

El síndrome látex-frutas

Carlos Blanco Guerra, Lourdes Almeida Quintana, Antonio García Dumpiérrez, Javier Figueroa Rivero

Sección de Alergia, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen

A lo largo de los últimos años, la hipersensibilidad mediada por IgE al látex se ha erigido como uno de los retos clínicos, y a su vez de los campos de investigación, más importantes dentro de la especialidad de alergología e inmunología clínica. Por otra parte, el reconocimiento del fenómeno de la reactividad cruzada en alergia ha permitido entender una serie de síndromes clínicos de reciente descripción. De este modo, el denominado síndrome látex-frutas hace alusión a la repercusión clínica de la reactividad cruzada entre el látex y ciertos alimentos de origen vegetal. Los alimentos implicados con más frecuencia en este síndrome son el plátano, el aguacate, el kiwi y la castaña. Investigaciones recientes indican que las quitinasas de clase I, enzimas que pertenecen a un grupo de proteínas relacionadas con la defensa de las plantas, son los panalergenos responsables de este síndrome. Dichas quitinasas reaccionarían de forma cruzada con la heveína, alergeno principal del látex. El presente capítulo profundiza en el conocimiento actual del síndrome látex-frutas.

Introducción

La hipersensibilidad mediada por IgE al látex ha sido reconocida durante los últimos años como un problema sanitario de primer orden.^{1,2} Esto es debido al incremento observado en su prevalencia, a la potencial gravedad de las reacciones que induce y a su presentación como enfermedad profesional entre trabajadores que usan guantes. Además, se ha demostrado que el látex puede actuar no sólo como alergeno de contacto, sino también como aeroalergeno. Las investigaciones científicas llevadas a cabo han conducido a la identificación de varios antígenos en el látex, 12 de los cuales han recibido denominación internacional (tabla 1).³ Entre ellos, la *proheveína* o Hev b 6.01 es una proteína fijadora de quitina con un peso molecular (PM) de aproximadamente 20 kDa, que parece ser un alergeno principal del látex. La capa-

cidad de unir IgE de la proheveína se atribuye a su dominio N-terminal, conocido como *heveína* o Heb 6.02, que tiene un PM de tan sólo 4,7 kDa.⁴

Por otra parte, es bien conocido que ciertas sensibilizaciones a aeroalergenos están significativamente asociadas a diversas alergias alimentarias. Algunas de estas asociaciones, que son muy importantes desde el punto de vista clínico, se suelen denominar como *síndromes*. Entre ellas destaca el *síndrome de alergia polen-alimentos*, que abarca cuadros tan variados como la alergia al polen de abedul y frutas rosáceas, o la alergia a polen de artemisa, apio y zanahoria.⁵ La base inmunológica para estas asociaciones clínicas es la Reactividad Cruzada (RC) -reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo- entre antígenos de diferentes especies sin relación taxonómica entre sí, pero que comparten similitudes entre sus epítomos.⁶ Sin embargo, en otras ocasiones, la RC observada *in vitro* puede no tener implicaciones clínicas y dar lugar únicamente a resultados falsamente positivos de la determinación de IgE específica.

TABLA 1
Alergenos del látex y su potencial reactividad cruzada

Alergeno	Identificación	kDa	Alergenicidad	Reactividad cruzada u homologías
Hev b 1	Factor de elongación del caucho (REF)	14, 6, 58	Principal en EB	Papaína
Hev b 2	β 1-3-Glucanasa	34-36	Menor	Otras glucanasas
Hev b 3	Homólogo al REF	24-27	Principal en EB	-
Hev b 4	Complejo microhélice	50-57	Menor	-
Hev b 5	Proteína ácida	16	Principal	Proteína ácida de kiwi
Hev b 6	Proheveína / heveína	20/4, 7	Principal	CBP 20 y PRP 4A (tabaco) Win 1, Win 2 (<i>Solanaceae</i>) Quitinasas de clase I
Hev b 7	Homólogo a patatina	43	Menor	Patatina (<i>Solanaceae</i>)
Hev b 8	Profilina	14	Menor	Panalergeno vegetal
Hev b 9	Enolasa	51	Menor	Enolasas de hongos
Hev b 10	SO-dismutasa	26	Menor	SO-dismutasas de hongos
Hev b 11	Quitinasa de clase I	33	Menor	Quitinasas de clase I
Hev b 12	PTL	9	Menor	PTL de alimentos
-	Hevamina		Menor	Lisozima

EB: pacientes con Espina Bífida; SO: Superóxido; PTL: Proteína Transportadora de Lípidos.

Algunos de los antígenos responsables de RC con expresión clínica entre aeroalergenos y alimentos han podido ser identificados.⁷ De hecho, la caracterización del alérgeno mayor del polen de abedul, Bet v 1, y de sus homólogos ha desempeñado un papel crucial en el entendimiento del síndrome de alergia a polen-alimentos. Dichos alérgenos constituyen una familia ubicua de proteínas relacionadas con la defensa de las plantas, al pertenecer a una de las familias de las también llamadas *Proteínas Relacionadas con la Patogénesis (PRP)*. Estas PRP pueden incrementar su expresión en respuesta a ciertos factores externos, lo cual conduce a la hipótesis de que las plantas tratadas con determinados productos químicos pudieran ser más alérgicas que las cultivadas y maduras por métodos naturales.⁸ Otro grupo de PRP que ha sido identificado recientemente como alérgeno de las frutas rosáceas son las *Proteínas Transportadoras de Lípidos (PTL)*.⁹ Del mismo modo, las *profilinas* son un grupo de proteínas estructurales relacionadas con el citoesqueleto de los eucariotas, están muy extendidas en el reino vegetal y pueden comportarse como *panalérgenos*.¹⁰

Es interesante destacar que, aunque en los niños la alergia alimentaria precede a la hipersensibilidad a aeroalergenos, en los adultos ocurre habitualmente lo contrario. Este hecho sugiere que, en los adultos, la mayoría de las alergias a alimentos surgen como consecuencia de sensibilizaciones primarias a antígenos inhalados, debido a la RC de éstos con los alérgenos alimentarios.^{6,7}

