

LTP o nsLTPs (non-specific lipid transfer proteins)

Allergia alimentare

L'allergia alimentare colpisce in Italia circa l'**8% dei pazienti allergici**, sia pazienti in età pediatrica che adulti. Spesso l'allergia alimentare in età pediatrica tende a scomparire con la crescita, mentre nell'adulto permane a lungo, con riduzione nell'età senile. La qualità della vita, a volte, è gravemente compromessa.



Le **allergie alimentari** sono argomento molto complesso che, come tutte le patologie di carattere sistemico, devono essere trattate con uno sguardo multidisciplinare.

L'area mediterranea (sud Italia e Spagna in particolare) è attualmente la più colpita da l'allergia alimentare legata alle **LTP**.

Le **LTP (Lipid Transfer Protein)** sono **proteine termoresistenti e gastroresistenti** che trasferiscono i lipidi in modo non specifico. Sono state scoperte oltre un trentennio fa, ma ci sono ancora delle lacune sulla loro funzione fisiologica. Sembrano svolgere attività di difesa dei frutti e per tale motivo sono localizzate prevalentemente nella buccia e nella parte esterna dei frutti. In particolare si ritrovano principalmente nella buccia dei frutti delle Rosacee, famiglia che comprende la maggior parte degli alberi da frutto (pesco, melo, pero, ciliegio, susino, mandorlo, nespolo, sorbo, albicocco, melo e pero cotogno, ecc.) ma anche nelle noci, nocciole, arachidi, grano, riso, lupino, mais, ecc..

Le **LTP** sono un esempio di **panallergene** (cioè allergeni presenti sia nei pollini delle piante che in alcuni alimenti, soprattutto frutta e verdura ma anche alcuni pesci come i crostacei, e che possono dare allergie crociate dovute quindi alla sommatoria di esposizione ambientale ai pollini e assunzione di alimenti) e appartengono alla famiglia delle **proteine PR-14 con diverse funzioni biologiche di trasporto e coinvolte nella SOA (sindrome orale allergica) o responsabili di reazioni più gravi.**

I **panallergeni** sono proteine filogeneticamente molto antiche che, conservandosi nel tempo, **sono presenti anche in famiglie tassonomicamente non correlate**. Alcuni panallergeni di origine alimentare si comportano come molecole forti, agiscono da sensibilizzanti (**sensitizer**) e sono causa di possibili reazioni gravi fino all'anafilassi. Altri, invece, sono meno pericolosi e provocano reazioni cliniche più lievi, dovute alla condivisione di una sequenza aminoacidica con un altro allergene; si comportano cioè come allergeni incompleti (**eliciter**).

Diversi sono i **markers/allergeni** che contraddistinguono i diversi alimenti e che vengono riportati nelle tabelle sottostanti, tratte dal sito www.analisipapagni.it, **che evidenziano chiaramente le caratteristiche strutturali biochimiche e allergeniche delle singole componenti molecolari, ovvero i marcatori di sensibilizzazione all'alimento. I 14 allergeni regolamentati UE (allegato II del Reg. UE 1169/11) sono: glutine, crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte, frutta a guscio, sedano, senape, sesamo, anidride solforosa, lupini, molluschi.**

Faccio ancora presente il fenomeno per cui sostanze diverse, aventi molecole antigeniche comuni, possono provocare sensibilizzazioni e reazioni crociate tra di loro.

Ma sottolineo anche che una sostanza allergenica può avere più frazioni che inducono allergie e si possono sviluppare diversi tipi di reazioni cliniche, a

seconda della porzione verso la quale si è allergici. Per esempio, a proposito di frutta, nella pesca sono state identificate tre proteine che possono indurre allergie, chiamate Pru p1, Pru p3, Pru p4.

Soggetti allergici alla pesca nella zona del Mediterraneo presentano allergie alla regione Pru p3 sviluppando una forma sistemica e più grave, mentre soggetti del centro-nord Europa sviluppano prevalentemente allergie più lievi contro la regione Pru p1. Questo è dovuto probabilmente al diverso trattamento delle pesche, essendo Pru p3 facilmente degradabile. Inoltre, Pru p3 è localizzata prevalentemente sulla buccia e non nella polpa. Sbucciando la pesca infatti si perde l'effetto allergico. Pertanto l'identificazione esatta dell'allergene primario, tramite l'uso di allergeni ricombinanti, aiuta nella scelta del trattamento del paziente allergico.

Alcune molecole possono avere sequenze simili, per cui lo stesso anticorpo **IgE** può legarsi e indurre una risposta immunitaria con molecole diverse che presentano la stessa struttura. Si parla in questo caso di **“cross reazione”**. Quest'ultima solitamente può verificarsi tra specie vicine, come per esempio tra varie piante, tra vari acari oppure tra specie diverse come il gambero e l'acaro della polvere. **La conoscenza molecolare di vari allergeni risulta pertanto importante per evitare reazioni, che altrimenti rimarrebbero nascoste, dovute appunto a cross reazioni.**

Altre molecole invece, presentano **regioni uniche**, per cui risulta più semplice identificare l'allergene primario.

Gli **allergeni ricombinanti** sono anche una valida alternativa agli **allergeni naturali**, soprattutto quando quest'ultimi sono espressi in basse quantità. La **diagnosi molecolare di allergia utilizza sia allergeni naturali sia ricombinanti per distinguere tra l'intolleranza ed un'allergia.** **L'intolleranza determina una reazione a livello locale mentre l'allergia molecolare dà luogo ad una reazione sistemica ed a persistenza del sintomo clinico.** Distinguere tra intolleranza, cross reazioni e allergene primario diventa fondamentale per scegliere un preciso protocollo di immunoterapia. Infatti, essendo quest'ultimo lungo e costoso, l'identificazione dell'allergene primario aiuta a formulare la diagnosi corretta, a scegliere i pazienti idonei per la terapia ed a contenere la spesa. Ovviamente questo nuovo approccio richiede ulteriori studi al fine di identificare allergeni non conosciuti ed ha portato all'aumento dei costi delle analisi, specialmente se un individuo risulta essere allergico a più sostanze.

