

## Progresos en el diagnóstico de la alergia

Antonio Nieto  
María Nieto  
Ángel Mazón

Unidad de Neumología y Alergia Infantil, Hospital La Fe, Valencia, España.

### RESUMEN

El diagnóstico tradicional de la alergia mediante pruebas por punción, RAST, o ambas, ofrece información muy limitada respecto a la auténtica naturaleza de los problemas alérgicos y de sus implicaciones clínicas, terapéuticas y de pronóstico. El diagnóstico por componentes alérgicos (naturales o recombinantes) supone un gran salto cualitativo que está permitiendo gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos, porque su uso concomitante con la historia clínica y otros métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* mejora de manera relevante la precisión diagnóstica.

**Palabras clave:** alergia, diagnóstico, diagnóstico molecular.

## Progresses in the diagnosis of allergy

### ABSTRACT

The traditional diagnosis of allergy by Prick tests and/or RAST offers very limited information about the real nature of allergic problems and of their clinical, therapeutic and prognostic implications. The diagnosis by allergic components (natural or recombinant) suppose a great qualitative step leading a great improving in the diagnosis and treatment of allergic patients, because its use with clinical history and other diagnostic *in vivo* or *in vitro* methods improve importantly the diagnostic accuracy.

**Key words:** allergy, diagnosis, molecular diagnosis.

Recibido: 10 de junio 2014

Aceptado: 27 de agosto 2014

**Correspondencia:** Dr. Antonio Nieto  
nieto\_ant@gva.es

**Este artículo debe citarse como**

Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. Revista Alergia México 2014;61:336-356.

## ANTECEDENTES

Si bien existen antecedentes históricos de que en el siglo XVII, en Inglaterra, se realizaron rudimentarias pruebas cutáneas con pétalos de rosa y con huevo,<sup>1</sup> en 1869 Charles H Blackely, enfermo de rinitis alérgica, se realizó una escarificación con polen, lo que le desencadenó una violenta reacción local en el brazo.<sup>2</sup> Ésta constituye la primera referencia respecto del diagnóstico causal más o menos sistematizado de las enfermedades alérgicas.

Obviamente, la técnica y la estandarización de los extractos han experimentado una notable progresión con el transcurso del tiempo, si bien, en esencia, las pruebas cutáneas se usan siguiendo el mismo principio formulado por Blackely hace casi 150 años. Así, las pruebas cutáneas identifican básicamente sensibilización frente a fuentes proteicas alérgicas (Cuadro 1).

En 1967, Kimishige y Teruko Ishizaka, en Baltimore, y Hans Bennich y SGO Johansson, en Uppsala, descubrieron que los hasta entonces misteriosos anticuerpos reagínicos eran, en

### Cuadro 1.

#### Fuente alérgica

Tejido, partícula, alimento u organismo capaz de inducir alergia (por ejemplo, caspa de gato, *D. pteronyssinus*, leche, *Aspergillus fumigatus*, polen de *Phleum pratense*, etc.)

#### Extracto alérgico

Mezcla cruda no fraccionada de proteínas alérgicas y no alérgicas, polisacáridos y lípidos obtenida a partir de la extracción de una fuente alérgica (por ejemplo, granos de polen)

#### Molécula alérgica (alergeno)

Molécula (por ejemplo, proteína o glucoproteína) derivada de una fuente alérgica determinada que es identificada por anticuerpos específicos de clase IgE. Los alérgenos pueden ser obtenidos a partir de fuentes naturales (alérgenos nativos purificados) o producidos utilizando tecnología ADN-recombinante (alérgenos recombinantes)

Tomado de la referencia 10.

realidad, una nueva inmunoglobulina, la IgE.<sup>1</sup> A partir de entonces se desarrollaron métodos basados inicialmente en radioinmunoensayos y posteriormente en enzimo-inmunoensayos, capaces de detectar esos anticuerpos en el suero de los pacientes alérgicos. Ello vino a complementar de manera consistente la información obtenida mediante las pruebas cutáneas, a la vez que permitió “cuantificar” en cierto modo la “intensidad” de la alergia en un paciente determinado. Sin embargo, mediante estas técnicas *in vitro* se identificaban anticuerpos específicos frente a fuentes proteicas enteras (ácaros, pólenes, alimentos).

No obstante, los extractos biológicos crudos son en realidad una mezcla variable y muy heterogénea de proteínas, glucoproteínas y polisacáridos obtenidos a partir de una fuente alérgica, algunos de ellos con potencialidad alérgica pero otros no, lo que dificulta la adecuada estandarización (Cuadro 1).<sup>3</sup> Diferentes circunstancias, como variaciones en los procedimientos de cultivo, el nivel de maduración, los tratamientos poscosechado, las diferencias en la conservación, la degradación proteolítica, las diferencias en los procedimientos de extracción, etc., afectan de manera relevante no sólo las cantidades relativas, sino también el perfil de los alérgenos contenidos en la fuente proteica.<sup>4-67</sup> Por consiguiente, parece difícil que, a partir de la fuente natural, sea posible la obtención de extractos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* que contengan todos los alérgenos relevantes y en las concentraciones adecuadas para garantizar su fiabilidad y reproducibilidad.

### El diagnóstico molecular

A partir de la aplicación de la tecnología ADN ha sido posible secuenciar y clonar moléculas con capacidad alérgica y la continua identificación de estas moléculas permitió crear una base de alérgenos cada vez más completa y

consistente (Cuadro 1).<sup>8,9</sup> De esta manera, desde finales del decenio de 1980 ha cobrado carta de naturaleza el diagnóstico molecular (*component-resolved diagnosis*).<sup>10</sup> A diferencia de los sistemas tradicionales, el diagnóstico molecular no utiliza extractos proteicos, sino únicamente alérgenos naturales o recombinantes purificados, lo que permite su adecuada estandarización.

A partir de la identificación de los alérgenos moleculares ha sido posible incluirlos en las herramientas diagnósticas, ya sea como componentes individuales acoplados a las matrices convencionales utilizadas para la determinación de IgE específica (ImmunoCAP® y otros) o en plataformas de microensayos que permiten la detección simultánea de IgE específica frente a más de un centenar de componentes alérgicos en una pequeña muestra de suero. La tecnología multiplex basada en microensayos del sistema ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip System®, Thermo-Fisher Scientific) es un nuevo método *in vitro* que utiliza alérgenos purificados acoplados a un microchip, que serán reconocidos por la IgE del suero del paciente y cuya interacción sería revelada utilizando un anticuerpo secundario anti-IgE acoplado a un marcador fluorescente (Figura 1).<sup>11,12</sup>