El síndrome látex-frutas

Perspectiva histórica

A principios de la década de 1990, se describió un primer paciente con alergia simultánea a látex y plátano.¹¹ Aunque no existe relación botánica entre ambas especies, se pudo demostrar RC entre ellas, por medio de experimentos de inhibición de RAST. Poco después, se comunicaron otros pacientes con alergia asociada a látex y diversas frutas.^{12,13} Del mismo modo, en 1993 se describió la existencia de pacientes con hipersensibilidad a látex y castaña, y se evidenció RC entre ambos.¹⁴⁻¹⁶

En 1994, se propuso la existencia de un síndrome de alergia látex-frutas, basado en la observación clínica de una proporción elevada de hipersensibilidad a frutas en un grupo de 25 pacientes con alergia al látex, que alcanzaba significación estadística frente a un grupo control.¹⁷ En ese estudio, casi el 50% de los pacientes con alergia a látex mostraba alergia a alimentos. Las frutas implicadas con mayor frecuencia eran la castaña, el aguacate y el plátano, aunque también lo estaban otras, como el kiwi y la papaya. Con respecto a las manifestaciones clínicas, el 50% de las reacciones adversas eran de anafilaxia sistémica, lo cual confirma la trascendencia de dichas sensibilizaciones. El 50% restante cursaba con manifestaciones clínicas más leves, tales como urticaria, angioedema y síndrome de alergia oral.

La figura 1 resume los alimentos responsables y las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas constatadas en un grupo de 80 pacientes alérgicos al látex, la mayoría adultos, que fueron atendidos en nuestra consulta externa. Aproximadamente el 45% de ellos (36 de los 80 pacientes) mostraron al menos una alergia asociada a frutas. En

total, se diagnosticaron 110 sensibilizaciones sintomáticas a frutas. Las alergias más frecuentes fueron al plátano y al aguacate (24% de los 80 pacientes con alergia al látex mostraron reacción a alguno de ellos), seguidos de castaña (22%) y de kiwi (20%). Un total de 16 de los pacientes con alergia al látex (20%) mostraban alergia simultáneamente a tres o más alimentos y, en casi el 50% de ellos, el espectro de sensibilizaciones se ampliaba con el tiempo. Según la historia clínica, la alergia al látex precedió a la hipersensibilidad a alimentos en 21 de los pacientes, en ocho casos debutó de forma simultánea y en los siete restantes la alergia alimentaria se manifestó antes que la alergia al látex.

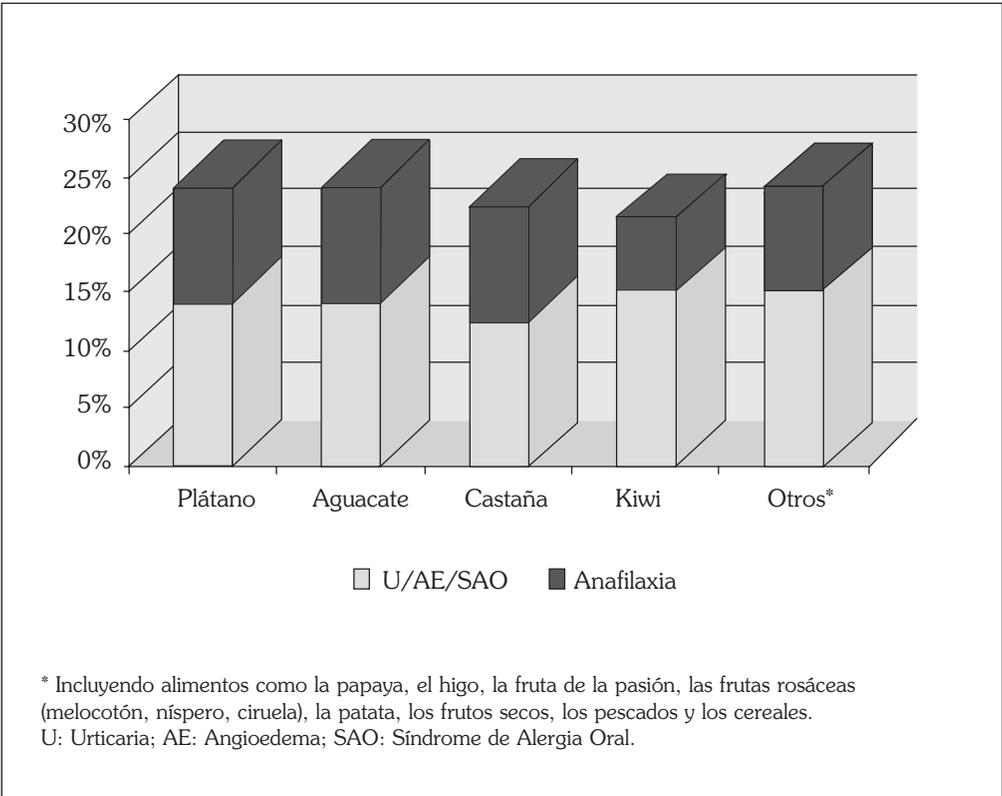


Figura 1. Alergias a alimentos diagnosticadas en un grupo de 80 pacientes alérgicos al látex: frecuencia relativa y manifestaciones clínicas.

