

Implicación clínica de la reactividad cruzada entre alergen

A. Nieto García, Á. Mazón Ramos, R. Pamies Espinosa, L. Caballero Gómez, F. Oliver Jiménez y N. Colomer Hernández

Unidad de Alergia Infantil. Hospital La Fe. Valencia. España.

RESUMEN

La Reactividad Cruzada (RC) expresa el desarrollo de síntomas como consecuencia de la presencia de IgE específica frente a una fuente proteica sin que haya existido contacto previo con la misma. La RC depende de factores como la respuesta inmune del individuo, del tipo e intensidad de la exposición y, sobre todo, de la naturaleza del alergeno. En este sentido, la identificación de Pan-alergen

en diferentes fuentes de origen animal y vegetal, compartiendo una gran similitud estructural y secuencial, incluso entre especies taxonómicamente muy poco relacionadas, explica la existencia de diferentes síndromes de RC bien definidos. El conocimiento de estos hechos puede tener importantes consecuencias de tipo diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: Alergenos. Reactividad cruzada. Síndrome ave-huevo. Síndrome látex-frutas. Síndrome pólenes-frutas. Síndrome alérgico-oral.

Clinical importance of cross-reactivity between allergens

SUMMARY

Cross reactivity describes the development of symptoms as a consequence of the presence of specific IgE to a protein without the subject having had previous contact with that protein. Cross-reactivity depends on factors such as the individual's immune response, the type and intensity of exposure and, above all, the type of allergen. The identification of pan-allergens, which are present in various animal and vegetable sources and which show great structural and sequential similarity, even among species with little taxonomic relation, explains the existence of distinct, well-defined cross-reactivity syndromes. Knowledge of these phenomena could have important diagnostic and therapeutic consequences.

Key words: Allergens. Cross-reactivity. Bird-egg syndrome. Latex-fruit syndrome. Pollen-fruit syndrome. Oral allergy syndrome.

FUNDAMENTOS DE LA REACTIVIDAD CRUZADA

El concepto Reactividad cruzada (RC) se refiere a la presencia de manifestaciones clínicas alérgicas como consecuencia de la existencia de una reactividad frente a una fuente proteica específica, sin que haya mediado una exposición previa a la misma^{1,2}.

Por otra parte el término Co-reconocimiento describiría a su vez la reactividad IgE como consecuencia de la coexposición a un variado número de fuentes alérgicas que comparten moléculas homólogas, sin que sea posible la identificación inequívoca de la fuente sensibilizante^{1,2}.

En general, la RC depende básicamente de tres factores¹:

1. La respuesta inmune del organismo.
2. El tipo y la intensidad de la exposición.
3. La naturaleza del alérgeno. En este sentido, uno de los principales factores de la RC es la configuración estructural de las proteínas responsables. Así, por lo general es necesaria una similitud secuencial superior al 70 % entre las proteínas responsables de la RC procedentes de diferentes fuentes alérgicas³. Diferentes proteínas y carbohidratos han sido identificados como potenciales "panalergenos" y, en conse-

cuencia, como posibles responsables de reacciones de RC¹:

– Proteínas relacionadas con la Patogénesis (PRP). Son proteínas producidas por las plantas como respuesta a estímulos tales como infecciones, sequía, inundaciones, agresiones, congelación, etc. La cantidad producida de ciertas PRP está en relación directa con su resistencia a situaciones de stress, por lo que estas plantas suelen ser más utilizadas en agricultura, lo que puede favorecer una mayor posibilidad de sensibilización alérgica a estas proteínas^{4,5}.

– Enzimas:

- Proteasas.
- Enzimas glicolíticas (p. ej., Enolasas).
- Supeóxido dismutasas.
- Enzimas carbohidratos (Glucanasas, Quitinasas, Hialuronidasas, Lactoalbúmina, etc.).
- Esterasas (Fosfolipasas).

– Proteínas de Transporte (Proteínas de Transporte de Lípidos [PTL], Caseína y Lactoglobulina).

– Inhibidores de las proteasas (Ovomucoide y Ovoalbúmina).

– Proteínas reguladoras (Profilinas).

– Proteínas estructurales (Tropomiosina, Parvalbúmina).

– Proteínas de almacenamiento (albúminas y globulinas).

El Banco de Datos del Sub-comité de Nomenclatura Alérgica de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunológica tiene registradas hasta el momento más de 400 alérgenos y más de 200 isoformas de los mismos⁶. La mayor parte de los estos alérgenos puede ser agrupada en una serie de familias de proteínas, que, independientemente de la fuente de la que procedan, comparten una notable similitud estructural. Así por ejemplo, las Profilinas, Tropomiosinas, Parvalbúminas, etc. tienen una gran similitud estructural sea cual sea la fuente de la que procedan, lo que explicaría los fenómenos de RC entre fuentes alérgicas de muy distinto origen.

