RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2017 ▪ 19-22

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP
Carla Mastrorilli[1], Stefania Arasi[2, 3], Simona Barni[4], Davide Caimmi[5], Pasquale Comberiati[6], Lucia Diaferio[7], Umberto Pelosi[8], Francesco Paravati[9]

[1] Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; [2] Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; [3] Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, (Germania); [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 ALLE ARACHIDI: approccio diagnostico

Epidemiologia e fonti allergeniche

L'allergia all'arachide è una delle allergie più frequenti in età pediatrica nei paesi occidentalizzati, con una prevalenza di 0,5-1,8% [1]. Tali dati variano da paese a paese in linea con il consumo dell'alimento. Tale allergia diversamente da altre (latte e uovo) in genere non si risolve spontaneamente con l'età [2 3]. I semi di *arachide* (dal *greco* αραχίδα), (*Arachis hypogeaea*), appartengono alla famiglia delle *Fabaceae* o *Leguminosae*. Le arachidi si consumano più comunemente intere, *tostate* o fritte, in pasta (*burro di arachidi*), o sotto forma di *olio*. Hanno un alto valore proteico (25-30%) e contengono vari allergeni. La processazione sembra essere importante perché la tostatura ad alte temperature verosimilmente promuove la formazio-

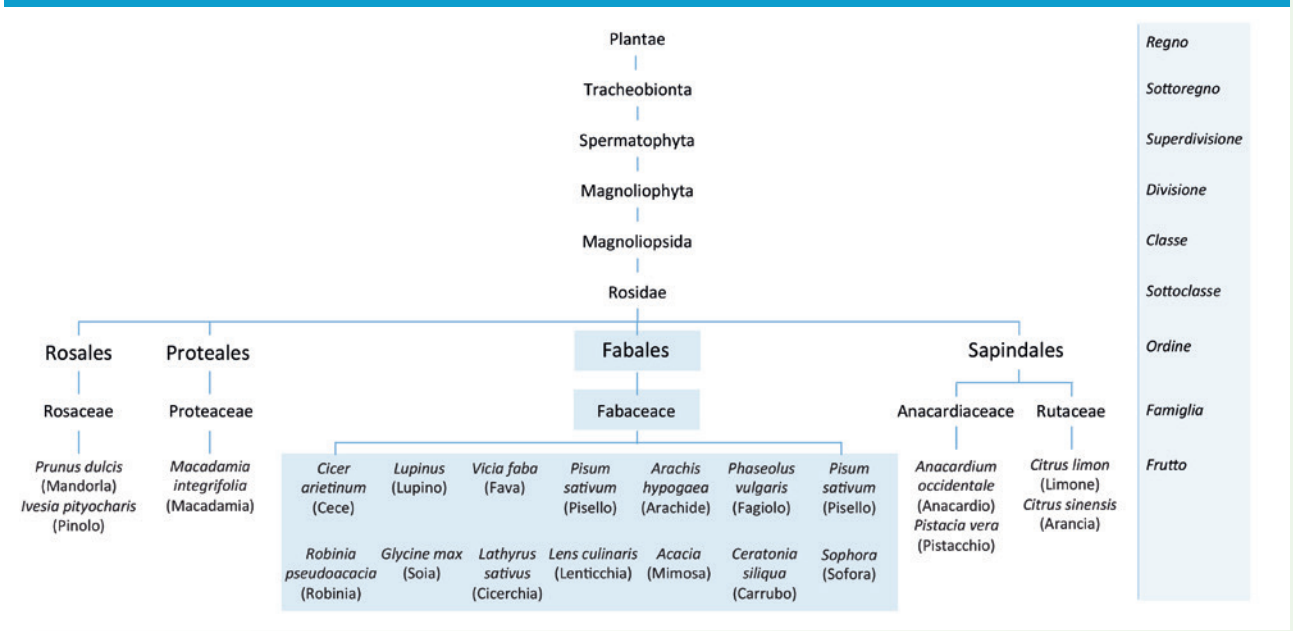

Figura 1. Classificazione tassonomica delle *Leguminosae*.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

ne di aggregati proteici compatti che possono incrementarne l'allergenicità. Viceversa, altre modalità di cottura (ad esempio la bollitura) possono ridurne il grado allergenico. Le vie di sensibilizzazione sono l'ingestione, l'inalazione ed il contatto.

Molecole allergeniche

Gli allergeni delle arachidi ad oggi identificati sono 17 [4] ed appartengono a diverse famiglie proteiche che possono cross-reagire con membri delle *Leguminosae*, ma anche altri alimenti vegetali come la frutta a guscio. Si distinguono proteine di deposito (*seed storage proteins*, SSP), oleosine, defensine, proteine di trasferimento dei lipidi (*lipid transfer proteins*, LTP), *pathogenesis-related class 10 proteins* (PR-10) e profiline [5] (Tab. I). 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 [6]. Considerata l'omologia di sequenza delle proteine e la loro presenza in frutti botanicamente correlati o non, IgE dirette verso allergeni diversi possono cross-reagire [7]. L´analisi delle IgE verso le componenti molecolari è particolarmente utile nell'algoritmo diagnostico dell'allergia alle arachidi, considerata l'alta prevalenza di sensibilizzazione ad Ara h 2 ed il suo precoce esordio [8].

