



## Lipid transfer protein

a cura della Commissione  
Allergie Alimentari della  
SIAIP

Barbara Cuomo<sup>1</sup>  
Annamaria Bianchi<sup>2</sup>  
Francesca Atzeri<sup>3</sup>  
Giulia Brindisi<sup>4</sup>  
Francesca Ferrara<sup>5</sup>  
Giusy Romano<sup>6</sup>  
Elvira Verduci<sup>7</sup>  
Mauro Calvani<sup>8</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; <sup>2</sup> UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; <sup>3</sup> UOC Pediatria Neonatologia ASST Rhodense P.O. Garbagnate Milanese; <sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; <sup>5</sup> Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>6</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro; <sup>7</sup> Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; <sup>8</sup> UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

**Parole chiave:** lipid transfer protein, panallergeni, pesca, shock anafilattico

### Corrispondenza

Barbara Cuomo  
UOC Pediatria, Ospedale Belcolle,  
Viterbo  
E-mail: cuomoba@gmail.com

### Abstract

Le proteine non specifiche di trasporto dei lipidi (nsLTPs) sono proteine filogeneticamente molto antiche e altamente conservate espresse in tutto il regno vegetale con funzione di difesa. Sono resistenti alla digestione e alla cottura e stabili ai cambiamenti del pH e possono determinare reazioni allergiche di gravità variabile fino allo shock anafilattico. Notoriamente le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti e adolescenti, ma la sensibilizzazione si instaura precocemente e prevale in età infantile. Nei soggetti allergici le reazioni sono frequenti per assunzione di frutta della famiglia delle Rosaceae come pesca o mela e per assunzione di frutta con guscio. Di solito si osservano reazioni a più di un alimento a causa della cross-reattività tra le diverse nsLTP. La diagnosi si basa sulla storia clinica e sull'identificazione delle IgE specifiche e nei casi dubbi sulla risposta al Test di Provocazione Orale (TPO). La terapia prevede l'eliminazione dalla dieta degli alimenti che sono causa di reazioni avverse mentre è possibile proseguire l'assunzione di quelli tollerati nonostante la sensibilizzazione.

### Introduzione

Le proteine non specifiche di trasporto dei lipidi (nsLTPs) sono un esempio di panallergene e appartengono alla famiglia delle proteine PR-14. I panallergeni sono proteine filogeneticamente molto antiche che, conservandosi nel tempo, sono presenti anche in famiglie tassonomicamente non correlate<sup>1</sup>. 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*).

Le nsLTPs sono piccole molecole di 7-9 kDa di peso molecolare (90-95 residui aminoacidici) con 8 residui di cisteina dotate di catene laterali con gruppi -SH. L'ossidazione di questi gruppi porta alla formazione di 4 legami covalenti, molto forti, detti ponte disolfuro o legami S-S<sup>2</sup>. La presenza dei legami disolfuro è cruciale e conferisce alla proteina un'elevata stabilità al calore, ai cambiamenti di pH e alla proteolisi gastrointestinale<sup>3</sup>. Sono queste le caratteristiche che conferiscono alle nsLTPs le capacità di poter agire fin anche come allergene sensibilizzante primario (*sensitizer*).

Le nsLTPs sono espresse in tutto il regno vegetale e svolgono funzione di difesa<sup>4</sup>. Le parti di una pianta esposte all'atmosfera sono ricoperte da strati di materiale lipidico che riduce la perdita dell'acqua e si oppone all'ingresso di funghi e batteri patogeni. Le nsLTPs contribuiscono alla formazione di questo rivestimento lipidico di difesa e hanno il compito di trasportare verso lo strato esterno i monomeri di cutina e suberina, principali costituenti della barriera. Ciò spiega perché le nsLTPs sono maggiormente presenti negli strati periferici dei vegetali<sup>5</sup> e subito al di sotto della buccia di alcuni tipi di frutta. La concentrazione delle nsLTPs è variabile e dipende dalla maturità nonché dalle modalità di conservazione e dalla varietà del frutto<sup>6-8</sup>.

In base al peso molecolare sono state ad oggi descritte due sottofamiglie denominate nsLTP1 (9 kDa) e nsLTP2 (7 kDa)<sup>9-10</sup>. Le nsLTPs in grado di evocare una

risposta IgE specifica appartengono, nella stragrande maggioranza dei casi, alla sottofamiglia nsLTP1 (www.allergen.org). Alcuni esempi di nsLTP sono l'allergene principale della pesca Pru p3, della mela Mal d2, dell'arachide Ara h9, della noce Jug r3, della nocciola Cor a8 e del sedano Api g2.

## Allergia alle LTP

Allergeni appartenenti alla famiglia delle nsLTPs sono stati identificati nella frutta, compresa quella con guscio, nei vegetali, nei cereali, ma anche nei pollini e nel lattice (Tab. I).

