

Alergia a frutas y hortalizas

Dra. Montserrat Fernández-Rivas

Unidad de Alergia. Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón. Madrid.

Introducción

La alergia a frutas y hortalizas ha experimentado un notable cambio en poco más de una década. De ser una parcela poco conocida de la alergia a alimentos ha pasado a ser un tema de candente actualidad en la investigación clínica y básica en Alergología. Con el reconocimiento de la sintomatología orofaríngea como principal manifestación clínica, pero también de la potencial gravedad de algunas reacciones, de su característica asociación con alergia a inhalantes (pólenes y látex) y con la mejora de las pruebas cutáneas al utilizar frutas y hortalizas en fresco, se ha despertado un creciente interés entre los alergólogos clínicos. Por otro lado, la aplicación de técnicas de biología molecular ha permitido identificar numerosos alergenios vegetales, que, en su mayoría, son proteínas de defensa. El estudio de las propiedades intrínsecas de estos alergenios ha permitido entender las diferentes presentaciones clínicas de la alergia a frutas y hortalizas, y su frecuente asociación con inhalantes. Ofrece, además, nuevas y prometedoras perspectivas en el campo de los diagnósticos disponibles y, tal vez, de las opciones terapéuticas que podamos brindar a nuestros pacientes en un futuro próximo.

Epidemiología

Los alimentos de origen vegetal son la causa más frecuente de alergia a alimentos en niños mayores y adultos. En los países nórdicos, Eriksson^{1,2} encuentra que el 70% de los pacientes alérgicos al polen de abedul, tanto niños como adultos, presentan alergia a frutas, frutos secos y hortalizas. En las series de Wüthrich y colaboradores, de Suiza,^{3,4} y de Hernández y colaboradores, de Murcia,⁵ más del 50% de sus pacientes adultos alérgicos a alimentos lo son a vegetales. En Francia, según los resultados de Kanny y colaboradores,⁶ las frutas, hortalizas y legumbres suponen el 33% del total de alergia a alimentos en su población de 0 a 60 años. Sin embargo, la alergia a alimentos vegetales no es exclusi-

va de la población adulta, ya que a partir de la segunda infancia es una causa importante de alergia a alimentos. En la serie de Kivity y colaboradores, de Israel,⁷ las frutas frescas son los alimentos más frecuentemente implicados en pacientes que debutan a partir de los 10 años. En España, según los resultados de Alergológica,⁸ la alergia a frutas frescas es la causa más frecuente de alergia a alimentos en pacientes mayores de cinco años (37%), con un comportamiento similar en las diferentes comunidades autónomas, salvo en Canarias, donde se sitúan en segundo lugar tras los crustáceos⁹ (tabla 1).

TABLA 1
Prevalencia (%) de alergia a alimentos

Francia		Israel		España			
Kanny y colaboradores ⁶		Kivity y colaboradores ⁷		Alergológica ⁸			
0-60 años		>10 años		<5 años		>5 años	
Frutas rosáceas	14	Melocotón	75	Huevo	44	Frutas	37
Hortalizas y legumbres	9	Almendra	39	Leche	44	Frutos secos	36
Leche	8	Semilla de girasol	35	Pescado	14	Pescado	12
Crustáceos	8	Cacahuete	31	Frutas	11	Marisco	12
Moluscos	7	Naranja	9	Frutos secos	7	Huevo	10
Frutas relac.	5	Zanahoria	6	Legumbres	7	Cereales	8
látex		Tomate	3			Legumbres	6
Huevo	4	Trigo	3			Leche	5
Frutos secos	3	Manzana	3			Hortalizas	5
Cacahuete	1						

La prevalencia de alergia a determinadas frutas y hortalizas varía de unas áreas geográficas a otras, en relación con las costumbres alimentarias y con la palinología de la zona, ya que entre el 20 y el 40% de los pacientes polínicos (hasta el 70% en la polinosis de abedul como ya se ha mencionado) presentan una alergia a alimentos vegetales asociada,^{2,10-12} debido a la existencia de alérgenos comunes. Las diferencias poblacionales podrían estar también relacionadas con factores genéticos aún no identificados.

Es posible que haya aumentado la prevalencia de alergia a alimentos vegetales en las últimas décadas, en paralelo con el aumento de la polinosis,¹¹ pero no existen estudios epidemiológicos que lo hayan analizado. Sin embargo, el número de casos y series publicadas en los últimos años es creciente y tal vez no sea solamente por un mejor diagnóstico o porque la comunidad científica les preste mayor atención.

Como se refleja en la tabla 2, las frutas más frecuentemente implicadas en el norte y sur de Europa son las pertenecientes a la familia *Rosaceae* (manzana, melocotón, pera, cereza, albaricoque, ciruela, entre otras). En el norte y centro de Europa, en las zonas ricas en abe-

dules, la elevada frecuencia de alergia a rosáceas, que se observa entre los pacientes alérgicos al polen de abedul, es debida a la alta homología entre el alergeno mayor de este árbol, Bet v 1, y alergenos presentes en estas frutas pertenecientes al grupo de proteínas PR 10.¹³ En esta población, la manzana es la rosácea más inductora de reacciones: el 47% en Suecia² y el 53% en el Norte de Italia.¹⁴ Sin embargo, en zonas desprovistas de abedules,

TABLA 2
Prevalencia (%) de alergia por frutas y hortalizas

	Eriksson y colaboradores ² Suecia	Ortolani y colaboradores ¹⁴ Italia	Hernández y colaboradores ⁵ España
Manzana	47	53	18
Melocotón	34	40	25
Pera	26	22	13
Cereza	29	20	8
Albaricoque	8	23	8
Melón	3	16	18
Naranja	12	16	
Plátano		10-15	18
Ciruela	21	5-10	10
Sandía		5-10	
Uva	5	5-10	
Kiwi	3	<5	
Higo		<5	13
Fresa	3	<5	
Mora		<5	
Limón		<5	
Piña			3
Granada			15
Zanahoria	23	10-15	
Patata	20	10-15	
Tomate		21	13
Apio		5-10	3
Lechuga		<5	20
Hinojo		18	
Pimiento			1
Alcachofa			1

Serie de Eriksson: 380 pacientes alérgicos al polen de abedul.
Serie de Ortolani: 262 pacientes alérgicos a alimentos vegetales (diagnóstico por historia clínica).
Serie de Hernández: 40 pacientes alérgicos a frutas y hortalizas (diagnóstico por historia clínica).

como España o Israel, las rosáceas son también las frutas más implicadas en reacciones, lo que puede estar en relación con su importante consumo y con la elevada alergenicidad de las Proteínas Transportadoras de Lípidos (PTL), que son sus alérgenos mayores en estas poblaciones. El melocotón es la fruta que más frecuentemente induce reacciones en la zona mediterránea.^{5,10,15,16} En España, el melón sigue en frecuencia a las rosáceas.^{5,10,17}

Aproximadamente el 50% de los pacientes alérgicos al látex presentan alergia a frutas como plátano, kiwi, aguacate y castaña, que es lo que se ha denominado síndrome látex-frutas,¹⁸ y que es revisado detalladamente en otro capítulo de esta obra.

Las hortalizas inducen reacciones alérgicas con menor frecuencia que las frutas frescas (tabla 2). Dentro de las hortalizas, las más frecuentemente implicadas en pacientes del centro y norte de Europa son la zanahoria y el apio, ambas de la familia *Apiaceae*, en relación con sensibilizaciones a pólenes de abedul y artemisa.^{1-4,14,19-22} Estos pacientes suelen presentar también alergia a especias de la misma familia y es lo que se ha agrupado dentro del llamado síndrome apio-zanahoria-artemisa / abedul-especias.^{3,4} La alergia a patata también se observa con frecuencia en pacientes del centro y norte de Europa, en relación con la polinosis de abedul.^{1,2} Sin embargo, en España, la alergia a zanahoria, apio y patata es excepcional, posiblemente en relación con los diferentes hábitos alimentarios y la diferente palinología.^{5,10,23-26} En la cuenca mediterránea española, la lechuga parece ser la hortaliza más frecuentemente implicada en reacciones alérgicas, de acuerdo con los resultados de Hernández y colaboradores, de Murcia,⁵ y Enrique y colaboradores, de Barcelona.²⁷ En la serie de Murcia,⁵ la segunda hortaliza inductora de reacciones es el tomate. Se ha descrito también la alergia al tomate en pacientes alérgicos al polen de gramíneas, pero su prevalencia es desconocida.²⁸

Se han descrito también reacciones a otras hortalizas, como acelga, espinaca, remolacha, alcachofa, espárrago, ajo, cebolla, puerro o calabaza, pero son generalmente casos anecdóticos. Aunque hay descritas sensibilizaciones y reacciones tras la ingesta de estas hortalizas, en la mayoría de los casos la sensibilización y las reacciones subsiguientes se producen tras la exposición por vía inhalada o cutánea, ya sea en el domicilio (amas de casa) o en el medio laboral.²⁹⁻⁶⁰ La alergia a especias es excepcional y se observa característicamente en adultos.⁶¹

Fisiopatología

La alergia a frutas y hortalizas se produce por una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I, mediada por IgE. La sensibilización a estos alérgenos alimentarios vegetales es un fenómeno complejo, ya que combina sensibilizaciones primarias y sensibilizaciones secundarias por reactividad cruzada con pólenes. Las propiedades intrínsecas de los alérgenos influyen en el tipo y la vía de sensibilización, así como en la presentación clínica de la alergia a estos alimentos vegetales.

