



a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Stefania Arasi^{1, 2}, Carla Mastrorilli³, Simona Barni⁴, Davide Caimmi⁵,
Pasquale Comberiatì⁶, Lucia Diaferio⁷, Umberto Pelosi⁸, Francesco Paravati⁹

¹ Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ² Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, (Germania); ³ Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁴ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁵ Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier (Francia); ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁷ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Ospedale Giovanni XXIII, Università degli Studi di Bari; ⁸ Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; ⁹ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

ALLERGIA ALLA FRUTTA A GUSCIO: approccio diagnostico

Epidemiologia e fonti allergeniche

La frutta a guscio, i semi oleosi e i legumi appartengono alla stessa *classe* botanica e come tali condividono alcune proteine allergeniche (vedi albero tassonomico, Fig. 1). Il grado di omologia di tali proteine è strettamente dipendente dalla relazione botanica: ad esempio, è molto elevata tra anacardo e pistacchio (entrambi appartenenti alla famiglia delle *Anacardiaceae*) e tra noce e pecan (della famiglia delle *Juglandaceae*) (Fig. 1). Nei paesi occidentali, il consumo di frutta a guscio è incrementato negli ultimi decenni, diventando popolare come "alimento salutare". In commercio è presente anche sotto forma di snack, come ingrediente di pasticceria, insalate e dolci. L'aumentata esposizione che ne consegue può verosimilmente spiegare l'incremento di prevalenza delle reazioni avverse riportate verso tali alimenti¹. L'olio ottenuto dalla spremitura di frutta a guscio e semi può contenere potenziali proteine allergeniche²; tuttavia la loro concentrazione è molto bassa e non dovrebbe rappresentare un rischio per reazioni allergiche nella gran parte dei pazienti. Inoltre, si sottolinea che spesso gli stabilimenti industriali utilizzano filiere di produzione condivise tra diversi prodotti, per cui è possibile la contaminazione con tracce di frutta a guscio.

Classificazione tassonomica della frutta a guscio

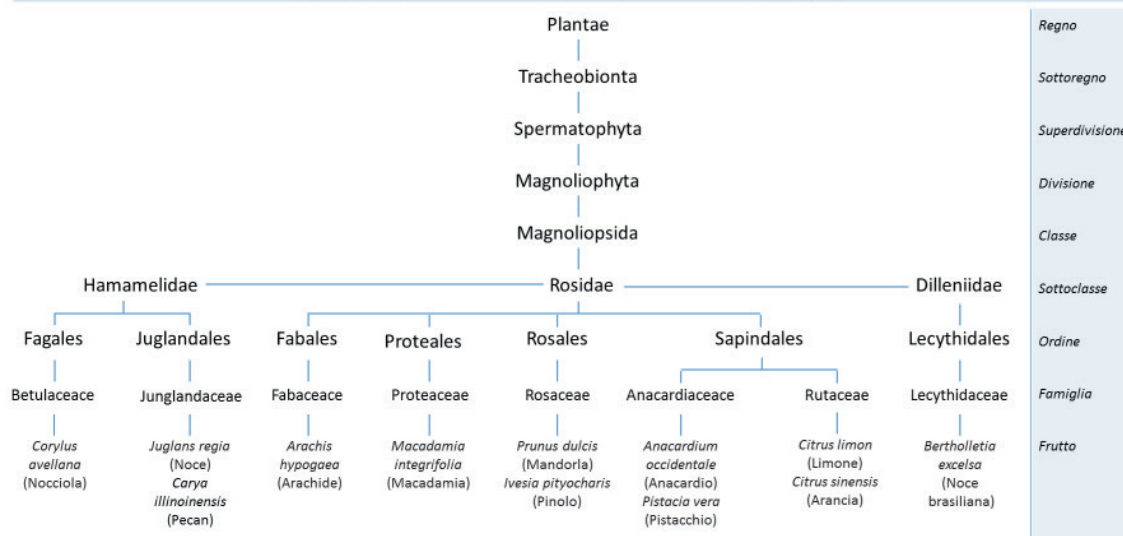


Figura 1. Classificazione tassonomica della frutta a guscio.

