que la inmunoterapia sublingual es efectiva en pacientes alérgicos a la avellana, al compararla con reto oral controlado con placebo, doble ciego, aunque otros autores no confirman estos resultados.²⁸⁻³⁰

El objetivo de este estudio es conocer los alimentos individuales y las familias causantes de los síntomas del síndrome de alergia oral en adultos atendidos en un hospital de tercer nivel del sur de la Ciudad de México, así como conocer las características de estos pacientes, sus comorbilidades y las reacciones adversas manifestadas durante la realización de pruebas Prick-to-Prick con alimentos en fresco.

Pacientes y método

Estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con sospecha clínica de síndrome de alergia oral atendidos durante el periodo de junio de 2012 a enero de 2014 en la consulta de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a los que se realizaron pruebas Prick-to-Prick con alimentos en fresco.

Todos los pacientes se sometieron a un interrogatorio dirigido a la búsqueda de enfermedades atópicas (rinitis alérgica, asma, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica); se les realizó exploración física, pruebas cutáneas para los aeroalergenos más comúnmente encontrados en nuestra área geográfica (pruebas por punción o pruebas intradérmicas) y pruebas Prick-to-Prick con alimentos en fresco que se sospechaba causaban síndrome de alergia oral, previa firma de consentimiento informado.

Resultados

De junio de 2012 a enero de 2014 se realizaron pruebas Prick-to-Prick con alimentos en fresco a 44 pacientes (40 mujeres, 91%, y 4 hombres, 8%, relación mujer:hombre de 9:1), con edad promedio de 33.4 años (límites: 16-63 años); lo que concuerda con lo descrito en la bibliografía.

Las comorbilidades alérgicas encontradas en este grupo de pacientes con síndrome de alergia oral fueron: rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica; se reportó una prevalencia de rinitis alérgica y asma de 54%, de conjuntivitis alérgica de 6% y de dermatitis atópica de 4%.

Las familias de alimentos causantes del síndrome de alergia oral más frecuentes fueron: rosáceas (60%), crustáceos (25%), musáceas (23%), actinidáceas (21%), lauráceas (16%) y cucurbitáceas (16%). Los alimentos individuales implicados con más frecuencia en el síndrome de alergia oral fueron: manzana (37%), durazno (27%), plátano (23%), camarón (18%) y kiwi (18%). Estos resultados se muestran en las Figuras 2 y 3 y el Cuadro 2.

Documentamos pruebas positivas Prick-to-Prick con alimentos en fresco en 26 pacientes (60.4%) y solamente 5 de éstos tuvieron reacciones adversas: congestión y prurito nasal (un paciente), anafilaxia grado 3 (2 pacientes, con plátano-sandía y durazno) y anafilaxia grado 4 (2 pacientes, con papaya y cacahuete). El paciente que refirió síntomas nasales tuvo un resultado negativo en las pruebas Prick-to-Prick a alimentos, por lo que probablemente los efectos adversos fueron ocasionados por el control positivo. Lo anterior destaca la importancia de estar siempre alerta para tratar las reacciones adversas severas al realizar este tipo de pruebas *in vivo*.

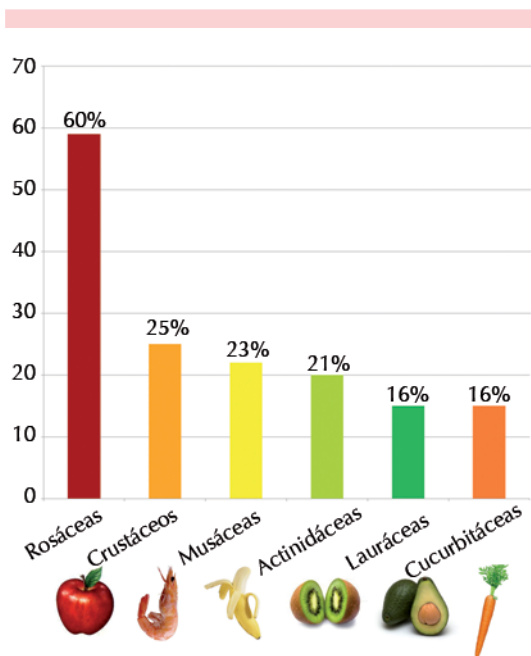


Figura 2. Familias de alimentos asociados con más frecuencia con el síndrome de alergia oral.

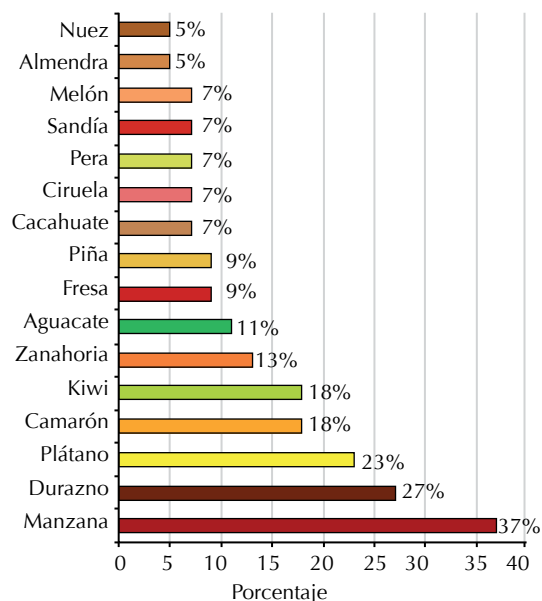


Figura 3. Alimentos asociados con el síndrome de alergia oral.