Las sensibilizaciones primarias se producen frente a alérgenos vegetales estables, resistentes a la temperatura, pH y digestión enzimática. Estos alérgenos son capaces de inducir, tras su ingestión, sensibilizaciones mediadas por IgE en individuos genéticamente predispuestos y en sucesivas exposiciones por vía digestiva producirían síntomas, que son frecuentemente sistémicos (urticarias, anafilaxias).⁶²⁻⁶⁵ Este tipo de alérgenos han sido denominados *alérgenos completos* por Aalberse⁶² y este tipo de alergia alimentaria ha sido clasificada como *alergia*

clase 1 por Breiteneder y Ebner.⁶⁶ Un claro ejemplo son las PTL de rosáceas.⁶⁷⁻⁶⁹

En las sensibilizaciones secundarias están implicados alérgenos alimentarios lábiles, que no resisten el tratamiento térmico ni la exposición al pH gástrico ni a las enzimas digestivas, por lo que se supone que no son capaces de inducir respuestas de tipo IgE tras la exposición por vía digestiva. Sin embargo, estos alérgenos sí pueden desencadenar síntomas (especialmente locales) en individuos sensibilizados, generalmente por vía respiratoria, a un alérgeno primario con el que presentan reactividad cruzada.^{62,65} Aalberse⁶² denomina *incompletos* a estos alérgenos alimentarios y este tipo de alergia a alimentos es clasificada como alergia *clase 2* por Breiteneder y Ebner.⁶⁶ Un claro ejemplo es el Síndrome de Alergia Oral (SAO) producido por manzana en pacientes alérgicos al polen de abedul, en los que la sensibilización primaria se produce al alérgeno mayor del abedul, Bet v 1, por vía inhalada; es reconocido secundariamente el alérgeno homólogo de manzana, Mal d 1.^{13,70} Algo similar podría suceder con la profilina en pacientes polínicos de la zona centro de España con SAO tras la ingestión de rosáceas⁷¹ o melón.⁷² Este patrón de sensibilización se puede analizar mediante técnicas de inhibición de la unión de IgE, como el RAST o el *immunoblotting*-inhibición. Mediante estas técnicas se demuestra que el alérgeno inductor de la sensibilización primaria -por ejemplo, el polen de abedul o el Bet v 1- es capaz de producir una inhibición total o significativa de la unión a IgE del alérgeno secundario -la manzana-, mientras éste no es capaz de inhibir o lo hace mínimamente al alérgeno primario.^{73,74}

Se han descrito numerosas asociaciones de sensibilizaciones a pólenes y alimentos^{1-4,14,15,19-21,27,28,75-81} que han sido denominados síndromes de reactividad cruzada (a pesar de que no encajan en el concepto clásico de síndrome) (tabla 3). Estas asocia-

TABLA 3
Asociaciones de alergia a pólenes y alimentos en distintas áreas geográficas

Área geográfica	Polen	Alimento
Norte y centro de Europa	Abedul	Rosáceas, avellana, patata, apio, zanahoria
España, Italia	Gramíneas	Tomate, cacahuete, rosáceas, melón, sandía
Centro de Europa	Artemisa	Apio, zanahoria, especies apiáceas
España		Rosáceas, semilla de girasol, miel y alimentos vegetales en general
EE.UU.	Ambrosía	Melón, sandía, plátano
España	Plantago	Melón
España	Plátano de sombra	Avellana, cacahuete, plátano, manzana, apio, maíz, garbanzo, lechuga

ciones de pólenes y alimentos varían de unos países a otros, ya que dependen de las costumbres alimentarias de la población estudiada y de la flora local que produce la alergia al polen, por lo que no se deben extrapolar automáticamente los datos de una población a otra. Por otra parte, debemos ir más allá de la mera anécdota de que polen se asocia con determinado alimento en un área geográfica y contemplar estas asociaciones a la luz de los conocimientos actuales sobre los alérgenos implicados: el polen sería una fuente de determinados alérgenos que favorecerían el desarrollo de alergia a aquellos alimentos de la dieta habitual que posean alérgenos con reactividad cruzada.

Alergenos

Los alérgenos de frutas y hortalizas son proteínas que cumplen funciones biológicas primordiales y están presentes en la mayoría de los tejidos vegetales (hojas, flores, polen, fruto, savia). Estas proteínas están muy extendidas dentro del reino vegetal y altamente conservadas a lo largo del proceso evolutivo, lo cual las convierte en *panalérgenos*.^{65,66} La sensibilización a estos panalérgenos explica la importante reactividad cruzada entre vegetales y las asociaciones con alergia a pólenes y látex.

La gran mayoría de los alérgenos de frutas y hortalizas son proteínas relacionadas con los mecanismos de defensa vegetal (*pathogenesis related proteins* o proteínas PR). Estas proteínas se acumulan en respuesta a infecciones por patógenos (hongos, bacterias, virus), heridas, tras la aplicación de productos químicos o en situaciones de estrés. Es importante tener en cuenta la mayor expresión de estos alérgenos en estas circunstancias, ya que los procesos de cultivo, recogida, almacenamiento o manipulación de frutas y hortalizas pueden aumentar su contenido y, en definitiva, la alergenidad de estos alimentos.^{65,66,82-84} Por otra parte, aquellas plantas que produzcan abundantemente proteínas de defensa serán más resistentes y ventajosas desde un punto de vista agronómico. La investigación actual tendente a seleccionar variedades más resistentes o a producir las por ingeniería genética debe tener en cuenta que la expresión aumentada de proteínas PR puede suponer una elevada alergenidad de ese alimento, con el consiguiente riesgo para la salud.

En 1994, se propuso una nueva clasificación para las proteínas PR en 14 grupos, en función de sus secuencias de aminoácidos y su actividad biológica.⁸⁵ En la tabla 4 se recoge un listado de los principales alérgenos de frutas y hortalizas clasificados de acuerdo con el tipo de proteínas PR al que son homólogos.⁶⁶ Las proteínas PR 2 (β -1,3-glucanasas) y las quitinasas homólogas a los grupos 3 y 4 de proteínas PR están relacionadas con el látex y no serán comentadas en este capítulo.

Grupo 5 de proteínas PR: proteínas tipo taumatina

En este grupo se engloban proteínas que presentan una similitud en la secuencia con la taumatina, proteína de intenso sabor dulce aislada del árbol africano *Thaumatococcus danielli*.⁶⁶ Las proteínas tipo taumatina de cereza (Pru a 2, de 23 kDa)⁸⁶ y kiwi (24 kDa)⁸⁷ se comportan como alérgenos mayores, mientras que las identificadas en manzana (Mal d

2, 31 kDa)⁸² y uva⁸⁸ son alérgenos menores. El alérgeno tipo taumatina de kiwi es rápidamente degradado en jugo gástrico simulado.⁸⁷ El alérgeno P23 del pimiento pertenece también a este grupo.⁸⁹

TABLA 4
Clasificación de los principales alérgenos de frutas y hortalizas

Clasificación	PM	Función / actividad	Alimento / alérgeno
PR-2: β -1,3-glucanasas	25-35 kDa	Fungicida	Plátano, patata, tomate (Hev b 2 del látex)
PR-3: Quitinasas clase I (dominio heveína N-terminal)	25-35 kDa	Hidrólisis de quitina (de hongos e insectos)	Castaña (Cas s 5), aguacate (Prs a 1), plátano (Mus a 1.1, Mus a 1.2) (heveína Hev b 6.02 y proheveína Hev b 6.01 del látex)
PR-4: Quitinasas similares a proteínas Win de patata		Hidrólisis de quitina	Nabo, saúco
PR-5: Proteínas tipo taumatina	23-31 kDa	Antifúngica	Manzana (Mal d 2), cereza (Pru av 2), pimiento, kiwi, uva
PR-10: Homólogos de Bet v 1	~ 17 kDa	Transporte de esteroides (Bet v 1)	Manzana (Mal d 1), cereza (Pru av 1), albaricoque (Pru ar 1), pera (Pyr c 1), apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1), avellana (Cor a 1), patata, perejil
PR-14: Proteínas transportadoras de lípidos	9 kDa	Antifúngicas, bactericidas	Melocotón (Pru p 3), manzana (Mal d 3), cereza (Pru av 3), albaricoque (Pru ar 3), ciruela, soja (Gly m 1), espárrago, lechuga (Lac s 1), uva, zanahoria
Profilinas	13-15 kDa	Ligadoras de actina (citoesqueleto)	Gran variedad de frutas y hortalizas
Proteasas		Enzimas proteolíticas	Papaya (papaína), higo (ficina), piña (bromelina), kiwi (actinidina o Act c 1), soja, melón (cucumisina o Cuc m 1)

Grupo 10 de proteínas PR: homólogos de Bet v 1

Este grupo de alérgenos homólogos de Bet v 1 están implicados en más del 90% de los pacientes alérgicos al polen de abedul que presentan una alergia asociada a frutas y hortalizas. La sensibilización primaria se produciría frente a Bet v 1 por vía inhalada. La sintomatología característica asociada a la sensibilización a esta familia de alérgenos es el SAO.^{1,2,13,22,70,73}

El Bet v 1 presenta 159 aminoácidos y un Peso Molecular (PM) de 17,4 kDa.⁹⁰ Se supone que está implicado en el transporte de esteroides.⁹¹ Presenta una alta homología (80-90%) con los alérgenos mayores de avellano, aliso, castaño y carpe (árboles del orden *Fagales*).⁹²

La mayoría de los alérgenos homólogos de Bet v 1 se han encontrado en frutas de la familia *Rosaceae* o en las hortalizas de la familia *Apiaceae*. La homología en las secuencias entre los alérgenos de estas frutas y hortalizas es mayor que con Bet v 1, lo que refleja la proximidad taxonómica dentro de estas dos familias. Los alérgenos de apiáceas presentan cinco aminoácidos menos en el extremo N-terminal que los respectivos alérgenos de rosáceas.⁶⁶ El homólogo de Bet v 1 en manzana, denominado Mal d 1, posee 159 aminoácidos y un peso molecular de 17,7 kDa. Presenta el 65% de identidad en la secuencia de aminoácidos y 56% de identidad en cuanto a ácidos nucleicos, con relación a Bet v 1. Por estudios de inhibición cruzada, se ha demostrado que Bet v 1 y Mal d 1 comparten epítomos IgE.⁹³⁻⁹⁵ También se han identificado alérgenos homólogos de Bet v 1 en avellana (Cor a 1), pera (Pyr c 1), albaricoque (Pru ar 1), cereza (Pru av 1), ciruela, apio (Api g 1), zanahoria (Dau c 1), perejil, patata y pimiento.^{89,96-100}

En zonas desprovistas de abedules, como es el centro de España, se detecta sensibilización a Bet v 1 en menos del 10% de los alérgicos a frutas rosáceas.^{69,71,101} Su trascendencia clínica es hasta ahora desconocida.