Non tutte le fonti allergeniche si rendono responsabili di reazioni allergiche: queste sono scatenate in particolare dall'assunzione di frutta appartenente alla famiglia delle Rosaceae soprattutto dall'assunzione di pesca o mela, più raramente di prugna, albicocca, ciliegia, uva, pera. Sono frequenti anche le reazioni osservate per assunzione di frutta con guscio come nocciole, noci, arachidi <sup>11 12</sup>.

Nei soggetti allergici alle nsLTPs gli alimenti responsabili e la gravità delle reazioni allergiche variano in relazione alle aree geografiche.

In Olanda e in Austria l'allergia alle nsLTPs è meno frequente e l'allergia alla frutta (ad es. a mela o pesca) si manifesta prevalentemente con reazioni di lieve entità, essendo più spesso la conseguenza di una cross-sensibilizzazione con il polline della Betulla <sup>13</sup>. Quando invece è dovuta alle nsLTP può esser causa di reazioni allergiche alimentari severe <sup>14 15</sup>.

In Spagna e in Italia i soggetti allergici alle nsLTPs sono più numerosi e l'allergia si manifesta prevalentemente con reazioni cliniche anche severe che insorgono precocemente in seguito alla assunzione soprattutto di pesca, mela o altra frutta della famiglia delle Rosaceae <sup>13 16 17</sup>. In Spagna e in Italia la Pru p3 della pesca si comporta come sensibilizzante primario e giocherebbe il ruolo di precursore nella sensibilizzazione alle altre nsLTPs; questo spiega perché la maggior parte dei pazienti allergici alle nsLTPs siano comunque sensibilizzati alla LTP della pesca <sup>18</sup>.

Il perché di queste differenze tra una zona e l'altra non è chiaro ma è stato ipotizzato che la maggiore esposizione ai pollini della Betulla, così come accade nel nord e nel centro Europa, possa agire come fattore protettivo: ostacolerebbe la sensibilizzazione alle

**Tabella I.** Fonti vegetali che contengono proteine della famiglia delle nsLTP.

<b>Allergeni da frutta e vegetali</b>	Kiwi	Act d 10
	Cipolla	All c 3
	Aglione	All s 2
	Scalognone	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	
<b>Allergeni da pollini</b>	Ambrosia	Amb a 6
	Artemisia	Art v 3
	Oliivo	Ole e 7
	Platano	Pla a 3
	Parietaria	Par j 1
<b>Altre fonti vegetali</b>	Lattice	Hev b 12

LTP, stimolando il sistema immunitario dei pazienti a sviluppare sensibilizzazioni primarie verso le PR10 e le profiline<sup>19 20</sup>. Diversamente, nel nord della Cina, dove l'esposizione al polline di *Artemisia* è elevata, la maggior parte dei pazienti con allergia alle nsLTPs sono sensibilizzati alla LTP della pesca (Pru p3) ma hanno spesso IgE specifiche elevate anche per la LTP del polline (Art v3)<sup>21</sup>. È stato ipotizzato che in queste zone l'allergia alla pesca sia secondaria alla sensibilizzazione all'artemisia e che sia la LTP del polline ad agire come sensibilizzante primario.

Notoriamente le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti e adolescenti, ma in realtà la sensibilizzazione verso la Prup3 è precoce e prevale in età infantile<sup>22</sup>. I livelli sierici di Pru p3 aumentano progressivamente dall'infanzia fino al giovane adulto (picco tra 21 e 39 anni) per poi tornare a diminuire successivamente con l'età, fino a raggiungere livelli minimi dopo i 60 anni<sup>22</sup>. In soggetti pediatrici asintomatici è verosimile supporre che la sensibilizzazione alla Pru p3 possa rappresentare una prima fase dello sviluppo dell'allergia e che questa fase, pur essendo di durata variabile, è in ogni caso destinata a evolvere verso l'allergia alla pesca. Nell'area mediterranea la comparsa di IgE specifiche per la pesca rappresenta più spesso la prima sensibilizzazione, questa può rimanere isolata oppure a essa si possono aggiungere sensibilizzazioni verso un'ampia schiera di nsLTPs di altra frutta e vegetali diversi. Oltre a questi pazienti ne esistono anche altri meno numerosi, che diventano allergici alle nsLTPs ma che non hanno IgE specifiche per la Pru p3<sup>18</sup>.