In conclusione, gli allergeni ricombinanti non solo hanno aumentato considerevolmente la nostra conoscenza sui meccanismi immunitari delle allergie, ma rappresentano pure un arricchimento di tecniche per la diagnosi ed il trattamento delle malattie allergiche.

Per molti anni è stato usato lo **“skin test”/“patch test”/“prick test”** [skin e patch test sono utilizzati per accertare allergie cutanee, es. nichel, mentre il prick test viene utilizzato per lo screening di allergeni di origine alimentare o inalatorio] come unico esame fondamentale per la diagnosi di allergie, ma il test presenta un limite notevole in quanto è limitato

all'uso di alcune molecole allergeniche e ne esclude altre che non possono essere utilizzate "in vivo" sull'uomo. Inoltre, anche la composizione del materiale usato può essere variabile dipendendo dalla procedura di preparazione per l'estrazione, dalla degradazione proteolitica e dalla qualità del materiale di partenza. Nel caso di estratti di frutta, ad esempio, la reazione allergica può dipendere dalla maturazione della frutta stessa, oppure dai trattamenti utilizzati per la coltivazione. Anche il consumo di cibi cotti oppure crudi può determinare una diversa reazione allergica perché molti allergeni non sono stabili al calore.

Per di più il prick test è vero che è un'indagine diagnostica sicura, indolore e ben tollerata e il prurito dato dall'eventuale **reazione allergica**, in genere, non dura più di un'ora, tuttavia, seppur in rare occasioni, possono comparire reazioni avverse gravi (**malessere, difficoltà respiratorie, nausea e vomito, calo pressorio fino allo shock**).

Si consiglia pertanto di non eseguire il prick test nei pazienti con storia di anafilassi. Le persone ad alto rischio di reazioni allergiche devono eseguire il test in una struttura ospedaliera, con personale sanitario munito di farmaci di pronto soccorso, come cortisonici, antistaminici ed **adrenalina**.

Il **prick test** pur essendo molto sensibile (> 90%), è tuttavia gravato da una scarsa specificità e potere predittivo positivo (50-85%): ciò significa che un test positivo non è in grado di assicurare l'effettiva presenza di un'ipersensibilità del paziente, per cui la diagnosi finale di allergia dovrà sempre poggiare su altri test.

Nei casi di sospetta **allergia alimentare**, di fronte ad un prick test negativo è possibile ricorrere ad un esame assai simile, chiamato **prick by prick test**. Durante tale indagine, anziché utilizzare un estratto allergenico diluito (solitamente in **glicerina**), si ricorre direttamente all'**alimento** fresco. Pertanto, lo spillo viene immerso nel cibo da testare e successivamente fatto penetrare nell'epidermide del paziente per effettuare il prick test secondo le procedure appena descritte.

Il vantaggio del prick by prick test è che con questa tecnica si supera il limite di una possibile scarsa stabilità della soluzione allergenica, ed il conseguente rischio di **falsi negativi**. Il prick by prick test è particolarmente utile, quindi, in presenza di una discrepanza tra la storia clinica del paziente ed i risultati del prick test.

Alla fine degli anni Novanta del XX secolo, l'arrivo dell'**allergologia molecolare** ha rivoluzionato la cura del paziente allergico. La **diagnosi molecolare**, infatti, identifica proprio a livello molecolare l'allergene a cui è sensibile un paziente, utilizzando **allergeni ricombinanti**, invece di estratti di allergeni. Così si è dimostrato che non ogni paziente che è allergico alla stessa sostanza ha lo stesso profilo allergico.

E' possibile capire se il paziente è affetto da allergia alimentare vera o cross reattività.

In laboratorio l'identificazione di IgE specifiche è effettuata nel siero di un prelievo di sangue venoso, con l'utilizzo di proteine allergeniche. Generalmente alti livelli di IgE specifiche nel sangue contro un determinato allergene indicano un'alta probabilità di sviluppare una reazione clinica, ma ci sono alcuni allergeni che inducono reazioni gravi anche a basse concentrazioni di IgE specifiche.

A seguire le **tabelle** con gli **estratti allergenici, gli allergeni ricombinanti e o nativi** da testare e le **caratteristiche strutturali, biochimiche e allergeniche delle singole componenti molecolari**.

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE In caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
ALIMENTI		
ARACHIDE (f.13)	r Ara h1 (f 422) r Ara h2 (f 423) (Storage Protein)	Allergene maggiore • causa sensibilizzazione nel 90% dei pazienti allergici all'arachide • Cross reazione soprattutto con noce brasiliana e mandorla
	r Ara h3 (f 424)	• Omologia quindi possibile cross reattività con Lupino
	r Ara h8 (f 352) (PR-10)	• è una PR-10 quindi rischio di reazioni locali (SOA) da ingestione altre che di arachidi anche di Pesca, mela, nocciola ed altre PR-10 (vedi Tabella 1)
	r Ara h9 (f 427) (LTP)	• è una LTP, quindi rischio di reazioni severe sistemiche da ingestione oltre che di arachidi, anche di mela, pesca, nocciola e altre LTP (vedi Tabella 1)
LATTE (f 2)	n Bos d 8 (f 78) (caseina)	• 80% delle proteine del latte vaccino • labile all'azione degli enzimi proteolitici • resistente al calore • presente in molti preparati alimentari additivi, quali salse, zuppe, stufati condimenti per insalata, glasse per prodotti da forno ecc. • cross reattività con caseina del latte di capra e pecora
	n Bos d5 (f 77) (beta lattoglobulina)	• 10% delle proteine del latte vaccino. • resistente all'idrolasi acida e alle proteasi intestinale • resistente alle basse temperature, termolabile alle alte temperature, • appartiene alla famiglia delle Lipocaline: perciò cross reattività con proteina urinaria del topo (Mus m 7), con il cavallo (Equ c1), con la Blatella Germanica (Bla g4)
	n Bos d4 (f 76) (alfa lattalbumina)	• 5% latte bovino • principale proteina del latte materno • scarsamente resistente al calore
	n Bos d lattoferrina (f 334) (lattoferrina)	• funzioni anti infettive e antiinfiammatorie, perciò presente nel colostro • termostabile - gastroresistente
	rCan f3 (e221) r Fel d2 (e220)	allerge minore del cane: possibile cross reazione allergene minore del gatto: possibile cross reazione
NOCCIOLA (f 17)	r Cor a1 (f 428) (PR-10)	• è una PR-10; omologia con Bet v1
	r Cor a8 (f 425) (LTP)	• è una LTP gastro e termo resistente. Rischio di reazioni severe sistemiche anche con altre LTP (mela, pesca, arachidi ecc.)
	r Cor a9 (non disponibile)	• omologia con Ara h3
KIWI (f 84)	r Act d8 (f430) PR-10	• è una PR-10, quindi reazione allergica anche per alimenti contenenti PR-10
	r Ber e1 (f354)	• cross reattività con Noce del Brasile