Rilevanza clinica

I sintomi clinici dell'allergia alle arachidi variano per severità e a seconda dei pattern di sensibilizzazione alle molecole allergeniche [9] (Fig. 2).
Clinicamente si possono distinguere 3 pattern [5]:

A. *Sensibilizzazione precoce ad allergeni stabili*
   Il paziente presenta IgE specifiche verso proteine allergeniche stabili (ad es. Ara h 1, 2, 3, 6, 7), soprattutto in bambini con eczema atopico e disfunzione della barriera cutanea. Le manifestazioni cliniche dopo l'ingestione dell´alimento sono spesso immediate e sistemiche (orticaria, vomito, wheezing, anafilassi).
B. *Sensibilizzazione ad LTP*
   Ara h 9 (LTP) è considerato nei paesi mediterranei un allergene secondario in genere alla sensibilizzazione alla Pru p 3 della pesca. Il paziente può presentare reazioni sistemiche per la tipica stabilità termica e gastrica delle LTP.

Tabella I. Molecole allergeniche delle arachidi.

Allergene	Nome biochimico / famiglia	Peso molecolare (kDa)	Stabilità termica
Ara h 1	Cupina (7S globulina)	64	Sì
Ara h 2	Prolamina (2S albumina)	17	Sì
Ara h 3	Cupina (11S globulina)	60	Sì
Ara h 5	Profilina	15	No
Ara h 6	Prolamina (2S albumina)	15	Sì
Ara h 7	Prolamina (2S albumina)	15	Sì
Ara h 8	Pathogenesis-related protein (PR-10)	17	No
Ara h 9	Proteina di trasferimento dei lipidi 1 (LTP)	9.8	Sì
Ara h 10	Oleosina	16	Sì
Ara h 11	Oleosina	14	Sì
Ara h 12	Defensina	8	-
Ara h 13	Defensina	8	-
Ara h 14	Oleosina	17,5	Sì
Ara h 15	Oleosina	17	Sì
Ara h 16	Proteina di trasferimento dei lipidi 2 (LTP2)	8,5	Sì
Ara h 17	Proteina di trasferimento dei lipidi 1 (LTP1)	11	Sì

C. *Sensibilizzazione secondaria a molecole cross-reattive labili*
Il pazienze presenta sensibilizzazione primaria ad un polline e reagisce secondariamente per cross-reattività con molecole strutturalmente simili della famiglia delle PR-10 (ad es. Ara h 8 vs Bet v 1 della betulla) e delle profiline (ad es. Ara h 5 vs Phl p 12 delle graminacee). I sintomi sono lievi e generalmente localizzati a livello del cavo orale (sindrome orale allergica, SOA).

Diagnosi

L'algoritmo diagnostico dell'allergia IgE-mediata alle arachidi prevede un'anamnesi attenta e dettagliata raccolta con il genitore e/o il paziente. 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), eczema atopico, 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); 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 commerciale.
La ricerca delle IgE sieriche verso le specifiche componenti allergeniche molecolari (*component-resolved diagnosis*, CRD) permette di identificare la sensibilizzazione primaria alle arachidi con Ara h 2 (accuratezza diagnostica pari al 90-95%) [9]; predire la positività al test di provocazione orale (TPO) con gli allergeni Ara h 2 e Ara h 6 (Fig. 2). Inoltre, la determinazione delle IgE specifiche per Ara h 1/3 e Ara h 9 non è strettamente necessaria ma può essere utile per valutare il rischio di reazioni sistemiche nei rari casi Ara h 2 negativi.
D'altronde, in caso di relazioni dubbie tra sintomi riportati e risultati dei test è opportuno verificare la diagnosi mediante TPO con dosi crescenti fino alla dose proteica finale equivalente all´apporto medio giornaliero appropriato per età [10]. Rimane, pertanto, sempre valido il principio secondo cui resta al medico contestualizzare i dati di laboratorio e integrarli nell´algoritmo diagnostico caso per caso.

Gestione terapeutica

Dopo conferma diagnostica, viene richiesto uno stretto evitamento dei prodotti contenenti arachidi che non può prescindere da una attenta lettura delle etichette alimentari. 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 alle arachidi 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 arachide.