Allergeni della frutta a guscio

Gli allergeni della frutta a guscio (e dei semi) appartengono alle famiglie delle profiline, *pathogenesis-related class 10 proteins* (PR-10), proteine di deposito (*seed storage proteins*, SSP), proteine di trasferimento dei lipidi (*lipid transfer proteins*, LTP) e oleosine³. Le SSP sono specifiche dei semi, non sono espresse nei pollini e vengono a loro volta distinte in 2S albumine, 7S globuline e 11S globuline. Le proteine allergeniche, ad eccezione delle profiline e delle PR-10, sono stabili al calore e la loro allergenicità non risente delle tecniche di processazione alimentare. La sensibilizzazione a tali allergeni è in genere indipendente dalla sensibilizzazione ai pollini, eccetto la nocciola (della famiglia delle *Betulaceae*) che è l'unica contenente PR-10. Considerata l'omologia di sequenza delle proteine e la loro presenza in frutti botanicamente correlati o non, IgE dirette verso allergeni diversi possono cross-reagire⁴. L'analisi delle IgE verso le componenti molecolari nel sospetto di allergia a frutta a guscio può districare la diagnosi di allergia dovuta a cross-reattività tra diversi frutti e con i pollini, identificando il rischio clinico di allergie potenzialmente pericolose⁵.

Rilevanza clinica

I sintomi clinici dell'allergia alla frutta a guscio variano per severità (Tab. I) e a seconda dei pattern di sensibilizzazione alle molecole allergeniche di tali alimenti.

Clinicamente si possono distinguere 5 pattern molecolari³:

A. Sensibilizzazione primaria ad un allergene

Il paziente presenta IgE specifiche verso un solo frutto tra i numerosi testati. La reattività e la severità clinica non sempre correlano con alti livelli di IgE, soprattutto nei bambini che possono presentare valori al di sotto del cut-off (0,35 kU/l). In ogni caso, l'indicazione clinica è l'evitamento del solo alimento colpevole.

B. Co-sensibilizzazione ad almeno 2 allergeni primari

Il paziente è spesso polisensibilizzato a frutta a guscio e/o semi con livelli relativamente elevati di IgE a tutti gli allergeni testati. L'indicazione clinica è l'evitamento di tutta la frutta a guscio; l'introduzione di un frutto a cui il paziente non risulta sensibilizzato è opportuna – se richiesta – in ambiente protetto.

C. Sensibilizzazione primaria ad almeno 1 allergene e cross-reazione IgE ad un altro frutto botanicamente correlato (alto grado di omologia di sequenza delle proteine)

Il paziente è sensibilizzato a più di un frutto della stessa famiglia botanica (es. anacardo-pistacchio; noce-pecan) con livelli IgE simili. L'indicazione clinica è l'evitamento solo di tali frutti (es. anacardo-pistacchio). Inoltre, pazienti reattivi alla noce possono presentare allergia crociata alla nocciola e viceversa; in genere, la reazione crociata è più lieve di quella all'allergene primario.

D. Sensibilizzazione primaria ad almeno 1 allergene e cross-reazione IgE ad un altro frutto non botanicamente correlato (basso/moderato grado di omologia di sequenza delle proteine)

È la forma più comune: il paziente è clinicamente allergico ad alcuni frutti (con alti livelli di IgE specifiche), ma sensibilizzato a molti (senza reazione clinica e in genere più bassi livelli di IgE specifiche).

E. Sensibilizzazione primaria ad un polline ed IgE cross-reattive tra PR-10 ed LTP presenti in frutta a guscio

Verosimilmente il paziente del Nord Europa ha un'allergia alla betulla (con IgE per Bet v 1 della famiglia delle PR-10). Il paziente del Sud Europa, invece, può essere allergico alla betulla, oppure, più frequentemente, ad artemisia, parietaria o platano (che contengono LTP). In tal caso gli allergeni dei pollini condividono sequenze omologhe con allergeni della stessa famiglia presenti nella frutta a guscio, determinando reazioni lievi al cavo orale (sindrome orale allergica, SOA)⁷.

Tabella I. Sintomi delle reazioni allergiche IgE-mediate alla frutta secca.

Reazioni lievi e/o moderate più frequenti:	Anafilassi ⁶ almeno 1 dei 3 criteri (esordio acuto):
<ul style="list-style-type: none"> • Edema di labbra, viso, occhi • Pomfi o eritema • Formicolio/prurito al cavo orale • Sintomi gastrointestinali (dolore addominale, vomito) • Tosse, broncospasmo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coinvolgimento di cute/mucose (es. orticaria generalizzata, edema di lingua-labbra-ugola) + almeno 1 dei seguenti: <ol style="list-style-type: none"> a. Compromissione respiratoria (es. broncospasmo, stridore...) b. Riduzione della pressione arteriosa (PA) o sintomi di disfunzione d'organo (es. ipotonia, sincope) 2. 2 o più dei seguenti dopo esposizione ad un probabile allergene: <ol style="list-style-type: none"> a. Coinvolgimento di cute/mucose b. Compromissione respiratoria c. Riduzione della PA o sintomi di disfunzione d'organo d. Sintomi gastrointestinali persistenti 3. Riduzione PA dopo esposizione ad allergene noto <ol style="list-style-type: none"> a. Bambini: PA sistolica bassa per età o ridotta più del 30% b. Adulti: PA sistolica < 90 mmHg o ridotta più del 30%

