

La diagnosi di allergia alle profiline

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

Neri Pucci¹, Riccardo Asero², Mauro Calvani³ (coordinatore),
Giovanni Cosimo Indirli⁴, Stefania La Grutta⁵



Parole chiave : profiline, panallergeni, sindrome orale allergica

Abstract

Le profiline sono proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche. Ciò è alla base della cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini ed alimenti di origine vegetale (pan-allergeni).

Le profiline sono labili alla digestione e alla cottura e quindi determinano generalmente reazioni allergiche lievi definite sindrome orale allergica (SOA). L'Allergia alle profiline si ritrova fondamentalmente in soggetti con pollinosi che presentano SOA dopo ingestione di alimenti vegetali, ed è da ricercare nei bambini che presentino sensibilizzazioni multiple ad almeno 5 pollini, spesso non alla parietaria. In caso di sintomatologia respiratoria la presenza di IgE specifiche per la profilina deve allertare sulla possibilità che alcune delle positività per i pollini riscontrate non sia dovuta ad un allergene maggiore ma a cross reattività delle diverse profiline. Reazioni allergiche ad alcuni alimenti (melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro) possono essere considerate un marker di allergia alle profiline, dopo avere escluso l'allergia al latice. Ponendo la diagnosi di allergia alle profiline è possibile consentire la assunzione, se desiderata, degli alimenti responsabili di SOA, ma solo nel caso in cui sia anche possibile escludere l'allergia amolecola di vegetali e frutta note come possibili cause di reazioni allergiche gravi. La diagnosi può essere fatta mediante SPT o con la ricerca delle IgE specifiche utilizzando kit del commercio.

Introduzione

Negli ultimi anni il notevole aumento delle conoscenze circa la composizione molecolare degli allergeni e la possibilità di clonare e sintetizzare singole molecole recombinanti ha modificato la diagnosi delle allergie alimentari e respiratorie. Oggi è possibile non solo dosare le IgE specifiche per gli estratti di una fonte allergenica

(ad esempio Betulla), ma anche quelle dirette verso le singole molecole allergeniche di cui la fonte allergenica è costituita (nel caso della betulla le molecole Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4). Dato che ogni fonte allergenica è costituita da numerose molecole, con caratteristiche allergeniche diverse tra loro, è evidente come sia necessario un continuo aggiornamento delle conoscenze da

¹ SOD di Immunoallergologia, AOU "A. Meyer", Firenze; ² Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI); ³ UOC di Pediatria e Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; ⁴ UOS di Allergologia Pediatrica, Ospedale di Copertino (LE), ASL/LE; ⁵ U.O.S. Ambiente e Salute - ARPA Sicilia, IBIM CNR, Palermo

parte del pediatra, il quale dovrebbe essere in grado di conoscere il significato e l'importanza clinica delle diverse indagini diagnostiche molecolari.

Le profiline sono una famiglia di proteine altamente conservate, presenti in tutte le cellule eucariotiche delle piante dei funghi, dei protozoi, degli animali e dei virus. Sono localizzate prevalentemente nella periferia del citoplasma, talora associate alla superficie interna della membrana cellulare. Tra le loro funzioni vi è probabilmente quella di regolare la polimerizzazione della actina, cui si legano, nel citoscheletro, catalizzando lo scambio di nucleotidi e la aggiunta di monomeri ai filamenti di actina, oltre che di agire come mediatori della comunicazione tra le membrane ed il citoscheletro^{1,2}.

Di solito le profiline sono allergeni minori dei pollini, ovvero sensibilizzano meno del 50% degli allergici a quel polline, mentre possono essere degli allergeni maggiori (sensibilizzare oltre il 50%) in alcuni alimenti di origine vegetale. La prevalenza della sensibilizzazione verso le profiline varia nelle diverse aree geografiche, minore in Scandinavia che non nel centro o sud Europa³, ma anche in relazione alle caratteristiche allergologiche delle popolazioni studiate. In generale comunque la prevalenza di sensibilizzazione oscilla tra il 20 e il 30% nei soggetti allergici alla betulla, alle graminacee e all'ambrosia, mentre potrebbe essere maggiore negli allergici al *Chenopodium album*⁴ (appartenente alle Amaranthacee), alla *Mercurialis annua*⁵ (appartenente alle Euphorbiacee) e alla *Phoenix dactylifera*⁶ (la palma da dattero).

Poiché le profiline sono presenti nei pollini di numerose piante, ma anche in numerosi alimenti di origine vegetale, lo sviluppo di una sensibilizzazione allergica verso una profilina comporta, a causa della elevata similitudine tra le diverse profiline, la frequente insorgenza di cross-reattività tra diversi inalanti e tra inalanti ed alimenti.

Scopo dell'articolo è di fornire informazioni che possono aiutare il pediatra a conoscere le varie problematiche connesse alla allergia alla profilina, utili ad orientare correttamente l'approccio diagnostico e terapeutico nella pratica clinica quotidiana.

Le profiline in natura e la loro cross reattività

Cosa sono in natura

Le profiline costituiscono una famiglia di proteine altamente conservate; il nome "profiline" deriva dal-

la prima descrizione di Carlsson⁷, il quale parlò di "complesso profilamentoso" ad indicare la struttura proteica di basso peso molecolare associata alla actina del citoscheletro cellulare. L'actina è uno dei filamenti proteici principali del citoscheletro, struttura che costituisce, per analogia macroscopica, la funzione muscolare, di movimento, ossea e di sostegno della cellula.

Più in dettaglio le profiline catalizzano l'aggiunta di monomeri ai filamenti di actina preformati⁸, contribuendo così alla cinesi cellulare, alla regolazione del flusso plasmatico degli organelli, all'allungamento cellulare, alla crescita dei tubetti pollinici e alla formazione dei peli radicali delle piante che consentono alle radici un aumento della superficie di assorbimento⁹. Inoltre, interagendo con altri ligandi, come il fosfatidilinositolo-bifosfato, la profilina è un mediatore della trasduzione dei segnali intercellulari⁹.

Struttura primaria e tridimensionale

La sequenza primaria delle profiline si compone di 125-153 aminoacidi, con peso molecolare, nelle isoforme descritte, da 12 a 15 kDa e punto isoelettrico tra 4,3 e 9,2. La struttura tridimensionale delle profiline presenta un comune motivo strutturale che ne determina la cross-reattività IgE¹⁰, come in Figura 1, dove la prima profilina allergenica, descritta nel polline della Betulla e denominata Bet v 2¹¹ è confrontata con la profilina Hev b 8 del latice.