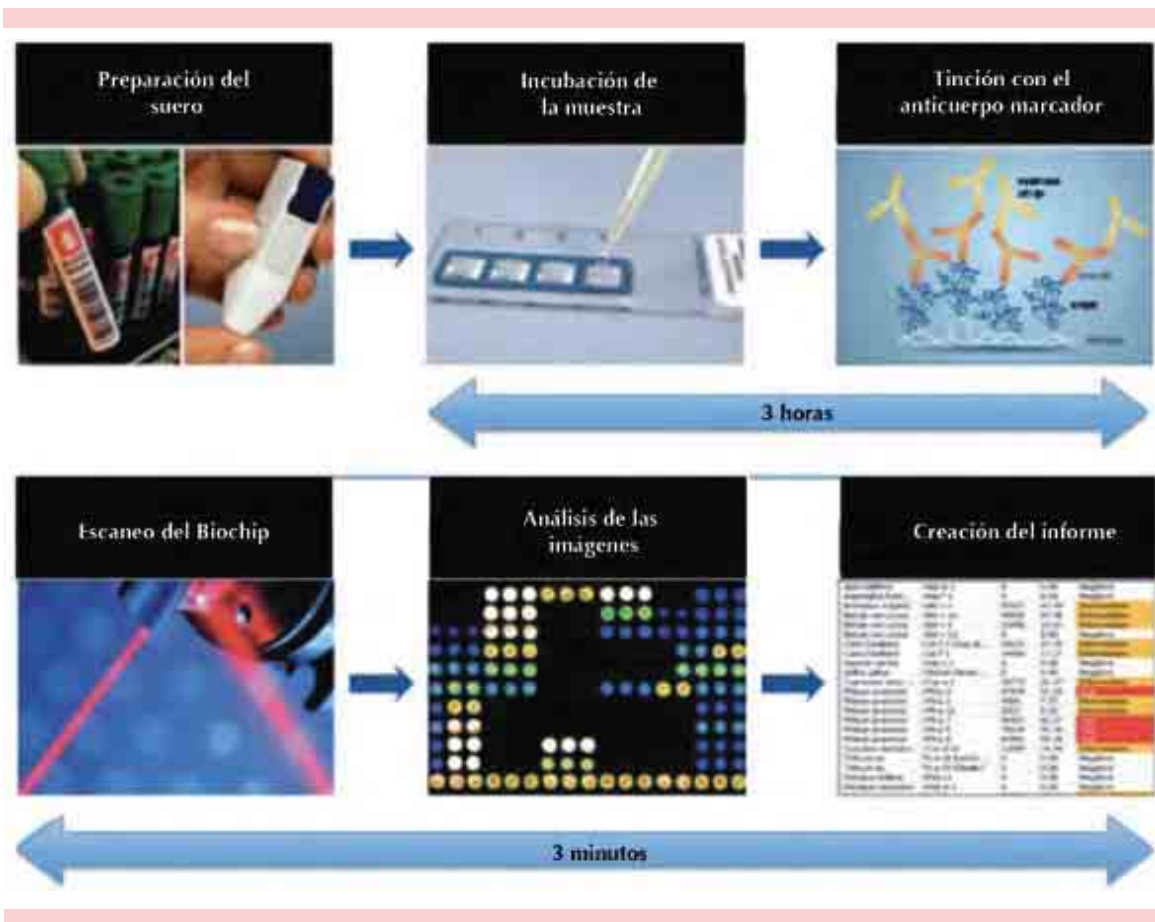
El diagnóstico molecular ha supuesto un importante avance en el diagnóstico de la alergia porque:

*Aporta mayor precisión diagnóstica:* permite la identificación de nuevos alérgenos capaces de explicar reacciones alérgicas previamente inexplicables. Por ejemplo, el estudio de Mattsson y su grupo<sup>13</sup> identificó un nuevo alérgeno presente en la orina de los perros, la calicreína prostática (nominada por la IUIS como Can f 5) capaz de fijar IgE específica en pacientes alérgicos a perro pero que mostraban resultados negativos frente a otros alérgenos de perro descritos hasta entonces (Can f 1, Can f 2 y Can f 3). En este

estudio fue posible identificar la existencia en caspa de perro de una proteína análoga a Can f 5, capaz, por tanto, de inducir reacciones alérgicas en pacientes alérgicos a epitelio de perro. La introducción de este nuevo alérgeno en el panel diagnóstico demostró que incluso 70% de los pacientes alérgicos a epitelio de perro tenían IgE específica frente a Can f 5 y que 38% de ellos reaccionaba únicamente frente a este nuevo alérgeno y no frente a los anteriormente descritos. Por consiguiente, la introducción de este nuevo alérgeno: 1) reduciría en casi 40% el número de casos falsamente negativos; 2) explicaría por qué algunos pacientes alérgicos a perro toleran los perros hembra (porque la calicreína prostática se expresa sólo en perros macho) o perros macho castrados (porque la castración reduce de manera notable la expresión de calicreína). 3) Debido a que existe una gran homología entre la calicreína prostática de perro y el antígeno prostático específico humano, no es descabellado pensar que la sensibilización a este alérgeno puede aumentar el riesgo de reacciones frente a fluido seminal humano y, tal vez, estar relacionado con ciertos casos de infertilidad femenina.

Asimismo, con el diagnóstico molecular ha sido posible distinguir moléculas clínicamente relevantes de otras que, aun siendo capaces de fijar IgE, tienen una importancia clínica nula o marginal.<sup>14</sup> También ha permitido el descubrimiento de alérgenos en fuentes alérgicas insospechadas. Por ejemplo, una quitinasa de clase III en el café (Cof a 1),<sup>15</sup> una proteína de transferencia de lípidos en el cannabis,<sup>16,17</sup> una proteína rica en ácido glutámico (Man e 5) que reacciona de manera cruzada con Hev b 5 del látex,<sup>18</sup> en las bayas de goji, etc.<sup>19</sup>

Asimismo, conlleva la mejor caracterización de los alérgenos responsables de la alergia ocupacional,<sup>20,21</sup> así como la identificación de nuevos alérgenos en este campo, como la serpiente (Tri a



**Figura 1.**

33)<sup>22</sup> y explica de manera consistente fenómenos de reactividad cruzada. Algunas proteínas con elevada homología están ampliamente distribuidas en fuentes alérgicas taxonómicamente diferentes.<sup>23,24</sup> En este sentido, es importante tener una noción clara acerca de los conceptos contenidos en el Cuadro 2.

En el caso de fuentes proteicas vegetales, existen diferentes proteínas, pertenecientes a unas cuantas familias, que son muy ubicuas en el reino vegetal, y que están ampliamente representadas en numerosas fuentes proteicas. Las proteínas con funciones biológicas básicas tienden a estar representadas en muchas especies, de manera que las pertenecientes a la misma familia, de

acuerdo con sus propiedades biológicas, suelen tener una elevada similitud estructural, compartiendo incluso epítomos capaces de fijar la misma IgE. Cuanto mayor sea su proximidad taxonómica, mayor es la probabilidad de reaccionar de manera cruzada.

Las más representativas se enumeran en el Cuadro 3, junto con sus aspectos más relevantes. Estas proteínas se denominan de manera genérica *panalergenos*; si bien, de manera más precisa, serían auténticos *panalergenos* únicamente las profilinas, porque están presentes en todo tipo de pólenes (árboles, gramíneas y malezas), así como en alimentos vegetales (frutas, verduras y hortalizas, frutos secos, legumbres y semillas)

Cuadro 2.