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE In caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
PESCE Quando si ha il sospetto di allergia al pesce poiché la parvalbumina purificata della carpa Cyp p1 è stata dimostrata che reagisce con le IgE di oltre il 95% dei soggetti allergici al pesce è stata assunta come marcatore di tale allergia	r Cyp c1 (f 355) (parvalbumina)	<ul style="list-style-type: none"> • allergene maggiore del pesce • proteina termo e gastro resistente, perciò responsabile di gravi reazioni allergiche.
	r Gad c1 (f 426) (Parvalbumina del merluzzo)	<ul style="list-style-type: none"> • proteina termo e gastro resistente, perciò responsabile di gravi reazioni allergiche.
CROSTACEI - MOLLUSCHI Quando si ha il sospetto di allergia ai crostacei ed ai molluschi si va alla ricerca di IgE specifiche contro la TROPOMIOSINA, che sembra essere il maggiore responsabile di allergia in caso di assunzione di crostacei e molluschi	r Pen a1 (f 351) (Tropomiosina)	<ul style="list-style-type: none"> • stabile al calore e alla digestione, responsabile di gravi reazioni allergiche.
PROFESSIONALI		
LATTICE (K 82)	r Hev b1 (k215) r Hev b3 (k217)	<ul style="list-style-type: none"> • i pazienti positivi hanno allergia molto grave al lattice
	r Hev b5 (k218)	<ul style="list-style-type: none"> • spesso positivo negli operatori sanitari allergici che hanno reazioni molto gravi al lattice ed al kiwi
	r Hev b6.01 (k219)	<ul style="list-style-type: none"> • spesso positivo negli operatori sanitari allergici.
	r Hev b6.02 (k 220)	<ul style="list-style-type: none"> • allergia vera al lattice oltre che a banana, avocado, kiwi, castagna, patata, pomodoro, melanzana
	r Hev b8 (non disponibile) (profilina)	<ul style="list-style-type: none"> • allergia al lattice e profilinE • Rischi di S.O.A. da carote, banana, sedano, melone ecc. graminacee e betulla • Il paziente può essere positivo ma non manifestare alcuna sintomatologia con il lattice
	r Hev b9 (k 222) r Hev b11 (k 224)	<ul style="list-style-type: none"> • allergia al lattice e sensibilizzazione ad enolasi di pomodoro e cladosporium • simultanea sensibilizzazione a frutta e verdura

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE in caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
------------------------------	--	--

ACARI		
Dermatophagoides Pt. (d1)	r Der p1 (d 202) r Der p2 (d 203)	<ul style="list-style-type: none"> • allergeni maggiori degli acari della polvere D.PT. E D. Ph. (omologia dell'80%) • la loro positività fa fare diagnosi di allergie agli acari nel 97% dei casi • si ITS
	r Der p10 (d 205) (Tropomiosina)	<ul style="list-style-type: none"> • cross reazione con la tropomiosina degli invertebrati (allergia a scarafaggi, molluschi, in particolare a gamberetti r Pen a1, Aragosta (r Pan J1), Calamari, ostriche anisakis
Dermatophagoides pharinae (d2)	r Pen a1 (f 351) (Tropomiosina)	<ul style="list-style-type: none"> • tropomiosina presente nelle fibre muscolari degli invertebrati • può essere positivo anche negli allergici al veleno degli insetti. • questi pazienti possono avere problemi con l'ingestione di molluschi e crostacei

GRAMINACEE		
In caso di positività alle sole graminacee eseguire	r Phl p1 (g 205)	<ul style="list-style-type: none"> • marcatore specifico di allergia al polline di paleo dei prati o coda di topo e di altre graminacee • allergene maggiore delle graminacee. Il 90% dei pazienti allergici alle graminacee è positivo. • Se positivo, buona risposta a immunoterapia specifica (ITS) o vaccinazione.
	r Phl p2 (g 206)	<ul style="list-style-type: none"> • marcatore specifico di allergia al polline di paleo dei prati o coda di topo e di altre graminacee • allergene minore delle graminacee.
	r Phl p4 (g208)	<ul style="list-style-type: none"> • marcatore specifico di allergia al polline di paleo dei prati o coda di topo e di altre graminacee • allergene maggiore delle graminacee. L'80% dei pazienti allergici alle graminacee è positivo. • in caso di positività si verifica reazione oltre che per i pollini di graminacee anche per i pollini di betulla e per i seguenti alimenti: ananas, mela, sedano, carota.
	r Phl p5b (g 215)	<ul style="list-style-type: none"> • marcatore specifico di allergia al polline di paleo dei prati o coda di topo e di altre graminacee • dal 65 all'85% dei pazienti allergici alle graminacee è positivo. • Se positivo buona risposta all' ITS
	r Phl p6 (g 209)	<ul style="list-style-type: none"> • l'allergia ai pollini delle graminacee è estesa a poche specie e perciò non è da considerare un importante marcatore di allergia ai pollini delle graminacee.
	r Phl p11 (g211) r Phl p12 (g212) (Profilina)	<ul style="list-style-type: none"> • allergene minore del paleo dei prati • se positivo minore risposta al vaccino come la Phl p7
In caso di polisensibilizzazione ai pollini si esegue la ricerca di IgE per Phl p7 che è un allergene presente in tutti i pollini.	r Phl p7 (g210) (Polcalcina)	<ul style="list-style-type: none"> • se positivo possibili reazioni al grano e sensibilizzazione a fabacee, olivo, composite. • se positivo risposta minore al vaccino • spesso positivo nelle polisensibilizzazioni ai pollini (in realtà è allergia solo per le graminacee)