Grupo 14 de proteínas PR: Proteínas Transportadoras de Lípidos (PTL)

Las PTL han irrumpido en la alergia a alimentos al ser identificadas como los alérgenos mayores de las frutas rosáceas en pacientes de España e Italia.¹⁰²⁻¹⁰⁸ La identificación de las PTL ha permitido entender el patrón clínico de reactividad frente a estas frutas observado en pacientes del área mediterránea no expuestos al polen de abedul.

Las PTL son una familia de polipéptidos muy conservados, que presentan un PM de 9 kDa y que están ampliamente distribuidos en el reino vegetal.^{109,110} Están implicadas en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos, y se localizan fundamentalmente en las cubiertas exteriores de los vegetales, lo que justifica la mayor alergenicidad de la piel de las rosáceas.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Además, son termoestables¹¹² y resistentes a la digestión con pepsina,⁶⁷ lo que las convierte en verdaderos y potentes alérgenos alimentarios, y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticarias generalizadas, anafilaxias) en los pacientes alérgicos a rosáceas de nuestra área.^{17,113} Son, además, los únicos alérgenos identificados en los pacientes alérgicos a rosáceas sin polinosis asociada.¹⁷

Sin embargo, las PTL no son proteínas específicas de esta familia de frutas. Se han identificado en otras fuentes vegetales (cereales, avellana, castaño, espárrago, lechuga, uva, etc.) y en pólenes de algunas plantas (parietaria, artemisa, plátano, olivo).^{81,88,114-121} Se ha demostrado un notable grado de reactividad cruzada entre diferentes PTL,^{114,115,121} lo cual puede explicar (junto con la profilina) las extensas sensibilizaciones a alimentos vegetales en pacientes del área mediterránea.

No está claro en la actualidad el papel que la exposición a determinados pólenes

del área mediterránea, que contienen PTL, pudiera tener en el desarrollo de alergia a alimentos vegetales. El alérgeno mayor de parietaria (Par j 1) es una PTL, pero no se ha establecido hasta ahora un patrón claro de asociación de alergia a este polen con alimentos vegetales.¹¹⁷ Sin embargo, hemos observado en pacientes alérgicos a melocotón, que presentan IgE específica frente a su alérgeno mayor, Pru p 3 (una PTL), que la sensibilización a la PTL de artemisa amplía el patrón de sensibilizaciones a otros alimentos vegetales taxonómicamente no relacionados, como la castaña.¹²¹ Recientemente, se ha observado en España una clara asociación entre la alergia al polen de plátano y la alergia a alimentos de origen vegetal que estaría en relación con PTL.^{27,80}

Profilinas

La profilina es una proteína estructural muy conservada en los organismos eucarióticos que se une a la actina (profilactina) y al fosfatidil-inositol, y probablemente está implicada en la transmisión de señales y en la organización del citoesqueleto.^{122,123} La profilina de abedul, Bet v 2, fue la primera identificada, clonada y secuenciada, y presenta un PM de 14 kDa.¹²⁴ También se han identificado profilinas en pólenes de otros árboles, de gramíneas y de malezas, y se ha demostrado su presencia en una gran variedad de alimentos de origen vegetal.^{122,125} Las profilinas de abedul, gramíneas, artemisa y de alimentos vegetales presentan una elevada homología en sus secuencias y tienen una antigenicidad y alergenidad similares.¹²⁵⁻¹²⁷ Las profilinas son moléculas con PM en el rango de 13-14 kDa.

Se ha demostrado la implicación de la profilina en la alergia a apio (Api g 2) en pacientes alérgicos a pólenes de abedul y artemisa,^{128,129} en la alergia a avellana, manzana (Mal d 4) y otras rosáceas, apio y zanahoria en pacientes alérgicos al polen de abedul,^{95,130-132} en la alergia a rosáceas y melón en pacientes polínicos españoles de la zona centro, mayoritariamente alérgicos a pólenes de gramíneas y olivo,^{69,71,72,101,127,133} en la alergia a apiáceas en pacientes sensibilizados a polen de artemisa,^{21,128,129} en la alergia a calabaza⁶⁰ y en la alergia a tomate.¹³⁴

En la alergia a alimentos vegetales en sujetos alérgicos al polen de abedul, la profilina se comporta como un alérgeno menor y se detectan sensibilizaciones en menos del 25% de los pacientes.^{95,130-132} Su trascendencia clínica no está aclarada. Se sabe que amplía el espectro de sensibilizaciones detectadas mediante pruebas cutáneas o test *in vitro*, pero no está claro que se correlacione con la expresión clínica de la alergia a alimentos en esta población.¹³⁵

La profilina es una proteína lábil que no resiste la exposición al jugo gástrico, pero sí a la saliva,⁷² de manera que puede causar SAO en pacientes sensibilizados (posiblemente por vía respiratoria a profilina de pólenes). Para analizar su papel, es necesario seleccionar pacientes sensibilizados mayoritaria o exclusivamente a profilina. Así, en pacientes polínicos de Madrid que presentan SAO por ingestión de melón, la profilina es un alérgeno mayor y se detectan sensibilizaciones en el 71% de los individuos.⁷² Por otro lado, el 34% de los polínicos alérgicos a melocotón de esta misma zona están sensibilizados a profilina,⁶⁹ sensibilización que se relaciona con la polinosis y la presencia de clínica orofaríngea.¹³⁶

Proteasas

El grupo de las tioproteasas incluye varias enzimas proteolíticas vegetales, como la papaína de la papaya, la ficina del higo, la bromelina de la piña y la actinidina del kiwi.⁶⁶ La actinidina (Act c 1) es el alérgeno mayor del kiwi (*Actinidia chinensis*)¹³⁷ y la proteína más abundante en esta fruta. Se ha demostrado reactividad cruzada entre higo, papaína y el látex de *Ficus benjamina*.¹³⁸

Recientemente, se ha demostrado que la cucumisina, una endopeptidasa de la familia de la subtilisina, es el alérgeno mayor del melón (Cuc m 1). Se han descrito proteasas tipo cucumisina en otros vegetales (tomate, soja, cereales).¹³⁹

Determinantes hidrocarbonados de glicoproteínas vegetales

En los pacientes alérgicos a alimentos vegetales y pólenes, se ha detectado *in vitro* IgE dirigida frente a determinantes hidrocarbonados de glicoproteínas vegetales portadoras de xilosas y fucosas. En la literatura son frecuentemente denominados *Crossreactive Carbohydrate Determinants* (CCD).^{130,131,134,140-144} Su trascendencia clínica es controvertida. Al detectarse IgE específica sérica frente a alimentos en pacientes que los toleran y que presentan pruebas cutáneas negativas con los mismos, se considera que tienen mínima o ninguna trascendencia clínica.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ Sin embargo, en pacientes alérgicos a tomate, se detecta frecuentemente IgE frente a CCD y se ha demostrado que la respuesta IgE frente a la betafructofuranosidasa (Lyc e 2) de tomate va dirigida mayoritariamente frente a los N-glicanos unidos a la misma.^{134,145} En un tercio de los pacientes alérgicos a tomate que presentan IgE frente a CCD, éstos son capaces de inducir liberación de histamina, por lo que se supone que tendrían trascendencia clínica.¹⁴⁵ Posiblemente la relevancia clínica de los CCD esté en relación con el número de ellos presentes en una glicoproteína, lo cual condicionaría su capacidad de puentear los anticuerpos IgE unidos a la membrana de los mastocitos. Solamente las glicoproteínas polivalentes, como la betafructofuranosidasa del tomate mencionada, serían capaces de hacerlo y de inducir liberación de histamina.^{65,145}

Clínica

Los síntomas inducidos por las frutas y hortalizas son de tipo inmediato y aparecen dentro de la primera hora tras la ingestión del alimento. Son producidos por el consumo de los alimentos frescos y son tolerados cocinados frecuentemente.^{2,5,14,146} En ocasiones, la clínica aparece con la manipulación en fresco del alimento y se manifiesta como urticaria de contacto, dermatitis (dermatitis de contacto por proteínas), rinitis, conjuntivitis o asma. Estas manifestaciones aparecen en amas de casa y manipuladores de alimentos, por lo que pertenecen a la patología ocupacional. Estos pacientes suelen tolerar la ingestión del alimento cocinado.^{23,25,30-32,35-40,42-44,46,48-50,54,57}

La forma de presentación más característica de la alergia a frutas y hortalizas es la afectación oral u orofaríngea, que se manifiesta con prurito oral u orofaríngeo, eritema

labial y perioral y angioedema labial. Estos síntomas se inician a los 5-15 minutos de la ingestión del alimento, suelen ser de leve intensidad y desaparecen rápidamente, aunque pueden seguirse de clínica digestiva, rinoconjuntivitis, asma, urticaria-angioedema e, incluso, en las afectaciones sistémicas más severas, de anafilaxia y shock anafiláctico.^{1,2,14,76,133,146,147} Este tipo de presentación clínica, que debuta con síntomas orofaríngeos que pueden ir seguidos de afectación a otro nivel, fue denominada por Amlot y colaboradores¹⁴⁸ síndrome de alergia oral. Este término ha sido aplicado con diferentes criterios en la literatura médica y muchos autores lo utilizan para referirse exclusivamente a la clínica orofaríngea. Lo verdaderamente importante es recoger si las manifestaciones orales locales van seguidas de afectación a otro nivel dentro del contexto de una reacción sistémica.