MODELOS NATURALES DE RC

La práctica clínica proporciona interesantes modelos naturales que permiten el estudio de los fenómenos de RC. Algunos de los más comunes son:

– Síndrome Ave-Huevo. Algunos pacientes con sintomatología respiratoria (asma y/o rinoconjuntivitis) causada por la inhalación de antígenos de ave (plu-

mas, excrementos), exhiben concomitantemente manifestaciones digestivas y/o cutáneas derivadas de la ingestión de huevo, fundamentalmente yema. Diferentes estudios revelan la identidad estructural entre la Alfa-Livetina (presente en la yema de huevo) y la albúmina de pollo (Gal d 5), lo que explicaría de manera consistente el origen de este síndrome de RC⁷⁻¹¹.

– Síndromes Pólenes-Frutas. La mayoría de las reacciones alérgicas frente a frutas, frutos secos y vegetales se asocian con sensibilización a pólenes¹²⁻¹⁵. Han sido descritos varios síndromes de asociación entre sensibilización a pólenes diversos y frutas:

- Polen de Abedul-frutas/vegetales diversos (manzana, pera, cereza, melocotón, albaricoque, ciruela, kiwi, frutos secos, apio, zanahoria, soja, patata)¹⁶.
- Polen de Gramíneas y frutas (manzana, tomate, melocotón, cacahuetes)¹⁷.
- Polen de Artemisia y vegetales (zanahoria, apio, especies)¹⁴.
- Polen de Ambrosia y plátano, sandía¹⁸.
- Polen de Plátano y frutas (avellana, melocotón, manzana, melón, cacahuetes, etc.)¹⁹.
- Polen de Olivo y frutas (melocotón, pera, kiwi, melón, frutos secos)²⁰.

La mayor parte de las reacciones producidas como consecuencia de la ingestión de los alimentos implicados son síndromes de Alergia Oral leves, aunque en algunos casos pueden producirse reacciones anafilácticas graves^{21,22}. Existen por otra parte considerables diferencias entre diversas zonas geográficas, probablemente en relación con diferentes hábitos alimenticios²³⁻²⁹. Así, comparado con los países del norte de Europa, en los países del área mediterránea:

- Son más frecuentes las reacciones tipo I a frutas, frutos secos y vegetales.
- Las reacciones frente a alimentos vegetales suelen ser más graves.
- El alimento que con más frecuencia produce alergia es el melocotón.

En general, y específicamente en el caso de la reactividad entre el alérgeno mayor del polen de abedul (Bet v1) y sus homólogos presentes en frutas, la reactividad IgE es altamente dependiente de la estructura terciaria de la proteína, es decir de epitopos conformacionales, mientras que péptidos aislados raramente muestran reactividad IgE^{30,31}.

– Síndrome Latex-Frutas. El Síndrome Látex-Frutas constituye una entidad clínica que se describe entre el 30 y el 80 % de los pacientes adul-

tos alérgicos a Látex, que reaccionan a su vez de manera clínicamente relevante frente a la ingestión de frutas tales como el plátano, la castaña, el aguacate y otras frutas tropicales (papaya, maracuyá, kiwi, etc.)³². Sin embargo, esta relación raramente se produce entre niños con espina bífida (EB) alérgicos a látex. En una serie de 35 niños con EB con sensibilización demostrada frente a látex (20 de ellos con alergia clínicamente relevante), ninguno de ellos presentó sintomatología relacionada con la ingesta de los mencionados frutos, y tan sólo dos de ellos tuvieron Tests cutáneos y/o CAP[®] positivo frente a castaña³³. La razón de esta discrepancia estribaría en el diferente patrón de sensibilización. Se comparó una muestra de 20 sueros de niños con EB con otra de sueros de pacientes adultos, todos ellos sensibilizados a látex, utilizando para ello anticuerpos monoclonales frente a diferentes alérgenos de látex. Así, mientras que apenas el 4 % de los adultos estaban sensibilizados al factor de elongación del látex (Hev b 1), ello ocurría en el 65 % de los niños con espina bífida. Asimismo, los adultos mostraban una sensibilización mayoritaria a Hev b 5 (Proteína ácida) y Hev b 6 (Proheveína, heveína) (35 % y 65 % respectivamente), que en los niños con EB era del 58 % y 50 % respectivamente³⁴. Así pues, este distinto patrón de sensibilización condicionaría el patrón de respuesta clínica y, previsiblemente las diferencias en los patrones de RC frente a frutas.