Diagnosi

L'algoritmo diagnostico dell'allergia IgE-mediata a frutta a guscio prevede un'anamnesi attenta e dettagliata raccolta con il genitore e/o il paziente (Fig. 2). È importante ricevere informazioni sulle precedenti reazioni: numero di episodi, tolleranza all'alimento prima della/e reazione/i, sintomi e organi coinvolti, ingestione contemporanea di alimenti multipli o di più frutti a guscio, dose scatenante, tempo di esordio dei sintomi dall'assunzione, eventuali cofattori (esercizio fisico, farmaci anti-infiammatori non steroidei, alcool, infezioni), pollinosi, trattamento e relativa risposta.

Qualora l'anamnesi deponga per sospetta allergia IgE-mediata, si valuterà la sensibilizzazione IgE con i prick test cutanei (skin prick test, SPT) ⁸; in caso di negatività degli SPT, è possibile ricorrere alla tecnica del prick by prick (PbP) con l'alimento fresco, test più sensibile ma meno specifico. In alternativa agli SPT, si possono ricercare nel siero le IgE specifiche con estratto

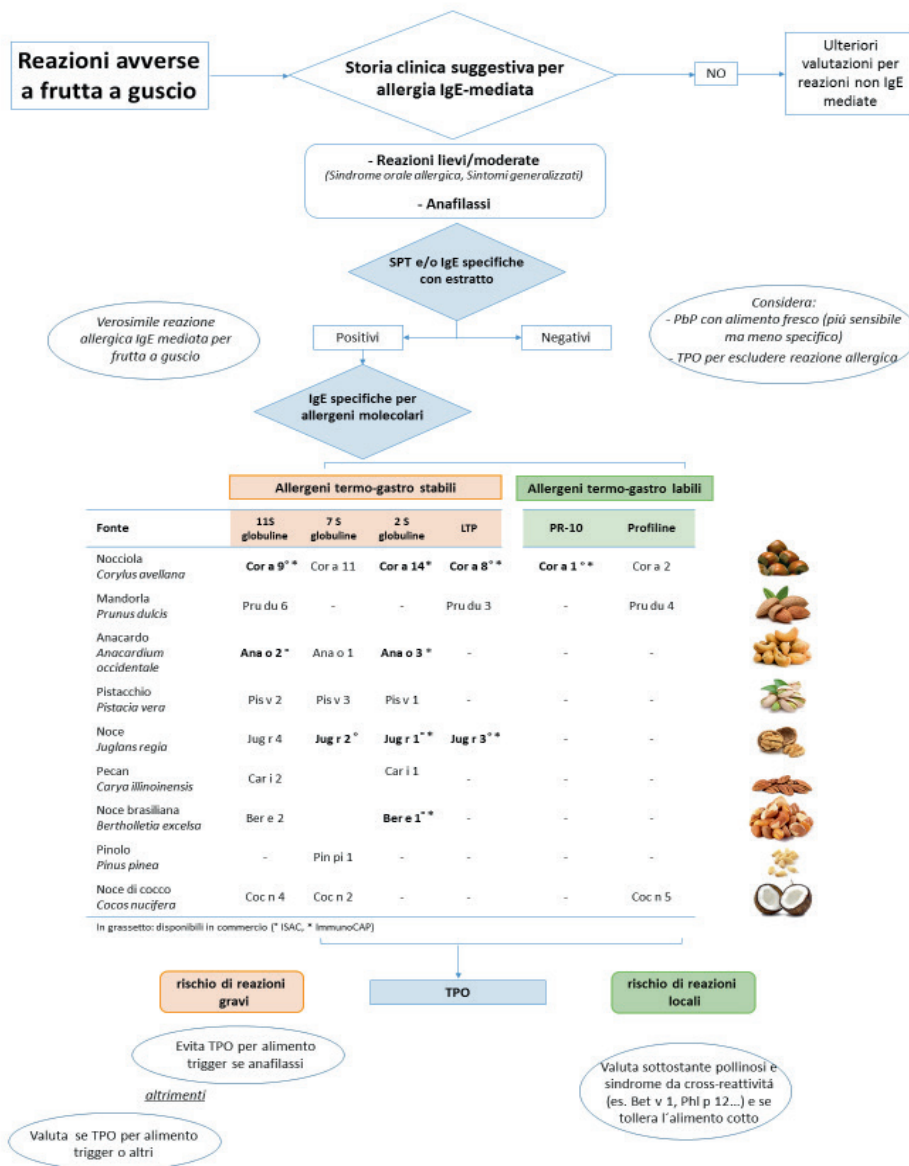


Figura 2. Algoritmo diagnostico dell'allergia a frutta a guscio.

