

Cross-reattività e co-sensibilizzazione

Franco Borghesan

Dipartimento Medicina di laboratorio, Azienda Ospedaliera Università di Padova.

La diagnostica allergologica si basa su un'accurata anamnesi e visita del paziente e una accurata selezione e interpretazione dei test da usare siano questi i test cutanei, il dosaggio delle IgE specifiche, i test di eliminazione e scatenamento, il tutto suffragato da una solida esperienza clinica ed epidemiologica delle caratteristiche delle malattie allergiche.

Interferiscono sull'attendibilità dei risultati dei test i frequenti fenomeni di cross-reattività.

Il problema della cross-reattività in allergologia è ampiamente diffuso. Si stima che colpisca percentuali di pazienti comprese tra il 23 e il 70 per cento (1).

La cross-reattività si può crudamente definire come la possibilità di un singolo anticorpo di reagire con due antigeni diversi.

Gli esempi in allergologia sono moltissimi e le prime dimostrazioni risalgono già agli anni 70 (2).

Le cross-reattività di cui discutiamo in questa breve dissertazione avvengono tra allergeni inalatori e alimentari.

Quando sintomatici, i pazienti presentano manifestazioni cliniche che vanno dal semplice prurito buccale che segue subito l'ingestione dell'alimento, a sintomi via via più conclamati di manifestazioni allergiche (rinite, congiuntivite, asma), ma restano perlopiù confinati alla sindrome orale allergica (prurito e formicolio del labbro, eritema e vescicolazione buccale).

La più comune in ordine di frequenza e la più nota, è quella che avviene nei pollinosici da betulla con la mela (Tabella 1).

I meccanismi che sono stati chiamati in causa sono essenzialmente: la presenza di proteine vegetali omologhe e la presenza di determinanti carboidratici cross-reattivi.

Si conoscono vari gruppi di proteine vegetali omologhe: le profilline; le "pathogenesis related protein" (PRP); le "lipid transfer protein" (LTP); poi ancora le proteasi; gli inibitori delle proteasi, ecc.

Le profilline sono molecole ubiquitarie a basso peso molecolare (P.M. compreso tra 12 e 16 Kda) presenti soprattutto nel mondo vegetale, hanno la funzione di inibire la polimerizzazione dell'actina verso la forma filamentosa intervenendo così sul movimento cellulare. Esiste un'ampia omologia tra profilline nel mondo vegetale e questo è uno dei fenomeni a cui è legata la cross-reattività (3). Le *pathogenesis related proteins* (PRP) tendono ad essere prodotte dalle piante in risposta ad infezioni sostenute da patogeni (funghi, batteri, virus), o in seguito ad applicazioni di sostanze chimiche che mimano queste infezioni. Possono, quindi, essere sovraesposte dalla pianta in condizioni ambientali di stress e influenzare in questo modo il tasso di sensibilizzazione. Tra queste sono

in particolare le β -1,3 gluconasi presenti per esempio nel lattice e nella banana e responsabile della latex-fruit syndrome (4) e che incrementano significativamente nella banana durante la maturazione (5). Le lipid transfer protein (LTP) sono una famiglia di polipeptidi a basso peso molecolare (9 kDa) con la capacità di trasferire i fosfolipidi dei liposomi ai mitocondri ed hanno una funzione difensiva grazie alla loro attività antibatterica ed antifungina. Sono presenti prevalentemente sulla buccia a conferma del fatto che alcuni frutti perdono la loro allergenicità con la sbucciatura (6). I determinanti carboidratici cross-reattivi fanno parte della componente glicidica delle glicoproteine. Generalmente monovalenti non sono in grado di legare a ponte due IgE e sono stati per lo più ritenuti privi di rilevanza clinica (7, 8). Recentemente, invece, alcuni autori hanno dimostrato come circa un terzo dei pazienti con allergia al pomodoro abbiano IgE nei confronti dei determinanti carboidratici biologicamente rilevanti (9).