– Síndrome Acaros/Gamba/Caracol/Cucaracha. Los ácaros del polvo constituyen uno de los alérgenos inhalantes más prevalentes como factores causales de patología alérgica respiratoria (Asma y Rinitis). Diferentes estudios in vivo e in vitro han analizado la existencia de RC entre alérgenos de ácaros y otros invertebrados poco relacionados taxonómicamente como insectos, moluscos y crustáceos³⁵. Hasta el momento han sido identificados más de una docena de alérgenos de ácaros^{6,35}. Así, estudios utilizando métodos inmunoquímicos muestran que alérgenos de caracoles, crustáceos, cucarachas y quiromidos, exhiben una RC con alérgenos de ácaros del polvo. Dicho reconocimiento mutuo parece estar basado en la existencia de Tropomiosina. Esta es una proteína presente en el músculo de dichos invertebrados, que posee secuencias muy similares de aminoácidos entre las Tropomiosinas de estas especies animales^{2,36}.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS FENÓMENOS DE RC

Alguna de las anteriores observaciones supone ya la existencia de importantes implicaciones clínicas.

Tabla I

Alergia a	Riesgo de reacción a al menos uno de	Riesgo (%)
Una legumbre (cacahuete)	Otras legumbres (guisantes, lentejas, alubias)	5
Nueces	Otros frutos secos (nueces de Brasil, anacardo, avellana)	37
Un pescado (salmón)	Otros pescados (pez espada, lenguado)	50
Un crustáceo (gamba)	Otros crustáceo (cangrejo, langosta)	75
Un cereal (trigo)	Otros cereales (cebada, centeno)	20
Leche de vaca	Carne de ternera	10
Leche de vaca	Leche de cabra	92
Leche de vaca	Leche de yegua	4
Pólenes (abedul, ambrosía)	Frutas y vegetales (manzana, melocotón, melón)	55
Melocotón	Otras rosáceas (manzana, ciruela, cereza, pera)	55
Melón	Otras frutas (sandía, plátano, aguacate)	92
Látex	Frutas (kiwi, plátano, aguacate)	35
Frutas (kiwi, plátano, aguacate)	Látex	11

1. La existencia de RC es causa frecuente de reacciones inesperadas, en ocasiones graves. Los fenómenos de RC son expresión de la complejidad de las reacciones alérgicas, e ilustran la necesidad de profundizar en el conocimiento de los mecanismos íntimos de las reacciones alérgicas y de la estructura y composición de las sustancias responsables de dichas reacciones.

2. Algunos estudios demuestran que cuando pacientes con alergia a pólenes y frutas son tratados con Inmunoterapia frente al/los polen/es responsable/s, presentan concomitantemente una mejoría de la sintomatología relacionada con la ingestión de las frutas implicadas³⁷.

3. La existencia de diferentes patrones de sensibilización entre grupos de pacientes alérgicos a una misma fuente alérgica, indica la necesidad de identificar dichos patrones con el fin de poder establecer las pautas adecuadas. Por ejemplo, las diferencias detectadas entre pacientes adultos y niños con espina bífida alérgicos a látex, condiciona la actitud terapéutica a seguir. Así, la inclusión en extractos para Inmunoterapia de los alergenios relevantes en la sensibilización individual de cada paciente condicionará su eficacia; al mismo tiempo, la no estandarización de alergenios relevantes en un extracto para Inmunoterapia pudiera ser causa de reacciones adversas. Asimismo, está por determinar la posibilidad de que la Inmunoterapia con Látex pudiera mejorar de manera concomitante la reactividad frente a frutas en pacientes afectados del Síndrome Látex-Frutas.

4. Por el contrario, en otros síndromes, como el de Acaros/Gamba/Caracol/Cucaracha no está suficientemente aclarado si la Inmunoterapia frente a ácaros puede mejorar la alergia simultánea a otros invertebrados, puede empeorarla, o incluso puede ser causa del desarrollo de la citada alergia a invertebrados. En todo caso, ello ilustra la conveniencia de estandarizar en los extractos alérgicos para diagnóstico y tratamiento los alergenios considerados como menores, pero que podrían tener importantes implicaciones en desarrollo de estos síndromes de RC³⁸⁻⁴¹.

5. La RC entre alergenios de diferentes especies implica que el médico deba ser consciente de la posibilidad de reacciones cruzadas entre diferentes alergenios, particularmente alimentos. En este sentido a partir de datos obtenidos en estudios epidemiológicos y estudios utilizando tests de provocación, Sicherer publicó una tabla en la que se especifica de manera aproximada la probabilidad de que un paciente tenga una reacción adversa frente a alimentos cuando sea simultáneamente alérgico a otros alergenios (alimentarios o no)⁴² (tabla I).