Los síntomas locales (orofaríngeos, digestivos) prevalecen sobre las manifestaciones sistémicas en las alergias a alimentos asociadas a polinosis de abedul. En las series de Eriksson y colaboradores,^{1,2} y Ortolani y colaboradores,^{14,146} del 80 al 100% de los pacientes presentan sintomatología orofaríngea y del 8 al 37%, clínica digestiva asociada. Menos de un tercio de los pacientes presentan clínica sistémica, la cual es rara que aparezca de forma aislada. El shock anafiláctico es excepcional (1-2%). En la alergia al melón, la clínica orofaríngea es su única manifestación en la mayoría de las series y se han descrito reacciones sistémicas excepcionalmente.^{76-78,139,149}

En la alergia a frutas rosáceas, se han observado diferencias geográficas en la presentación clínica relacionadas con el diferente patrón de alérgenos implicados. Como se ha comentado previamente, la alergia a rosáceas en el norte y centro de Europa en pacientes alérgicos al polen de abedul es leve y la sintomatología orofaríngea es la más frecuente e incluso, a menudo, única manifestación.^{1,2,14,146} La sensibilización a alérgenos lábiles, como los homólogo *apa-Bet v 1* y *profilinas*,^{93-97,100,125,126} explicaría este patrón clínico de respuesta. Estos alérgenos son capaces de inducir reacciones alérgicas locales al unirse a mastocitos de la mucosa orofaríngea, pero serían rápidamente degradados por las enzimas digestivas en un medio ácido como el del estómago^{64,72} y no se produciría la absorción de moléculas inmunocompetentes, con lo que no aparecerían manifestaciones sistémicas. En el SAO por melón,^{72,76-78,149} en el que la *profilina* es un alérgeno mayor, nos encontraríamos en una situación similar.

Sin embargo, la alergia a rosáceas en el área mediterránea (España, Italia, Israel), en pacientes no sensibilizados al polen de abedul, es más severa, con menos manifestaciones orales (59-86%) y frecuente afectación sistémica de tipo urticaria o anafilaxia (20-45%).^{5,7,16,17,69,71,113,147} En estas poblaciones, las PTL son los alérgenos mayores de las rosáceas.^{69,102-108,132} La gran estabilidad de estos alérgenos a temperatura, pH ácido y digestión con *pepsina*^{67,112,113} permitiría la absorción de alérgenos intactos y favorecería la aparición de reacciones generalizadas.⁶⁸ La alta frecuencia de manifestaciones sistémicas (superior al 75%) observada en los alérgicos a rosáceas sin polinosis asociada (sensibilizados solamente a PTL)^{17,132} apoya esta hipótesis. La mayor alergenidad de las rosáceas cuando se ingieren sin pelar está también relacionada con la presencia de las PTL en las pieles de las frutas.¹⁰⁹⁻¹¹¹

En la alergia a *apiáceas* también parecen existir diferencias poblacionales, aunque han sido menos estudiadas. En los pacientes alérgicos a apio y zanahoria que presentan alergia al polen de abedul, la sintomatología orofaríngea es la manifestación clínica fun-

damental.^{1,2} Los alérgenos mayores implicados son los homólogos de Bet v 1 (Api g 1 y Dau c 1) y las profilinas son alérgenos menores.^{20-22,98,99,130,131} Son, por tanto, alérgenos lábiles^{20,150} y nos encontramos en la misma situación que en la alergia a rosáceas asociada a polinosis de abedul. Sin embargo, en los pacientes de Centroeuropa alérgicos a apiáceas y polen de artemisa (con o sin alergia al abedul),^{3,4,19-21} la clínica orofaríngea aislada aparece raramente y es característica la afectación sistémica, fundamentalmente urticaria generalizada y angioedema, incluso con edema de glotis asociado. Se han descrito también casos de shock anafiláctico. Los alérgenos implicados son termoestables, de altos pesos moleculares (entre 46 y 60 kDa) y probablemente relacionados con Art v 1.²⁰⁻²² De nuevo, la estabilidad de los alérgenos sería un factor clave para la aparición de clínica sistémica.¹⁵¹

Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico de alergia a un alimento, es necesario comprobar que éste es la causa de los síntomas referidos por el paciente mediante una prueba de provocación. Además, es necesario demostrar que existe un mecanismo inmunológico subyacente mediado por IgE, generalmente mediante la realización de Pruebas Cutáneas (PC) o determinación de IgE específica sérica.^{152,153} Sin embargo, en la alergia a frutas y hortalizas, la aplicación de la metodología diagnóstica habitual tiene unas limitaciones importantes.

El primer paso en el abordaje diagnóstico es la realización de una exhaustiva historia clínica, para lo que se remite al lector al documento sobre Metodología Diagnóstica del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la SEIAC.¹⁵³ La historia clínica orientará las PC y serológicas que se vayan a realizar, que deben ser evaluadas a la luz de la misma. Merece la pena destacar la necesidad de interrogar al paciente sobre la tolerancia de otros alimentos vegetales tras la reacción o reacciones por las que consulta, haciendo especial hincapié en aquellos que presentan asociaciones características (por ejemplo, en un paciente que refiere una reacción con melocotón es necesario saber su posterior tolerancia a otras rosáceas).

Las PC y serológicas tienen una baja eficacia diagnóstica porque, en general, se emplean extractos de baja calidad, debido a la inestabilidad de los alérgenos vegetales, a la escasa caracterización por métodos inmunoquímicos y a la falta de estandarización. Como ya se ha comentado previamente, la mayoría de los alérgenos de frutas y hortalizas son muy sensibles a la temperatura y pH, y pierden su alergenidad con el almacenamiento y durante los procesos habituales de extracción.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Esto conduce a una rápida degradación y pérdida de la actividad biológica, produciendo resultados falsamente negativos. Para subsanarlo, se realizan PC con el alimento en fresco, mediante la técnica de *prick-prick*. Para ello, en primer lugar se punciona el alimento y a continuación la piel del paciente.¹⁵⁸ También se puede colocar un pequeño trozo sobre la piel del antebrazo del paciente que se punciona a través del alimento.¹⁵⁹ Se recomienda utilizar la misma variedad de fruta u hortaliza que la que indujo la reacción en el paciente^{89,160} y, en las frutas, probar pulpa y piel si esta última es comestible.¹¹¹ El *prick-prick* es una PC de realización simple, reproducible, fiable y tiene una rentabilidad diagnóstica superior a las PC realiza-

das con extractos comerciales^{158,159,161-164} (tabla 5). Sus principales inconvenientes son la imposibilidad para su estandarización y la dependencia del alimento en fresco, lo que supone una notable limitación para los que son estacionales.

TABLA 5
Sensibilidad (%) de las pruebas cutáneas y serológicas en la alergia a rosáceas

Autores	Fruta	Prick-prick con fruta fresca	PC con extracto	Determinación sérica IgE	Alérgenos purificados		
					Alérgeno	PC	Determ. sérica IgE
Ortolani y colaboradores ¹⁴	Melocotón	86	11	59 (a)			
	Manzana	84	4	70			
Ortolani y colaboradores ¹⁶¹	Melocotón	59	14	-			
	Manzana	81	2	70 (b)			
	Pera	43	0	-			
	Cereza	100	40	-			
Cuesta-Herranz y colaboradores ¹⁶²	Melocotón		4				
			5				
			13				
			74				
Rodríguez y colaboradores ¹⁶	Melocotón	71		68 (d)			
	Manzana	53		65			
	Pera	53		29			
	Albaricoque	41		53			
	Ciruela	56		47			
	Fresa	38		41			
García-Sellés y colaboradores ¹²¹	Melocotón	96	96	100 (e)	nPru p 3	91	
	Manzana						
Son y colaboradores ¹⁶⁵					rMal d 1		100
Karamloo y colaboradores ¹⁰⁰	Pera				rPyr c 1		100
Scheurer y colaboradores ¹⁰⁸	Cereza				rPru av 1		96 (G)
	Cereza				rPru av 4		16 (G)
					rPru av 3		3 (G), 100 (I)
Ballmer-Weber y colaboradores ¹⁶⁴					rPru av 1	92 (S), 0 (E)	
					rPru av 3	4 (S), 89 (E)	
					rPru av 4	17 (S), 22 (E)	

PC, Prueba Cutánea.

(a) Phadebas RAST.

(b) Phadebas RAST, punto de corte 2 PRU/ml.

(c) El *prick-prick* positivo con melocotón es el criterio de inclusión.

(d) Pharmacia CAP System, punto de corte 0,35 kU/L.

(G) Alemania, (I) Italia, (S) Suiza, (E) España.