In altre parole i profili di sensibilizzazione sono estremamente eterogenei<sup>23</sup>; la comparsa aggiuntiva di IgE specifiche per le diverse nsLTPs appare progressiva<sup>22</sup> ma non scontata e non esistono dati sufficienti per poter stabilire quale paziente resterà monosensibilizzato e quale invece diventerà polisensibilizzato. Qualche osservazione inizia a emergere dalla letteratura: è noto per esempio che la sensibilizzazione alle nsLTPs dei pollini dell'*Artemisia vulgaris* (Art v3) e del Platano (Pla a3) predispone alla comparsa di allergia alimentare<sup>24 25</sup> e la co-sensibilizzazione per Art v 3 e Pru p3 si accompagna a reazioni verso un maggior numero di alimenti rispetto ai pazienti allergici alla pesca ma senza sensibilizzazione al polline; probabilmente ciò avviene perché Art v 3 ha la capacità di comportarsi come *sensitizer*<sup>5 21</sup>. Al contrario avere le IgE specifiche verso le nsLTPs di altri tipi di pollini come quelli

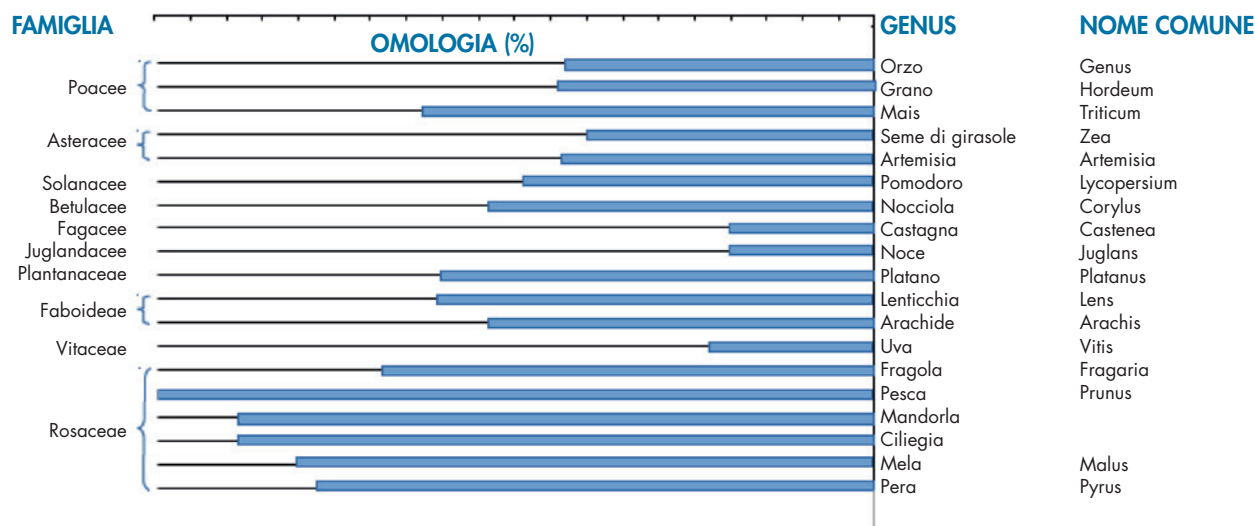
dell'olivo (*Olea europea*), dell'ambrosia (*Ambrosia artemisifolia*) e della parietaria non implica la comparsa reazioni avverse ad alimenti<sup>26</sup> né tra loro.

Esiste la possibilità di cross-reattività<sup>27</sup> a causa della somiglianza strutturale tra le diverse nsLTP (Fig. 1) e il fenomeno avviene per alimenti anche molto distanti tra loro dal punto di vista tassonomico. L'omologia strutturale è riscontrabile soprattutto tra le nsLTPs della famiglia delle Rosaceae, per esempio tra la Pru p3 e la Pru av3 (ciliegia) e la Mal d3 (mela) è pari rispettivamente all'88% e 80%. Molto più bassa quella della Pru p3 con Jug r3 (61%), Cor a8 (59%), Ara h9 (53%), Tri a4 (45%) e si riduce ancor più se si considerano le LTP dei pollini: Art v3 (46%), Par j1 (29%), Ole e7 (19%)<sup>24</sup>. Secondo alcuni autori la cross reattività tra le nsLTP è improbabile se il tasso di omologia è inferiore al 70%<sup>28</sup>; la risposta clinica di molti pazienti rivela però che la valutazione del rischio è più complessa, per esempio gli allergici alla pesca cross-reagiscono più frequentemente con la noce piuttosto che con la pera nonostante l'omologia di sequenza tra la LTP di quest'ultima e la Pru p3 sia decisamente più elevata (80%)<sup>28</sup>. Le linee guida della WHO, riguardo al fenomeno della cross-reattività, ci dicono che una data proteina può essere in grado di evocare una reazione clinica se appare simile almeno al 35% di una sequenza di 80 aminoacidi di un allergene, oppure se condivide con questo una sequenza identica di almeno 6-8 aminoacidi<sup>29</sup>.

Le reazioni crociate pertanto non sempre si esprimono anche sul piano clinico, sono prevalenti tra la frutta della famiglia delle Rosaceae meno frequentemente tra queste e altra frutta e verdura: agrumi, uva, pomodoro, alcuni tipi di verdure (asparagi, lattuga, ecc.), di frutta a guscio (nocciole, noci, arachidi, ecc.), mais, cipolla, carota<sup>30</sup>.