6. Finalmente, es conocido que muchos de los alimentos ingeridos en la actualidad, sobre todo vegetales, tienen un origen transgénico, con el fin de mejorar su resistencia a plagas, sus cualidades nutritivas, etc. Así, por ejemplo, un estudio reciente demuestra que soja transgénica a la que se insertó un gen productor de Albúmina 2s rica en metionina procedente de la nuez de Brasil, puede mostrar reactividad IgE mediada por parte de suero de pacientes alérgicos a la nuez de Brasil⁴³. Así, algunas de las reacciones in-

sospechadas frente a algunos alimentos, podrían ser debidas al contenido en proteínas originarias de otros alimentos, y expresadas tras manipulación mediante ingeniería genética. El conocimiento de estos hechos resulta crucial para una adecuada identificación de las causas de las reacciones alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy* 2004;59:243-67.
2. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33:956-61.
3. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:228-38.
4. Hanninen AR, Mikkola JH, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Ylitalo L, Reunala T et al. Increased allergen production in turnip (*Brassica rapa*) by treatments activating defense mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:194-201.
5. Hanninen AR, Kalkkinen N, Mikkola JH, Helin J, Turjanmaa K, Reunala T et al. Prohevein-like defense protein of tobacco is a cross-reactive allergen for latex-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:778-9.
6. International Union of Immunological Societies, Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. In: <http://www.allergen.org/>; 2004.
7. Nevot Falco S, Casas Ramisa R, Leonart Bellfill R. Bird-egg syndrome in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:161-5.
8. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754-62.
9. Szepefalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:932-42.
10. de Blay F, Hoyet C, Candolfi E, Thierry R, Pauli G. Identification of alpha livetin as a cross reacting allergen in a bird-egg syndrome. *Allergy Proc* 1994;15:77-8.
11. Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk live-tins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143-50.
12. Caballero T, Martin-Esteban M. Association between pollen hypersensitivity and edible vegetable allergy: a review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:6-16.
13. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61(6 Pt 2):41-6.
14. Wuthrich B, Stager J, Johansson SG. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990;45:566-71.
15. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74.
16. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 1977;3:79-84.
17. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993;71:470-6.
18. Anderson LB, Jr., Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970;45:310-9.
19. Enrique E, Cistero-Bahima A, Bartolome B, Alonso R, San Miguel-Moncin MM, Bartra J, et al. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy* 2002;57:351-6.
20. D'Amato G, Liccardi G. Pollen-related allergy in the European Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1994;24:210-9.
21. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B. Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:373-8.
22. Ballmer-Weber BK, Wuthrich B, Wangorsch A, Fotisch K, Altmann F, Vieths S. Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:301-7.
23. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ortolani C, Ispano M, Monza M, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):520-6.
24. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, Farioli L, Trambaioli C, Fortunato D, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:563-70.
25. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Giuffrida MG, Ortolani C, Fortunato D, et al. Characterization of the major allergen of plum as a lipid transfer protein. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;756:95-103.
26. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, Ispano M, Scibola E, Trambaioli C, et al. The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:744-51.
27. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL, et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:20-32.
28. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Caldironi G, Barrocci F, et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002;57:900-6.
29. Scheurer S, Pastorello EA, Wangorsch A, Kastner M, Hausteiner D, Vieths S. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:724-31.
30. Son DY, Scheurer S, Hoffmann A, Hausteiner D, Vieths S. Pollen-related food allergy: cloning and immunological analysis of isoforms and mutants of Mal d 1, the major apple allergen, and Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Eur J Nutr* 1999;38:201-15.
31. Scheurer S, Son DY, Boehm M, Karamloo F, Franke S, Hoffmann A et al. Cross-reactivity and epitope analysis of Pru a 1, the major cherry allergen. *Mol Immunol* 1999;36:155-67.
32. Blanco Guerra C, Navarro Déniz L, Fugueroa Rivero J, Castillo Sáinz R. El síndrome Látex-Frutas: Relevancia clínica e identificación de alérgenos. In: Blanco Guerra C, Quirce Gancedo S, editors. *Alergia al Látex*. Barcelona: MRA Ediciones; 2002; p. 177-92.
33. Nieto A, Mazón A, Pamies R, Caballero L, Oliver F. Datos no publicados. 2004.
34. Nieto A, Sastre J, Rauff-Heimsoth M, Barber D, Mazón A, Quirce S, et al. Datos no publicados. 2004.
35. Sidenius KE, Hallas TE, Poulsen LK, Mosbech H. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates. *Allergy* 2001;56:723-33.
36. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and coc-

- kroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:38-48.
37. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-73.
 38. Antonicelli L, Mariano M. Mite immunotherapy and food allergy to snail. *Allergy* 2003;58:821; author reply 822-3.
 39. Pajno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:627-9.
 40. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL. Snail anaphylaxis during house dust mite immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:260-1.
 41. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51:108-13.
 42. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
 43. Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med* 1996;334:688-92.