La capacidad diagnóstica de las PC y serológicas también se ve afectada por la importante reactividad cruzada entre los alérgenos de frutas, hortalizas y de éstas con pólenes, la cual conduce a frecuentes resultados positivos en pacientes tolerantes. Estos *falsos positivos* son sujetos que, aunque presentan IgE específica para el alérgeno, toleran la ingestión del alimento. En las determinaciones *in vitro* de IgE, es importante tener en cuenta que pueden aparecer falsos resultados positivos por la presencia de IgE específica frente a CCD en el suero del paciente.^{140,142-144}

En definitiva, la labilidad de los alérgenos conduce a una importante pérdida de la sensibilidad y la reactividad cruzada a una pérdida de especificidad de las pruebas diagnósticas convencionales. Por esta razón, en los últimos años se ha comenzado a investigar si la utilización de alérgenos purificados, naturales o recombinantes puede mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas cutáneas y serológicas en el diagnóstico de la alergia a frutas y hortalizas.^{64,100,108,121,164,165} Los alérgenos purificados tienen la ventaja de que pueden ser estandarizados y ofrecer una alta reproducibilidad, características que el alimento fresco y los extractos hasta ahora comercializados no presentan. Además, su disponibilidad durante todo el año está garantizada. Como ejemplo, en la tabla 5 se recogen datos de sensibilidad de las pruebas cutáneas y serológicas convencionales, y de las realizadas con alérgenos purificados en la alergia a rosáceas. Se puede ver que las pruebas diagnósticas con alérgenos mayores purificados tienen elevada sensibilidad, generalmente mayor al 90%. Además, la combinación de varios alérgenos mejora la sensibilidad. Así, en pacientes alérgicos a cereza y polen de abedul, se ha encontrado que la sensibilidad del alérgeno mayor rPru av 1 es del 92% en PC y 96% en determinación de IgE *in vitro* (EAST). Si se asocian PC con alérgenos menores, como rPru av 4 y rPru av 3, la sensibilidad alcanza el 96%.¹⁶⁴

Debido a las limitaciones de la capacidad diagnóstica de estas pruebas, el diagnóstico definitivo solamente se realiza con pruebas de provocación; siendo el *gold standard* la Provocación Oral Doble Ciego Controlada por Placebo (PODCCP).^{166,167} Sin embargo, la aplicación de esta metodología es difícil en el SAO por frutas y hortalizas por necesitarse el contacto directo del alimento, que debe ser fresco, con la mucosa orofaríngea. Para conseguirlo, es preciso dar el alimento fresco enmascarado en un puré o bebida, que es preparado inmediatamente antes de la prueba. Esta forma de presentación del alimento se ha demostrado útil en PODCCP con frutas rosáceas,^{16,69,164} melón,¹⁴⁹ apio¹⁶³ y zanahoria,¹³¹ entre otras. De todas maneras, la PODCCP es una técnica compleja, que requiere gran número de personal sanitario y consume mucho tiempo, lo que limita su uso en la práctica clínica habitual y se utiliza, casi exclusivamente, con fines de investigación. Una alternativa de más sencilla aplicación en la clínica es la provocación oral simple ciego (controlada o no con placebo). La Provocación Oral Abierta (POA) se ha utilizado y se utiliza con mucha frecuencia por la dificultad para enmascarar correctamente los alimentos vegetales. Es una prueba adecuada para comprobar tolerancia¹⁵² y es útil en la práctica habitual cuando la clínica inducida por la ingestión del alimento es fácilmente objetivable. Sin embargo, cuando el paciente presenta exclusivamente sintomatología subjetiva (prurito orofaríngeo, epigastralgia), la POA no es adecuada.

No es necesario realizar provocaciones orales para confirmar el diagnóstico de pacientes que presenten pruebas diagnósticas positivas si han presentado una reacción grave o en reacciones no graves pero repetidas, recientes y con un único alimento.¹⁵³ En pacien-

tes que presentan pruebas positivas frente a frutas u hortalizas que no han ingerido después de presentar una reacción alérgica confirmada a otra con importante reactividad cruzada, es necesario realizar provocaciones orales para indicar una correcta dieta.^{168,169} Por ejemplo, en el paciente alérgico a melocotón, con pruebas positivas para manzana y que no la ha ingerido después de la reacción con melocotón, se debe realizar una provocación oral con manzana.

El inconveniente de las pruebas de provocación es que el diagnóstico se basa en la inducción de una reacción alérgica (bajo condiciones controladas), cuya intensidad no es predecible. Sería, por tanto, deseable disponer de una técnica diagnóstica fácil de realizar, exenta de riesgos y eficaz. Con esta intención, en los últimos años se han realizado provocaciones labiales, fundamentalmente en población pediátrica, que no están del todo exentas de riesgo, ya que se han detectado reacciones sistémicas (urticaria, angioedema laríngeo y exacerbaciones agudas de dermatitis) en el 5% de los casos. La sensibilidad de la prueba es inferior al 80%, de manera que un resultado positivo confirma una alergia a alimentos, pero un resultado negativo debe ser confirmado con una prueba de provocación reglada, preferiblemente PODCCP.¹⁷⁰

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la alergia a frutas y hortalizas. La única recomendación que podemos dar al paciente alérgico es la evitación del alimento. Tal vez en un futuro el desarrollo de variedades no alérgicas o hipoalérgicas, naturales o genéticamente modificadas, pueda suponer una alternativa segura para los pacientes alérgicos. Al desconocerse la historia natural de esta alergia alimentaria, se asume que la dieta de eliminación ha de ser de por vida.

No se deben recomendar dietas de restricción sobre la base de los hallazgos de PC o IgE específica. Estos hallazgos inmunológicos deben ser evaluados a la luz de la historia clínica y de las provocaciones orales, para indicar una dieta de evitación correcta. Sabemos que la evitación de todos los alimentos para los que se detectan pruebas positivas conduce a la eliminación por exceso de alimentos que se toleran, pero el permitir la ingestión de aquéllos a los que el paciente está sensibilizado y cuya tolerancia tras una reacción con un alimento relacionado es desconocida puede suponer un riesgo de reacciones para el paciente.^{16,149,152,153,166,168} Es, por lo tanto, imprescindible realizar provocaciones orales con los alimentos relacionados para poder prescribir una dieta de evitación correcta.

Resulta muy atractiva la posibilidad de tratar con un extracto de pólenes las alergias a alimentos asociadas a polinosis. Se han realizado varios estudios en los que se investiga el efecto que la Inmunoterapia (IT) con polen de abedul puede tener sobre el SAO por manzana asociado. En la serie de Möller no se observó ningún efecto beneficioso.¹⁷¹ Herrman y colaboradores¹⁷² refieren que el 56% de sus pacientes mejoran (no se explicita cuál es el criterio clínico de mejoría), pero también observan aparición de SAO por manzana en el curso de la IT con polen de abedul en tres de los 20 pacientes tratados. En esta serie, los autores no detectaron ninguna modificación de la respuesta inmunológica a manzana (PC, IgE y IgG4 específicas o liberación de histamina). Por el contrario,

Asero¹⁷³ sí ha observado una reducción en la respuesta cutánea a manzana (*prick-prick*) y una disminución o desaparición de los síntomas tras la POA con manzana. En este trabajo no se comprueba el cambio en la reactividad clínica a manzana mediante PODCCP ni se incluye un grupo tratado con placebo. A pesar de estas deficiencias metodológicas, sí parece que la frecuencia de remisión completa de la clínica y de negativización de las PC con manzana es superior en el grupo tratado que en el grupo control. En un estudio de seguimiento posterior de los pacientes en los que se produjo remisión completa del SAO con manzana y negativización de la PC, este mismo investigador¹⁷⁴ ha observado una tendencia natural gradual a volver a sensibilizarse a la manzana y a los 30 meses de suspender la IT el 70% presentan de nuevo *prick-prick* positivo a manzana y el 48% tenían SAO al comerla.

Existe muy poca experiencia en IT con alimentos. Recientemente, se ha publicado un trabajo en el que se observa un efecto beneficioso de la IT sublingual con kiwi.¹⁷⁵ Son necesarios estudios adicionales para establecer la verdadera utilidad de la IT en la alergia a alimentos vegetales, tanto empleando el propio alimento como los pólenes asociados o, específicamente, los alérgenos implicados (naturales purificados o recombinantes).

Bibliografía

1. ERIKSSON NE. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. *Allergy* 1978; 33: 189-96.
2. ERIKSSON NE, FORMGREN H, SVENONIUS E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982; 37: 437-43.
3. WÜTHRICH B, DIETSCHI R. Das "Sellerie-Karotten-Beifuss-Gewürz-Syndrom". *Hauttest und RAST Ergebnisse. Schweiz Med Wschr* 1985; 115: 358-64.
4. WÜTHRICH B, HOFER T. Nahrungsmittelallergie: das "Sellerie-Beifuss-Gewürz-Syndrom". *DMW* 1984; 109: 981-6.
5. HERNÁNDEZ J, GARCÍA SELLÉS FJ, PAGÁN JA, NEGRO JM. Hipersensibilidad a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol* 1985; 13: 197-211.
6. KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA, FLABEE J, BEAUDOUIN E, MORISSET M, THEVENIN F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133-40.
7. KIVITY S, DUNNER K, MARIAN Y. The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 19-22.
8. Alergia a alimentos. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló S.A., editores. *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Madrid, 1995; 163-183.
9. CASTILLO R, DELGADO J, QUIRALTE J, BLANCO C, CARRILLO T. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol* 1996; 24: 93-7.
10. CUESTA HERRANZ J, LÁZARO M, FIGUEREDO E, IGEA JM, UMPIÉRREZ A, DE LAS HERAS M. Allergy to plant derived fresh foods in a birch and ragweed free area. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1.411-6.
11. Epidemiology: Prevalence of allergic diseases. In: *European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe*. Edited by The UCB Institute of Allergy, Braine-l'Alleud, Belgium 1997; p: 14-47.
12. 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.