La confirmación del síndrome látex-frutas: los datos de otros países

La existencia del síndrome látex-frutas ha sido confirmada por investigadores de diferentes países, a pesar de que no existe relación taxonómica directa entre las distintas especies vegetales implicadas. De esta forma, en un estudio llevado a cabo en Finlandia, el 52% de

31 pacientes con alergia al látex refería síntomas tras ingerir plátano. Las pruebas cutáneas con plátano realizadas mediante *prick* con el alimento fresco (PF) o *prick by prick* fueron positivas en el 35% de estos pacientes.¹⁸ En otra serie de 17 pacientes con alergia al látex, se encontró alergia al plátano o al aguacate en el 58% de ellos.¹⁹ Otros autores describieron que la mitad de los 16 pacientes con alergia al látex referían síntomas después de comer plátano y la prueba cutánea con esta fruta fue positiva en el 36%.²⁰ Entre 47 pacientes canadienses con alergia al látex, el 36% manifestaba alergia a al menos un alimento, entre los cuales los más frecuentes eran el plátano, el aguacate y la patata.²¹ La comparación estadística con un grupo control demostró asociación significativa con alimentos tales como el aguacate, la patata, el plátano, el tomate, la castaña y el kiwi.

En una serie más amplia de pacientes alérgicos al látex, el 42% de 136 pacientes refería reacciones adversas tras la ingesta de distintas frutas, entre las que el kiwi y el plátano eran las más frecuentes.²² Estudios de inhibición de RAST demostraron la existencia de anticuerpos IgE que reconocían tanto a los alérgenos de látex como a los de frutas, tales como el aguacate, el plátano, la castaña, el kiwi, la papaya, la fruta de la pasión, el higo, el melón, el mango, la piña, el melocotón y el tomate. Con posterioridad, en una serie de Estados Unidos, se describieron 49 reacciones alérgicas a alimentos en 29 (21%) de 137 pacientes.²³ Los alimentos responsables de esas reacciones incluyeron no sólo al plátano, al aguacate y al kiwi, sino también a los pescados y a los mariscos.

La comparación de los estudios mencionados con nuestra serie de pacientes permite realizar las observaciones que se comentan a continuación.

Frecuencia de alergia a alimentos entre pacientes alérgicos al látex

La frecuencia relativa de pacientes con alergia al látex que presentan alergia asociada a alimentos varía entre el 21%²³ y el 58%,¹⁹ según los diferentes estudios publicados (tabla 2). Esta variación puede explicarse por los distintos criterios utilizados para el diagnóstico, tanto de la alergia al látex como a los alimentos. En este contexto, procede recordar que los criterios diagnósticos de la alergia al látex no están estandarizados, no hay un *patrón oro* disponible y, por ello, los pacientes alérgicos al látex no son seleccionados de forma homogénea entre los distintos estudios. Además, en estos pacientes no se han llevado a cabo provocaciones orales con los alimentos implicados, lo cual puede dar lugar a una sobreestimación de la tasa de alergias alimentarias. De forma adicional, también puede influir la diferencia en los hábitos de consumo entre los distintos países (véase más abajo). Sin embargo, como se suele observar al estudiar cualquier alergia a alimentos, la proporción de sensibilizaciones asintomáticas a alimentos entre los pacientes alérgicos al látex puede ser mucho mayor que la tasa de alergias constatada.²¹

Hipersensibilidades a alimentos asociadas con alergia al látex

Como ya se ha comentado,¹⁷ el tipo y la proporción de sensibilizaciones a alimentos asociadas con alergia al látex varía entre los estudios. Este hecho puede explicarse por las diferencias en los hábitos alimenticios entre los distintos países.²² Por ejemplo, el que la alergia a la castaña o al aguacate se diagnostique con menos frecuencia en Alemania que en España probablemente sea debido a que la tasa de consumo de estos alimentos

TABLA 2
Frecuencia relativa de alergia a alimentos en series de pacientes alérgicos al látex

Referencia	País	Nº de pacientes alérgicos al látex	% de sensibilización / alergia a alimentos (criterio diagnóstico)
Blanco y colaboradores, 1994 2002	España	25 80	52% (historia + PF) 45% (historia + PF) 52% (historia)
Mäkinen-Kiljunen, 1994	Finlandia	31	35% (PF)
Lavaud y colaboradores, 1995	Francia	17	58% (historia + SPT)
Delbourg y colaboradores, 1996	Francia	16	50% (historia) 36% (SPT)
Beezhold y colaboradores, 1996	Canadá	47	36% (historia + SPT) 70% (SPT)
Brehler y colaboradores, 1997	Alemania	136	43% (historia) 69% (IgE)
Kim y Hussain, 1999	EE.UU.	137	14% (historia + IgE) 21% (historia)

PF: Prueba cutánea en Fresco o *prick by prick*; SPT: prueba cutánea en *prick*; IgE: IgE específica a alimentos.

sea muy inferior en el primero de estos países. Sin embargo, en este contexto llama la atención la alta proporción de alergia al tomate o a la patata observada en Canadá,²¹ o al marisco descrita en Estados Unidos,²³ aparentemente no explicables por los hábitos de consumo. La tabla 3 resume las hipersensibilidades a alimentos asociadas con la alergia a látex.

Gravedad de las reacciones adversas inducidas por alimentos

La frecuencia de reacciones anafilácticas a alimentos entre pacientes alérgicos al látex varía entre los distintos estudios. De este modo, el rango de anafilaxias oscila desde el 50%¹⁷ hasta menos del 5%.²² En nuestra serie de 80 pacientes, el 42% referían reacciones compatibles con anafilaxia sistémica. De nuevo, los diferentes criterios diagnósticos utilizados, en este caso para evaluar la gravedad de la reacción adversa, así como los distintos hábitos alimenticios, explicarían estas variaciones. De hecho, parece que ciertas frutas, como es el caso de la papaya, el higo o el tomate, muestran

tendencia a inducir reacciones más graves. Sin embargo, otros alimentos, como es el caso de la patata, parecen dar lugar únicamente a reacciones locales leves.²¹ En esto podría influir que el alimento se ingiera cocinado o crudo: la ingestión de patata cruda probablemente ocasionaría reacciones más graves. Se ha descrito que, al igual que ocurre con el látex, una anafilaxia sistémica puede ser la primera manifestación de la alergia a alimentos.