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE in caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
------------------------------	--	--

ERBE		
PARIETARIA Judaica (W21)	r Par J1 (non disponibile) r Par J2 (W211) (LTP)	<ul style="list-style-type: none"> • Allergeni maggiori • ottima risposta ITS, indica allergia pura alla Parietaria. • La Par j2 pur essendo una LTP raramente determina cross reazione con altre LTP
	r Par J3 (non disponibile) (Profilina)	<ul style="list-style-type: none"> • è una profilina è un panallergene, scarso significato clinico.
	r Par J4 (non disponibile)	<ul style="list-style-type: none"> • è una proteina legante il calcio (CBP) con scarso significato clinico

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE in caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
------------------------------	---	--

ALBERI		
BETULLA (t3)	r Bet v1 (t215) (PR-10)	● Allergene maggiore della betulla è una PR-10 e come tale presente nelle rosacee (pera, mela, pesca, mandorla)
	r Bet v2 (t216) (Profilina)	● Se positiva la risposta al vaccino diminuisce
	r Bet v4 (t220)	//
	r Bet v6 (t225)	//
OLIVO (t9)	r Ole e 1	● Allergene maggiore buona risposta ITS ● Spesso nei pazienti con Rast positivo all'olivo sono stati riscontrate positività per i seguenti allergeni ricombinanti: rPru p 3 allergene delle rosacee che è un LTP per cui da reazioni Gravi rPhi p12 allergene alle graminacee che da cross reazioni rHev b 2 lattice rHev b 8 allergene minore del lattice che da corss reazioni con alomenti contenenti Profilina (carote, banane, sedano, melone)
	r Ole e 9	//
	r Ole e 7	//
CIPRESSO	r Cup a 1 (t226)	//

MUFFE		
ALTERNARIA ALTERNATA (m6)	rAlt a 1 (m229)	● allergene maggiore
ASPERGILLUS FUMIGSTUS (m3)	rAsp f 1 (m218)	● allergene maggiore
	rAsp f 6 (m222)	● sono positivi nell'aspergilloso broncoalveolare allergica
	rAsp f 2 (m219)	//
	rAsp f 3 (m220)	//
	rAsp f 4 (m221)	//

EPITELI E PROTEINE ANIMALI		
GATTO forfora del gatto (e 1)	rFel d 1 (e94)	● allergene maggiore buona risposta ITS
	rFel d 2 (e220) (siero albumina)	● è l'albumina sierica del gatto, se positivo possibile cross reazione con altre globuline sieriche contenute nel latte, uova, carne di altri animali.No ITS
	rFel d 3 (non disponibile)	● è una lipocalina
	rFel d 5 (non disponibile)	● si trova nella saliva del gatto
CANE forfora del cane (e5)	rCan f1 (e 101)	● allergene maggiore, è una lipocalina si ITS
	rCan f2 (e102)	● allergene minore, è una lipocalina no ITS
	rCan f3 (e221) (siero albumina)	● positività ad albumina sierica di cane, possibile cross reazione con altre albumine sieriche contenute nel latte,uova,carne di altri animali, non indica buona risposta ITS
	rCan f4 (non disponibile)	● è una lipocalina

ESTRATTO ALLERGENICO TESTATO	ALLERGENI RICOMBINANTI E/O NATIVI DA TESTARE in caso di positività all'estratto allergenico (IgE spec.Sup.0,35 KU/ml)	CARATTERISTICHE STRUTTURALI - BIOCHIMICHE E ALLERGENICHE DELLE SINGOLE COMPONENTI MOLECOLARI
------------------------------	---	--

VELENO DI INSETTI		
API (i1)	rApi m1 (i208)	● allergene maggiore, esclusivo dell' Ape Mellifera ci da conferma dell'insetto che ha provocato reazione
	rApi m2 (non disponibile)	● Allergeni di veleno di imenotteri ma meno specifici per l' Ape Mellifera
	rApi m3 (non disponibile)	
VESPA (i4) VESPA EUROPEA (i77)	rVes v2 (i 211) rVes v5 (i 212)	● allergeni specifici di vespa comune
	rPen a1 (f 357) (Tropomiosina)	● Si può trovare positivo negli allergici al veleno di insetti, I pazienti positivi possono avere problemi con l' ingestione di Molluschi e Crostacei

**UTILE CONSULTARE IL SITO:
www.allergologiafeliziani.it per le**

“Le allergie alimentari oggi, con la diagnostica molecolare”

RICAPITOLANDO e INTEGRANDO

Strutturalmente, le **LTP** sono proteine piccole e solubili, ricche di cisteina, ripiegate attraverso ponti solfuri in una struttura molto compatta, che è estremamente stabile al calore e alla digestione, caratteristica che aumenta la probabilità di assorbimento sistemico e il manifestarsi di gravi reazioni allergiche. Le LTP hanno un'**alta reattività crociata** tra di loro causando frequentemente nei pazienti sensibilizzati, più allergie clinicamente rilevanti a diversi alimenti vegetali; una situazione che è stata definita **Sindrome da LTP**.

La sensibilizzazione clinica alle LTP può essere completamente asintomatica (riscontro occasionale nel corso di indagini allergologiche) o dare luogo ad una serie di manifestazioni cliniche che vanno dalla **Sindrome Orale Allergica (SOA)** a **manifestazioni sistemiche quali orticaria/angioedema fino al quadro dell'anafilassi**.