Término	Definición
Polisensibilización	Sensibilización (confirmada por pruebas cutáneas o IgE específica) frente a dos o más alérgenos
Paucisensibilización	Polisensibilización (confirmada por pruebas cutáneas o IgE específica) a dos a cuatro alérgenos
Cosensibilización	Reacciones mediadas por IgE como consecuencia de sensibilizaciones múltiples y no relacionadas frente a grupos alérgicos estructuralmente no relacionados
Sensibilización-reactividad cruzada	Reactividad IgE en la que los anticuerpos IgE se han desarrollado originalmente frente a un alérgeno determinado, pero que se fijan a otras proteínas alérgicas
Correconocimiento	Subclase de sensibilización-reactividad cruzada en la que el alérgeno sensibilizante primario no se conoce
Polialergia	Alergia clínicamente confirmada (por ejemplo, sensibilización específica en pruebas cutáneas o IgE específica y relación causal entre síntomas y exposición al alérgeno específico) frente a dos o más alérgenos

Tomado de la referencia 147.

y en el látex. Otros serían *euralérgenos* (del griego *euros*: amplio), como las proteínas de transferencia de lípidos, no presentes en polen de gramíneas, las PR-10, no presentes en pólenes de malezas y gramíneas, ni el látex, las polcalcinas, no presentes en látex ni en alimentos vegetales, etc., o *stenalérgenos* (*stenos*: escaso), como las poligalacturonasas, las pectato-liasas o las ciclofilinas (presentes en algunos pólenes), las expansinas, los inhibidores de la alfa-amilasa-tripsina, las cistatinas (presentes en algunos –escasos– pólenes y alimentos vegetales) o las patatinas o las cupinas (presentes en algunos –escasos– alimentos vegetales y el látex).<sup>23</sup>

La expresión clínica en pacientes con reactividad cruzada es variable, desde reacciones graves hasta reactividad nula o clínicamente irrelevante. Ello puede depender de varios factores; en la medida en que los alérgenos son proteínas, su entorno físico-químico puede influir notablemente en su alergenidad; así, la composición química del medio, la fuerza iónica, el pH, la temperatura, etc. pueden tener una influencia notable. Asimismo, la potencia alérgica de algunas proteínas puede ser modificada por su interacción con otras proteínas.<sup>25</sup> Los factores determinantes que pueden condicionar ese entorno pueden ser la variedad,<sup>26</sup> el grado de

maduración del alimento, las condiciones de almacenamiento y conservación y el tipo de cultivo. También son decisivos la respuesta inmunitaria del paciente, el nivel de exposición al alérgeno, la alergenidad del propio antígeno,<sup>26,27</sup> la homología en la secuencia de aminoácidos de los epítomos responsables de la reacción, etc. Por ejemplo, como consecuencia de su elevado grado de similitud estructural, las proteínas de transferencia de lípidos suelen tener mayor probabilidad de reactividad cruzada que las profilinas, cuya homología es bastante menor. Aun así, pueden existir notables diferencias estructurales entre las proteínas de transferencia de lípidos de diferentes especies, lo que explicaría las diferencias clínicas observadas de unos pacientes a otros respecto de su reactividad frente a las proteínas de transferencia de lípidos de una o varias fuentes proteicas.<sup>25,28</sup>

En todo caso, cuanto mayor sea su grado de homología, así como su ubicuidad, más probable es que estas proteínas sean capaces de explicar cuadros de reactividad cruzada bien identificados, como:

*Alergia a polen de abedul-frutas (sobre todo rosáceas, particularmente melocotón y manzana).* Las PR-10 son reconocidas como proteínas de



defensa que se expresan en circunstancias desfavorables para las plantas, como la exposición a contaminantes, infecciones, estrés, etc.<sup>29</sup> Estas proteínas son responsables del frecuentemente observado síndrome de alergia oral en pacientes alérgicos a polen de abedul cuando ingieren frutas o verduras, debido a la elevada similitud estructural (28-67% de homología) del Bet v 1 del abedul con Mad d 1 de la manzana, Pru p 1 del melocotón, Pru av 1 de la cereza, Pyr c 1 de la pera, pero también con Api g 1 del apio, Cor a 1 de la avellana, así como otras PR-10 de zanahoria, albaricoque, papa, perejil, etc.<sup>29-31</sup>

Las profilinas son proteínas con peso molecular de alrededor de 14 kDa, sumamente conservadas, presentes en el citoesqueleto de los organismos eucarióticos, y que regulan el paso de actina globular a actina filamentosa cuando la célula se activa.<sup>32</sup> Se ha secuenciado y clonado la profilina del polen de abedul (Bet v 2), pero también se han identificado profilinas en pólenes de gramíneas y de artemisia, así como en una gran variedad de alimentos de origen vegetal, incluidas las frutas rosáceas. Estas profilinas pueden tener una elevada homología (incluso de 80%) y, aunque se consideran alérgenos menores, su implicación se ha demostrado en la alergia a manzana en pacientes alérgicos al polen de abedul por reactividad cruzada de la profilina del abedul (Bet v 2) con la de la manzana (Mal d 2) y otras rosáceas, así como con las de la avellana, el apio y la zanahoria.<sup>31,33</sup> Algo similar ocurre con la sensibilización a profilina de gramíneas (Phl p 12) y las profilinas de frutas como el melocotón (Pru p 4).

Por otra parte, la familia de las PR-14 incluye las proteínas de transferencia de lípidos, que son una familia de proteínas PR con peso molecular de alrededor de 9 kDa, muy ubicuas en todo el reino vegetal, implicadas en la formación de la cutícula, en la transferencia de los fosfolípidos desde los liposomas a la mitocondria y en la

defensa de la planta frente a infecciones. Por ello, se localizan preferentemente en las capas externas de las plantas y frutos, lo que explica la diferente reactividad clínica de los pacientes alérgicos a proteínas de transferencia de lípidos cuando comen fruta sin pelar o pelada. Hasta el momento se han identificado más de 60 proteínas de transferencia de lípidos en plantas y diversos productos vegetales:<sup>25</sup> frutas rosáceas (melocotón [Pru p 3], manzana [Mal d 3], fresa [Fra a 3], cereza [Pru av 3], etc.), cítricos como la naranja (Cit s 3), hortalizas (tomate [Sola l 3], espárrago [Aspa o 1], lechuga [Lac s 1], etc.), cereales (trigo [Tri a 14], maíz [Zea m 14], etc.), frutos secos (cacahuete [Ara h 9], avellana [Cor a 9], etc.), látex (Hev b 12), lo que demuestra la gran ubicuidad de estas proteínas. Se han identificado también proteínas de transferencia de lípidos en pólenes como la artemisia y el olivo y no es infrecuente que los pacientes alérgicos a proteínas de transferencia de lípidos de frutas y verduras tengan alergia concomitante a pólenes; son precisamente éstos uno de los grupos más predispuestos a padecer reacciones más graves.<sup>34,35</sup>

Más allá de la cantidad del alérgeno ingerido, la potencial intensidad de las reacciones clínicas depende, en gran medida, de la estabilidad de la proteína sensibilizante (Figura 2). Ello explicaría la existencia de diferentes perfiles de alergia a frutas rosáceas: por una parte, pacientes habitualmente del centro y norte de Europa en los que, en razón de la abundancia del abedul, la alergia a las frutas rosáceas se asocia con sensibilización a PR-10 o profilinas comunes en el polen de ese árbol y en las rosáceas. Como consecuencia de la labilidad de estas proteínas, estos pacientes sólo suelen manifestar reacciones locales, como síndrome de alergia oral. Por el contrario, la ausencia de abedules en el sur de Europa motiva que la proteína sensibilizante más común entre pacientes alérgicos a rosáceas de estas zonas suela ser la proteína de transferencia

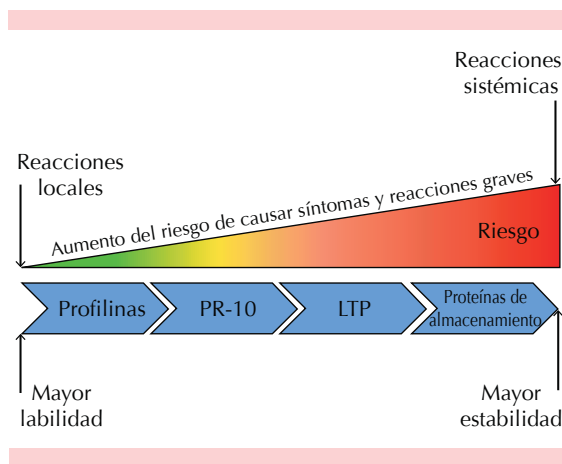


Figura 2.

de lípidos, lo que explica la mayor severidad de las reacciones en estos casos,<sup>35</sup> particularmente cuando comen frutas sin pelar.