Le profiline di mammiferi e di amebe hanno evidenziato strutture molto simili¹² e, nonostante la sequenza aminoacidica di molecole così tassonomicamente lontane sia diversa (comunque con una omologia media

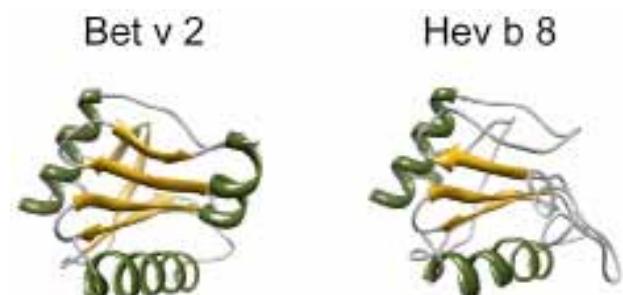


Figura 1. Struttura tridimensionale della profilina del polline di betulla (Bet v 2) e dell'*Hevea brasiliensis* (Hev b 8, latice): la struttura si compone di due α -eliche (in verde) e di un β -foglietto (in giallo) di 5 filamenti antiparalleli. Le 2 profiline hanno una omologia di sequenza del 75% (Hauser10).

del 75%), la struttura complessiva è fortemente omogenea ed altamente conservata.

Storia

Agli inizi degli anni novanta la profilina fu identificata come allergene nel polline di betulla da Valentia¹¹ mediante sieri di pazienti allergici e immunoblot con estratti pollinici di betulla. L'allergene Bet v 2 fu identificato come profilina e clonato. Questa sostanza fu poi riscontrata in altri granuli pollinici (*Pheum pratensis*, *Artemisia vulgaris*)¹. La cross-reattività tra profilina di composite (Art v 4) e ambrosia (Amb a 8) è stata successivamente dimostrata¹³. Ancora si è evidenziata cross-reattività tra polline di graminacee e betulla con le profiline alimentari della nocciola (Cor a 2) e delle rosacee (Fra a 4, Mal d 1, Pru av 4, Pru du 4, Pru p 4, Pyr c 4)¹⁴.

Profiline di rilevanza allergologica sono state trovate, oltre che nella betulla (Bet v 2), nella pera (Pyr e 4), ciliegia (Pru av 4), pesca (Pru p 4), nocciola (Cor a 2), sedano (Api g 4), banana (Mus p 4), melone (Cuc m 2), arachidi (Ara h 5), pomodoro (Lyc e 1), soia (Gly m 3), ananas (Ana e 1), latice (Hev b 8), ecc. (Tab. I).

Come avviene la sensibilizzazione?

Poiché le profiline sono denaturate dal calore e dalla digestione gastrica, la sensibilizzazione non avviene solitamente per via digestiva bensì per via respiratoria attraverso i pollini cross-reattivi: si parla in tal caso di allergeni alimentari incompleti di classe II. Nei soggetti sensibilizzati l'ingestione di vegetali con profiline determina usualmente reazioni locali, che si esprimono clinicamente come Sindrome Allergica Orale (SOA). Tali quadri clinici sono più frequenti nel bambino più grande e nell'adulto, a differenza degli allergeni alimentari cosiddetti di classe I (es. latte e uovo) la cui sensibilizzazione avviene prevalentemente per via digestiva ed è più frequente nel bambino piccolo¹⁵.

Questo concetto potrebbe anche spiegare l'assenza di reattività allergica nei confronti delle profiline di origine animale, le quali, oltre ad essere tassonomicamente più vicine a quelle umane, e quindi più "tolerate", rispetto alle proteine vegetali, vengono digerite prima di venire a contatto con il sistema immunitario intestinale¹⁶. All'origine della reattività nei confronti delle profiline vi è la sensibilizzazione ai pollini, considerando che la sensibilizzazione a profiline di alimenti vegetali è presente esclusivamente in pazienti IgE positivi per pollini. Non c'è invece evidenza di una sensibilizzazione primaria per profiline vegeta-

Poiché le profiline sono denaturate dal calore e dalla digestione gastrica, la sensibilizzazione non avviene solitamente per via digestiva bensì per via respiratoria attraverso i pollini cross-reattivi.

li alimentari. Più controversa è la possibilità di una sensibilizzazione primaria all' Hev b 8 (profilina del latice), dato che pazienti allergici al latice possono essere negativi per pollini di alberi e per Bet v 2; ciò può indicare che epitopi profilinici del latice possono essere non cross-reattivi con Bet v 2, sebbene anche altri pollini possano essere causa della sensibilizzazione alle proteine del latice. Tra le profiline polliniche, quelle delle graminacee sembrano essere le più importanti per la sensibilizzazione, specie in Europa centro-meridionale. Ciò può essere dovuto ad alcuni fattori tra cui l'elevato contenuto in profiline (Phl p 12) di quel polline, la maggiore "avidità" per le IgE delle profiline delle graminacee rispetto a quelle della betulla e soprattutto la elevata concentrazione di polline di graminacee rispetto alla betulla nella stagione pollinica¹⁶. Analogamente la betulla (Bet v 2) rappresenta la fonte di sensibilizzazione principale alle profiline nel nord europa; una situazione intermedia si verifica nell'Europa centrale. In sintesi il sensibilizzante primario dipende dalla concentrazione pollinica in una specifica regione¹⁷.

Cross-reazioni

Numerose profiline allergeniche sono state identificate nei pollini, nel latice, ma soprattutto in alimenti vegetali; la loro presenza ubiquitaria e la loro stabilità di struttura nel regno vegetale sono alla base della nota cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni, e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini e alimenti di origine vegetale; la proprietà delle profiline di funzionare come allergene e di essere presenti in molte specie vegetali distinte hanno portato a coniare il termine "pan-allergene",

Tab. I. Elenco delle profiline allergeniche (da Santos, 2011¹⁶, mod.).