TABLA 3

Alergias a alimentos asociadas con alergia al látex: clasificación en cuatro categorías, de acuerdo con la definición abajo indicada

Grupo	Definición	Alimentos
I	Asociaciones frecuentes y significativas	Plátano, aguacate, kiwi, castaña
II	Otras asociaciones significativas, pero que sólo se describen en determinados estudios	Patata, tomate, mariscos
III	Asociaciones comunes, pero número de casos insuficiente para alcanzar significación estadística	Papaya, piña, fruta de la pasión, mango, higo, frutos secos (almendra, nuez), frutas rosáceas (melocotón, cereza, albaricoque, manzana), melón
IV	Asociaciones menos comunes -listado en continuo crecimiento-	Guayaba, pescados, zanahoria, pera, fresa, cacahuete, pimiento, uva, coco, orégano, salvia, condurango, leche, espinacas, remolacha, azufaifa, lichis, etc.

Otras características clínicas del síndrome látex-frutas

Aunque la alergia al látex precede a la alergia alimentaria en la mayoría de los pacientes, también se ha descrito lo contrario. En consonancia con nuestros resultados, otros autores han encontrado que, desde el punto de vista clínico, la alergia al látex puede presentarse antes, simultáneamente o después que la alergia a los alimentos.²³ Además, nosotros hemos constatado que, aproximadamente en el 50% de los pacientes, el espectro de las sensibilizaciones a alimentos se incrementa con el tiempo. Esta observación también es compartida por otros autores: en la serie de 29 pacientes, cinco desarrollaron nuevas hipersensibilidades alimentarias después de adquirir la alergia al látex.²³

Sensibilización al látex en pacientes alérgicos a alimentos

Pero, ¿qué ocurre si investigamos el problema de la alergia látex-frutas desde el otro punto de vista? Es decir, si seleccionamos pacientes alérgicos a determinados alimentos y en ellos estudiamos la alergia al látex. Siguiendo esta línea, en un grupo de 17 pacientes alérgicos al aguacate, 10 mostraron hipersensibilidad mediada por IgE al látex.²⁴ En un estudio epidemiológico realizado en trabajadores de invernaderos, se demostró que la sensibilización a ciertos alimentos (aguacate, castaña, plátano y almendra) aumentaba 24 veces el riesgo de presentar alergia al látex.²⁵ En otro estudio, seis de 57 pacientes con alergia a frutas presentaban alergia sintomática al látex, si bien la proporción de sensibilización asintomática era considerablemente mayor.²⁶ En todos estos pacientes, los síntomas clínicos con frutas precedían la historia de alergia al látex. Las frutas que se asociaban con mayor frecuencia a la alergia al látex eran el plátano, el melocotón y el melón. Además, todos los pacientes que referían problemas con alimentos tales como el plátano, el aguacate, la castaña o el tomate estaban sensibilizados al látex.

Del mismo modo, dos de 29 pacientes alérgicos a frutas o alimentos de origen vegetal, que además vivían en un área sin abedules, resultaron ser alérgicos al látex.²⁷ Como era de suponer, muchos de los pacientes con alergia a alimentos vegetales y polinosis asociada mostraban IgE específica frente a profilinas. Si tenemos en cuenta que uno de los alérgenos del látex es una profilina, la RC entre la profilina del látex y otras profilinas vegetales podría explicar la elevada tasa de resultados falsos positivos (con historia no sugestiva de alergia al látex y prueba cutánea a látex negativa) que se encuentra al determinar IgE específica a látex en pacientes polínicos.²⁷ En un estudio reciente, se encontró el doble de PF positivos a alimentos en paciente con polinosis, con o sin alergia al látex asociada, que en pacientes alérgicos a látex no polínicos.²⁸ La alergia al látex se asoció con hipersensibilidad al aguacate o al plátano, mientras que la polinosis se asoció con alergia a la manzana, melocotón o apio. Estos resultados sugieren que la alergia simultánea a pólenes es un factor importante a la hora de determinar qué alimentos derivados de plantas van a sensibilizar a los pacientes alérgicos al látex.²⁸

Alérgenos responsables del síndrome látex-frutas

La RC entre el látex y varias frutas ha sido ampliamente demostrada por inhibición de RAST y algunos antígenos comunes identificados por experimentos de inhibición de inmunodetección. De este modo, se ha identificado un antígeno de 30 kDa común a látex, aguacate y plátano.¹⁹ Además, se ha demostrado la existencia de dos alérgenos principales de plátano de 33 y 37 kDa, que reaccionan de forma cruzada con el látex.²⁰

A pesar de que se lleva estudiando la RC entre los alérgenos del látex y los alimentos durante más de una década, ha sido muy recientemente cuando se han podido caracterizar algunos de los antígenos responsables.²⁹ En la tabla 1 se resumen las RC conocidas de los alérgenos de látex. La RC entre látex y tomate ha sido atribuida a un alérgeno de látex de 46 kDa, el Hev b 7, que muestra epítomos comunes con una proteína homóloga de patata (patatina).²¹ Sin embargo, el Hev b 7, la patatina y sus homólogos parecen no contribuir a la RC del síndrome látex-frutas.³⁰ De hecho, se sabe que Hev b 7 es un alérgeno

importante para los adultos alérgicos al látex, pero se requieren más estudios para dilucidar su importancia clínica en la RC con la patatina.³¹ Otro alérgeno de látex, el Hev b 5, muestra una homología alta con una proteína ácida del kiwi, pero no se ha demostrado RC entre ellas.^{32,33} Además, sueros de pacientes con alergia al látex reconocen seis epítopos en Hev b 5, pero la comparación de sus secuencias de aminoácidos no identificó homologías con el kiwi ni con otros vegetales.³⁴