## Clinica

L'espressione clinica della sensibilizzazione alla LTP è quella tipica di un'allergia IgE mediata: compare entro un brevissimo tempo dall'assunzione di un alimento che contiene l'allergene e raggiunge la massima espressione in pochi minuti e non oltre poche ore (di solito 2), con l'eccezione della forma sforzo dipendente, che può manifestarsi fino a 4 ore dopo. Le reazioni possono essere scatenate dall'incontro classico con l'allergene attraverso l'assunzione per via orale e più raramente per inalazione o contatto cutaneo<sup>31-33</sup>.



**Figura 1.** Somiglianza tra le LTP appartenenti a differenti fonti rispetto alla LTP della pesca (da Garcia et al., 2011<sup>28</sup> e Matricardi et al., 2016<sup>18</sup>, mod.).

La manifestazione e la gravità dei sintomi sono estremamente variabili: accanto a soggetti sensibilizzati ma del tutto asintomatici, altri possono manifestare reazioni esclusivamente locali, come orticaria da contatto o sindrome orale allergica (SOA) e altri ancora sintomi più importanti quali vomito, dolori addominali violenti, orticaria, angioedema, asma e reazioni sistemiche fino allo shock anafilattico.

Sono numerosi anche i pazienti (fino al 41% secondo lo studio spagnolo di Pascal et al.)<sup>34</sup> nei quali le reazioni si scatenano solo in presenza di cofattori come FANS, esercizio fisico e alcool, questa condizione è considerata un fattore di rischio per reazioni più gravi (anafilassi)<sup>34</sup>.

Così come accade per le reazioni allergiche IgE mediate causate da altri allergeni, i sintomi collegati alla LTP possono essere variabilmente associati tra loro e le reazioni mostrare una sintomatologia ingravescente nel corso di uno stesso episodio o per episodi successivi. Nella maggior parte dei casi i sintomi sistemici sono preceduti da SOA; sintomi sistemici isolati sono invece rari<sup>35</sup>.

Uno studio del 2015 condotto su 568 soggetti ha dimostrato che le reazioni sistemiche gravi sono più probabili in soggetti sensibilizzati a più di 5 nsLTPs<sup>36</sup>. La contemporanea sensibilizzazione ad altri pan-allergeni (Profiline, PR10) rappresenta invece un fattore protettivo che si associa a una reattività clinica meno grave<sup>20,37</sup>.

Nonostante l'elevata segnalazione di reazioni sistemiche causate dalle nsLTPs, come detto esiste anche un alto numero di soggetti sensibilizzati che di reazioni non ne hanno affatto, come evidenziato in un recente studio spagnolo in cui il 69% e il 63% dei pazienti pediatrici che tolleravano rispettivamente pesca e noce erano sensibilizzati a Pru p3 e Jug r3<sup>38</sup>. La sensibilizzazione verso più nsLTPs non implica la reattività allergica verso tutti gli alimenti positivi ai test diagnostici che anzi, il più delle volte, possono essere assunti senza problemi.

Una condizione peculiare delle nsLTPs è il loro possibile coinvolgimento nell'orticaria cronica di alcuni pazienti. Per orticaria cronica si intende la comparsa ripetuta del sintomo per una durata di tempo uguale o superiore a 6 settimane; nel 50% dei pazienti è causata da reazioni di tipo auto-immunitario, mentre per il resto dei casi rimane idiopatica. Non si ritiene che l'allergia alimentare ricopra un ruolo causale nell'orticaria idiopatica, eccezione fatta per la segnalazione di alcuni soggetti con allergia alle nsLTPs che hanno avuto la remissione della sintomatologia con l'avvio di una dieta di eliminazione<sup>39</sup>.

Merita di essere segnalata, dal momento che è tra le forme cliniche più frequenti osservate in Italia<sup>40</sup>, l'anafilassi da sforzo post prandiale (cosiddetta "FDEIA" *food dependent exercise-induced anaphylaxis*)<sup>41</sup> per reazione alla LTP del frumento (Tri a 14).

## La diagnosi dell'allergia alle nsLTPs

Come per altre allergie IgE mediate, il sospetto diagnostico di allergia alle nsLTPs si basa sull'associazione della positività delle IgE specifiche o degli SPT per una LTP e di una storia clinica positiva per una recente reazione allergica dopo assunzione di un alimento (soprattutto frutta o noci) che contenga LTP.

La dimostrazione della sensibilizzazione allergica può essere ottenuta sia con i test cutanei (prick tests) che con il dosaggio delle IgE specifiche su siero (ImmunoCAP, Microarray).