Así, el diagnóstico molecular contribuye a explicar las diferencias geográficas observadas en los patrones de alergia en pacientes sensibilizados a la misma fuente proteica<sup>23,36-40</sup> y podría ayudar a explicar también las diferencias de los perfiles clínicos a distintas edades.<sup>41,42</sup>

La sensibilización a profilinas explicaría, asimismo, las asociaciones entre alergia a polen de plantago-gramíneas y melón,<sup>43</sup> alergia a polen de *Chenopodium* y melón<sup>10</sup> y alergia a polen de ambrosia-melón-plátano.<sup>44</sup>

*Síndrome artemisia-apio-zanahoria-especies*, relacionado asimismo con la sensibilización a profilinas de artemisia (Art v 4), apio (Api g 4), zanahoria (Dau c 4) y especies del grupo de las apiáceas o umbilíferas, como el perejil, el cilantro, el hinojo y otras.<sup>45,46</sup>

*Síndrome látex-frutas*. El látex es una mezcla heterogénea de proteínas, de las que al menos 15 se han identificado como alergénicas.<sup>9</sup> La sensibilización a uno u otro de esos alérgenos induce

cuadros clínicos muy distintos. Por ejemplo, se sabe que la alergia al látex es muy frecuente en pacientes multioperados, particularmente en niños con espina bífida.<sup>47,48</sup> Sin embargo, contrariamente a lo que ocurre en otros grupos de riesgo, como el personal sanitario, los niños con espina bífida alérgicos al látex rara vez tienen una alergia concomitante a frutas. Una explicación de este hecho se apoya en que los niños con espina bífida se sensibilizan fundamentalmente por vía hematogena o trasmucosa y el alérgeno sensibilizante principal es el factor de elongación del látex (Heb v 1),<sup>49,50</sup> un alérgeno muy adherente y escasamente soluble, presente en guantes y material médico (sondas, catéteres), que formaría microdepósitos capaces de inducir la sensibilización progresiva a este alérgeno. Por el contrario, los adultos alérgicos al látex se suelen sensibilizar por vía inhalatoria a alérgenos más aerosolizables contenidos en los productos de látex (fundamentalmente guantes). Entre éstos, la heveína del látex (Hev b 6) es uno de los alérgenos reconocidos con más frecuencia por los adultos alérgicos al látex, que tienen elevada incidencia de alergia concomitante a frutas.<sup>51</sup> La heveína posee un dominio N-terminal con gran homología con las quitinasas de clase I contenidas en el aguacate (Prs a 1), el plátano (Mus a 2), la castaña (Cas s 5), etc.<sup>52</sup>

También se han implicado en el síndrome látex-frutas las beta 1,3-glucanasas, pertenecientes a la familia de las PR-2, presentes también en el látex (Hev b 2) y en las frutas mencionadas.<sup>53</sup> La sensibilización a profilina del látex (Hev b 8), aunque muestra reactividad cruzada con otras profilinas de alimentos y pólenes, suele tener escasa relevancia clínica.<sup>50,54</sup>

Otras asociaciones descritas incluyen alergia-sensibilización a lenteja y coco,<sup>55</sup> alergia-sensibilización a polen de parietaria y pistacho, alergia a polen de ciprés y melocotón, a polen de salsola y azafrán, a *Alternaria* y espinaca,<sup>10</sup> a

semillas de kiwi y frutos secos,<sup>56,57</sup> a mostaza y frutos secos,<sup>58</sup> etc.

En el caso de la cosensibilización a *Alternaria* y kiwi se cuestiona si sería propiamente un fenómeno de reactividad cruzada o, más bien, consecuencia de la interacción del alérgeno mayor de la *Alternaria* (Alt a 1) con una PR-5 del kiwi, porque se han encontrado esporas de *Alternaria* inoculadas en la piel del kiwi, así como la existencia de Alt a 1 en la pulpa, colocalizado con una PR-5 del kiwi, probablemente con el fin de inhibir la actividad enzimática de esa proteína de defensa. Así, cabría la posibilidad de que la sensibilización al kiwi en estos casos fuera, en realidad, consecuencia de la contaminación del mismo por *Alternaria*.<sup>59</sup>

Pero los fenómenos de reactividad cruzada no se limitan únicamente al reino vegetal. Se han descrito síndromes de reactividad cruzada entre proteínas de origen animal (Cuadro 3):

*Síndrome ácaros-invertebrados.* La tropomiosina es una proteína estructural presente en el músculo de los organismos eucarióticos que comparte una elevada homología entre diferentes especies de invertebrados, como crustáceos y moluscos (cefalópodos, gasterópodos y lamelibranquios), ácaros, insectos y nemátodos, y está comúnmente implicada en fenómenos de reactividad cruzada entre estas especies.<sup>60-65</sup>

Al mismo tiempo, la sensibilización a tropomiosina de ácaros (Der p 10) o cucaracha (Bla g 7, Per a 7) explicaría la sensibilización a la tropomiosina de gamba (Pen a 1) en individuos que nunca han ingerido mariscos.<sup>66</sup>

La tropomiosina puede causar síntomas digestivos y respiratorios, y suele ser la responsable de la reactividad cruzada entre las especies mencionadas. Sin embargo, se han descrito otros alérgenos potencialmente relacionados

con fenómenos de reactividad cruzada entre estas especies, como la ubiquitina, la  $\alpha$ -actinina y la arginin-cinasa, cuya relevancia en esos fenómenos varía entre climas húmedos o secos. El estudio adecuado en este sentido puede orientar acerca de la fuente sensibilizante primaria (habitualmente ácaros en climas húmedos y crustáceos en climas secos).<sup>67,68</sup>

*Síndrome ave-huevo.* Constituye una entidad en la que se asocian, en general, síntomas inicialmente respiratorios relacionados con la inhalación de derivados epidérmicos de aves, seguidos de síntomas alimentarios por la ingestión de yema de huevo o carne de aves de diferentes especies.<sup>69</sup> La responsable es una proteína presente en la yema del huevo, la  $\alpha$ -livetina (Gal d 5),<sup>70-72</sup> que reacciona cruzadamente con albúminas de aves presentes en la carne y en las plumas.