La profilina del látex, Heb v 8, es un alérgeno de látex que podría ser causa de RC entre el látex, los alimentos vegetales y los pólenes, pero es un alérgeno menor del látex con una relevancia clínica incierta.³⁵ De hecho, pacientes con alergia a alimentos vegetales y polinosis asociada, con frecuencia sensibilizados a Bet v 2, muestran IgE específica al látex debido a la RC con la profilina del látex, habitualmente sin consecuencias clínicas.²⁷ La profilina del plátano ha sido clonada y expresada, y se ha demostrado su RC con la profilina del látex.³⁶ Por otra parte, sabemos que Hev b 9 es una enolasa, alérgeno menor del látex, que reacciona de forma cruzada con enolasas de ciertos hongos, pero no con alimentos.³⁷ De la misma forma, otro alérgeno menor del látex, la superóxido dismutasa o Hev b 10, es otro candidato a causar fenómenos de RC.³⁸

Se ha logrado purificar quitinasas de clase I de la castaña y del aguacate, y un pool de sueros de pacientes alérgicos a látex-frutas mostraron IgE frente a estas proteínas.³⁹ Dichas quitinasas de clase I incluyen en su secuencia de aminoácidos un dominio N-terminal similar a la heveína del látex, lo cual puede explicar la RC entre ellos. De hecho, la quitinasa de clase I de aguacate ha sido clonada y expresada, y su RC con la heveína ha podido ser demostrada.^{40,41} Además, las pruebas cutáneas en *prick* con quitinasas de clase I purificadas de aguacate y castaña han sido positivas en más de la mitad de un grupo de 18 pacientes alérgicos a látex y frutas.⁴² Por el contrario, las pruebas cutáneas en *prick* con quitinasas de clase II de ambas frutas, las cuales carecen del dominio heveína N-terminal, mostraron resultados negativos. Más aún, se han caracterizado dos alérgenos principales del plátano, que han resultado ser también quitinasas de clase I.⁴³ Su alergenidad ha sido comprobada por prueba cutánea en más del 50% de un grupo de pacientes con alergia a plátano y látex, y su RC con la heveína también ha podido ser demostrada.⁴⁴

En otro estudio, tanto un *pool* de sueros de pacientes alérgicos a látex-frutas como anticuerpos policlonales antiquitinasas reconocieron proteínas de entre 30 y 45 kDa de PM en extractos de castaña, chirimoya, fruta de la pasión, kiwi, papaya, mango, tomate y harina de trigo.⁴⁵ En experimentos de inhibición de inmunodetección, no sólo la quitinasa de clase I de aguacate, sino también un extracto de látex, inhibían la captación de IgE por esos componentes, probables quitinasas alérgicas. Dichas bandas proteicas no eran reconocidas por un *pool* de sueros de pacientes alérgicos al látex, pero no a frutas.⁴⁵ Es interesante destacar que las quitinasas de clase I se inactivan al ser sometidas a tratamiento térmico, lo cual podría explicar por qué la ingestión de determinados alimentos vegetales que contienen estos alérgenos, pero que se comen siempre cocinados, no induce síntomas. Sin embargo, la expresión de quitinasas de clase I es claramente inducida por el tratamiento con óxido de etileno.⁴⁶ Dado que el óxido de etileno se suele usar para estimular la maduración de algunos alimentos vegetales, esto podría ser, en parte, responsable del aumento de la prevalencia de la alergia a látex-frutas.

La clonación y expresión de la quitinasa de clase I de castaña ha permitido demostrar que, aunque el dominio heveína contiene la mayoría de los epítomos reconocidos por la IgE, mediante ensayos de inhibición por CAP/RAST, se comprueba que también existen epítomos relevantes en el dominio catalítico.⁴⁷ Recientemente, se ha logrado caracterizar una quitinasa de clase I de látex, Hev b 11, que añade nuevas perspectivas al estudio de las RC entre látex y frutas.⁴⁸ La cuestión estriba en saber si las quitinasas alergénicas de los alimentos vegetales reaccionan de forma cruzada con la heveína, con Hev b 11 o con ambos. Curiosamente, se ha identificado un supuesto aeroalergeno en *Ficus benjamina*, que ha resultado ser una posible quitinasa de 45 kDa, con un dominio heveína N-terminal, que reacciona de forma cruzada con la heveína del látex.⁴⁹ Tal como habíamos mencionado más arriba, las PTL son alérgenos principales de las frutas *Prunoideae*.⁹ Pues bien, si unimos el hecho de que algunos pacientes alérgicos a látex-frutas presentan sensibilización a frutas *Prunoideae* con la reciente identificación de una PTL potencialmente alergénica en el látex (D.H. Beezhold, comunicación personal), Hev b 12, se deduce que es posible que otros alérgenos del látex diferentes de Hev b 6 puedan estar implicados en la RC entre el látex y las frutas.

Resumiendo lo expuesto, podríamos decir que las quitinasas de clase I son, con toda probabilidad, los panalérgenos principales responsables del síndrome látex-frutas, aunque otros alérgenos podrían tener importancia.⁴²

Diagnóstico y manejo práctico del síndrome látex-frutas

La evaluación clínica de la alergia a látex-frutas es una tarea difícil. Requiere de una historia detallada, pruebas cutáneas, estudios de laboratorio y, en ocasiones, de provocaciones orales.⁵⁰ Aunque las pruebas de provocación oral son la única manera de establecer con certeza el diagnóstico de alergia a alimentos, en la práctica diaria y para evitar reacciones potencialmente graves, los pacientes suelen ser diagnosticados según la historia clínica y la demostración de la existencia de IgE específica mediante pruebas cutáneas o analíticas. Sin embargo, dado que no se han publicado estudios de provocación oral con alimentos en pacientes alérgicos a látex-frutas, la eficacia diagnóstica de las pruebas utilizadas es tan solo tentativa.