Allergene	Isoforme	Specie vegetale	
		Nome scientifico	Nome comune
Polline			
Amb a 8	Amb a 8.0101 Amb a 8.0102	<i>Ambrosia artemisifolia</i>	Ambrosia
Ara t 8		<i>Arabidopsis thaliana</i>	Crescione
Art v 4		<i>Artemisia vulgaris</i>	Artemisia
Bet v 2		<i>Betula verrucosa</i>	Betulla
Che a 2		<i>Chenopodium album</i>	Amaranto
Cro s 2		<i>Crocus sativus</i>	Zafferano
Cyn d 12		<i>Cynodon dactylon</i>	Gramigna
Hel a 2		<i>Helianthus annuus</i>	Girasole
Mer a 1		<i>Mercurialis annua</i>	Mercorella
Ole e 2		<i>Olea europaea</i>	Olivo
Par j 3	Par j 3.0101	<i>Parietaria judaica</i>	Parietaria
Phl p 12	Phl p 12.0101 Phl p 12.0102 Phl p 12.0103	<i>Phleum pratense</i>	Coda di topo
Pho d 2		<i>Phoenix dactylifera</i>	Palma da dattero
Cibo vegetale			
Ana c 1		<i>Ananas Comosus</i>	Ananas
Api g 4		<i>Apium graveolens</i>	Sedano
Ara h 5		<i>Arachis hypogaea</i>	Arachide
Cap a 2		<i>Capsicum annuum</i>	Peperone
Cit s 2		<i>Citrus sinensis</i>	Arancia
Cor a 2		<i>Corylus avellana</i>	Nocciola
Cum m 2		<i>Cucumis melo</i>	Melone
Dau c 4		<i>Daucus carota</i>	Carota
Fra a 4		<i>Fragaria ananassa</i>	Fragola
Gly m 3	Gly m 3.0101	<i>Glycine max</i>	Soia
yc e 1		<i>Lycopersicum esculentum</i>	Ananas
Mal d 4	Mal d 4.0101	<i>Malus domestica</i>	Mela
Mus xp 1		<i>Musa x paradisiaca</i>	Banana
Pru av 4		<i>Prunus avium</i>	Ciliegia
Pru p 4	Pru p 4.0101	<i>Prunus persica</i>	Persica
Pyr c 4		<i>Pyrus communis</i>	Pera
Tri a 12	Tri a 12.0101 Tri a 12.0102 Tri a 12.0103 Tri a 12.0104	<i>Triticum aestivum</i>	Grano
Latice			
Hev b 8		<i>Hevea brasiliensis</i>	Latice

poi attribuito ad altre categorie di proteine, ad esempio le LTP.

La prevalenza della sensibilizzazione alle profiline varia dal 5 al 40% negli allergici; è relativamente frequente tra i pazienti con pollinosi (circa 20%), ma è ancora più frequente tra quelli con pollinosi multiple¹⁷. I pazienti che hanno IgE specifiche verso le profiline hanno, o sono a rischio di avere, una sensibilizzazione multipla per pollini e per alimenti cross-reattivi con pollini¹⁰. In generale, il 10-30% dei pazienti con allergie alimentari associate ad una pollinosi evidenzia nel siero anticorpi IgE specifici verso la profilina.

La cross-reattività tra profiline non è uguale per tutti i pollini: per l'artemisia, ad esempio, la profilina Art v 4 cross-reagisce con le profiline delle graminacee, dell'ambrosia e della betulla, ciò che non si verifica per la parietaria (Par j 3).

Gli epitopi profilinici riconosciuti dalle IgE specifiche sono di natura conformazionale e non lineare e, sebbene la cross-reattività sia anche correlata al grado di omologia sequenziale, essa dipende dalla "esposizione" degli epitopi nella struttura conformazionale. Ciò può rendere ragione della cross-reattività tra specie diverse e, allo stesso tempo, della possibilità che profiline provenienti da stesse famiglie possano non cross-reagire (es. tra le euforbiacee *Mercurialis annua* e *Hevea brasiliensis*)^{16 18}.

All'interno del regno vegetale si sono dimostrate reattività crociate tra profiline di varie specie: pollini, frutta, verdura, noci varie e spezie. Ad esempio sieri di pazienti con allergia alla betulla sono stati testati in immunoblot con estratti di mela, pera, sedano, carota e patata, le cui profiline sono state riconosciute dalle IgE specifiche: la presenza di Bet v 2 ricombinante riduceva marcatamente il legame alle profiline, dimostrandone così la cross-reattività¹⁹.

I pazienti che hanno IgE specifiche verso le profiline hanno, o possono avere, una sensibilizzazione multipla per pollini e per alimenti cross-reattivi con pollini.

Svariati sono gli aspetti clinici di cross-reattività, trattati nella sezione successiva, dove sono coinvolte profiline di varia origine che generano diversi quadri di sindromi pollini-alimenti; tra le altre: graminacee, patata, sedano, mela, arachide, grano²⁰ (si tratta di uno studio in vitro) e, anche se di dubbia interpretazione, la cosiddetta sindrome sedano-betulla-artemisia-spezie²¹.

Gli aspetti clinici

Sebbene le profiline rappresentino un allergene ormai riconosciuto in molteplici sorgenti allergeniche sia inalatorie che alimentari, il loro ruolo nel provocare "sintomi" allergici è ancora dibattuto nell'ambito dell'allergia alimentare e dell'allergia respiratoria¹⁶. Uno studio di Wensing et al. eseguito su 52 pazienti sensibilizzati ai pollini (betulla, graminacee e artemisia), e con IgE verso almeno 1 alimento di origine vegetale, ha dimostrato che la sensibilizzazione nei confronti delle profiline allarga lo spettro di cross-sensibilizzazione agli alimenti, ma a questo raramente corrispondono sintomi clinici agli stessi; invece la sensibilizzazione nei confronti di Bet v 1, riduce lo spettro di alimenti cross-reattivi, aumentando la rilevanza clinica²². Al contrario, Asero e coll. hanno recentemente pubblicato uno studio nel quale 200 pazienti pollinosici con reazioni avverse ad alimenti, sono stati testati mediante prick test con la profilina naturale purificata della palma da datteri (Pho d 2) e Mal d 1 e Pru p 3. Il 30% dei pazienti è risultato sensibilizzato alla profilina, oltreché altri pollini; inoltre, il 57% dei sensibilizzati alla profilina riportava una storia di reazioni ad alimenti di origine vegetale (frutti della famiglia delle Rosaceae, noci, melone, anguria, pomodoro, ananas, agrumi e banana) e il 62% di questi era monosensibilizzato alla profilina. Alla luce di questi risultati, gli Autori hanno concluso che la profilina deve essere considerata un allergene alimentare clinicamente rilevante²³. Una possibile spiegazione per tali discrepanze è che i soggetti monosensibilizzati alle profiline sono pochi, essendo la maggior parte anche sensibilizzati ad altri allergeni cross-reattivi di pollini e alimenti vegetali, come Bet v 1 o Art v 1 o ad allergeni primari di alimenti così come le LTP, un fatto che ha certamente ostacolato una chiara definizione del ruolo clinico delle profiline. Naturalmente, per superare questi ostacoli, sarebbe necessario studiare pazienti selezionati con monosensibilizzazione alle profiline²⁴, oppure effettuare studi clinici basati sull'effettuazione di test di provocazione con profiline purificate naturali o ricombinanti¹⁶.