*Alergia a pescado.* En la mayoría de los casos, la alergia a pescado está mediada por parvalbúminas, que son proteínas localizadas en el sarcoplasma muscular, implicadas en la señalización del calcio, y que poseen una elevada reactividad cutánea entre diferentes especies de pescado.<sup>73</sup> Cerca de la mitad de los pacientes alérgicos a un pescado muestra reactividad cruzada, al menos, con otro.<sup>74</sup> Por lo general, se toleran mejor los pescados azules (atún, bonito, pez espada, salmón) que los pescados blancos.<sup>75</sup> Asimismo, la parvalbúmina puede explicar fenómenos de reactividad cruzada con carne de anfibios.<sup>76</sup>

En caso de negatividad frente a parvalbúminas, otros alérgenos, como las enolasas, las aldolasas y la gelatina del pescado, pueden ser responsables en pacientes con alergia clínica a pescado.<sup>77,78</sup>

*Alergia a carnes.* Las albúminas son el alérgeno comúnmente responsable de las alergias a carnes de mamíferos y aves, si bien ocasionalmente pueden estar relacionadas con alérgenos al-



Cuadro 3. (Continúan en la siguiente página)

Familia proteica	Características	Fuente	Grado de reactividad cruzada entre especies de esta familia	Alergenos más representativos
<b>Proteínas de origen vegetal</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteínas de transferencia de lípidos inespecíficas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estables al calor y a la digestión → reacciones no sólo con alimentos crudos, sino también con alimentos cocinados</li> <li>Con frecuencia asociados con reacciones sistémicas más graves, además de síndrome de alergia oral, al menos en el sur de Europa</li> </ul>	Frutas, verduras, frutos secos, pólenes	Variable	Ara h 9, Cor a 8, Pru p 3, Par j 2, Art v 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteínas de almacenamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estables al calor y a la digestión → reacciones no sólo con alimentos crudos, sino también con alimentos cocinados</li> <li>Con frecuencia asociados con reacciones sistémicas más graves, además de síndrome de alergia oral</li> </ul>	Frutos secos, semillas	Bajo	Albúminas 2S <ul style="list-style-type: none"> <li>Ara h 2, 6 y 7</li> <li>Ber e 1</li> </ul> Albúminas 7S <ul style="list-style-type: none"> <li>Ara h 1</li> <li>Gly m 5</li> <li>Jug r 2</li> </ul> Albúminas 11S <ul style="list-style-type: none"> <li>Ara h 3</li> <li>Gly m 6</li> <li>Cor a 9</li> </ul> Gliadinas <ul style="list-style-type: none"> <li>Tri a 19</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-10) homólogos del Bet v 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gran homología con el alergeno del polen de abedul Bet v 1</li> <li>La mayor parte sensibles al calor y la digestión → alimentos cocinados generalmente bien tolerados</li> <li>Con frecuencia asociados con síntomas locales (síndrome de alergia oral) en pacientes en el norte de Europa</li> <li>Pueden predisponer a reacciones a frutas rosáceas, avellana, zanahoria y apio</li> </ul>	Frutas, verduras, frutos secos, pólenes	Variable	Bet v 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1, Pru p 1, Pru av 1, Pyr c 1, Api g 1.01, Mal d 1, Act d 8, Dau c 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mayor parte sensibles al calor y la digestión → alimentos cocinados generalmente bien tolerados</li> <li>No suelen causar síntomas (baja relevancia clínica), pero a veces pueden ocasionar síntomas locales o incluso graves</li> <li>Causan múltiples positividad, pero con escasa relevancia clínica en la mayoría de los casos</li> <li>Gran homología incluso entre especies lejanas filogenéticamente</li> </ul>	Alimentos vegetales, látex, gramíneas, árboles, malezas	Alto	Bet v 2, Mal d 2, Pru p 4, Hev b 8, Phi p 12

**Cuadro 3.** (Continuación)

Familia proteica	Características	Fuente	Grado de reactividad cruzada entre especies de esta familia	Alergenos más representativos
<b>Proteínas de origen vegetal</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Policalcinas (proteínas fijadoras de calcio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No presentes en alimentos</li> </ul>	Gramíneas, árboles, malezas	Alto	Bet v 4, Phl p 7, Art v 5
<b>Proteínas de origen animal</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tropomiosinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estables al calor y a la digestión → también reacciones con alimentos cocinados</li> <li>Con frecuencia asociados con reacciones sistémicas más graves, además de síndrome de alergia oral</li> <li>Marcador de reactividad cruzada entre invertebrados</li> </ul>	Crustáceos Ácaros, cucarachas, nemátodos	Alto	Pen a 1 Der p 10, Ani s 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>Parvalbúminas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergeno mayor del pescado</li> <li>Estables al calor y a la digestión → también reacciones con alimentos cocinados</li> <li>Con frecuencia asociados con reacciones sistémicas más graves, además de síndrome de alergia oral</li> </ul>	Pescado, anfibios	Alto	Cyp c 1, Gad c 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Seroalbúminas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentes en carne y fluidos biológicos animales</li> <li>Bastante sensibles al calor y a la digestión → posibles problemas con alimentos (carne) crudos, pero improbables con alimentos cocinados</li> <li>Reacciones clínicas raras</li> </ul>	Leche de vaca, sangre, carne de vaca, epitelios	Alto	Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipocalcinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergenos animales muy relevantes</li> <li>Proteínas estables</li> </ul>	Animales de pelo	Variable	Fel d 1, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Mus m 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Livetinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Responsable del síndrome ave-huevo</li> <li>La alergia respiratoria suele preceder a la alimentaria</li> <li>Bastante sensible al calor y digestión → suelen tolerar huevo y carnes cocinadas</li> </ul>	Yema de huevo, plumas, carne de aves	Variable	Gal d 5
<b>Carbohidratos</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Determinantes de reactividad cruzada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marcador de sensibilización interespecies</li> <li>Raramente causa reacciones, pero puede producir pruebas cutáneas positivas a alérgenos que contienen determinantes de reactividad cruzada</li> </ul>	Pólenes, alimentos vegetales, insectos, venenos	Muy alto	CCD MuxF3, Ana c 2

Modificado de las referencias 10 y 88.

ternativos (inmunoglobulinas, actina, miosina, tropomiosina y  $\alpha$ -parvalbúmina).<sup>79</sup> Es probable una mayor reactividad cruzada entre carnes de mamíferos y de aves. Se han descrito casos de alergia a leche de vaca y carne de ternera, así como reactividad cruzada con carnes de otros mamíferos en relación con sensibilización a seroalbúmina bovina (Bos d 6).<sup>80</sup> En todo caso, la termolabilidad de las albúminas suele permitir una buena tolerancia de las carnes cocinadas.

En la medida en que las albúminas tienen un elevado grado de reactividad cruzada entre especies y que a la vez están presentes en tejidos, fluidos y epitelios de animales, pueden ocasionar problemas curiosos, como el síndrome gato-cerdo, que consiste en que pacientes con alergia respiratoria a albúmina (Fel d 2), presente en el epitelio de gato, padecen alergia alimentaria a carne de cerdo,<sup>81</sup> u otros síndromes similares.<sup>82</sup>

Un caso diferente se debe a la sensibilización galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa ( $\alpha$ -Gal), un determinante glucídico que se encuentra en glucoproteínas y glucolípidos de mamíferos no primates, y que se asocia con reacciones anafilácticas retardadas potencialmente graves tras la ingestión de carnes rojas. Se sospecha que la sensibilización primaria a este determinante es causada por picaduras de insectos o ciertas infestaciones parasitarias.<sup>83,84</sup> Debido a que  $\alpha$ -Gal también está presente en cetuximab (un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón e IgG1 humana contra el factor de crecimiento epidérmico) prescrito en el cáncer de colon y de cabeza y cuello, se ha sugerido su administración como componente para detectar la sensibilización a  $\alpha$ -Gal<sup>85</sup> y, debido a que la mayoría de los pacientes alérgicos a cetuximab están previamente sensibilizados a  $\alpha$ -Gal, se debe considerar la posibilidad de probarlo antes de su prescripción.<sup>86</sup>