La diagnosi tramite test cutanei è complicata dalla limitata presenza sul mercato di estratti purificati e standardizzati contenenti le nsLTPs. Attualmente in Italia sono disponibili due estratti contenenti LTP, il Pru p3 della pesca e il Mal d3 della mela (Alk-Abellò). La presenza di una sensibilizzazione allergica alle LTP può essere dimostrata mediante la determinazione delle IgE specifiche che è possibile sia con il dosaggio per singola molecola (ImmunoCAP) sia con la ricerca di diverse componenti molecolari utilizzando il Microarray proteomico (ISAC test). Quest'ultimo 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 ImmunoCAP 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). Più di recente è stato introdotto in commercio un altro test multiplex, 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 il vantaggio di ricercare simultaneamente la presenza di IgE specifiche verso più allergeni ma, a differenza della determinazione delle IgE per singola molecola (ImmunoCAP), hanno il limite di fornire risultati di tipo semiquantitativo.

I diversi test di determinazione delle IgE specifiche e i prick test non sono sempre concordanti tra loro. In un recente studio spagnolo<sup>42</sup> sono state comparate le due tecniche di determinazione delle IgE specifiche su siero con i test cutanei. Lo studio ha raccolto retrospettivamente i dati di 242 soggetti di cui 181 con sintomi

di allergia a pollini o con allergia alimentare o con entrambi e di 61 soggetti di controllo non allergici. Il prick test è risultato positivo per LTP (Pru p3 Alk-Abellò) in 41 pazienti: 37 nel gruppo degli allergici e 4 nel gruppo di controllo; in 23 di questi pazienti è stata riscontrata la contemporanea positività anche delle IgE specifiche con metodo ImmunoCAP e con ISAC test, in 7 soggetti sono state identificate le IgE specifiche solo con metodo ImmunoCAP e 2 solo con ISAC. Per 9 dei soggetti con prick positivo per LTP non è stata riscontrata una contemporanea positività delle IgE specifiche ricercate su siero. Al contrario 7 soggetti tra i 201 con prick test negativi hanno invece presentato una positività delle IgE specifiche con entrambe le due tecniche, 7 solo con IgE specifiche dosate con ImmunoCAP e 1 con ISAC test<sup>42</sup>. Risulta chiaro come la negatività e la positività della sola ricerca delle IgE specifiche non può essere sufficiente a porre diagnosi di allergia alle nsLTPs.

D'altra parte, poiché gli alimenti sono costituiti da molecole allergeniche diverse (profiline, Bet V1, Seed storage proteins, ecc.) la dimostrazione della sensibilizzazione a una LTP non è sempre sufficiente ad affermare che il quadro clinico sia legato a essa, occorre anche escludere la sensibilizzazione verso le altre molecole allergeniche presenti nell'alimento sospettato e che pure potrebbero esserne la causa. Ad esempio se si sospettasse una reazione allergica alla mela, si potrebbe diagnosticare una allergia alla LTP riscontrando la positività verso la Mal d3 (LTP della mela) se la reazione fosse stata grave e sistemica<sup>43</sup> perché, con la sola eccezione della Mal d2 (*Thaumatococcus* Like Protein)<sup>44</sup>, le altre molecole allergeniche della mela, la Mal d1 (Bet v1 analogo) e la Mal d4 (profilina), sono allergeni "deboli" e in grado di dare sintomi di lieve entità. Al contrario, in presenza di una reazione allergica come la sindrome allergica orale, il sospetto potrà ricadere su tutte le molecole allergeniche della mela.

In alcuni casi anche l'esecuzione dei prick test con gli estratti e con gli alimenti freschi rende possibile l'esecuzione di una *Component Resolved Diagnosis* (CRD) in tempi rapidi e a basso costo<sup>45</sup>. L'esecuzione delle prove allergiche cutanee con alimenti freschi sia crudi che cotti (prick by prick) può rivelarsi utile a orientare il sospetto verso un gruppo di panallergeni piuttosto che un altro<sup>27</sup>. Per quanto riguarda la mela ad esempio: la positività del PbP solo con la buccia o con la mela cotta e non con la mela sbucciata e cruda orienta verso una sensibilizzazione alla LTP. Sappiamo infatti che le nsLTP sono maggior-

mente presenti sotto la buccia e che la cottura non è in grado di denaturarle ma altera invece le proteine termosensibili come le profiline e le altre PR10. La Bet v1 per esempio è una PR-10 contenuta in molti vegetali (nella mela, nella pesca, nella nocciola, ecc.) ma, a differenza delle LTP, viene denaturata dal calore e la sua concentrazione si riduce drasticamente negli alimenti processati. È pertanto possibile che un paziente positivo a un prick by prick eseguito con una marmellata alla mela o alla pesca sia più probabilmente un soggetto allergico alle nsLTPs piuttosto che alle PR 10.