L'ampia diffusione della LTP in natura comporta una lunga lista di alimenti vegetali per i quali sono state riportate reazioni anafilattiche. Nel paziente sensibilizzato, vi è un alto **rischio di reattività crociata** che è tuttavia estremamente variabile in funzione del livello delle IgE specifiche per es. Pru P3 (l'allergene presente nella pesca). **Nella Tabella successiva sono elencate per es. le fonti vegetali che contengono proteine della famiglia delle nsLTP.**

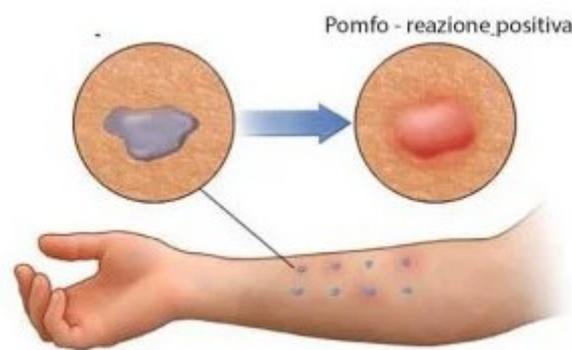
Tabella 1. Fonti vegetali che contengono proteine della famiglia delle nsLTP.

Allergeni da frutta e vegetali	Kiwi	Act d 10
	Cipolla	All c 3
	Aglio	All s 2
	Scalogno	All a 3
	Sedano	Api g 2
	Arachide	Ara h 9
	Asparago	Asp o 1
	Broccolo	Bra o 3
	Rapa rossa	Bra r 3
	Marijuana	Can s 3
	Castagna	Cas s 8
	Clementine	Cit cl 3
	Limone	Cit l 3
	Mandarino	Cit r 3
	Arancio	Cit s 3
	Nocciola	Cor a 8
	Zafferano	Cro s 3
	Melone	Cuc m LTP
	Carota	Dau c 3
	Fragola	Fra a 3
	Girasole	Hel a 3
	Orzo	Hor v 14
	Noce	Jug r 3
	Lattuga	Lac cs 1
	Lenticchie	Len c 3
	Pomodoro	lyc e 3
	Mela	Mal d 3
	Gelso	Mor n 3
	Banana	Mus a 3
	Riso	Ory s 14
	Prezzemolo	Pet c 3
	Fagiolo	Pha v 3
	Albicocca	Pru ar 3
	Ciliegia	Pru av 3
	Prugna	Pru d 3
	Mandorla	Pru du 3
Pesca	Pru p 3	
Melograno	Pun g 3	
Pera	Pyr c 3	
Rosa	Ros r 3	
Lampone	Rub i 3	
Sesamo	Sesi LTP	
Pomodoro	Sola l3	
Senape bianca	Sin a 3	
Grano	Tri a 14	
Farro	Tri s 14	
Grano duro	Tri td 14	
Mirtillo	Vac m 3	
Uva	Vit v 1	
Mais	Zea m 14	
Allergeni da pollini	Ambrosia	Amb a 6
	Artemisia	Art v 3
	Olivo	Ole e 7
	Platano	Pla a 3
	Parietaria	Par j 1
Altre fonti vegetali	Lattice	Hev b 12

old.riaponline.it

Un aspetto particolare della sensibilizzazione alle LTP è che le manifestazioni cliniche spesso si manifestano solo in presenza di cofattori (sforzo fisico postprandiale, assunzione contemporanea di farmaci antinfiammatori non steroidei, di alcool, presenza di patologie infiammatorie, soprattutto gastrointestinali e dalla assunzione contemporanea di diversi alimenti contenenti LTP).

Il primo step è rivolgersi ad un allergologo ed eseguire lo Skin-prick-test: (il test prevede l'applicazione sulla pelle dell'avambraccio di una goccia di un estratto allergenico e successiva puntura con micro lancette che permettono all'estratto di penetrare nello strato superficiale della pelle. Se il paziente è sensibilizzato si manifesterà la comparsa di un eritema e di un pomfo pruriginoso).



www.allergo.it

La diagnosi tramite test cutanei è tuttavia complicata dalla limitata presenza sul mercato di estratti purificati e standardizzati contenenti le nsLTPs (**non-specific lipid transfer proteins**).

La presenza di una sensibilizzazione allergica alle LTP, come indicato precedentemente, può essere tuttavia dimostrata mediante la **determinazione delle IgE specifiche** che è possibile sia con il dosaggio per singola molecola (**Immuno-CAP**) intesi come **allergeni interi** sia con la ricerca di diverse componenti molecolari (**allergeni ricombinanti**) utilizzando il Microarray proteomico (**ISAC test**).

Quest'ultima ricerca un pannello di **112 molecole**, provenienti da 51 fonti allergeniche di cui 9 nsLTPs. Oltre alla Pru p3, sono dosabili 3 nsLTPs presenti nella frutta con guscio (Ara h9, Cora a8, Jug r3), una nsLTPs dei cereali (Tri a14) e 4 nsLTPs dei pollini (Art v3, Ole e7, Pla a3, Par j2).

Con la tecnica Immuno-CAP è possibile dosare le stesse nsLTPs dell'ISAC con due differenze: è dosabile la nsLTPs della mela (Mal d3) ma non quella del platano (Pla a3).

Altro test multiplex, è il **FABER**, in grado di effettuare contemporaneamente **244 test, 122 per molecole allergeniche e 122 per estratti**, il quale ci consente di dosare LTP non dosabili con le altre metodiche quali Act d10 (kiwi), Pun g1 (melograno), Sola l6 (pomodoro), Tri a7k-LTP (grano), Zea m4 (granoturco).

Entrambi i test **ISAC** e **FABER** hanno quindi il vantaggio di ricercare simultaneamente la presenza di IgE specifiche verso più allergeni ma, a differenza della determinazione delle IgE per singola molecola (Immuno-CAP), hanno il limite di fornire risultati di tipo semiquantitativo. Faccio presente che i diversi test di determinazione delle IgE specifiche e i prick test non sono sempre concordanti tra loro.