Le profiline come allergeni alimentari

Le caratteristiche cliniche delle profiline in questo ambito, derivano da 2 peculiarità proprie di queste molecole allergeniche: 1) la presenza in tutte le cellule eucariotiche¹⁶ e la elevata conservazione delle strutture primarie²⁵; 2) la degradazione ad opera dei processi digestivi e dal calore¹⁰. Quest'ultimo aspetto potrebbe derivare dal coinvolgimento di epitopi labili conformazionali²⁶. Alla prima caratteristica consegue la cross-reattività IgE²⁶, pertanto la sensibilizzazione alle profiline costituisce un fattore di rischio per reazioni allergiche a sorgenti allergeniche multiple polliniche e alimentari¹⁰. Dalla seconda caratteristica deriva l'osservazione che le profiline sono in grado di determinare generalmente sintomi lievi e limitati alla Sindrome Orale Allergica (prurito alle labbra, alla lingua, al palato, alle orecchie e alla gola, associato o meno a lieve angioedema delle stesse sedi) indotta dagli alimenti crudi^{25 27}. Sembra, comunque, che quest'ultima regola possa avere importanti eccezioni: non tutte le profiline si dimostrano sensibili alla processazione degli alimenti. Ad es. la profilina del sedano (Api g 4), sembra essere parzialmente resistente al calore e conseguentemente può provocare sintomi anche con l'alimento cotto^{10 16}; in un caso di reazione al frutto del litchi, le IgE mostravano identità di legame alle profiline del frutto fresco e in scatolato, dimostrandone che la processazione dell'alimento non cambiava l'allergicità delle profiline¹⁶. Anche la regola che le profiline possano causare sintomi ristretti alla cavità oro-faringea, può presentare delle eccezioni, se la quantità dell'allergene nel tratto gastro-intestinale eccede le capacità digestive degli enzimi, o se sono presenti alcuni fattori di rischio per reazioni severe. Nel caso precedentemente menzionato di reazione allergica al frutto del litchi, la presentazione clinica era l'Anafilassi e la profilina era l'unico allergene identificato dalle IgE del paziente all'imunoblot con il frutto. Veniva suggerito che la severità della reazione poteva essere attribuita all'alto contenuto di profilina del litchi; in ogni caso non si può escludere *a priori* l'allergia alle profiline, quando si abbia a che fare con un paziente con una reazione più severa¹⁶.

Le profiline sono state coinvolte in numerose sindromi polline-alimenti, come allergeni cross-reattivi tra queste 2 sorgenti e sembra che la reattività alle profiline delle graminacee sia più strettamente collegata all'allergia alla frutta, rispetto alla sensibilizzazione alla profilina della betulla²⁶. In questi casi in particolare, come già detto, la sensibilizzazione primaria si ve-

rifica tramite le vie respiratorie a una proteina omologa presente in un inalante, e l'allergia alimentare compare più tardi come conseguenza della cross-reattività IgE mediata. Si deve precisare che, sebbene il termine "sindrome allergica orale (SOA)", sia stato usato in passato per indicare qualsiasi reazione indotta da alimenti vegetali in pazienti pollinosici, la definizione "sindrome polline-alimenti" appare più indicata, dato che in questi pazienti vi può essere un coinvolgimento sistematico anche in assenza di sintomi orali, ed anche perché sintomi orali possono essere provocati da qualsiasi tipo di alimento, di origine vegetale o animale, legato o meno ad allergie ad inalanti o latice²⁷.

Nella Tabella II vengono riportate le principali sindromi polline-alimenti in cui sono coinvolte le profiline^{16 28 29}.

La reattività clinica ad alcuni alimenti sembra caratteristica della sensibilizzazione alle profiline. Asero e coll. hanno studiato 71 pazienti con storia di SOA da frutta e vegetali, non sensibilizzati al latice e LTP, con allergia confermata da SPT con alimenti freschi, estratti commerciali o ambedue. L'ipersensibilità a Bet v 2 è risultata strettamente associata all'allergia clinica ad agrumi, melone, anguria, banana e pomodoro. La sensibilità della storia clinica di SOA (confermata dalla positività dello SPT), indotta da ognuno di questi alimenti o da una combinazione di essi, come mezzo per rilevare una sensibilizzazione alle profiline, era dell'85%. La specificità di una storia di SOA indotta da ciascuno di questi frutti, come marker di sensibilizzazione alle profiline superava l'85% in tutti i casi e il VPP era tra il 69 e il 91%²⁴. Lo stesso Autore, in uno studio molto recente, ha confermato il ruolo delle profiline nell'indurre sintomi clinici di SOA, in pazienti sensibilizzati al polline dell'ambrosia, e con reazioni cliniche al melone e all'anguria³⁰.

Al contrario, è necessario precisare, come già accennato, che la sindrome sedano-betulla- artemisia- spezie si caratterizza per la presenza di sintomi severi in seguito all'ingestione degli alimenti vegetali interessati sia cotti che crudi, caratteristica che male si accorda con le proprietà chimico-fisiche delle profiline (facile degradabilità)³¹. L'allergene o gli allergeni responsabili della cross-reattività in questa particolare sindrome sono ancora poco definiti.

Diversamente da quanto avviene nel mondo vegetale, le profiline degli alimenti derivati dagli animali sembrano, come già detto, prive di potere allergenico.

Tab. II. Sindromi allergiche polline-alimenti coinvolgenti le profiline.