Laddove sia stata esclusa la sensibilizzazione verso altre proteine termostabili e forti, il riscontro di IgE specifiche a una LTP è ritenuto sufficiente per porre diagnosi presuntiva di allergia se la reazione allergica è stata immediata, grave e suggestiva. Viene definita come tale una reazione sistemica, insorta subito o entro pochi minuti dal contatto con l'alimento, di breve durata e che si sia autolimitata o risolta per effetto della terapia adeguata. È necessario ricorrere al Test di Provocazione Orale (TPO) se non è chiara la relazione temporale tra l'ingestione dell'alimento sospettato e il manifestarsi dei sintomi e si vuole una maggiore certezza diagnostica.

La negatività del TPO esclude la presenza di allergia verso l'alimento testato ma non verso altri alimenti che contengono nsLTPs, neanche se appartenenti a una stessa famiglia tassonomica. Il test non può neanche escludere le reazioni indotte da sforzo fisico a meno che, in caso di dubbio anamnestico, non venga eseguito avendo l'accortezza di sottoporre il paziente a una attività fisica (corsa su tapis-roulant) dopo l'assunzione dell'alimento testato. Un TPO negativo nel caso della sensibilizzazione alle nsLTPs può lasciare aperte anche altre problematiche dato che la concentrazione dell'allergene varia, come detto, in relazione alla maturazione dell'alimento e della parte consumata (buccia vs polpa, ecc.) e anche perché molta della frutta che contiene nsLTPs è reperibile in commercio solo per alcuni mesi all'anno, imponendo ai pazienti sensibilizzati lunghi periodi di dieta di esclusione con l'ipotetico rischio di comparsa di nuove reazioni alla loro reintroduzione.

## 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 <sup>46</sup>; uno studio spagnolo condotto in 57 bambini di età media 7,4 anni, con storia di allergia alla pesca e positività per Pru p3 <sup>47</sup> 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 Asero <sup>48</sup> ha 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 sotto osservazione per gli

alimenti non assunti di recente e la cui tollerabilità può essere pertanto messa in discussione.

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 cofattori in grado di abbassare la soglia di reattività allergica: l'assunzione di farmaci antinfiammatori o di alcolici, ciclo mestruale, l'esecuzione di un'attività fisica<sup>40</sup>. 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<sup>49</sup>.

## La immunoterapia desensibilizzante orale nell'allergia alla LTP

Come per altri alimenti, anche per le nsLTPs, l'immunoterapia rappresenta oggi un trattamento auspicabile. Alcuni ricercatori spagnoli e portoghesi ne hanno tentato la sperimentazione somministrando a pazienti allergici, dosi ripetute di estratto di Pru p3 per via sublinguale<sup>50,52</sup>.

A distanza di 6 mesi dall'inizio della SLIT gli autori spagnoli<sup>51</sup> hanno osservato in un piccolo gruppo di 19 pazienti allergici, rispetto a 8 soggetti di controllo, un aumento della dose di Pru p3 necessaria a scatenare la reazione allergica durante il TPO. Gli stessi autori hanno anche osservato nei soggetti trattati un aumento delle IgE specifiche e un aumento della reattività dei basofili; questi dati in vitro potrebbero apparire contraddittori ma rappresentano in realtà il movimento immunologico che, osservato anche nel caso della SLIT per altri alimenti, precede la fase di inibizione. Purtroppo i risultati dello studio, per stessa ammissione degli autori, soffrono a causa del piccolo numero di pazienti arruolati e per un follow-up evidentemente troppo a breve termine. È pur vero però che dati analoghi sono stati successivamente ottenuti da un altro gruppo spagnolo con uno studio analogo e della stessa durata<sup>50</sup>.

Inoltre gli autori portoghesi<sup>52</sup> offrono altri risultati raccolti dopo un periodo di follow-up più lungo: 36 soggetti allergici sono stati trattati con la SLIT per Pru p3 e i loro dati, a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento, sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di 12 persone. Come nel caso degli studi precedenti, nei soggetti trattati rispetto ai controlli, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della dose di pesca necessaria a evocare la reazione clinica durante il TPO ma anche una riduzione indiretta della sensibilità all'arachide ai test allergologici. A distanza di 12 mesi sono stati osservati una riduzione delle IgE specifiche e della reattività dei basofili e un aumento delle IgG4 specifiche. Riguardo l'immunoterapia specifica, è infine interessante segnalare il tentativo di alcuni ricercatori di migliorarne l'efficacia potenziando la risposta immunologica alla Pru p3 attraverso l'unione del peptide allergenico con un oligodeossiribonucleotide adiuvante. Questa metodica ha determinato nelle cavie un aumento della risposta specifica Th1/Treg<sup>53</sup>.