Conclusiones

En México existe escasa información de la prevalencia del síndrome de alergia oral y las características de estos pacientes. En nuestro grupo de estudio, los alimentos asociados más frecuentemente con este síndrome fueron la manzana, el durazno, el plátano, el kiwi y la zanahoria (en orden descendente).

Más de 50% de los pacientes con síndrome de alergia oral tenían otra comorbilidad alérgica; las más frecuentes fueron rinitis alérgica y asma. Por tanto, en los pacientes con asma y rinitis alérgica, sensibilizados a pólenes, especialmente a aliso, abedul, artemisa, ambrosía o gramíneas, debemos interrogar con respecto a los síntomas sugerentes de síndrome de alergia oral, porque el tratamiento con inmunoterapia a ciertos pólenes, ya sea vía subcutánea o sublingual, puede ofrecerles algún beneficio e inducir tolerancia oral a algunos alimentos; sin embargo, los estudios en esta área aún arrojan resultados controvertidos.

Referencias

- Caliskaner Z, Naiboglu B, Kutlu A, Kartal O, et al. Risk factors for oral allergy syndrome in patients with seasonal allergic rhinitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:312-316.
- Waserman S, Watson W. Food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011;7:1-7.
- Ausucua M, Dublin I, Echebarria M, Aguirre J. Oral allergy syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:568-572.
- Bergmann K, Wolf H, Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome. An observational study. *World Allergy Organ J* 2008;1:79-84.
- Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Ortiz-Miramontes LR, Jáuregui-Franco RO. Frecuencia y características clínicas del síndrome de alergia oral en adultos mexicanos con polinosis nasal. Estudio de casos y controles. *Rev Alergia Mex* 2013;60:17-25.
- Steinman H. Oral allergy syndrome, what's new? *Curr Allergy Clin Immunol* 2009;22:58-62.
- Falak R, Sankian M, Tehrani M, Jabbari F, et al. Clinical and laboratory investigation of oral allergy syndrome to grape. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2012;11:147-155.

8. Asero R, Massironi F, Velati C. Detection of prognostic factors for oral allergy syndrome in patients with birch pollen hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:611-616.
9. Martín E, Quirarte J, Florido F, Hinojosa B. Alergia a alimentos de origen vegetal en una población adulta de la provincia de Jaén. *Alergol Inmunol Clin* 2003;18:187-194.
10. Sano Akiyo, et al. Sensitization profiles of a case of pollen-food allergy syndrome. *Allergol Int* 2011;60:97-101.
11. Jagdis A, et al. Oral allergy syndrome and risk of food related anaphylaxis: a cross-sectional survey analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:A2.
12. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Figueredo E, Igea JM, et al. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch-and ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1411-1416.
13. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-374.
14. Inomata N, Morita A, Kirino M, Yamazaki H, et al. Oral allergy syndrome due to plant-derived foods: a clinical review of 63 patients over a period of 6 years. *Arerugi* 2007;56:1276-1284.
15. Calamelli E, Ricci G, Dell'Omo V, Bendandi B, Masi M. Food allergy in children with asthma: Prevalence and correlation with clinical severity of respiratory disease. *Open Allergy J* 2008;1:5-11.
16. Sareen R, Shah A. Hypersensitivity manifestations to the fruit mango. *Asia Pac Allergy* 2011;1:43-49.
17. Londo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int* 2009;58:485-491.
18. Sussman G, Sussman A, Sussman D. Oral allergy syndrome. *CMAJ* 2010;182:1210-1211.
19. Czarnecka M, Jenerowicz D, Silny W. Oral allergy syndrome in patients with airborne pollen allergy treated with specific immunotherapy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16:19-24.
20. Geroldinger M, et al. Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:616-622.
21. Ono E, Maeda Y, Tanimoto H, Fukutomi Y, et al. Clinical features of oral allergy syndrome to plant foods allergens in Kanto regions. *Arerugi* 2007;56:587-592.
22. Inomata N, Morita A, Kirino M, Yamazaki H, et al. Oral allergy syndrome due to plant-derived foods: a clinical review of 63 patients over a period of 6 years. *Arerugi* 2007;56:1276-1284.
23. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.
24. David TJ. Adverse reactions and intolerance to foods. *Br Med Bull* 2000;56:34-50.
25. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-1373.
26. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 2004;59:1272-1276.
27. Möller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1998;62:343-345.
28. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-1079.
29. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, et al. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:441-448.
30. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, Zwölfer B, Schreiber C, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:937-943.