En nuestra experiencia, las PF con las frutas que suelen estar implicadas en el síndrome látex-frutas muestran una concordancia del 80% con el diagnóstico clínico inicial. El PF constituye un método fácil, barato y reproducible para confirmar la sospecha clínica de alergia a una fruta determinada. Considerando las frutas por separado, la eficacia diagnóstica del PF es menor para papaya y kiwi (aproximadamente del 60%, debido principalmente a resultados falsos positivos) que para plátano, aguacate y castaña, para los que alcanza el 90%.¹⁷ Por el contrario, los extractos comerciales para pruebas cutáneas en *prick* con las frutas implicadas en el síndrome muestran, por lo general, una sensibilidad diagnóstica bastante variable, que puede ser del 40% en algunos de ellos, probablemente debido a la labilidad de los alérgenos. Por lo tanto, su eficacia diagnóstica debe ser comprobada antes de ser usados en la práctica clínica diaria. De acuerdo con nuestros resultados, otros autores han encontrado una concordancia de más del 80% entre el PF

con plátano y el diagnóstico clínico.²⁰ Por ello, nosotros recomendamos utilizar ambos métodos, tanto los extractos comerciales como el PF con las frutas implicadas, ante cualquier reacción que refiera un paciente.

En nuestra serie de pacientes alérgicos a látex-frutas, la sensibilidad diagnóstica de la determinación de IgE específica a frutas mediante la técnica *ImmunoCAP* (*Pharmacia Diagnostics*), en relación con la historia clínica y las pruebas cutáneas, fue del 37%. Los mejores resultados se obtuvieron con la determinación de IgE específica a aguacate (sensibilidad aproximada del 80%). Para el resto de las frutas estudiadas, observamos sensibilidades menores (plátano 50%, castaña 25% y kiwi 20%). En nuestro grupo de pacientes, la especificidad diagnóstica para la determinación de IgE específica a frutas fue del 80%, aproximadamente.¹⁷ En consonancia con nuestros datos, otros autores han encontrado una sensibilidad del 32% para la determinación de IgE específica a frutas: el 67% para el aguacate y menor para el resto de los alimentos.²² La especificidad diagnóstica para la determinación de IgE específica a frutas fue generalmente mejor que la sensibilidad, variando entre el 55 y el 87% según la fruta considerada.²²

Resumiendo nuestra experiencia, el diagnóstico de la hipersensibilidad a alimentos asociada con la alergia al látex debe basarse en la historia clínica, complementada con las pruebas cutáneas, las cuales deben incluir el PF con las frutas frescas.¹⁷ Como se comentó anteriormente, las pruebas cutáneas en *prick* con extractos comerciales muestran una eficacia diagnóstica variable, mientras que la determinación de IgE específica ofrece unos valores predictivos pobres, al menos en lo que respecta a las frutas implicadas en el síndrome látex-frutas.^{17,22} Además, no recomendamos realizar baterías de pruebas cutáneas o determinaciones de IgE específicas a alimentos en aquellos pacientes alérgicos al látex y que no refieren síntomas con alimentos, ya que la aparición de múltiples resultados positivos podría llevar a confusión.

La figura 2 muestra un algoritmo para el manejo del síndrome látex-frutas. En general, a los pacientes alérgicos al látex o a alguna de las frutas implicadas en el síndrome se les debe interrogar sobre posibles reacciones con otros alimentos relacionados. A estos pacientes se les deben realizar pruebas cutáneas (que incluyan PF) a plátano, aguacate, castaña y kiwi, además de a otros alimentos que pudieran estar implicados en las reacciones referidas por el paciente en cuestión. En el caso de anafilaxia grave, una prueba cutánea positiva es suficiente para llegar al diagnóstico. Si la reacción adversa a alimentos es leve o si existen varios alimentos implicados en una misma reacción, puede considerarse el realizar pruebas de provocación oral controlada con los alimentos. En cualquier caso, estos estudios siempre deben llevarse a cabo por especialistas con la debida experiencia y los medios precisos para tratar cualquier tipo de reacción alérgica. Por supuesto, el paciente deberá realizar dieta exenta de los alimentos a los que sea alérgico.

Además, en nuestra opinión, los alimentos implicados en el síndrome látex-frutas deberían ser evitados por aquellos pacientes que presenten pruebas cutáneas positivas y no los consuman de forma regular, aunque no refieran síntomas. En los casos en los que el consumo sea regular y no hayan ocasionado reacciones, no deberían prohibirse, incluso aunque se demuestre sensibilización, si bien se debe advertir al paciente de los posibles riesgos. Los alimentos a los que muestre pruebas cutáneas

negativas no deben ser prohibidos y, en los casos dudosos, se han de realizar provocaciones orales controladas. Aunque el manejo de la hipersensibilidad a alimentos asociados a alergia al látex se base actualmente en la dieta exenta de los mismos, la cuestión es saber si la inmunoterapia con látex (actualmente en fase de ensayo clínico) podría mejorar o hacer remitir, además de la alergia al látex, la hipersensibilidad asociada a alimentos.