Sindrome	Polline	Allergene pollinico	Famiglia alimenti vegetali	Alimenti vegetali e relative profiline	Localizzazione geografica
Betulla-sedano	Betulla	Bet v 1 Bet v 2	Apiaceae (Umbelliferae) Rosaceae	Sedano: Api g 4 Carota: Dau c 4 Pesca: Pru p 4 Mela: Mal d 4 Fragola: Fra a 4 Ciliegia: Pru av 4 Pera: Pyr c 4	Nord-Europa Europa Centrale
Sedano-artemisia-spezie	Artemisia	Art v 4 CCD Molecole ad alto PM Germin-like proteins Osmotin-like proteins	Apiaceae Solanaceae Piperaceae Anacardiaceae Liliaceae	Sedano: Api g 4 Carota: Dau c 4 Anice: Pim a 2 Coriandolo: Cor s 2 Cumino: Cum c 2 Prezzemolo: Pet c 2 Finocchio: Foe v 2 Paprika: Cap a 2 Pepe Mango: Man i 3 Aglio Cipolla: All c 4 Porro Senape: Bra ni 8 Broccoli Cavolo Cavolfiore Arachide: Ara h 5	Europa Centrale
Artemisia-senape		Art v 4 Art v 3 Molecole ad alto PM	Crucifere (Brassicace)	Broccoli Cavolo Cavolfiore Arachide: Ara h 5	Europa Meridionale
Artemisia-pesca		Art v 4 Art v 3	Leguminosae Rosaceae Prunoideae	Mandorla: Pru du 4 Pesca: Pru p 4	Europa Meridionale
Ambrosia-melone-banana	Ambrosia	Amb a 8 Amb a 6 CCD Molecole ad alto PM	Cucurbitaceae Musaceae	Melone: Cuc m 2 Anguria: Cit la 2 Cantalupo: Cuc m 2 Zucchini: Cuc p 2 Cetriolo: Cuc s 2 Banana: Mus xp 1	USA
Chenopodio-frutta	Chenopodio	Che a 2 Che a 3 Polcalcine	Rosaceae Cucurbitaceae Musaceae Liliaceae	Pesca: Pru p 4 Melone: Cuc m 2 Banana: Mus xp 1 Aglio	Europa Meridionale
Polline-frutta esotica	Asteraceae	Profiline	Musacee Bromiliaceae Sapindaceae	Banana: Mus xp 1 Ananas: Ana c 1 Litchi: Lit c 1	
Graminacee-frutta	Graminacee	Profiline CCD	Rosacee	Pesca: Pru p 4 Mela: Mal d 4 Fragola: Fra a 4 Ciliegia: Pru av 4 Pera: Pyr c 4	Europa Meridionale
Platano-frutta	Platano	Profiline? Pla a 3	Corylaceae Leguminose Rosaceae Asteraceae (Composite) Graminacee	Nocciola: Cor a 2 Arachide: Ara h 5 Cece Pesca: Pru p 4 Mela: Mal d 4 Lattuga Mais: Zea m 12	Europa Meridionale

Le profiline in grassetto; CCD = Determinanti Carboidratici Cross-reattivi; PM = peso molecolare.

Le profiline come allergeni respiratori

Fino ad oggi pochi studi hanno riportato evidenze che le IgE contro le profiline contribuiscono all'espressione clinica delle allergie respiratorie; anzi, alcuni studi hanno negato un ruolo di tali allergeni nel determinismo di sintomi a carico delle vie aeree¹. Recentemente, tuttavia, sono comparsi dei lavori in cui le profiline naturali o ricombinanti sono state usate in test di provocazione. Niedelberger et al. hanno effettuato un test di provocazione nasale con allergeni ricombinanti in pazienti allergici ai pollini di alberi e/o di graminacee; 8 dei loro pazienti sono risultati positivi al test con rBet v 2, dimostrando che la profilina della betulla può indurre sintomi sull'organo bersaglio³². Ancora più recentemente, Ruiz-Garzà et al.³³ hanno investigato la risposta alle profiline, mediante test di provocazione eseguito in pazienti con rinite allergica stagionale, asma o ambedue. Su 28 pazienti, di cui 23 sensibilizzati ai pollini e alle profiline e 5 (soggetti controllo) ai pollini ma non alle profiline è stato effettuato un challenge con un estratto di Pho 2 (profilina della palma da dattero), usando una maschera facciale, con successiva valutazione delle risposte tramite la rinomanometria acustica, spirometria e test con metacolina. In 17 pazienti, il challenge ha provocato la positività del test bronchiale (caduta del FEV₁ del 30% o più) e in 8 di questi si è anche registrata la positività del test nasale; 16 pazienti erano positivi al test alla metacolina. Nessun paziente del gruppo di controllo ha presentato un challenge positivo con Pho d 2. Gli Autori hanno concluso sulla possibilità da parte delle profiline di provocare risposte bronchiali e nasali in pazienti con allergia ai pollini, e quindi sulla opportunità di considerarle un allergene respiratorio³³.

La limitata rilevanza clinica delle profiline respiratorie è confermata, comunque, in natura da un recente studio clinico su 200 pazienti adulti (età media 34 anni) allergici ai pollini. Lo studio è stato effettuato tramite esecuzione di SPT con polcalcina e profilina della palma da dattero. È stato dimostrato che su 16 pazienti (8%) che reagivano alla polcalcina, solo 4 (25%) presentavano sintomi durante tutti e 3 i periodi sintomatici (da Febbraio inoltrato a metà Maggio per la betulla e/o il cipresso, da Aprile inoltrato a metà Luglio per le graminacee e la parietaria e da metà Agosto a Settembre inoltrato per l'artemisia e l'ambrosia). Dei 40 (25%) pazienti che reagivano alla profilina, solo 4 (10%) presentavano sintomi durante tutti e 3 i periodi. La maggior parte dei pazienti sensibilizzati ai panallergeni presentava sintomi durante solo 1 dei

Fino ad oggi pochi studi hanno riportato evidenze che le IgE contro le profiline contribuiscono all'espressione clinica delle allergie respiratorie.

periodi considerati (più frequentemente quello centrale), suggerendo una sensibilizzazione primaria alle graminacee³⁴.

Le profiline e la "Latex-Fruit Syndrome"

È noto che un numero sostanziale di pazienti allergici al latice presenta reazioni cliniche di tipo allergico anche nei confronti di diversi alimenti vegetali; la cross-reactività tra il latice e tali alimenti (ananas, avocado, banana, castagna, fico, kiwi e altri) risultante in manifestazioni cliniche è stata definita "Latex-Fruit Syndrome". Diverse molecole cross-reactive sembrano implicate nel determinismo di questa sindrome (le chitinas di classe I che condividono epitopi cross-reactivi con Hev b 6.02 o heveina, l'allergene maggiore del latice; le β -1,3-Glucanasi, il lisozima). Meno chiaro appare il ruolo delle profiline in questa sindrome. In uno studio su soggetti allergici alla banana e all'ananas (tutti allergici alla betulla e in gran parte sensibilizzati anche alle graminacee), è stata riscontrata un'alta percentuale (~40%) di soggetti sensibilizzati alla profilina ricombinante della banana e dell'ananas. In base al risultato degli esperimenti di Immuno blot e EAST inibizione, che hanno dimostrato un più alto grado di inibizione con Bet v 2 e Hev b 8 (la profilina del latice) nei confronti delle profiline dei 2 frutti, gli Autori hanno suggerito che la sensibilizzazione primaria alle profiline avvenga attraverso i pollini e il latice. Il fatto, però, che nei soggetti sensibilizzati alle profiline, solo 2 pazienti nel gruppo di allergici alla banana e 2 nel gruppo di allergici all'ananas presentino reazioni cliniche al latice, può dimostrare, secondo gli Autori, che la profilina del latice è meno importante come sensibilizzante primario rispetto alla profilina dei pollini³⁵. A conclusioni decisamente diverse giunge uno studio di Ganglberger et al.³⁶ nel quale 50 pazienti allergici al latice, lavoratori in centri di

cura, presentavano sensibilizzazione a Hev b 8 12 (24%); sintomi allergici a pollini e/o alimenti vegetali, e nessuno dei pazienti senza contemporanei sintomi a pollini e/o alimenti era sensibilizzato alla profilina del latice. Su 34 pazienti affetti da spina bifida la sensibilizzazione a Hev b 8 veniva riscontrata in 2 (6%) e anche questi presentavano sintomi da pollini o alimenti vegetali. Questi due riscontri portavano gli Autori a concludere che la sensibilizzazione alla profilina del latice si verifica, nella maggioranza dei casi, attraverso le profiline dei pollini o degli alimenti e che, pertanto, i soggetti pollinosici o con allergia alimentare sensibilizzati alle profiline possono essere a rischio di sviluppare allergia al latice.