I dati disponibili per ipotizzare un uso a breve della desensibilizzazione orale nell'allergia alle nsLTPs sono ancora scarsi ma promettenti e nel frattempo è anche possibile che possano essere utilizzate in futuro, almeno in campo sperimentale, strategie diverse. L'uso dell'omalizumab, anticorpi monoclonali anti-IgE, è una possibilità concreta dal momento che il trattamento è apparso efficace come immunoterapia in altre allergie alimentari<sup>54</sup> ed è stato segnalato per essere stato capace di ridurre la reattività alla pesca in un soggetto asmatico e allergico alla Pru p3<sup>55</sup>.

## Conclusioni

In conclusione l'allergia alle nsLTPs è una condizione clinica piuttosto complessa da seguire, che richiede conoscenze allergologiche approfondite, data la diffusa distribuzione nel mondo vegetale che caratterizza le LTP e la variabilità di espressione clinica. La sua adeguata gestione implica una buona formazione del

paziente al fine di consentirgli di evitare gli alimenti a rischio e, in caso di necessità, riconoscere le reazioni allergiche e la loro gestione in base alla gravità.

## Conflitto di interessi

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

## Scheda riassuntiva

### Why: perché è importante conoscere le nsLTPs

- Le nsLTPs sono dei pan-allergeni e rappresentano una causa frequente di allergia con reazioni ad alimenti tassonomicamente distanti tra loro.
- Sono presenti nella frutta, compresa quella con guscio, nei vegetali, nei cereali, ma anche nei pollini e nel latte.

### Who: chi sono i pazienti a rischio di allergia alle nsLTPs

- Le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti ed adolescenti ma la sensibilizzazione insorge a partire dall'età infantile.
- I soggetti che vivono nei paesi dell'area mediterranea sono maggiormente a rischio di diventare allergici perché la LTP della pesca (Pru p3) agisce come *sensitizer*.
- L'allergia alle nsLTPs è meno frequente nel nord e centro Europa perché la sensibilizzazione al polline di Betulla agisce come fattore protettivo.
- I profili di sensibilizzazione sono estremamente eterogenei ma è vero che la sensibilizzazione alla LTP della pesca predispone alla sensibilizzazione verso un'ampia schiera di nsLTPs di altra frutta e vegetali diversi.
- I soggetti sensibilizzati alle nsLTPs dei pollini dell'*Artemisia vulgaris* (Art v3) e del Platano (Pla a3) sono predisposti alla comparsa di allergia alimentare.

### What: che cosa bisogna sapere

- L'allergia alle nsLTPs provoca reazioni IgE-mediate di gravità variabile andando da manifestazioni lievi come la sindrome orale allergica fino a forme sistemiche gravi come lo shock anafilattico.
- Le reazioni allergiche sono scatenate soprattutto dalla frutta della famiglia delle Rosaceae (pesca o mela, più raramente da prugna, albicocca, ciliegia, uva, pera), frequenti sono anche le reazioni da frutta con guscio come nocciole, noci, arachidi.
- La frutta sbucciata è meglio tollerata rispetto a quella con la buccia perché le nsLTPs si trovano concentrate negli strati esterni dei vegetali.
- Le reazioni sono scatenate anche dall'assunzione di alimenti processati (ad es. succhi di frutta, marmellate) perché le nsLTPs sono resistenti alla cottura.
- Le reazioni crociate sono prevalenti tra la frutta della famiglia delle Rosaceae meno frequentemente tra queste ed altra frutta e verdura.
- L'orticaria cronica può essere una espressione clinica dell'allergia alle nsLTPs.
- In Italia la LTP del grano (Tri a 1.4) è una causa frequente di anafilassi da sforzo.
- La terapia si basa sull'eliminazione dalla dieta degli alimenti causa di reazioni avverse. I soggetti allergici possono proseguire l'assunzione degli alimenti verso cui sono sensibilizzati ma che tollerano senza problemi.

### Which: quali mezzi diagnostici sono disponibili

- La diagnosi si basa sulla storia clinica e sull'identificazione delle IgE specifiche e nei casi dubbi sulla risposta al Test di Provocazione Orale (TPO).
- Con la biologia molecolare è possibile la ricerca delle singole IgE specifiche (Immuno-CAP, Microarray). I test cutanei (prick tests) permettono di testare la risposta alle Pru p3 della pesca e Mal d3 della mela.