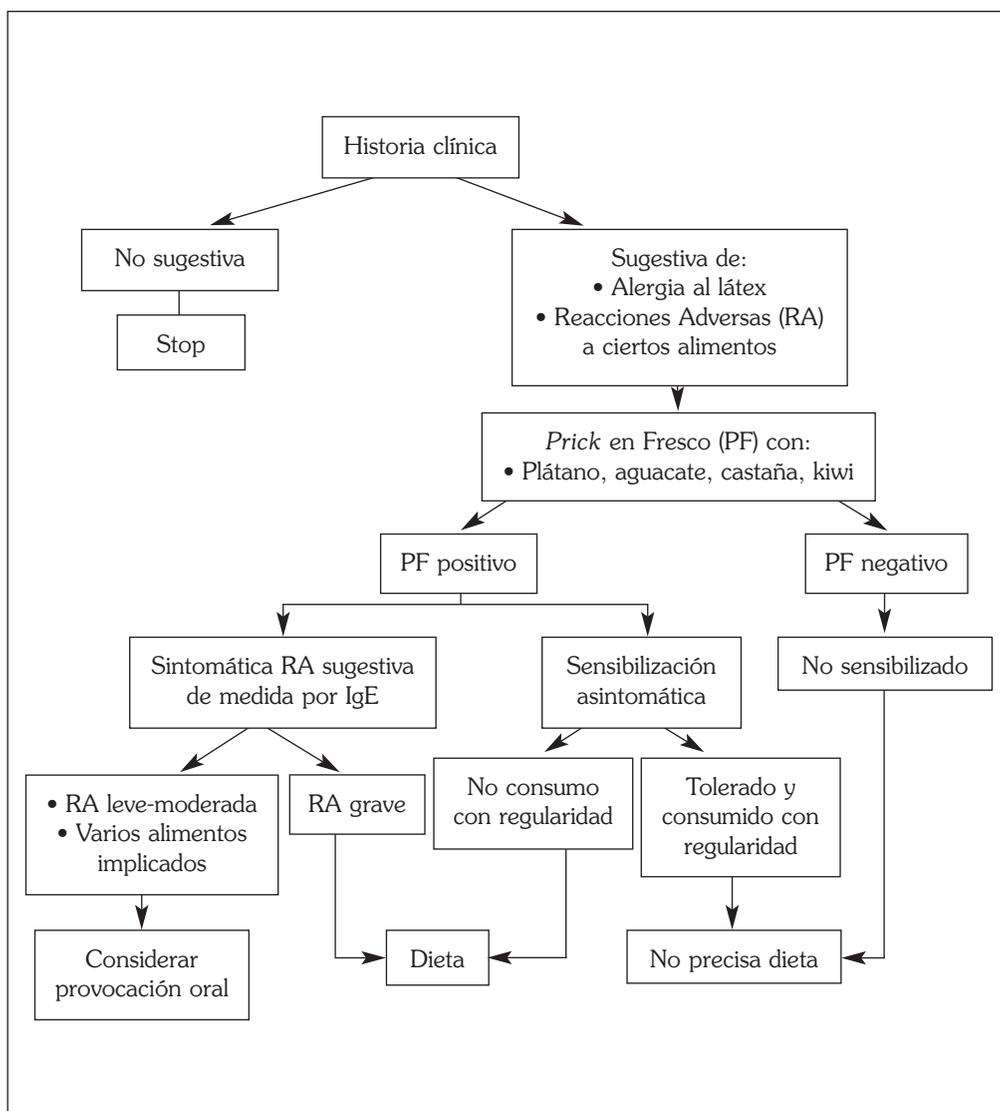


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome látex-frutas.

Conclusiones

El síndrome látex-frutas es un ejemplo de RC entre aeroalergenos y alimentos con una trascendencia clínica evidente. Todos los médicos deben conocerlo y tenerlo en cuenta, para así poder prevenir reacciones anafilácticas al látex o a los alimentos implicados. Investigaciones recientes sugieren que las quitinasas de clase I, con un dominio heveína N-terminal, son los panalergenos responsables de este síndrome, aunque otros alergenos pudieran tener relación. Las líneas futuras de investigación deberían centrarse en la mejora de las técnicas diagnósticas y del manejo terapéutico del síndrome látex-frutas. En este contexto, los panalergenos recombinantes pudieran ser útiles para el diagnóstico y quizás para realizar inmunoterapia específica.

Agradecimientos

Queremos agradecer la contribución esencial de los doctores G. Salcedo, R. Sánchez-Monge y A. Díaz-Perales en el estudio de las quitinasas de clase I como panalergenos vegetales, así como la inestimable colaboración de todo el personal de la Unidad de Alergología del Hospital Dr. Negrín. Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (proyecto FIS 00/1019) y por la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Bibliografía

1. POLEY GE, SLATER JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1.054-62.
2. CHAROUS BL, BLANCO C, TARLO S, HAMILTON RG, BAUR X, BEEZHOLD D, SUSSMAN G, YUNGINGER JW. Natural rubber latex allergy after 12 years: recommendations and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 31-4.
3. KURUP VP, FINK JN. The spectrum of immunologic sensitization in latex allergy. *Allergy* 2001; 56: 2-12.
4. ALENUS H, KALKKINEN N, REUNALA T, TURJANMAA K, PALOSUO T. The main IgE-binding epitope of a major latex allergen, prohevein, is present in its N-terminal 43-amino acid fragment, hevein. *J Immunol* 1996; 156: 618-25.
5. FRITSCH R, EBNER C, KRAFT D. Allergenic Crossreactivities. Pollen and vegetable foods. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 397-404.
6. VIETHS S, SCHEURER S, BALLMER-WEBER B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 964: 47-68.
7. BREITENEDER H, EBNER C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
8. HANNINEN AR, MIKKOLA JH, KALKKINEN N, TURJANMAA K, YLITALO L, REUNALA T, PALOSUO T. Increased allergen production in turnip (*Brassica rapa*) by treatments activating defense mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 194-201.
9. SÁNCHEZ-MONGE R, LOMBARDEO M, GARCÍA-SELLES FJ, BARBER D, SALCEDO G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 514-9.
10. VALENTA R, DUCHENE M, EBNER C ET AL. Profilins constitute a novel family of functional plant panallergens. *J Exp Med* 1992; 175: 377-85.
11. M'RAIHI L, CHARPIN D, PONS A, BOUGRAND P, VERVLOET D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 129-30.