13. VALENTA R, KRAFT D. Type I allergic reactions to plant-derived food: A consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 893-5.
14. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO EA, BIGI A, ANSALONI R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
15. FERNÁNDEZ RIVAS M. Alergia a frutas y polinosis. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 15-28.
16. RODRÍGUEZ J, CRESPO JF, LÓPEZ RUBIO A, DE LA CRUZ-BERTOLO J, FERRANDO-VIVAS P, VIVES R Y COLABORADORES. Clinical cross-reactivity among foods of the *Rosaceae* family. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 183-9.
17. FERNÁNDEZ RIVAS M, VAN REE R, CUEVAS M. Allergy to *Rosaceae* fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 728-33.
18. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTE J, CUEVAS M. Latex allergy: clinical features and crossreactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73: 309-314.
19. PAULI G, BESSOT JC, BRAUN PA, DIETEMANN-MOLARD A, KOPFERSCHMITT-KUBBLER A, THIERRY R. Celery allergy: Clinical and biological study of 20 patients. *Ann Allergy* 1988; 60: 243-246.
20. WÜTHRICH B, STÄGER J, JOHANSSON SGO. Celery allergy associated with birch and mugwort pollinosis. *Allergy* 1990; 45: 566-71.
21. BAUER L, EBNER C, HIRSCHWEHR R, WÜTHRICH B, PICHLER C, FRITSCH R, Y COLABORADORES. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1.161-70.
22. HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, DEMOLY P, CRAMERI R, BREITENEDER H, EBNER C, LAIMER DA CAMARA MACHADO M Y COLABORADORES. IgE reactivity to Api g 1, a major celery allergen, in a Central European population is based on primary sensitization by Bet v 1. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 478-84.
23. FERNÁNDEZ RIVAS M, CUEVAS M, MUÑOZ T, QUIRCE S, DE LA HOZ B, HINOJOSA M, LOSADA E. Síndrome Apio Zanahoria Artemisa Especies. Estudio clínico e inmunológico de un caso. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 113-9.
24. CASTELLS MC, PASCUAL C, MARTÍN ESTEBAN M, OJEDA JA. Allergy to white potato. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1.110-4.
25. QUIRCE S, DÍEZ GÓMEZ ML, HINOJOSA M, CUEVAS M, UREÑA V, FERNÁNDEZ RIVAS M Y COLABORADORES. Housewives with raw potato induced asthma. *Allergy* 1989; 44: 5326.
26. DELGADO J, CASTILLO R, QUIRALTE J, BLANCO C, CARRILLO T. Contact urticaria in a child from raw potato. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 179-80.
27. ENRIQUE E, CISTERÓ-BAHIMA A, BARTOLOMÉ B, ALONSO R, SAN MIGUEL-MONCÍN MM, BARTRA J, MARTÍNEZ A. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy* 2002; 57: 351-6.
28. DE MARTINO M, NOVEMBRE E, COZZA G, DE MARCO A, BONAZZA P, VIERUCCI A. Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen. *Allergy* 1988; 43: 206-13.
29. VILA L, SÁNCHEZ G, SANZ ML, DIÉGUEZ I, MARTÍNEZ A, PALACIOS R Y COLABORADORES. Study of a case of hypersensitivity to lettuce (*Lactuca sativa*). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1031-5.
30. KROOK G. Occupational dermatitis from *Lactuca sativa* (lettuce) and *Chicorium* (endive). Simultaneous occurrence of immediate and delayed allergy as a cause of contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 27-36.
31. OLIWIECKI S, BECK MH, HAUSEN BM. *Compositae* dermatitis aggravated by eating lettuce. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 318-9.
32. ALONSO MD, MARTÍN JA, CUEVAS M, PARRA F, LEZAUN A, CONDE SALAZAR L Y COLABORADORES. Occupational protein contact dermatitis from lettuce. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 109-10.
33. ESCUDERO A, BARTOLOMÉ B, SÁNCHEZ-GUERRERO IM, PALACIOS R. Lettuce and chicory sensitization. *Allergy* 1999; 54: 183-4.

34. FRANCK P, KANNY G, DOUSSET B, NABET P, MONERET-VAUTRIN DA. Lettuce allergy. *Allergy* 2000; 55: 201-2.
35. CADOT P, KOCHUYT AM, DEMAN R, STEVENS EA. Inhalative occupational and ingestive immediate-type allergy caused by chicory (*Chicorium intybus*). *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 940-4.
36. HJORTH N, ROED-PETERSEN J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.
37. DE LA HOZ B, QUIRCE S, IGEA JM, FERNÁNDEZ RIVAS M, CUEVAS M, DíEZ ML Y COLABORADORES. Las hortalizas como aeroalergenos en el medio doméstico. *Asma ocupacional del ama de casa. Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 251-259.
38. DE LA HOZ B, FERNÁNDEZ RIVAS M, QUIRCE S, CUEVAS M, FRAJ J, DÁVILA I Y COLABORADORES. Swisschard hypersensitivity. Clinical and immunological studies. *Ann Allergy* 1991; 67: 487-92.
39. PARRA FM, LÁZARO M, CUEVAS M, FERRANDO MC, MARTÍN JA, LEZAUN A Y COLABORADORES. Bronchial asthma caused by two unrelated vegetables. *Ann Allergy* 1993; 70: 324-7.
40. GONZÁLEZ MANCEBO E, ALFAYA T, PULIDO Z, LEÓN F, CUEVAS, DE LA HOZ B. Swiss chard induced asthma. *Allergy* 2000; 55: 511-2.
41. SÁNCHEZ I, RODRÍGUEZ F, GARCÍA-ABUJETA JL, FERNÁNDEZ L, QUIÑONES D, MARTÍN GIL D. Oral allergy syndrome induced by spinach. *Allergy* 1997; 52: 1.245-6.
42. ENG PA, YMAN L, MAANINEN E, WÜTHRICH B. Inhalant allergy to fresh asparagus. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 330-4.
43. SÁNCHEZ MC, HERNÁNDEZ M, MORENA V, GUARDIA P, GONZÁLEZ J, MONTESEIRÍN T Y COLABORADORES. Immunologic contact urticaria caused by asparagus. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 181-2.
44. LÓPEZ RUBIO A, RODRÍGUEZ J, CRESPO JF, VIVES R, DAROCA P, REAÑO M. Occupational asthma caused by exposure to asparagus: detection of allergens by immunoblotting. *Allergy* 1998; 53: 1.216-20.
45. ESCRIBANO MM, MUÑOZ-BELLIDO FJ, SERRANO P, DE LA CALLE A, CONDE J. Acute urticaria after ingestion of asparagus. *Allergy* 1998; 53: 622-3.
46. QUIRCE S, TABAR AI, OLAGUIBEL JM, CUEVAS M. Occupational contact urticaria syndrome caused by globe artichoke (*Cynara scolymus*). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 710-1.
47. ROMANO C, FERRARA E, FALAGIANI P. A case of allergy to globe artichoke and other clinical cases of rare food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 102-4.
48. MIRALLES JC, GARCÍA SELLÉS J, BARTOLOMÉ B, NEGRO JM. Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 91: 92-5.
49. LYBARGER JA, GALLAGHER JS, PULVER DW, LITWIN A, BROOKS S, BERNSTEIN IL. Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 448-54.
50. AÑIBARRO B, FONTELA JL, DE LA HOZ F. Occupational asthma induced by garlic dust. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 734-8.
51. PÉREZ PIMIENTO AJ, MONEO I, SANTAOLALLA M, DE PAZ S, FERNÁNDEZ PARRA B, DOMÍNGUEZ-LÁZARO A. Anaphylactic reaction to young garlic. *Allergy* 1999; 54: 626-9.
52. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, ANTONIOTTI PL, FALAGIANI P. A case of garlic allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 427-8.
53. PIRES G, PARGANA E, LOUREIRO V, ALMEIDA MM, PINTO JR. Allergy to garlic. *Allergy* 2002; 57: 957-8.
54. VALDIVIESO R, SUBIZA J, VARELA LOSADA S, SUBIZA JL, NARGANES MJ, MARTÍNEZ CÓCERA C Y COLABORADORES. Bronchial asthma, rhinoconjunctivitis and contact dermatitis caused by onion. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 928-30.
55. SÁNCHEZ-HERNANDEZ MC, HERNÁNDEZ M, DELGADO J, GUARDIA P, MONTESEIRIN J, BARTOLOMÉ B Y COLABORADORES. Allergenic cross-reactivity in the Liliaceae family. *Allergy* 2000; 55: 297-9.
56. ARENA A, CISLAGHI C, FALAGIANI P. Anaphylactic reaction to the ingestion of raw onion. A case report. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 287-9.

57. CADOT P, TITS G, BUSSELS L, CEUPPENS JL. Asthma and hand dermatitis to leek. *Allergy* 2001; 56: 192-3.
58. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, AMATO S. A case of onion allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 309-10.
59. PÉREZ-CALDERÓN R, GONZALO-GARIJO MA, FERNÁNDEZ DE SORIA R. Exercise induced anaphylaxis to onion. *Allergy* 2002; 57: 752-3.
60. REINDL J, ANLIKER MD, KARAMLOO F, VIETHS S, WÜTHRICH B. Allergy caused by ingestion of zucchini (*Cucurbita pepo*): Characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 379-85.
61. MONERET-VAUTRIN DA, MORISSET M, LEMERDY P, CROIZIER A, KANNY G. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allergol Immunol* 2002; 34: 135-40.
62. AALBERSE RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 228-38.
63. ASTWOOD JD, LEACH JN, FUCHS RL. Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nat Biotechnol* 1996; 14: 1.269-73.
64. VAN REE R, AKKERDAAS JH, VAN LEEUWEN WA, FERNÁNDEZ-RIVAS M, ASERO R, KNUL-BRETTLOVA V Y COLABORADORES. New perspectives in the diagnosis of food allergy. *Allergy Clin Immunol Intern* 1999; 12: 7-12.
65. YAGAMI T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 271-9.
66. BREITENEDER H, EBNER C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
67. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, DE VRIES SC, GAUTIER MF, CIURANA CLF Y COLABORADORES. 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.
68. VAN REE R. Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans* 2002; 30 (Pt. 6): 910-3.
69. FERNÁNDEZ-RIVAS M, GONZÁLEZ-MANCEBO E, RODRÍGUEZ PÉREZ R, BENITO C, SÁNCHEZ-MONGE R, SALCEDO G Y COLABORADORES. 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.
70. ASERO R. Relevance of pollen-specific IgE levels to the development of Apiaceae hypersensitivity in patients with birch pollen allergy. *Allergy* 1997; 52: 560-4.
71. VAN REE R, FERNÁNDEZ-RIVAS M, CUEVAS M, VAN WIJNGAARDEN M, AALBERSE RC. Pollen related allergy to peach and apple: An important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 726-34.
72. RODRÍGUEZ PÉREZ R, F. CRESPO J, RODRÍGUEZ J, SALCEDO G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 634-9.
73. KAZEMI-SHIRAZI L, PAULI G, PUROHIT A, SPITZHAUER S, FRÖSCHL R, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K Y COLABORADORES. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 116-12.
74. AKKERDAAS JH, VAN REE R, AALBERS M, STAPEL SO, AALBERSE RC. Multiplicity of crossreactive epitopes on Bet v 1 as detected with monoclonal antibodies and human IgE. *Allergy* 1995; 50: 215-20.
75. FRITSCH R, EBNER C, KRAFT D. Allergenic crossreactivities: Pollens and vegetable foods. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 397-404.
76. ANDERSON LB, DREYFUSS EM, LOGAN J, JOHNSTONE DE, GLASER J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970; 45: 310-9.