commerciale. Tuttavia queste indagini sono limitate dal rischio di risposte falsamente positive per la presenza di allergeni cross-reattivi. Analisi di secondo livello è rappresentata dalla ricerca delle IgE sieriche verso le specifiche componenti allergiche molecolari (*component-resolved diagnosis*, CRD). Le principali finalità della CRD sono:

- esaminare la possibilità di co-sensibilizzazioni o IgE cross-reattive ad altra frutta a guscio: ad esempio in pazienti reattivi a nocciola o noce possono essere testate Cor a 14 e Jug r 1, entrambe 2S albumine, con omologia di sequenza del 66% (pattern A, B o D);
- determinare il rischio di severità clinica dopo esposizione: ad esempio alla nocciola con Cor a 1, Cor a 9 e Cor a 14 (pattern A-D);
- indagare il rischio di risultati falsi positivi con estratti contenenti PR-10 o LTP (pattern E);
- analizzare le cross-reattività tra pollini e alimenti: ad esempio nocciola e betulla con Cor a 1 e Bet v 1 (PR-10) o Cor a 8 e pollini contenenti LTP (pattern E).

Il test di provocazione orale (TPO) può essere eseguito per dimostrare l'allergia o la tolleranza verso un alimento, nei casi di relazioni dubbie tra sintomi riportati e risultati dei test IgE o in pazienti che hanno evitato alcuni frutti a guscio per una precedente reazione ad uno di tali alimenti o legumi/semi. Le dosi progressivamente crescenti da utilizzare dipendono dal grado di severità della reazione pregressa e dal verificarsi di reazioni avverse in corso di TPO. Tale test quindi consente al medico di liberalizzare la dieta del paziente o selezionare gli alimenti da evitare. Prima di liberalizzare la dieta è comunque opportuno arrivare ad una dose proteica finale equivalente all'apporto medio giornaliero appropriato per età⁹.

Gestione terapeutica

Dopo conferma diagnostica, viene richiesto un evitamento bilanciato dell'alimento offendentente in base alla severità clinica della reazione, alla quantità di alimento tollerato e all'eventuale presenza di cofattori. I pazienti devono essere sempre muniti di kit di emergenza personalizzato, che può comprendere adrenalina auto-iniettabile, antistaminici, corticosteroidi e broncodilatatori. Nello specifico, la prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile nei soggetti con allergia alla frutta a guscio è un'indicazione assoluta nei casi di storia di anafilassi, relativa se precedente reazione moderata/lieve. Non sono disponibili attualmente in commercio prodotti per l'immunoterapia specifica per la frutta a guscio.

Glossario

Sensibilizzazione primaria: risposta capace di indurre anticorpi di classe IgE verso un allergene specifico per una determinata fonte (allergene primario o genuino, "sensitizer").

Cross-reattività: fenomeno causato da un anticorpo IgE che riconosce ed induce una risposta immunitaria diretta contro molecole allergiche simili presenti in specie diverse che condividono sequenze omologhe (panallergeni, "non-sensitizing elicitors"): ad esempio, Bet v 1 del polline di betulla e Cor a 1 della nocciola.

Co-sensibilizzazione: sensibilizzazione genuina diretta contro più di una fonte allergica (es. graminacee e betulla), non dovuta a cross-reattività.

Stabilità di allergeni: capacità di mantenere invariato il proprio potenziale allergenico nonostante esposizione a fattori fisici (es. variazioni di temperatura con procedure di cottura) o chimici (es. pH acido nel contesto della digestione peptica). Tale caratteristica influenza la severità dei sintomi allergici: gli allergeni termolabili generalmente sono incapaci di provocare sintomi sistemici.

Bibliografia

- 1 Burney P, Summers C, Chinn S, et al. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010;65:1182-8.
- 2 Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2000;38:385-93.
- 3 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- 4 Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. *Allergy* 2015;70:265-74.
- 5 Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
- 6 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- 7 Mastroianni C, Tripodi S, Caffarelli C, et al. Endotypes of pollen food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy* 2016;71:1181-91.
- 8 Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3.
- 9 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.