Il fenomeno della cross reattività è un fenomeno che avviene particolarmente *in vitro* in condizioni di eccesso di antigene (10) e non significa necessariamente che il paziente abbia manifestazioni cliniche; in altre parole cross-reattività *in vitro* non significa co-sensibilizzazione *in vivo* che significa, invece, sintomatologia allergica provocata da diversi allergeni che contengono strutture allergeniche comuni a livello molecolare e submolecolare (11). Se nella pratica clinica allergologica *in vivo* non si usa questa distinzione, appare fondamentale *in vitro* discriminare tra questi due termini. Il fenomeno della cross-reattività è enfatizzato dalla troppo frequente richiesta di multiple determinazioni di IgE e non è infrequente assistere a diete incongrue e del tutto inutili quanto frustranti per il paziente somministrate solo in base alle cross-reattività determina-

Tabella 1
Le più comuni cross-reattività

-
- GRAMINACEE
 - POMODORO, MELONE, ANGURIA
 - BETULLACEE
 - MELA, NOCCIOLE, PESCA, CILIEGIA
 - ACARI
 - CROSTACEI, MOLLUSCHI
 - COMPOSITAE
 - CICORIA, TARASSACO, CAMOMILLA
 - PARIETARIA
 - BASILICO, ORTICA, GELSO
-

Tabella 2
modificata da Sicherer (12)

ALLERGIA AD UNO DEI SEGUENTI ALIMENTI:	PROBABILITÀ' PERCENTUALE DI REAZIONE AD ALIMENTI DELLA STESSA FAMIGLIA
Un legume	Altri legumi 5%
Un seme oleoso (noce brasiliana, noce, nocciola ecc.)	Altri semi 37%
Un pesce	Altri pesci 50%
Crostacei (gamberi, scampi, aragosta)	Altri crostacei 75%
cereali	Altri cereali 20%
Latte vaccino	Latte di capra 92%
Polline di betulla	Mela 55%
pesca	Altre rosacee (ciliegie, mele) 55%
melone	Anguria 92%
latice	Frutta esotica 35%

te in vitro. E tra l'altro è stato dimostrato da un elegante lavoro di Sicherer (12) (Tabella 2) che avere reazioni di cross-reattività con allergeni di una famiglia di vegetali, non significa necessariamente essere sensibili a tutta quella famiglia.

La necessità di investigare sempre più il fenomeno della cross-reattività in vitro e le possibili ricadute nella pratica allergologica ci hanno indotti a studiare il modello della sindrome pollinica da graminacee con o senza sindrome orale allergica al pomodoro (vedi lavoro successivo).

Per questo abbiamo studiato 3 gruppi di pazienti con pollinosi da graminacee. I gruppi sono stati così suddivisi: il primo gruppo pazienti con pollinosi senza presenza di IgE nei confronti del pomodoro, il secondo gruppo pollinosici con IgE nei confronti del pomodoro ma senza sintomi all'ingestione del pomodoro e il terzo gruppo pollinosici con IgE nei confronti del pomodoro e sintomi attribuibili a sindrome orale allergica con la sua ingestione. I sieri di questi pazienti sono stati analizzati attraverso una "SDS-page" elettroforesi e un successivo immunoblot. Abbiamo così analizzato lo spettro degli epitopi verso cui erano rivolte le IgE nei tre gruppi. Mentre tutti i tre gruppi avevano

IgE nei confronti dell'allergene maggiore del phleum, i pazienti con IgE nei confronti del pomodoro e con sindrome orale allergica avevano IgE in percentuale significativamente maggiore rispetto agli altri 2 gruppi nei confronti di una proteina di 14 kD che è probabilmente quella responsabile questa volta non tanto della cross-reattività quanto della co-sensibilizzazione.

La lettura dell'intero lavoro è sicuramente indicata per approfondire la tematica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sicherer SH. Clinical implication of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-890.
2. Anderson LBJ, Dreyfuss EM, Logan J, Johnston DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970;45:310-319.
3. Fedorov AA, Ball T, Mahoney NM, Valenta R, Almo SC. The molecular basis of allergen cross-reactivity: crystal structure and IgE-epitope mapping of birch pollen profilin. *Structure* 1997;5:33-45.
4. Delbourg MF, Guilloux L, Moneret-Vautrin DA, Ville G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 Kd. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:321-6.
5. Clendennen SK, May GD. Differential gene expression in ripening banana fruit. *Plant Physiol* 1997;115:463-469.
6. Sanchez-Monge R, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid Transfer proteins are relevant allergens in fruits. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:504-509.
7. Viets S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 96447-68.
8. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (6): 1005-1011.
9. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, Scheure Sr, Vieths S. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111;889-896.
10. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D, Scheurer S, Vieths S. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003 111;889-896.
11. Aalberse RC, Akkerdaas JH, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001;56:478-90
12. Sicherer SH. Clinical implication of cross reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (6):881-890.