## Bibliografía

- 1 Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1.
- 2 Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:356-62.
- 3 Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:275.
- 4 Douliez JP, Michon T, Marion D. Steady-state tyrosine fluorescence to study the lipid-binding properties of a wheat non-specific lipid-transfer protein (nsLTP1). *Biochim Biophys Acta* 2000;1467:65.
- 5 Lombardero M, García-Sellés FJ, Polo F, et al. Prevalence of sensitization to *Artemisia* allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1415-21.
- 6 Bolhaar ST, van de Weg WE, van Ree R, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-6.
- 7 Sancho AI, van Ree R, van Leeuwen A, et al. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:19-26.
- 8 Sancho AI, Foxall R, Browne T, et al. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem* 2006;54:5917-23.
- 9 Douliez JP, Michon T, Marion D. Steady-state tyrosine fluorescence to study the lipid-binding properties of a wheat non-specific lipid-transfer protein (nsLTP1). *Biochim Biophys Acta* 2000;1467:65.
- 10 Richard C, Leduc V, Battais F. Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen-structural and functional features, and allergenicity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:76-84.
- 11 Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Epidem AAITO: features of food allergy in Italian adult attending allergy clinics: a multicentre study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:547-555.
- 12 Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a Euro Prevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:382-91.
- 13 Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.
- 14 Mothes-Luksch N, Raith M, Stingl G. Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe. *Allergy* 2017;72:1415-8.
- 15 Schäd SG, Trcka J, Vieths S, et al. Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:159-64.
- 16 Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-7.
- 17 Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:789-95.
- 18 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:1-250.
- 19 Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One* 2014;9:e107304.
- 20 Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:362-72.
- 21 Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:224-6.
- 22 Ciprandi G, De Amici M, Di Martino ML, et al. The impact of age on Pru p 3 IgE production in Italy. *Asia Pac Allergy* 2017;7:42-7.
- 23 Egger M, Hauser M, Mari A, et al. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:326-35.
- 24 Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, et al. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336-41.
- 25 Basagaña M, Elduque C, Teniente-Serra A, et al. Clinical profile of lipid transfer protein syndrome in a mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:58-60.
- 26 Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.
- 27 Asero R. Lipid transfer protein cross-reactivity assessed in vivo and in vitro in the office: pros and cons. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:129-36.
- 28 Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-70.
- 29 WHO. Codex ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. Joint FAO/WHO Food Standards Program. Yokohama: World Health Organization. 2003. <http://www.codexalimentarius.net>.
- 30 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 Suppl 23:1-250.
- 31 Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:345-8.
- 32 Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MÁ, Rodríguez-Velasco FJ, et al. Occupational respiratory allergy in peach croup workers. *Allergy* 2017;72:1556-64.
- 33 Enrique E, Ahrazem O, Bartra J, et al. Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:926-8.
- 34 Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.

- <sup>35</sup> Gonzalez Mancebo E, Fernandez-Rivas M. Outcome and safety of double-blind, placebo-controlled food challenges in 111 patients sensitized to lipid transfer proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1507-8.
- <sup>36</sup> Scala E, Till SJ, Asero R, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy* 2015;70:933-43.
- <sup>37</sup> Scala E, Abeni D, Russo G, et al. IgE reactivity and survival probabilities in Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:e177.
- <sup>38</sup> Pascal M, Vazquez-Ortiz M, Folque MM, et al. Asymptomatic LTP sensitization is common in plant-food allergic children from the Northeast of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:351-8.
- <sup>39</sup> Asero R. Chronic urticaria caused by allergy to peach lipid transfer protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:208-9.
- <sup>40</sup> Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643.
- <sup>41</sup> Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:386-7.
- <sup>42</sup> Goikoetxea MJ, Berroa F, Cabrera-Freitag P, et al. Do skin prick test and in vitro techniques diagnose sensitization to peach lipid transfer protein and profilin equally well in allergy to plant food and pollen? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:283-7.
- <sup>43</sup> Gomez F, Aranda A, Campo P, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One* 2014;9:e107304.
- <sup>44</sup> Smole U, Bublin M, Radauer C, et al. Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:289-98.
- <sup>45</sup> Asero R, Jimeno L, Barber D. Component-resolved diagnosis of plant food allergy by SPT. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:115-21.
- <sup>46</sup> Carnés J, Fernández-Caldas E, Gallego MT, et al. Pru p 3 (LTP) content in peach extracts. *Allergy* 2002;57:1071-5.
- <sup>47</sup> Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Belver T, et al. Peach allergy in Spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:168-72.
- <sup>48</sup> Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:156-62.
- <sup>49</sup> Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy*. 2016;9:191-8.
- <sup>50</sup> Fernández-Rivas M, Garrido-Fernández S, Nadal JA, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64:876-83.
- <sup>51</sup> Garrido-Fernández S, García BE, Sanz ML, et al. Are basophil activation and sulphidoleukotriene determination useful tests for monitoring patients with peach allergy receiving sublingual immunotherapy with a Pru p 3-enriched peach extract? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:106-13.
- <sup>52</sup> Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy* 2017;47:339-350.
- <sup>53</sup> Rodriguez MJ, Mascaraque A, Ramos-Soriano J, et al. Pru p 3-Epitope-based sublingual immunotherapy in a murine model for the treatment of peach allergy. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(10).
- <sup>54</sup> Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2018;48:232-40.
- <sup>55</sup> Suzuki S, Matsuura T, Kimura T, et al. A case of severe asthma and peach allergy that improved with omalizumab therapy: a case report. *Arerugi* 2012;61:215-23.