77. ENBERG RN, LEICKLY FE, McCULLOUGH J, BAILEY J, OWNBY DR. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 867-75.
78. GARCÍA ORTIZ JC, COSMES MARTÍN P, LÓPEZ-ASÚNSOLO A. Melon sensitivity shares allergens with *Plantago* and grass pollens. *Allergy* 1995; 50: 269-73.
79. GARCÍA ORTIZ JC, COSMES PM, LÓPEZ-ASUNSOLO A. Allergy to foods in patients monosensitized to *Artemisia* pollen. *Allergy* 1996; 51: 927-31.
80. MIRALLES JC, CARAVACA F, GUILLÉN F, LOMBARDEO M, NEGRO JM. Cross-reactivity between *Platanus* pollen and vegetables. *Allergy* 2002; 57: 146-9.
81. FLORIDO LÓPEZ JF, QUIRALTE ENRÍQUEZ J, ARIAS DE SAAVEDRA ALIAS JM, SÁENZ DE SAN PEDRO B, MARTÍN CASANEZ E. An allergen from *Olea europaea* pollen (Ole e 7) is associated with plant-derived food anaphylaxis. *Allergy* 2002; 57 (Suppl. 71): 53-9.
82. HSIEH LS, MOOS M, LIN Y. Characterization of apple 18 and 31 kd allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 960-70.
83. MIDORO-HORIUTI T, BROOKS EG, GOLDBLUM RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 261-271.
84. ARMENTIA A, CALLEJO A, DÍAZ-PERALES A, MARTÍN-GIL FJ, SALCEDO G. Enhancement of tomato allergenicity after treatment with plant hormones. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 44-6.
85. VAN LOON LC, PIERPOINT WS, BOLLER T, CONEJERO V. Recommendations for naming plant pathogenesis-related proteins. *Plant Mol Biol Rep* 1994; 12: 245-64.
86. INSCHLAG C, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, O'RIORDAIN G, AHORN H, EBNER C, SCHEINER O, Y COLABORADORES. Biochemical characterization of Pru a 2, a 23-kD thaumatin-like protein representing a potential major allergen in cherry (*Prunus avium*). *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 22-8.
87. GAVROVIC-JANKULOVIC M, CIRKOVIC T, VUCKOVIC O, ATANASKOVIC-MARKOVIC M, PETERSEN A, GOJGIC G Y COLABORADORES. Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 805-10.
88. PASTORELLO EA, FARIOLI L, PRAVETTONI V, ORTOLANI C, FORTUNATO D, GIUFFRIDA MG Y COLABORADORES. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 350-9.
89. JENSEN-JAROLIM E, SANTNER B, LEITNER A, GRIMM R, SCHEINER O, EBNER C Y COLABORADORES. Bell peppers (*Capsicum annuum*) express allergens (profilin, pathogenesis related protein P23 and Bet v 1) depending on the horticultural strain. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 103-9.
90. BREITENEDER H, PETTENBURGER K, BITO A, VALENTA R, KRAFT D, RUMPOLD H Y COLABORADORES. The gene coding for the major birch pollen allergen, Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1989; 8: 1935-8.
91. MARKOVIC-HOUSLEY Z, DEGANO M, LAMBA D, VON ROEPENACK-LAHAYE E, CLEMENS S, SUSANI M Y COLABORADORES. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol* 2003; 325: 123-33.
92. VALENTA R, BREITENEDER H, PETTENBURGER K, BREITENBACH M, RUMPOLD H, KRAFT D, SCHEINER O. Homology of the major birch pollen allergen, Bet v 1, with the major pollen allergens of alder, hazel and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 677-82.
93. VANEK-KREBITZ M, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, LAIMER DA CAMARA MACHADO M, SUSANI M, EBNER C, KRAFT D Y COLABORADORES. Cloning and sequencing of *Mal d 1*, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to *Bet v 1*, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 538-51.

94. EBNER C, BIRKNER T, VALENTA R, RUMPOLD H, BREITENBACH M, SCHEINER O Y COLABORADORES. Common epitopes of birch pollen and apples. Studies by Western and Northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 588-94.
95. EBNER C, HIRSCHWEHR R, BAUER L, BREITENEDER H, VALENTA R, EBNER H Y COLABORADORES. Identification of allergens 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.
96. WEN J, VANEK-KREBITZ M, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, SCHEINER O, BREITENEDER H. The potential of *Bet v 1* homologues, a nuclear multigene family, as phylogenetic markers of flowering plants. *Mol Phylogenet Evol* 1997; 8: 317-33.
97. SCHEURER S, METZNER K, HAUSTEIN D, VIETHS S. Molecular cloning, expression and characterization of Pru a 1, the major cherry allergen. *Mol Immunol* 1997; 34: 619-29.
98. BREITENEDER H, HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, O'RIORDAIN G, SUSANI M, AHORN H, EBNER C Y COLABORADORES. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*) and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens. *Eur J Biochem* 1995; 233: 484-9.
99. HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, O'RIORDAIN G, AHORN H, EBNER C, LAIMER DA CAMARA MACHADO M, PÜHRINGER H Y COLABORADORES. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 840-7.
100. KARAMLIOU F, SCHEURER S, WANGORSCH A, MAY S, HAUSTEIN D, VIETHS S. Pyr c 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family. *J Chromatogr B* 2001; 756: 281-93.
101. DASCHNER A, FERNÁNDEZ CRESPO J, PASCUAL CY. Specific IgE to recombinant vegetal panallergen (*rBet v 2*) and fruit allergy in pollinic patients. *Allergy* 1998; 53: 614-8.
102. LLEONART R, CISTERÓ A, CARREIRA J, BATISTA A, MOSCOSO DEL PRADO J. Food allergy: identification of the major IgE binding component of peach (*Prunus persica*). *Ann Allergy* 1992; 69: 128-30.
103. SÁNCHEZ MONGE R, LOMBARDEO M, GARCÍA SELLÉS FJ, BARBER D, SALCEDO G. Lipid transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 514-519.
104. PASTORELLO EA, FARIOLI L, PRAVETTONI V, ORTOLANI C, ISPANO M, MONZA M Y COLABORADORES. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 520-6.
105. PASTORELLO EA, PRAVETTONI V, FARIOLI L, ISPANO M, FORTUNATO D, MONZA M Y COLABORADORES. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1.099-106.
106. PASTORELLO EA, PURELLO D' AMBROSIO F, PRAVETTONI V, FARIOLI L, GIUFFRIDA G, MONZA M Y COLABORADORES. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 371-7.
107. PASTORELLO EA, FARIOLI L, PRAVETTONI V, GIUFFRIDA MG, ORTOLANI C, FORTUNATO D, Y COLABORADORES. Characterization of the major allergen of plum as a lipid transfer protein. *J Chromatogr B* 2001; 756: 95-103.
108. SCHEURER S, PASTORELLO EA, WANGORSCH A, KÄSTNER M, HAUSTEIN 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.
109. GARCÍA-OLMEDO F, MOLINA A, SEGURA A, MORENO M. The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. *Trends Microbiol* 1995; 3: 72-4.
110. KADER JC. Lipid transfer proteins: a puzzling family of plant proteins. *Trends Plant Sci* 1997; 2: 66-70.