Un reciente estudio identificó una secretoglobina, el heterodímero AL-CL2 de la lipofilina

(Ory c 3) como un alergeno mayor del epitelio de conejo. Sin embargo, pese a su elevada homología con el alergeno mayor del gato (Fel d 1), no se ha detectado una reactividad cruzada relevante entre ambos.<sup>87</sup>

Asimismo, el diagnóstico molecular permite establecer una sospecha fundamentada respecto de la fuente sensibilizante primaria en caso de pacientes polisensibilizados. Entre las proteínas contenidas en una fuente alérgica, algunas son específicas de especie y, como se mencionó, otras son proteínas homólogas presentes en varias fuentes alérgicas.<sup>10,88</sup> Así, la sensibilización a proteínas específicas indicaría la sensibilización genuina a esa fuente proteica; al ser Ara h 2 un alergeno específico de especie, indicaría una sensibilización genuina a cacahuete.<sup>88-90</sup> A su vez, la sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada tendría implicaciones con importantes repercusiones respecto de la conducta a seguir en un paciente concreto (Cuadro 4), particularmente en lo que se refiere a la indicación de inmunoterapia específica. En todo caso debe insistirse en que sensibilización no necesariamente implica relevancia clínica.

El diagnóstico molecular ha mejorado sensiblemente la precisión diagnóstica en los casos de alergia a veneno de himenópteros<sup>91-93</sup> con vistas a la adecuada valoración de los riesgos y prescripción de inmunoterapia específica.

El uso de las plataformas multiplex (ISAC<sup>®</sup>) puede ayudar a aclarar algunos casos sospechosos de alergia en los que no ha sido posible hallar un alergeno potencialmente responsable, o casos de anafilaxia idiopática, al determinar de manera simultánea más de 100 alérgenos cuya determinación individual *in vivo* e *in vitro* sería complicada.<sup>94</sup>

Además, se han descrito sensibilizaciones (generalmente asintomáticas o asociadas con

Cuadro 4.

Sensibilización frente a			Interpretación	Recomendación de inmunoterapia específica (en pacientes sensibilizados a inhalantes)
Alergenos específicos				
De una fuente proteica determinada	De otra(s) fuente(s) proteica(s) adicional(es)	Alergenos de reactividad cruzada		
Sí	No	No	Monosensibilización	Sí
Sí	Sí	No	Polisensibilización genuina	Sí → frente al alergeno clínicamente relevante (si más de un alergeno clínicamente relevante, preferiblemente con mezclas de no más de tres alergenos a dosis máximas) No → si demasiados alergenos clínicamente relevantes
Sí (*)	No	Sí	Falsa polisensibilización	Sí (frente al alergeno específico)
No	No	Sí	Correconocimiento	No
Sí	Sí	Sí	Polisensibilización genuina + sensibilización a panalergenos	Sí → frente al alergeno clínicamente relevante (si más de un alergeno clínicamente relevante, preferiblemente con mezclas de no más de tres alergenos a dosis máximas) No → si demasiados alergenos clínicamente relevantes

(\*) Probable sensibilizante primario.

reacciones locales leves) ante determinantes carbohidratados con reactividad cruzada (Cuadro 3), presentes en glucoproteínas de pólenes (ambrosía, *Phleum* y abedul), de alimentos de origen vegetal (frutos secos, verduras, hortalizas, cereales, frutas)<sup>27</sup> y también de insectos (abejas, avispas y cucarachas). En todo caso, el papel de los determinantes carbohidratados con reactividad cruzada como potencial elemento responsable de reacciones de reactividad cruzada clínicamente relevantes sigue siendo controvertido,<sup>95-98</sup> entre otras razones porque muchas glucoproteínas contienen un único determinante carbohidratado con reactividad cruzada capaz de fijar IgE, por lo que no sería posible el efecto de puenteo en dos moléculas de IgE acopladas a la membrana celular para inducir la liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos.<sup>95</sup> El progreso en la caracterización de estas glucoproteínas, que

identifiquen las que contengan más de un determinante carbohidratado con reactividad cruzada, permitirá determinar cuáles podrían estar relacionadas con fenómenos de reactividad cruzada con un efecto clínico real.

El diagnóstico molecular permite efectuar aproximaciones de pronóstico más precisas, así como mejorar la seguridad de otros procedimientos diagnósticos comúnmente utilizados, como las pruebas de provocación. En este sentido, la mera positividad, así como la intensidad de la positividad frente a determinados componentes alérgicos puede resultar de utilidad respecto de la valoración de: *a*) la cronología del progreso de la alergia desde sensibilización a alergia clínica, *b*) la posibilidad de poder superar la alergia, *c*) el riesgo de tener reacciones en una prueba de provocación, *d*) el riesgo de reacciones en relación con la forma de preparación del

alimento administrado, e) el riesgo de reacciones más graves.

Por ejemplo, a partir del análisis de una secuencia de sueros de niños incluidos en la cohorte MAS utilizando el diagnóstico molecular ha sido posible determinar que, probablemente, la sensibilización a un alérgeno específico precede incluso tres años las manifestaciones clínicas, mismas que con frecuencia se producen cuando el nivel de sensibilización ha aumentado de manera relevante, y que a veces se acompaña de sensibilización concomitante a otros alérgenos de la misma u otra fuente alérgica.<sup>99</sup>

Hay estudios que sugieren que la sensibilización a determinadas proteínas implica menor probabilidad de superar el problema y viceversa. Por ejemplo, la sensibilización a Ara h 8 supone una muy elevada probabilidad de remisión de la alergia a cacahuete.<sup>100</sup>

Por su parte, la sensibilización a ovomucoide (Gal d 3) implica mayor riesgo de persistencia de la alergia a huevo.<sup>101-103</sup>

El diagnóstico molecular también resulta útil al momento de planificar la conveniencia de realizar una prueba de provocación en pacientes con anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de la ingestión de trigo.<sup>104</sup> Un estudio reciente analizó el cociente IgE específica frente a  $\omega$ -5-gliadina/IgE total en pacientes con alergia a trigo y estableció un punto de corte que delimitaría los pacientes con probabilidad de tener síntomas graves (anafilaxia) cuando ingieren productos con trigo (cociente superior a 0.3) de los que sólo manifestarían síntomas leves (urticaria, síntomas digestivos, dermatitis atópica).<sup>105</sup>

De manera similar, se ha propuesto que un cociente IgE específica frente a Ara h 2/IgE específica frente a cacahuete mayor de 0.6 sería

predictor de reacciones graves tras la ingestión de cacahuete.<sup>39</sup>

La sensibilización a Gly m 4 implica riesgo de reacciones generalizadas y graves por el consumo de soja.<sup>106</sup> En el caso de la avellana, la sensibilización a proteínas de almacenamiento Cor a 9 y Cor a 11 sería responsable de reacciones más graves, comúnmente en niños, mientras que la sensibilización a una PR-10 homóloga al Bet v 1 (Cor a 1.04) predominante en adultos se asociaría con síndrome de alergia oral.<sup>107</sup> Asimismo, concentraciones de IgE específica  $\geq 1$  kU/L frente a Cor a 1 o  $\geq 5$  kU/L frente a Cor a 14 en niños y  $\geq 1$  kU/L frente a Cor a 1 o  $\geq 1$  kU/L frente a Cor a 14 en adultos tienen especificidad mayor de 90% en la predicción de síntomas objetivos tras la prueba de provocación.<sup>42</sup>