Superfluo fare presente che non è conveniente ricorrere al Test di provocazione orale con l'alimento sospetto per il rischio di anafilassi.

Presso il nostro laboratorio è eseguibile il nuovissimo test denominato **ALEX 2, attualmente il più completo fra i pannelli allergologici disponibili: consente l'analisi simultanea di **295 allergeni** e permette, come gli altri test, di identificare non solo la fonte allergica (pollini, acari, alimenti), ma anche la proteina allergenica specifica, detta appunto "allergene molecolare".**

Puntualizzo che un check-up per le allergie non è in grado di individuare le intolleranze, in quanto esso analizza le quantità di anticorpi IgE presenti nel sangue. Per individuare la presenza di intolleranze, invece, sono necessari test che analizzino la presenza di anticorpi IgG/IgG4 e/o test del DNA (in questo caso la determinazione della intolleranza riguarda: glutine, lattosio, caffeina, nichel, alcol e sale).

ALEX 2

verifica la presenza di anticorpi IgE specifici per le principali fonti di allergeni (acari, pollini, alimenti, pelo/forfora/saliva di animali, veleni di insetti, muffe, lattice ecc.). Con ALEX si ottiene in modo semplice e rapido, un quadro completo del profilo allergologico del paziente utilizzando un pannello di allergeni (antigeni) disposto su un chip.

Tra gli antigeni presenti sul pannello ci sono antigeni molecolari ottenuti con tecniche ricombinanti che consentono l'individuazione di reazioni crociate tra diversi tipi di

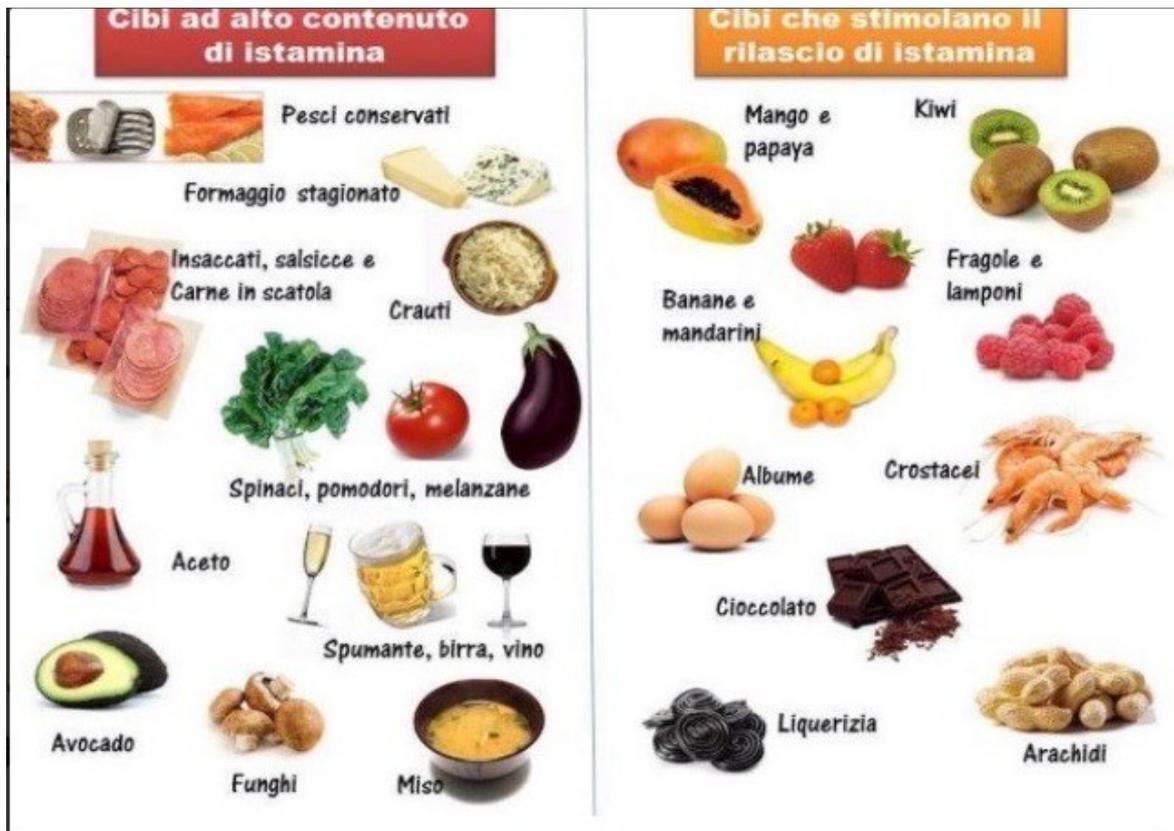
sostanze allergizzanti. Il paziente allergico all'antigene molecolare LTP della pesca potrebbe presentare allergia a tutte quelle sostanze che contengono LTP (arachidi, noci ecc.). La sensibilizzazione del paziente ad un antigene molecolare (in caso di allergia ad inalanti) può meglio indirizzare il medico ad una scelta più mirata del farmaco per l'ITS – immunoterapia specifica (vaccinazione).

QUANDO è consigliato il test ALEX?

- 1.in presenza di rinite, congiuntivite, asma, orticaria, eczema con o senza sintomi febbrili;
- 2.a seguito di disturbi (vomito, diarrea, dolori addominali) provocati dall'assunzione di alimenti;
- 3.se in famiglia ci sono casi di allergia;
- 4.in caso di IgE totali e/o eosinofili elevati;
- 5.nel caso si voglia intraprendere la ITS – immunoterapia specifica (vaccinazione);
- 6.per fare uno screening allergologico.

ALLERGIA O INTOLLERANZA ALL'ISTAMINA (ISTAMINOSI)?