12. LAVAUD F, COSSART C, REITER V, BERNARD J, DELTOUR G, HOLMQUIST I. Latex allergy in patient with allergy to fruit [Letter]. *Lancet* 1992; 339: 4923.
13. CEUPPENS JL, VAN DURME P, DOOMS-GOOSSENS A. Latex allergy in patient with allergy to fruit [Letter]. *Lancet* 1992; 339: 493.
14. DE CORRES LF, MONEO I, MUÑOZ D, BERNAOLA G, FERNÁNDEZ E, AUDICANA M, URRUTIA I. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann Allergy* 1993; 70: 359.
15. RODRÍGUEZ M, VEGA F, GARCÍA MT, PANIZO C, LAFFOND E, MONTALVO A, CUEVAS M. Hypersensitivity to latex, chestnut, and banana. *Ann Allergy* 1993; 70: 314.
16. AÑIBARRO B, GARCÍA-ARA MC, PASCUAL C. Associated sensitization to latex and chestnut. *Allergy* 1993; 70: 130-1.
17. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTE J, CUEVAS M. Latex allergy: clinical features and crossreactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73: 30914.
18. MÄKINEN-KILJUNEN S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 990-6.
19. LAVAUD F, PREVOST A, COSSART C, GUERIN L, BERNARD J, KOCHMAN S. Allergy to latex, avocado pear, and banana: evidence for a 30 kD antigen in immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 557-64.
20. DELBOURG MF, GUILLOUX L, MONERET-VAUTRIN DA, VILLE G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 kD. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 321-6.
21. BEEZHOLD DH, SUSSMAN GL, LISS GM, CHANG NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 416-22.
22. BREHLER R, THEISSEN U, MOHR C, LUGER T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52: 404-10.
23. KIM KT, HUSSAIN H. Prevalence of food allergy in 137 patients. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 95-7.
24. BLANCO C, CARRILLO T, CASTILLO R, QUIRALTE J, CUEVAS M. Avocado hypersensitivity. *Allergy* 1994; 49: 454-9.
25. CARRILLO T, BLANCO C, QUIRALTE J, CASTILLO R, CUEVAS M, RODRÍGUEZ DE CASTRO F. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 699-701.
26. GARCÍA JC, MOYANO JC, ÁLVAREZ M, BELLIDO J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998; 53: 532-6.
27. DÍEZ-GÓMEZ ML, QUIRCE S, CUEVAS M, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, BAZ C, MORADIELLOS FJ, MARTÍNEZ A. Fruit-pollen-latex cross-reactivity: implication of profilin (Bet v 2). *Allergy* 1999; 54: 951-61.
28. LEVY DA, MOUNEDJI N, NOIROT C, LEYNADIER F. Allergic sensitization and clinical reactions to latex, food and pollen in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 270-5.
29. SALCEDO G, DÍAZ-PERALES A, SÁNCHEZ-MONGE R. The role of plant panallergens in sensitization to natural rubber latex. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 177-83.
30. SOWKA S, HAFNER C, RADAUER C ET AL. Molecular and immunologic characterization of new isoforms of the hevea brasiliensis latex allergen Hev b 7: evidence of no cross-reactivity between Hev b 7 isoforms and potato patatin and proteins from avocado and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1.302-10.
31. SEPPALA U, PALOSUO T, SEPPALA U, KALKKINEN N, YLITALO L, REUNALA T, TURJANMAA K, REUNALA T. IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b 7, and to patatin of potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy* 2000; 55: 266-73.
32. AKASAWA A, HSIEH LS, MARTIN BM, LIU T, LIN Y. A novel acidic allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem* 1996; 271: 25.389-93.

33. SLATER JE, VEDVICK T, ARTHUR-SMITH A, TRYBUL DE, KEKWICK RG. Identification, cloning, and sequence of a major latex allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1996; 271: 25.394-9.
34. BEEZHOLD DH, HICKEY VL, SLATER JE, SUSSMAN GL. Human IgE-binding epitopes of the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1.166-72.
35. GANGLBERGER E, RADAUER C, WAGNER S ET AL. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 216-27.
36. REINDL J, RIHS HP, SCHEURER S, WANGORSCH A, HAUSTEIN D, VIETHS S. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 105-14.
37. WAGNER S, BREITENEDER H, SIMON-NOBBE B ET AL. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from hevea latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 2000; 267: 7.006-14.
38. WAGNER S, SOWKA S, MAYER C, CRAMERI R, FOCKE M, KURUP VP, SCHEINER O, BREITENEDER H. Identification of a *Hevea brasiliensis* latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 120-7.
39. DÍAZ-PERALES A, COLLADA C, BLANCO C, SÁNCHEZ-MONGE R, CARRILLO T, ARAGONCILLO C, SALCEDO G. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 127-33.
40. SOWKA S, HSIEH LS, KREBITZ M ET AL. Identification and cloning of Prs a 1, a 32 kDa endochitinase and major allergen of avocado, and its expression in the yeast *Pichia pastoris*. *J Biol Chem* 1998; 273: 28.091-7.
41. CHEN Z, POSCH A, CREMER R, RAULF-HEIMSOOTH M, BAUR X. Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea latex* as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 476-81.
42. BLANCO C, DÍAZ-PERALES A, COLLADA C ET AL. Class I chitinases are major panallergens responsible for the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 507-13.
43. SÁNCHEZ-MONGE R, BLANCO C, DÍAZ-PERALES A, COLLADA C, CARRILLO T, ARAGONCILLO C, SALCEDO G. Isolation and characterization of relevant banana allergens. Identification as fruit class I chitinases. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 673-80.
44. MIKKOLA JH, ALENUS H, KALKKINEN N, TURJANMAA K, PALOSUO T, REUNALA T. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1.005-12.
45. DÍAZ-PERALES A, COLLADA C, BLANCO C, SÁNCHEZ-MONGE R, CARRILLO T, ARAGONCILLO C, SALCEDO G. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 681-7.
46. SÁNCHEZ-MONGE R, BLANCO C, DÍAZ-PERALES A, COLLADA C, CARRILLO T, ARAGONCILLO C, SALCEDO G. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 190-5.
47. DÍAZ-PERALES A, SÁNCHEZ-MONGE R, BLANCO C, LOMBARDEO M, CARRILLO T, SALCEDO G. What is the role of the hevein-like domain of fruit class I chitinases in their allergenic capacity? *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 448-54.
48. O'RIORDAIN G, RADAUER C, HOFFMAN-SOMMERGRUBER K ET AL. Molecular characterisation and cloning of the *Hevea brasiliensis* allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 455-62.
49. CHEN Z, DUSER M, FLAGGE A, MARYSKA S, SANDER I, RAULF-HEIMSOOTH M, BAUR X. Identification and characterization of cross-reactive natural rubber latex and *Ficus benjamina* allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 291-8.
50. SICHERER SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 881-90.