En general, se acepta que la sensibilización a proteínas de transferencia de lípidos implica mayor riesgo de reacciones graves,<sup>34,108</sup> aunque hay quien cuestiona esta aseveración.<sup>109,110</sup>

Respecto de la leche de vaca, la sensibilización a caseína (Bos de 8) se ha relacionado con la persistencia de la alergia, en razón de su mayor termoestabilidad en comparación con las proteínas del suero de leche. Así, un estudio reciente estableció puntos de corte de 0.94 y 20.2 kU/L frente a Bos d 8 para unas respectivas sensibilidad y especificidad de 95%, con un punto de corte óptimo de 4.95 kU/L (sensibilidad 74%, especificidad 77%).<sup>111</sup> Aun así, el caso de la alergia a la leche de vaca también resulta controvertido, porque hay estudios que concluyen que, si bien la concentración de IgE específica frente a leche se relaciona inversamente con la probabilidad de alcanzar la tolerancia, la determinación individualizada de IgE específica frente a  $\alpha$ -lactalbúmina,  $\beta$ -lactoglobulina (Bos d 5.0102),  $\kappa$ -caseína y  $\alpha$ (s1)-caseína no aporta información adicional al respecto, lo que cuestionaría la justificación del diagnóstico molecular en este caso.<sup>112</sup>



Otro estudio efectuado en pacientes alérgicos a cacahuete estableció un punto de corte de 1.63 kU/L frente a Ara h 2 para establecer la recomendación de realizar o no una prueba de provocación, lo que permitió reducir de 205 provocaciones estimadas en el caso de no haber utilizado este método, a únicamente 92.<sup>113</sup> Sin embargo, otros estudios cuestionan la verosimilitud de esta conclusión en el caso concreto de la IgE específica frente a cacahuete y Ara h 2,<sup>114</sup> además de que dan puntos de corte distintos (Ara h 2 < 0,35 kU/L).<sup>89</sup>

La relación de la gravedad de las reacciones con la sensibilización a determinados alérgenos no ocurre solamente en el caso de los trofoalérgenos, sino también en el de los aeroalérgenos. Por ejemplo, la sensibilización a Per a 2 de *Periplaneta americana* se correlaciona con asma más grave y elevación de citocinas y quemoquinas proinflamatorias séricas (IL-8, proteína quimotáctica de monocitos 1 y ligando 20 de quemoquinas), en comparación con la sensibilización a Per a 9 en pacientes alérgicos a cucaracha.<sup>115</sup>

Asimismo, la probabilidad de tener síntomas se relaciona también con el hecho de que el alimento se haya administrado crudo o cocinado y, más allá del efecto desnaturalizador que la propia cocción tiene en las proteínas (en relación directa con su termolabilidad), también depende de cómo se cocinó el alimento. Por ejemplo, un estudio sugiere que la cocción de huevo con trigo a 180°C durante al menos 10 minutos induce la formación de agregados insolubles Gal d 3-gluten de baja alergenicidad.<sup>116</sup> A su vez, hay estudios que establecen una relación directa entre las concentraciones de IgE específica frente a Gal d 3 y la tolerancia a huevo cocido o crudo<sup>102</sup> y que la probabilidad de tolerar el huevo cocido sería superior a 95% cuando la IgE frente a Gal d 3 sea menor de 1.2 kU/L.<sup>117</sup> Por el contrario, las probabilidades de

tener una reacción frente a huevo horneado serían superiores a 90% cuando el paciente tiene una IgE específica frente a Gal d 3 superior a 50 kU/L.<sup>118</sup> Otro estudio muy reciente demostró que la cocción del cacahuete disminuye la existencia de alérgenos, particularmente Ara h 2, 6 y 7 y, en consecuencia, su alergenicidad,<sup>119</sup> mientras que el tueste la aumentaría.<sup>120</sup>

Por todo ello, si bien la disponibilidad de puntos de corte frente a fuentes proteicas o alérgenos específicos puede ser de utilidad para tomar la decisión respecto de realizar o no una prueba de provocación, de si debe realizarse con el alimento crudo o cocinado, respecto del método de cocinado, respecto de establecer un pronóstico acerca de la probabilidad de superar la alergia o de cuándo podría ocurrir, la cautela es esencial, porque las probabilidades de que esos sucesos tengan lugar dependen de factores individuales imponderables relacionados con el alimento y con la respuesta del propio paciente. Así pues, el diagnóstico molecular nunca puede sustituir a la evaluación individual basada en la historia clínica y en la experiencia del médico.

Asimismo, el diagnóstico molecular permitiría una orientación terapéutica más adecuada y precisa, desde el punto de vista de las recomendaciones de medidas de prevención y de la prescripción de fármacos e inmunoterapia específica.

Algunos comentarios apuntados con anterioridad pueden servir de ejemplo. Así, una monosensibilización a Can f 5 permitiría, en teoría, la convivencia con perros hembra o con perros macho castrados<sup>13</sup> y los pacientes alérgicos a seroalbúmina de perro (Can f 3), por reactividad cruzada con seroalbúmina bovina (Bos de 6), tolerarían la presencia de un perro. Ello ayudaría también respecto de los consejos dietéticos en pacientes con alergia alimentaria: por ejemplo, algunos pacientes alérgicos a huevo

podrían tolerar el huevo cocido<sup>117</sup> o cocinado con harina de trigo;<sup>116</sup> los pacientes alérgicos a la seroabúmina podrían tolerar carnes bien cocinadas;<sup>81</sup> es muy improbable que los pacientes alérgicos a látex monosensibilizados a Hev b 1 tengan problemas con la ingestión de frutas;<sup>51</sup> los alérgicos a profilinas probablemente sólo tendrían síndrome de alergia oral, mientras que los alérgicos a proteínas de transferencia de lípidos tendrían un riesgo potencial de reacciones más graves, aunque cabría la posibilidad de que toleraran la fruta pelada.<sup>121</sup>

Un estudio reciente efectuado en 86 adultos con alergia alimentaria demostró que el diagnóstico molecular cambió significativamente la decisión del médico de prescribir adrenalina, en comparación con el mero criterio clínico.<sup>122</sup>

El diagnóstico molecular orientaría la correcta prescripción de la inmunoterapia específica, no sólo en cuanto a la composición del extracto, sino respecto a su indicación o no porque, en comparación con el criterio clínico habitual basado en las pruebas cutáneas y la IgE específica frente a fuentes alergénicas, el diagnóstico molecular modificaría la prescripción de la inmunoterapia específica en cerca de la mitad de los pacientes, al menos en áreas con sensibilización compleja a pólenes,<sup>123-126</sup> particularmente en pacientes polisensibilizados (Cuadro 4).<sup>127,128</sup>

También permitiría ahorrar en inmunoterapia específica innecesaria en pacientes sensibilizados a alergenitos contenidos en fuentes alergénicas, pero que no están presentes de manera estandarizada en los extractos comerciales disponibles para inmunoterapia específica.<sup>129</sup>

Otra posibilidad que se abre a partir del diagnóstico molecular sería el tratamiento de síndromes de reactividad cruzada por sensibilización a panalergenitos:

*Síndrome de sensibilización a profilina:* un estudio previo sugirió que un año de inmunoterapia específica con polen de abedul en pacientes con alergia concomitante frente a polen de abedul y síndrome de alergia oral por manzana era capaz de aliviar de manera relevante los síntomas clínicos inducidos por la ingestión de esta fruta.<sup>130,131</sup>

*Síndrome de sensibilización a proteínas de transferencia de lípidos:* está comercializada una vacuna sublingual con proteínas de transferencia de lípidos (Pru p 3) de melocotón, cuyos resultados preliminares resultan esperanzadores.<sup>132-134</sup> Existen también en marcha estudios de la administración de inmunoterapia específica subcutánea frente a proteínas de transferencia de lípidos recombinante de melocotón (rPru p 3) y parvalbúmina recombinante de carpa (rCyp c 1), cuyos resultados están pendientes de publicarse.