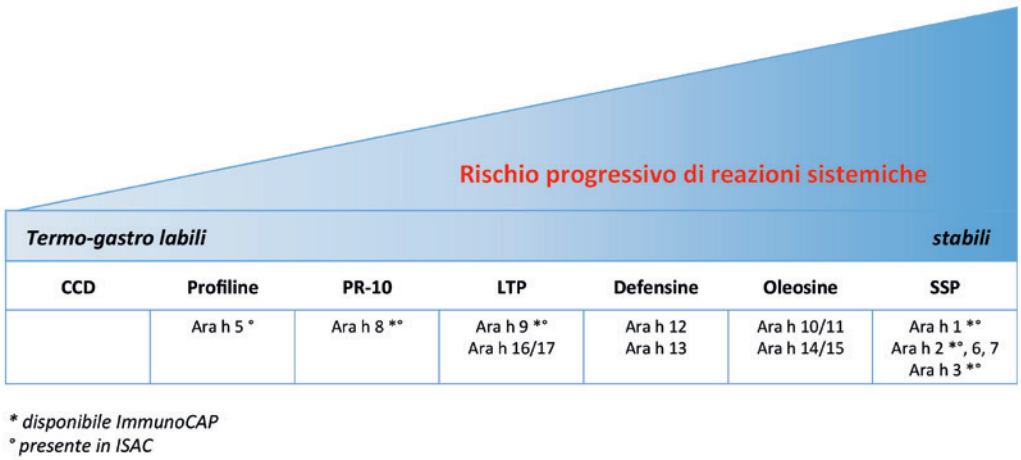

Figura 2. Rischio clinico correlato allo spettro di sensibilizzazione alle molecole allergeniche delle arachidi.

Glossario

Profiline: proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche, con ampia omologia e cross-reattività (sia tra i pollini, sia tra pollini e alimenti vegetali o latex). Le profiline sono termolabili, sensibili alle proteasi e danno luogo prevalentemente a sindrome orale allergica (SOA) dopo ingestione di alimenti vegetali. Gli alimenti più frequentemente coinvolti sono: melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro. In commercio è presente un prick test cutaneo ad alto contenuto di profilina di palma da dattero (Pho d 2). La determinazione delle IgE specifiche verso alcune profiline (ad esempio Bet v 2 della betulla, Phl p 12 del *Phleum pratense*, Hev b 8 del latice, Mer a 1 della *Mercurialis annua*) può essere eseguita con il CAP (Phadia) e/o con il test ISAC.

***Pathogenesis-related class 10 proteins* (PR-10):** proteine difensive prodotte in risposta a stimoli infettivi e abiotici (ormonali, traumatici e climatici). Le proteine di riferimento sono Bet v 1, allergene maggiore del polline della betulla, ed i suoi omologhi, presenti nei pollini degli alberi dell'ordine delle *Fagales* (nocciolo [Cor a 1], ontano [Aln g 1]), responsabili di sintomi respiratori. Gli omologhi negli alimenti vegetali appartengono alle *Rosaceae* (mela [Mal d 1], pesca [Pru p 1] ecc.), *Apiaceae* (sedano [Api g 1], carota [Dau c 1]), *Fabaceae* (soia [Gly m 4], arachide [Ara h 8]) e nocciola [Cor a 1]. Tali alimenti possono essere causa di SOA, ad eccezione di Gly m 4 della soia che può causare sintomi sistemici.

Proteine di trasferimento dei lipidi (*lipid transfer proteins*, LTP): proteine capaci di trasferire lipidi tra vescicole e membrane, vengono classificate in 2 sottofamiglie, LTP1 (9 kDa) e LTP2 (7 kDa). Sono presenti in pollini, nei semi e nella buccia di frutta e vegetali, e molto frequenti nel Sud Europa. Tali allergeni sono molto stabili e resistenti alla cottura e alle proteasi digestive; pertanto, le reazioni cliniche sono spesso sistemiche e severe, in particolare quando non associate a pollinosi. La proteina di riferimento è Pru p 3 della pesca, che gioca il ruolo di induttore nella sensibilizzazione ad altre LTP. Gli omologhi negli alimenti vegetali sono presenti ad esempio nella mela (Mal d 3), pomodoro (Lyc e 3), noce (Jug r 3), nocciola (Cor a 8), arachide (Ara h 9) e grano (Tri a 14). Proteine omologhe nei pollini si trovano ad esempio in artemisia (Art v 3), parietaria (Par j 2) ed ulivo (Ole e 7).

Proteine di deposito (*seed storage proteins*, SSP): gruppo eterogeneo di proteine appartenenti a due superfamiglie: Cupine (globuline 7S e 11S) e Prolamine (albumine 2S), designate in base al coefficiente di sedimentazione. Sono gli allergeni predominanti dei semi e del guscio, notevolmente stabili al calore e alle proteasi, per cui la sensibilizzazione verso le SSP è considerata un importante marker di possibile reazione sistemica grave.

Bibliografia

1. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:567-73.
2. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:367-74.
3. Calamelli E, Caffarelli C, Ricci G. Peanut sensitization profiles in Italian children and adolescents with specific IgE to peanuts. Biomed Res Int 2013;2013:170452.
4. Available from: *www.allergen.org*.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2016;27(Suppl 23):1-250.
6. Bublin M, Breiteneder H. Cross-reactivity of peanut allergens. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:426.
7. 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.
8. 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.
9. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. Allergy 2015;70:391-407.
10. 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.