I sintomi sono gli stessi ma chi è intollerante all'Istamina potrebbe risultare negativo ai test allergici. Nei soggetti particolarmente sensibili, i cibi contenenti istamina, potrebbero provocare reazioni anche gravi fino allo shock anafilattico.



www.analisipapagni.it

Qual è la causa dell'allergia alimentare?

Il meccanismo è immunologico, dovuto ad una **reazione IgE mediata**. Gli anticorpi IgE, a contatto con l'alimento allergico, sono prodotti in grande quantità, si legano all'allergene, assieme si attaccano sulla superficie di alcune cellule (mastociti). Il mastocita viene attivato liberando i mediatori dell'allergia: **istamina, leucotrieni** (i leucotrieni sono molecole lipidiche che contribuiscono ai processi infiammatori e/o ai meccanismi dell'immunità, in particolare nell'asma e nella bronchite) ed altri.

Quali sono i sintomi?

I sintomi compaiono in genere da pochi secondi, cioè sono immediati, fino a qualche ora, **mai oltre le 24 ore**. La gravità dei sintomi varia da modeste manifestazioni fino allo shock anafilattico ed alla morte.

Le manifestazioni **a carico della cute** sono

- orticaria**-L'orticaria è una dermatosi infiammatoria pruriginosa caratterizzata dall'improvvisa comparsa di pomfi associati o meno ad angioedema

- angioedema**-L'angioedema, noto anche con il suo eponimo edema di Quincke e con il vecchio nome di edema angioneurotico, è il rapido gonfiore della cute, della mucosa e dei tessuti sottomucosi
- dermatite atopica**-La dermatite atopica è un eczema (dermatite, infiammazione della pelle) a patogenesi complessa. Si caratterizza per la presenza del prurito sul derma; le lesioni che si hanno vanno dall'eritema lieve alla lichenificazione (eruzione infiammatoria papulosa) grave fino all'eritroderma cioè una dermatite esfoliativa
- rash cutanei diversi**- Un rash cutaneo è un cambiamento del colore e dell'aspetto della pelle associato a un'irritazione o un rigonfiamento della pelle

Frequentemente i sintomi cutanei sono accompagnati a sintomi gastrointestinali: meteorismo, dispepsia, diarrea, vomito...

Cos'è la Sindrome Orale Allergica?

In pazienti allergici a pollini con allergia a molecole omologhe degli alimenti, i sintomi possono essere confinati alla mucosa orale, con **prurito e senso di bruciore, edema della lingua, vescicole e papule della bocca**, configurando così il quadro della **Sindrome Orale Allergica**.

Inoltre possono comparire **rinite, congiuntivite, asma bronchiale, edema della glottide**. **Lo shock anafilattico si manifesta quando vi è interessamento del sistema cardiovascolare con caduta della pressione arteriosa.**

Perchè si sviluppa un'allergia alimentare?

Negli alimenti vi sono **diverse molecole proteiche** responsabili dell'allergia:

- profiline**
- PR-10**
- LTP**
- Cupine**
- Albumine sieriche**
- Tropomiosine**
- parvalbumine**

Come si arriva alla diagnosi di allergia alla LTP?

Innanzitutto una **accurata anamnesi** per individuare l'alimento sospetto, per la tipologia dei sintomi, per il loro tempo di comparsa, la persistenza degli stessi, come si sono risolti e così via.

I comuni test diagnostici, i prick test cutanei, i prick by prick, il RAST non sono particolarmente utili; **solo la positività all'estratto commerciale della pesca può far sospettare l'allergia alla LTP.**

E solo il recente uso di allergeni ricombinanti o nativi purificati permette una precisa diagnosi; è possibile individuare il profilo allergologico di ciascun paziente. Sapere per esempio che un paziente è allergico a Pru p 3 (allergene maggiore della pesca) conferma la diagnosi; se risulta allergico a Profiline o PR-10 si deve parlare di altro tipo di allergia alimentare.

Cosa significa che le LTP sono gastroresistenti?

La differenza è che le LTP sono gastroresistenti e termoresistenti, raggiungono il tratto intestinale in forma non modificata, pronte a indurre reazioni sistemiche.

Ciò vuol dire che sono possibili reazioni allergiche sia ingerendo l'alimento fresco che cotto o trattato industrialmente. Invece nella sindrome orale allergica i sintomi sono possibili solo ingerendo l'alimento fresco. Esempio: la **mela fresca**, chi è allergico, non può mangiarla, mentre la mela grattugiata, la mela cotta, il succo di mela o il gelato alla mela possono essere ingeriti. Il contrario con l'allergia alla LTP della mela: non si può mangiarla né cruda né cotta.

Cosa fare se tollero alimenti con LTP?

Importante è la gestione del paziente allergico alla LTP. Questa proteina è contenuta in molti alimenti.

È frequente che alcuni alimenti con LTP siano tollerati. Cosa fare in questo caso? Mangiare o non mangiare l'alimento?

La posizione attuale è di mangiare l'alimento tollerato, instaurando così una sorta di tolleranza naturale.

Cosa fare dopo la diagnosi?

Poiché al momento non esiste una terapia specifica per curare l'allergia alimentare, l'unica possibilità è l'allontanamento dalla dieta degli alimenti cui il paziente ha manifestato sintomi. Per evitare squilibri nutrizionali conseguenti a diete di restrizione, è opportuno affidarsi a un nutrizionista capace di indirizzare verso una dieta corretta ed equilibrata.

Dopo l'anamnesi visionata con allergologo, si inizia con un piano alimentare antinfiammatorio, che limiti al minimo gli alimenti *istamino-liberatori*, fermo restando che il protocollo base è incentrato sull'**esclusione** degli alimenti cui il soggetto risulta positivo ed ha manifestato sintomi.

E' importante che il paziente sia ben informato, sia in costante comunicazione col nutrizionista e compili un diario alimentare giornaliero, in cui riportare gli eventuali sintomi e i cibi ad esso collegati. Questo per far sì che il piano alimentare sia *personalizzato* e sia di supporto alla eventuale terapia farmacologica prescritta dallo specialista.