111. FERNÁNDEZ RIVAS M, CUEVAS M. Peels of *Rosaceae* fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1.239-47.
112. BRENNAN O, POMPEI C, ORTOLANI C, PRAVETTONI V, FARIOLI L, PASTORELLO EA. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 493-7.
113. ASERO R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in *Rosaceae* and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 377-83.
114. DÍAZ-PERALES A, LOMBARDEO M, SÁNCHEZ-MONGE R, GARCÍA-SELLÉS FJ, PERNAS M, FERNÁNDEZ-RIVAS M Y COLABORADORES. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1.403-10.
115. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, AMATO S, CALDIRONI G, BAROCCI F, VAN REE R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57: 900-6.
116. DÍAZ-PERALES A, TABAR AI, SÁNCHEZ-MONGE R, GARCÍA BE, GÓMEZ B, BARBER D, SALCEDO G. Characterization of asparagus allergens: a relevant role for lipid transfer proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 790-6.
117. BONURA A, AMOROSO S, LOCOROTONDO G, DI FELICE G, TINGHINO R, GERACI D, COLOMBO P. Hypoallergenic variants of the Parietaria judaica major allergen Par j 1: a member of the non-specific lipid transfer protein plant family. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 32-40.
118. PASTORELLO EA, PRAVETTONI V, FARIOLI L, RIVOLTA F, CONTI A, ISPANO M Y COLABORADORES. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 310-7.
119. SAN MIGUEL-MONCÍN MM, KRAIL M, SCHEURER S, ENRIQUE E, ALONSO R, CONTI A Y COLABORADORES. Lettuce anaphylaxis: identification of a lipid transfer protein as the major allergen. *Allergy* 2003; 58: 511-7.
120. PASTORELLO EA, VIETHS S, PRAVETTONI V, FARIOLI L, TRAMBAIOLI C, FORTUNATO D Y COLABORADORES. 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.
121. GARCÍA-SELLÉS FJ, DÍAZ-PERALES A, SÁNCHEZ-MONGE R, ALCÁNTARA M, LOMBARDEO M, BARBER D Y COLABORADORES. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: An in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 115-22.
122. VALENTA R, DUCHÊNE M, EBNER C, VALENT P, SILLABER C, DEVILLER P Y COLABORADORES. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992; 175: 377-85.
123. MACHESKY LM, POLLARD TD. Profilin as a potential mediator of membrane-cytoskeleton communication. *Trends Cell Biol* 1993; 3: 381-5.
124. VALENTA R, DUCHÊNE M, PETTENBURGER K, SILLABER C, VALENT P, BETTELHEIM P Y COLABORADORES. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991; 253: 557-60.
125. VAN REE R, VOITENKO V, VAN LEEUWEN WA, AALBERSE RC. Profilin is a crossreactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 97-104.
126. SCHEURER S, WANGORSCH A, NERKAMP J, SKOV PS, BALLMER-WEBER B, WÜTHRICH B Y COLABORADORES. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. *J Chromatogr B* 2001; 756: 315-25.
127. RODRÍGUEZ-PÉREZ R, FERNÁNDEZ-RIVAS M, GONZÁLEZ-MANCEBO E, SÁNCHEZ-MONGE R, DÍAZ-PERALES A, SALCEDO G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003; 58: 635-40.

128. VALLIER P, DECHAMP C, VIAL O, DEVILLER P. A study of allergens in celery with cross-sensitivity to mugwort and birch pollens. *Clin Allergy* 1988; 18: 491-500.
129. VALLIER P, DECHAMP C, VALENTA R, VIAL O, DEVILLER P. Purification and characterization of an allergen from celery immunochemically related to an allergen present in several other plant species. Identification as profilin. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 774-82.
130. LÜTTKOPF D, BALLMER-WEBER BK, WÜTHRICH B, VIETHS S. Celery allergens in patients with positive double-blind placebo-controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 390-9.
131. BALLMER-WEBER BK, WÜTHRICH B, WANGORSCH A, FÖTISCH 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.
132. PASTORELLO EA, ORTOLANI C, FARIOLI L, PRAVETTONI V, ISPANO M, BORGA A Y COLABORADORES. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an *in vivo* and *in vitro* study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 699-707.
133. FERNÁNDEZ RIVAS M, VAN REE R, MARTÍNEZ M, CUEVAS M. Alergia a Rosáceas. Características clínicas y alergenicos implicados. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11 (Extr. 2): 50-9.
134. PETERSEN A, VIETHS S, AULEPP H, SCHLAAK M, BECKER WM. Ubiquitous structures responsible for IgE cross-reactivity between tomato fruit and grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 805-15.
135. WENSING M, AKKERDAAS JH, VAN LEEUWEN WA, STAPEL SO, BRUIJNZEEL-KOOMEN CAFM, AALBERSE RC Y COLABORADORES. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 435-42.
136. FERNÁNDEZ RIVAS M, GONZÁLEZ MANCEBO E, ALONSO DÍAZ DE DURANA MD, RODRÍGUEZ PÉREZ R, BENITO C, SÁNCHEZ MONGE R Y COLABORADORES. The natural history of peach allergy. *Allergy* 2003; 58 (Suppl. 74): 42.
137. PASTORELLO EA, CONTI A, PRAVETTONI V, FARIOLI L, RIVOLTA F, ANSALONI R Y COLABORADORES. Identification of actinidin as the major allergen of kiwi fruit. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 531-7.
138. DíEZ-GÓMEZ ML, QUIRCE S, ARAGONESES E, CUEVAS M. Asthma caused by *Ficus benjamina* latex: evidence of cross-reactivity with fig fruit and papain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 24-30.
139. CUESTA HERRANZ J, PASTOR C, FIGUEREDO E, VIDARTE L, DE LAS HERAS M, DURÁN C Y COLABORADORES. Identification of cucumisin (Cuc m 1), a subtilisin-like endopeptidase, as the major allergen of melon fruit. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 827-33.
140. AALBERSE RC, KOSHTÉ V, CLEMENS JGJ. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 356-64.
141. RODRÍGUEZ R, VILLALBA M. Reacciones cruzadas entre alergenicos: implicación de los carbohidratos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 269-81.
142. AALBERSE RC, VAN REE R. Crossreactive carbohydrate determinants. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 375-387.
143. VAN DER VEEN MJ, VAN REE R, AALBERSE RC, AKKERDAAS J, KOPPELMAN SJ, JANSSEN HM, VAN DER ZEE JS. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 327-34.
144. MARI A, IACOVACCI P, AFFERNI C, BARLETTA B, TINGHINO R, DI FELICE G, PINI C. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the *in vitro* diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1.005-11.
145. FÖTISCH K, WESTPHAL S, LAUER I, RETZEK M, ALTMANN F, KOLARICH D Y COLABORADORES. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 889-96.

146. ORTOLANI C, PASTORELLO EA, FARIOLI L, ISPANO M, PRAVETTONI V, BERTI C, INCORVAIA C, ZANUSSI C. IgE mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993; 71: 470-6.
147. CUESTA-HERRANZ J, LÁZARO M, DE LAS HERAS M, LLUCH M, FIGUEREDO E, UMPIÉRREZ A Y COLABORADORES. Peach allergy pattern: experience in 70 patients. *Allergy* 1998; 53: 78-82.
148. AMLOT PL, KEMENY DM, ZACHARY C, PARKES P, LESSOF MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17: 33-42.
149. RODRÍGUEZ J, F CRESPO J, BURKS W, RIVAS-PLATA C, FERNÁNDEZ- ANAYA S, VIVES R, DAROCA P. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 968-72.
150. JANKIEWICZ A, AULEPP H, BALTES W, BOGL KW, DEHNE LI, ZUBERBIER T, VIETHS S. Allergic sensitization to native and heated celery root in pollen-sensitive patients investigated by skin test and IgE binding. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 268-78.
151. SICHERER SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S251-7.
152. BRUIJNZEEL-KOOMEN C, ORTOLANI C, AAS K, BINDSLEV-JENSEN C, BJÖRKSTÉN B, MONERET-VAUTRIN D, WÜTHRICH B. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
153. Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 50-62.
154. LOOMIS WD. Overcoming problems of phenolics and quinones in the isolation of plant enzymes and organelles. *Methods Enzymol* 1974; 31: 528-44.
155. BJÖRKSTÉN F, HALMEPURO L, HANNUKSELA M, LAHTI A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980; 35: 671-7.
156. RUDESCHKO O, FAHLBUSCH B, HENZGEN M, SCHLENVOIGT G, HERRMANN D, JÄGER L. Optimization of apple allergen preparation for in vivo and in vitro diagnostics. *Allergy* 1995; 50: 262-8.
157. RUDESCHKO O, FAHLBUSCH B, HENZGEN M, SCHLENVOIGT G, HERRMANN D, VIETHS S, JÄGER L. Investigation of the stability of apple allergen extracts. *Allergy* 1995, 50: 575-80.
158. DREBORG S, FOUCARD T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-72.
159. LAHTI A, HANNUKSELA M. Hypersensitivity to apple and carrot can be reliably detected with fresh material. *Allergy* 1978; 62: 524-31.
160. VIETHS S, JANKIEWICZ A, SCHÖNING B, AULEPP H. Apple allergy: the IgE-binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18 kDa allergen. *Allergy* 1994; 49: 262-271.
161. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO EA, ANSALONI R, MAGRI GC. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-90.
162. CUESTA HERRANZ J, LÁZARO M, MARTÍNEZ A, ÁLVAREZ-CUESTA E, FIGUEREDO E, MARTÍNEZ J Y COLABORADORES. A method for quantitation of food biologic activity: results with peach allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 275-280.
163. BALLMER-WEBER BK, VIETHS S, LÜTTKOPF D, HEUSCHMANN P, WÜTHRICH 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.
164. BALLMER-WEBER BK, SCHEURER S, FRITSCHÉ P, ENRIQUE E, CISTERÓ-BAHIMA A, HAASE T, WÜTHRICH B. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 167-73.
165. SON DY, SCHEURER S, HAUSTEIN 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.
166. BOCK SA. In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD,

- Sampson HA, Simon RA, eds. Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives. 2nd ed. Cambridge, Mass. Blackwell Science; 1997. p. 151-66.
167. NOE D, BARTEMUCCI L, MARIANI N, CANTARI D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 46): 75-7.
 168. CRESPO JF, RODRÍGUEZ J, JAMES JM, DAROCA P, REAÑO M, VIVES R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy* 2002, 57: 946-9.
 169. SICHERER SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.
 170. RANCÉ F, DUTAU G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pedriatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41-4.
 171. MÖLLER C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989; 62: 343-5.
 172. HERRMANN D, HENZGEN M, FRANK E, RUDESCHKO O, JÄGER L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 259-67.
 173. ASERO R. Effects of birch pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1.368-1.373.
 174. ASERO R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.
 175. MEMPEL M, RAKOSKI J, RING J, OLLERT M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1.406-9.