In ogni caso, la sensibilizzazione alla profilina del latice sembra priva di rilevanza clinica. In uno studio di Quercia et al.³⁷, 7 pazienti identificati come sensibilizzati al latice per la presenza di SPT positivi con l'estratto commerciale e/o per la presenza di IgE specifiche per il latice, sono risultati monosensibilizzati a Hev b 8 ricombinante (la profilina del latice) avevano una storia clinica negativa per allergia al latice, use-test negativo, e sono stati sottoposti a intervento chirurgico in condizioni normali (non latex-safe), senza alcuna conseguenza. Al contrario, 10 pazienti sensibilizzati ad altri allergeni del latice (Hev b 6, hev b 5, Hev b 11, Hev b 1), ma non a Hev b 8; presentavano una storia clinica significativa (urticaria, asma e/o rinite) di allergia al latice, e test d'uso positivo tranne 1 ($p < 0,01$). Questi risultati suggeriscono che la monosensibilizzazione a Hev b 8, difficilmente risulta in reazioni allergiche in seguito all'esposizione al latice e non rappresenta un'indicazione a pratiche medico-chirurgiche latex-free. Se questo è una conseguenza della poca rilevanza clinica dell'allergene in sé, oppure della mancanza della profilina nel prodotto in latice finito, è ancora da stabilire, ma è probabile che la profilina scompaia durante i processi di vulcanizzazione della gomma³⁷.

Diverse molecole cross-reattive sembrano implicate nel determinismo della Latex-Fruit Syndrome, ma il ruolo delle profiline non è chiaro.

La diagnosi di allergia alle profiline

L'iter diagnostico dell'allergia alle profiline risente di alcuni aspetti che possono condizionarne l'esito, quali: 1) le profiline sono ubiquitarie, sono pan-allergeni ed i pazienti sensibilizzati alle profiline possono presentare risultati diagnostici falsi positivi; 2) il paziente sensibilizzato a profiline (dal punto di vista alimentare) può reagire con uno spettro assai ampio di alimenti vegetali e il prick by prick risulta positivo praticamente con qualsivoglia alimento vegetale; 3) nelle zone in cui la pollinosi da Betulla non c'è, il paziente monosensibile a profilina (dal punto di vista alimentare) rappresenta l'archetipo della *pollen-food allergy syndrome*; 4) per la maggior parte delle profiline contenute negli alimenti derivati da piante non è dimostrato un coinvolgimento nella sindrome di reattività crociata tra pollini e alimenti e raramente è dimostrata un'associazione convincente con aspetti clinici di allergia alimentare; 5) il consumo di alimenti crudi da parte dei soggetti sensibilizzati a profiline determina reazioni limitate alla cavità orale, con il quadro della SOA; 6) se il paziente è multireattivo a pollini (eventualmente con negatività per Parietaria e Cipresso) la sensibilizzazione alle profiline è assai probabile. Pertanto l'approccio diagnostico presuppone che una storia clinica convincente dovrebbe essere confermata da prove affidabili per confermare l'allergia, anche se i risultati devono essere interpretati con cautela nei pazienti allergici ad alimenti derivati da vegetali.

Dal punto di vista pratico la sensibilizzazione alle profiline va ricercata nei soggetti sensibili ad almeno 5 pollini tra i seguenti: Graminacee, Artemisia, Lan- ciuola, Betulla, Olea, Platano, con o senza SOA da alimenti^{23 24 30}. Per ulteriore completezza la diagnosi di allergia alle profiline va ricercata nel contesto di alcuni aspetti allergologici di seguito indicati:

1. *allergia alimentare ad alcuni alimenti* (arachide, carota, sedano, ananas: come allergene minore; melone, arancia, soia: come allergene maggiore, rispettivamente nel 71%, 78-87% e 69%) e *quadro clinico di SOA*. Se vi è la reattività a Pomodoro, Banana, Melone, Anguria e Agrumi la diagnosi è altamente suggestiva.
2. *polisensibilizzazione a pollini con rinite o asma lieve e SOA*³⁸. In questo caso, il riscontro di una sensibilizzazione allergica per le profiline deve allertare sulla possibilità che alcune delle positività per i pollini riscontrate non siano dovute ad un allergene pollinico maggiore e che quindi pos-

Tab. III. Limiti dell'iter diagnostico dell'allergia alle profiline.

Limite	Effetto
Le profiline sono ubiquitarie; sono pan-allergeni	I pazienti sensibilizzati alle profiline possono presentare risultati diagnostici per diversi estratti pollinici falsamente positivi
Il paziente sensibilizzato a profiline (dal punto di vista alimentare) può reagire con uno spettro assai ampio di alimenti vegetali	Il prick by prick risulta positivo praticamente con qualsivoglia alimento vegetale
Nelle zone in cui la pollinosi di Betulla non c'è il paziente monosensibile a profiline (dal punto di vista alimentare)	Rappresenta l'archetipo della pollen-food allergy syndrome
Per la maggior parte delle profiline contenute negli alimenti derivati da piante	Non sempre è dimostrata un'associazione convincente con aspetti clinici di allergia alimentare
Il consumo di alimenti crudi da parte dei soggetti sensibilizzati a profiline	Reazioni limitate alla cavità orale con il quadro della SOA
Se il paziente è multireattivo a pollini (eventualmente con negatività per Parietaria e Cipresso)	La sensibilizzazione alle profiline è assai probabile

sa trattarsi di una falsa polisensibilizzazione per pollini, imputabile appunto alla cross- reattività delle diverse profiline. A tal proposito occorre ricordare che Villalta e coll. hanno riscontrato una multipla sensibilizzazione a pollini in circa il 25% (n = 11) dei 43 pazienti con IgE specifiche positive per almeno 1 delle 5 profiline testate (Bet v 2, Ole e 2, Hev b 8, Mer a 1, Phl p 12) ³⁹. Nei bambini, più frequentemente negli adolescenti, sensibilizzati ad uno o più pollini, si manifesta una SOA alla ingestione di frutta o verdura, in particolare melone, anguria, pomodoro, arancia o banana. Di solito i sintomi si presentano allo stesso modo a seguito della ingestione degli alimenti sbucciati o con la buccia, mentre non sono

presenti se gli alimenti sono stati cotti o processati (ad es. succhi di frutta).