Indicazioni dietetiche al paziente.

La dieta è ancora oggi il caposaldo della terapia delle allergie alimentari e la stessa norma si applica nel caso dell'allergia alle **nsLTPs**.

Il soggetto allergico deve pertanto eliminare rigorosamente dalla propria alimentazione l'allergene responsabile del quadro clinico, soprattutto se la reazione allergica è stata grave. Al tempo stesso la dieta deve essere personalizzata per evitare inutili esclusioni che nel caso delle nsLTPs possono essere numerose e minare la qualità di vita di un paziente. Si potrebbe ad esempio consentire di non eliminare un frutto che ha provocato reazione quando è stato assunto con la buccia ma che è stato precedentemente e in più occasioni tollerato se sbucciato.

È infatti noto che la presenza di nsLTPs nella polpa è in quantità 7 volte inferiori rispetto alla buccia; uno studio spagnolo condotto in 57 bambini di età media di 7 anni, con storia di allergia alla pesca e positività per Pru p3, ha dimostrato che la percentuale di tolleranza al frutto sbucciato è alta, pari al 93%. A causa delle numerose cross-reattività, le indicazioni per una dieta personalizzata devono anche tener presente che, quando si riscontra un'allergia a una nsLTPs, è buona norma ricercare eventuali altre sensibilizzazioni almeno per quegli alimenti che notoriamente e più frequentemente provocano manifestazioni cliniche, quali quelli della famiglia delle Rosaceae/ Prunoideae (pesca, albicocca, prugna, ciliegia, mela, pera, nespola) e la frutta secca compresa l'arachide. Tuttavia, come comportarsi nel caso si riscontrino sensibilizzazioni allergiche verso altre nsLTPs è oggetto di discussione.

Difatti, mentre fino a qualche anno fa si riteneva che la dieta potesse favorire lo sviluppo della tolleranza, oggi i risultati degli studi sulla desensibilizzazione orale portano a supporre che al contrario, continuare l'assunzione dell'alimento verso cui si è sensibilizzati ma per il quale non si hanno reazioni cliniche, possa garantire la persistenza della tolleranza.

Al momento non ci sono studi ben condotti che abbiano dimostrato questo assunto nel caso delle nsLTP. Di recente è stato segnalato che il 27% dei soggetti (prevalentemente adulti) con allergia alle nsLTPs hanno manifestato reazioni allergiche a distanza di 1-17 anni verso quegli alimenti che avevano continuato ad assumere perché tollerati nonostante la sensibilizzazione presente. In ogni caso

appare ragionevole, nel caso si riscontrino altre sensibilizzazioni, non eliminare dalla dieta gli alimenti tollerati che sono stati consumati di recente, regolarmente e in quantità significative; al contrario è consigliabile eseguire il TPO (test di Tolleranza Orale) sotto osservazione per gli alimenti non assunti di recente e la cui tollerabilità può essere pertanto messa in discussione (attenzione però a shock anafilattico).

Al discorso affrontato finora va d'altra parte aggiunto che la ricerca delle sensibilizzazioni non è sempre possibile dato che come detto, si possono ricercare solo poche nsLTPs e il riscontro di un SPT o di un PbP positivo per un alimento può essere dovuto anche ad altri allergeni. Ad esempio la gran parte delle mamme (e dei pediatri), ritiene la fragola un alimento molto allergizzante: questo in realtà non è vero perché l'allergia alla fragola è poco frequente in età pediatrica.

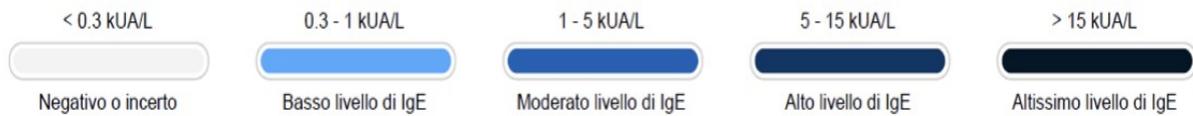
Inoltre riscontrare una sensibilizzazione alla fragola (che pure appartiene alla famiglia delle Rosaceae) con la positività al PbP, non significa necessariamente che il bambino sia allergico a una LTP. Infatti la fragola contiene 3 molecole allergeniche: Fra a1 (Bet v1 like), Fra a3 (LTP) e Fra a4 (profilina) e a oggi non è possibile dosare le IgE specifiche per Fra a3. In casi come questo quindi la necessità o meno della dieta va valutata anche in relazione alle altre sensibilizzazioni allergiche (ad esempio per la profilina e per la Betulla). È importante ricordare al paziente che, in virtù della capacità delle nsLTPs di resistere al calore, alimenti sottoposti a processi industriali (es. succhi di frutta, marmellate, birra, vino) rimangono capaci di evocare reazioni allergiche.

Può essere necessario indicare quali sono i possibili coattori in grado di abbassare la soglia di reattività allergica: l'assunzione di farmaci antinfiammatori o di alcoolici, ciclo mestruale, l'esecuzione di un'attività fisica. La diagnosi di allergia alle nsLTPs non giustifica da sola la prescrizione dell'adrenalina autoiniezzabile. A tal proposito valgono le stesse indicazioni che per le altre allergie IgE-mediate: l'adrenalina autoiniezzabile va prescritta nei soggetti con storia di reazione allergica clinica grave o di reazione allergica sistemica legata allo sforzo fisico, quest'ultima indipendentemente dalla gravità.

SCHEDA DI ALEX2 IN ALLEGATO

Il referto di risposta è estremamente chiaro e di facile consultazione, anche grazie all'uso di indicatori grafici che evidenziano le sensibilità riscontrate, come nell'esempio seguente:

Valori di riferimento



Oltre ai risultati per ciascun allergene testato, il report presenta una **sintesi iniziale che offre una visione globale** dei livelli di IgE determinati per gruppi di allergeni. Al termine del report è inoltre presente un utile **riepilogo di interpretazione dei risultati**, per supportare il clinico nella condivisione con il paziente.