3. Alcune particolari sindromi allergiche da reattività crociata tra pollini e alimenti vegetali (Tab. II).

Come già detto precedentemente nel sospetto di allergia alle profiline è necessario ricercare la presenza della sensibilizzazione allergica specifica. Ciò può essere fatto mediante la diagnostica di I Livello con SPT o mediante la ricerca delle IgE specifiche per una o più profiline, da attuarsi con la diagnostica molecolare di II Livello (Tab. IV). Per la diagnosi di I Livello è attualmente disponibile uno SPT della ALK-Abello contenente la profilina naturale purificata del polline di palma dattero (Pho d 2, 50 mcg/ml) che presenta elevata cross-reattività con le altre profiline. La dia-

Tab. IV. Diagnosi di allergia alle profiline.

Sospetto diagnostico	I Livello	Fonte	Allergene	Commento	Autore
	Prick	Profilina naturale purificata del polline di palma da dattero	Pho d 2 (50 mcg/ml)	elevata cross reattività con le altre profiline	Asturias JA ⁴⁰
	Prick by Prick	Alimento vegetale		ampio spettro di positività con molti alimenti	
Diagnosi di certezza	Il Livello Biologia molecolare				
	IgE specifiche	Betulla Phleum pratense Latice	Bet v 2 rPhl p 12 rHev b 8	CAP (kU/L) (Phadia) consente la determinazione di 3 profiline	Radauer C ⁴⁵ Villalta D ⁵
		Betulla Phleum pratense Latice Mercurialis annua Olivo	Bet v 2 rPhl p 12 rHev b 8 rMer a 1 nOle e 2	Test ISAC (ISU/L) consente la determinazione di 5 profiline	Villalta D ⁴⁶ Van ReeR ⁴¹

gnosi di II Livello mediante la biologia molecolare con ricerca delle IgE specifiche può essere effettuata in due modi:

1) con il CAP (Phadia) che consente la determinazione di 3 singole profiline, quali la *Bet v 2* della Betulla, la *rPhl p 12* del *Phleum pratense*, la *rHev b 8* del latice; 2) con il test ISAC, che consente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di 5 profiline: oltre alle 3 precedenti, anche la *rMer a 1* della *Mercurialis annua* (una erbacea appartenente alla famiglia delle Euphorbiacee) e la *nOle e 2* dell'Olivo.

Alcuni Autori hanno suggerito che per porre diagnosi di allergia alle profiline, considerando la grande cross reattività tra profiline, sia sufficiente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di una sola profilina, suggerendo come allergene di scelta la profilina della Betulla (*rBet v 2*)³⁹. Analogamente, più recentemente Villalta et al., dopo aver esaminato con metodo microarray in 43 pazienti il profilo delle IgE specifiche per differenti profiline commerciali (*Bet v 2*, *Ole e 2*, *Hev b 8*, *Mer a 1*, *Phl p 12*), hanno riscontrato nell'86% dei casi (37 pazienti) la positività per tutte le profiline, ed una minore reattività delle IgE specifiche per *Ole e 2*, imputabile ad una bassa sensibilità di questo allergene. Gli Autori concludono che la identificazione della reattività IgE ad una singola proteina allergenica (ad esempio *Bet v 2*) è sufficiente per la diagnosi o per escludere la sensibilizzazione alla profilina e che il riscontro di IgE verso omologhi multipli cross-reattivi con le proteine allergeniche non è clinicamente informativo e può costituire un fattore di confusione nella corretta interpretazione del processo diagnostico⁵.

Altri hanno affermato che il dosaggio della *rBet v 2* non sia sufficientemente sensibile, suggerendo come alternativa il dosaggio della *Phl p 12*^{24,40}. Nel caso di allergia alimentare con sintomi di SOA per alimenti potenzialmente pericolosi, il riscontro di IgE specifiche per profiline, in assenza di IgE specifiche per gli altri allergeni dei vegetali o della frutta noti come possibile causa di reazioni allergiche gravi (LTP, SSP, ecc.), può consentire di tranquillizzare sulla possibilità di continuare ad assumere quegli alimenti, perché la sintomatologia clinica non dovrebbe mai essere più grave della SOA.

Infine, è opportuno ricordare che molti pazienti sensibilizzati alle profiline non presentano sintomi clinici e questo comporta che è opportuno una chiara distinzione tra la sensibilizzazione genuina e la cross-reattività.

Bibliografia

- 1 Valenta R, Ferreira F, Grote M, et al. *Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants*. *J Biol Chem* 1993;268:22777-81.
- 2 Goldshmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, et al. *Regulation of phospholipase C-1 by profilin and tyrosine phosphorylation*. *Science* 1991;251:1231-3.
- 3 Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. *Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergen*. *J Exp Med* 1992;175:377-85.
- 4 Barderas R, Villalba M, Pascual CY, et al. *Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of Chenopodium album pollen: isolation, amino acid sequences, and immunologic properties*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1192-8.
- 5 Vallverdú A, García-Ortega P, Martínez J, et al. *Mercurialis annua: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species*. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:356-64.
- 6 Asturias JA, Ibarrola I, Fernández J, et al. *Pho d 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross reactivity with other profilins*. *Clin Exp Allergy* 2005;35:374-81.
- 7 Carlsson L, Nyström LE, Sundkvist I, et al. *Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells*. *J Mol Biol* 1977;115:465-83.
- 8 Witke W. *The role of profilin complex in cell motility and other cellular processes*. *Trends Cell Biol* 2004;14:461-9.
- 9 Goldshmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, et al. *Regulation of phospholipase C-gamma 1 by profilin and tyrosine phosphorylation*. *Science* 1991;251:1231-3.
- 10 Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. *Panallergens and their impact on the allergic patient*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1-14.
- 11 Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, et al. *Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals*. *Science* 1991;253:557-60.
- 12 Schutt CE, Myslik JC, Rozycki MD, et al. *The structure of crystalline profilin-β-actin*. *Nature* 1993;365:810-6.
- 13 Asero R, Wopfner N, Gruber P, et al. *Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition?* *Clin Exp Allergy* 2006;36:658-65.
- 14 van Ree R, Fernández-Rivas M, Cuevas M, et al. *Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:726-34.

- ¹⁵ Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27-36.
- ¹⁶ Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191-204.
- ¹⁷ Villalta D, Asero R. Analysis of the allergenic profile of patients hypersensitive to pollen pan-allergens living in two distinct areas of northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:54-7.
- ¹⁸ Vallverdú A, Asturias JA, Arilla MC, et al. Characterization of recombinant *Mercurialis annua* major allergen *Mer a 1* (profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:363-70.
- ¹⁹ Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. Identification of allergen in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens *Bet v 1* and *Bet v 2* (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.
- ²⁰ van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, et al. Profilin is a cross-reacting allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:97-104.
- ²¹ Laffer S, Vrtala S, Duchêne M, et al. IgE binding capacity of recombinant timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:88-94.
- ²² Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen A, et al. IgE to *Bet v 1* and profilin: Cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:435-42.
- ²³ Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-7.
- ²⁴ Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:427-32.
- ²⁵ Alessandri C, Berni Canani R, Borghesan F, et al. [Commissione di Diagnostica Immunoallergologica SIAIP]. Allergia alla frutta fresca in età pediatrica. *RIAP* 2008;22(5):6-15.
- ²⁶ Tawde P, Venkatesh Y P, Wang F, et al. Cloning and characterization of profiling (*Pru du 4*), a cross-reactive almond (*Prunus dulcis*) allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:915-22.
- ²⁷ Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, et al. Allergie to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:675-81.
- ²⁸ Egger M, Mutschlechner S, Wopfener N, et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461-76.
- ²⁹ www.allergome.org (sito web di diagnostica molecolare).
- ³⁰ Asero R, Mistrello G, Amato S. The nature of melon allergy in ragweed-allergic subjects: A study of 1000 patients. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:64-7.
- ³¹ García BE, Lisazo MT. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Invest Allergol Immunol* 2011;21:162-70.
- ³² Niederberger V, Stübner P, Spitzauer S, et al. Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecule. *J Invest Dermatol* 2001;117:848-51.
- ³³ Ruiz-García M, García del Potro M, Fernández-Nieto M, et al. Profilin: A relevant aeroallergen? *J Allergy Clin Immunol* 2011, in press.
- ³⁴ Asero R, Jimeno L, Barber D. Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen pan-allergens (Polcalcin and Profilin). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:35-8.
- ³⁵ Reindl J, Rihs H P, Scheurer S, et al. IgE Reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reaction to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;128:105-14.
- ³⁶ Gangleberger E, Radauer C, Wagner S, et al. *Hev b 8*, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:216-27.
- ³⁷ Quercia O, Stefanini G F, Scardovi A, et al. Patients monosensitised to *Hev b 8* (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-6.
- ³⁸ Mari A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:57-65.
- ³⁹ Villalta D, Asero R. Sensitization to the pollen pan-allergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:591-5.
- ⁴⁰ Radauer C, et al. Cross-reactive and species specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structurebased analysis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:920-9.
- ⁴¹ Van Ree R, Van Leeuwen WA, Akkerdaas JH, et al. How far can we simplify in vitro diagnostics for Fagales tree pollen allergy? A study with three whole pollen extracts and purified natural and recombinant allergens. *Clin Exp Allergy* 1999;29:848-55.
- ⁴¹ Villalta D, Asero R. Sensitization to the pollen pan-allergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:591-5.

Scheda: cosa è utile sapere sulle profiline nella pratica clinica

Scheda conclusiva

Why: perché è importante conoscere le profiline:

Le Profiline sono proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche. Ciò è alla base dell' ampia cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini ed alimenti di origine vegetale (pan-allergeni).

Per le loro proprietà fisico-chimiche (labili alla digestione e alla cottura) determinano generalmente reazioni allergiche lievi e localizzate alla mucosa orale, definite sindrome allergica orale (SOA).

Who: chi sono i soggetti nei quali posso ritrovare allergia alle profiline:

L'Allergia alle Profiline si ritrova fondamentalmente in soggetti allergici ai pollini che presentano sintomi allergici lievi (SOA) dopo ingestione di alimenti vegetali.

When: quando ricercare la presenza di allergia alle profiline:

Tale allergia è da ricercare nei bambini che presentino sensibilizzazioni multiple ad almeno 5 estratti pollinici spesso con l'eccezione del polline di parietaria.

Nel caso il bambino presenti sintomi di una allergia respiratoria, la presenza di IgE specifiche per le profiline deve allertare sulla possibilità che alcune delle positività per gli estratti pollinici riscontrate non sia dovuta ad un allergene pollinico maggiore e che quindi si possa trattare di false positività dovute alla cross reattività delle diverse profiline.

Nel caso il bambino abbia presentato una sindrome allergica orale alla ingestione di frutta o verdura contenente profilina. Di solito sono soggetti che non presentano una migliore tolleranza nei confronti degli alimenti sbucciati rispetto a quelli con la buccia e che non presentano sintomi con alimenti processati (ad es. succhi di frutta). Reazioni allergiche ad alcuni alimenti (melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro) possono essere considerati un marker di allergia alle profiline, dopo avere escluso l'allergia al latice. In questi casi, il riscontro di IgE specifiche per le profiline, in assenza di IgE specifiche per gli altri allergeni dei vegetali o della frutta noti come possibile causa di reazioni allergiche gravi, può consentire di tranquillizzare sulla possibilità di continuare ad assumere quegli alimenti, perché la sintomatologia clinica non dovrebbe mai essere più grave della SOA.

4) What: che cosa cercare: l'importanza della cross-reattività

Alcuni autori hanno suggerito che per porre diagnosi di allergia alle profiline, considerando la grande cross reattività tra profiline, sia sufficiente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di una sola profilina, suggerendo come allergene di scelta la profilina della Betulla (rBet v 2). Altri hanno affermato che il dosaggio della rBet v 2 non sia sufficientemente sensibile, suggerendo come alternativa il dosaggio della Phl p 12.

5) Which: quali mezzi diagnostici in uso

La diagnosi di sensibilizzazione alle profiline può essere fatta mediante gli SPT o con la ricerca delle IgE specifiche. È attualmente disponibile uno SPT della ALK-Abello contenente la profilina naturale purificata del dattero, (Pho d 2, 50 mcg/ml). La determinazione delle IgE specifiche verso tre singole Profiline (la Bet v 2 della Betulla, la rPhl p 12 del Phleum pratense, la rHev b 8 del latice) può essere fatta con il CAP (Phadia). Con il test ISAC è invece possibile ricercare contemporaneamente le IgE specifiche nei confronti di 5 profiline: oltre alle 3 precedenti, anche la rMer a 1 della Mercurialis annua e la nOle e 2 dell'Olivo.