Asimismo, gracias a la tecnología ADN ha sido posible caracterizar y clonar alergenitos recombinantes en cantidad suficiente para poder utilizarse en inmunoterapia específica. Inicialmente comenzaron a aislarse alergenitos naturales purificados o alergenitos recombinantes que emulaban los alergenitos naturales. Pero la tecnología recombinante también permitió la fabricación de alergenitos hipoalergénicos, proteínas alergénicas híbridas y péptidos de células T, cuyo objetivo sería mejorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica, así como disminuir el número de inyecciones.<sup>14</sup> Así, hay estudios que analizan los resultados de:

- Vacunas basadas en alergenitos recombinantes no modificados.
- Vacunas con alergenidad reducida y reactividad de células T mantenida, mediante: a) el cambio o la destrucción de los epítotos conformacionales o la oligomerización de los alergenitos, b) la modificación del plegamiento del alergenito por reducción o

alquilación, c) la introducción de mutaciones puntuales por mutagénesis dirigida de las cisteínas, a fin de romper los puentes disulfuro, inducir la eliminación de partes de secuencias y provocar la fusión de variantes alérgicas. Esta forma aún no se ha administrado en pacientes.

- Vacunas basadas en péptidos de células T, carentes de los epítomos conformacionales fijadores de IgE.
- Vacunas basadas en derivados alérgicos con reducción de la reactividad IgE y de células T, basadas en el principio haptenoportador. Los péptidos alérgicos no IgE-reactivos (de 25-40 aminoácidos) son acoplados covalentemente a proteínas transportadoras (por ejemplo, proteínas virales), lo que induce la producción de IgG alérgeno-específica con ayuda de las células T dirigidas contra la proteína portadora.<sup>14</sup>

Como consecuencia de ello, la prescripción de estos alérgenos recombinantes en inmunoterapia específica permitiría: a) la posibilidad real de inmunoterapia “a la carta”, porque sería posible la prescripción de alérgenos purificados adaptados al perfil clínico de cada paciente concreto; b) la posibilidad de administrar “cócteles” de varios alérgenos a dosis terapéuticas en pacientes polisensibilizados, con lo que se evitaría el efecto dilucional muy habitual en las mezclas actuales; c) la eliminación real de componentes (alérgicos o no) irrelevantes o innecesarios, potencialmente capaces de inducir sensibilizaciones indeseadas y posibles efectos adversos.<sup>135</sup>

### CONCLUSIONES

El diagnóstico tradicional mediante pruebas por punción, RAST, o ambas, ofrece información muy limitada respecto a la auténtica naturaleza de los problemas alérgicos y de sus implicaciones clínicas, terapéuticas y de pronóstico.

El diagnóstico por componentes alérgicos (naturales o recombinantes) supone un gran salto cualitativo que permite gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos, porque su uso concomitante con la historia clínica y otros métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* mejora de manera relevante la precisión diagnóstica,<sup>136</sup> lo que probablemente inducirá un notable ahorro global.

Los problemas no resueltos relacionados con el diagnóstico molecular son:

- Las plataformas multiplex de diagnóstico molecular originan, en ocasiones, un problema de sobreinformación porque con frecuencia aparecen resultados cuyo significado desconocemos, que deberá desentrañarse con el transcurso del tiempo. Se han propuesto algoritmos o protocolos<sup>137</sup> e, incluso, sistemas informáticos expertos<sup>138</sup> para ayudar en la interpretación de los resultados.
- El diagnóstico siempre debe hacerse en el contexto de la historia clínica del paciente, porque sensibilización no necesariamente implica alergia relevante en términos clínicos.<sup>10</sup>
- Aun cuando el diagnóstico molecular puede ser de gran ayuda para reducir la indicación de pruebas de provocación,<sup>124</sup> éstas siguen siendo el patrón de referencia diagnóstico,<sup>139</sup> especialmente en casos dudosos o intermedios, porque los puntos de corte para indicar la provocación en la mayoría de los casos están por establecerse y varían de unos estudios a otros, probablemente en relación con diferencias en las poblaciones incluidas, con la edad del paciente e, incluso, de un paciente a otro.
- Las condiciones de la prueba con frecuencia difieren de las que se dan en la exposición natural al alérgeno, lo que implica diferencias en la conformación de

la estructura cuaternaria de la proteína y, por tanto, de cambios en la exposición de epítomos, lo que podría explicar los resultados falsos negativos en pacientes reactivos *in vivo*.<sup>25,140</sup>

El diagnóstico epitópico podría contribuir a resolver algunos de los problemas anteriores y será probablemente el próximo paso en el progreso diagnóstico *in vitro* de la alergia.<sup>65,78,141-146</sup>

### ENCUENTOS

1. Avenberg KM, Harper DS, Larsson BL. Footnotes on allergy. 2<sup>a</sup> ed. Uppsala: Pharmacia, 1980.
2. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma). 1<sup>st</sup> ed. London: Baillière Tindall & Cox; 1876.
3. Ferreira F, Wolf M, Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J* 2014;55:839-852.
4. Ciardiello MA, Giangrieco I, Tuppo L, Tamburrini M, et al. Influence of the natural ripening stage, cold storage, and ethylene treatment on the protein and IgE-binding profiles of green and gold kiwi fruit extracts. *J Agric Food Chem* 2009;57:1565-1571.
5. Focke M, Marth K, Valenta R. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur J Clin Invest* 2009;39:429-436.
6. Nelson HS, Iklé D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:382-388.
7. Aalberse JA, Meijer Y, Derksen N, van der Palen-Merkus T, et al. Moving from peanut extract to peanut components: towards validation of component-resolved IgE tests. *Allergy* 2013;68:748-756.
8. Allergome. Disponible en: <http://www.allergome.org>
9. Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen IUIS Nomenclature. Disponible en: <http://www.allergen.org>
10. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013;6:17.
11. Gadisseur R, Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of *in-vitro* diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP<sup>®</sup> 250 with the ImmunoCAP<sup>®</sup> ISAC. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:277-280.
12. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, et al. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clin Biochem* 2011;44:1005-1011.
13. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:362-368.
14. Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Valenta R, et al. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1:91-106.
15. Manavski N, Peters U, Brettschneider R, Oldenburg M, et al. Cof a 1: identification, expression and immunoreactivity of the first coffee allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:235-242.
16. Metz-Favre C, Pauli G, Bessot JC, De Blay F. Molecular allergology in practice: an unusual case of LTP allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:193-195.
17. Armentia A, Herrero M, Martín-Armentia B, Rihs HP, et al. Molecular diagnosis in cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:351-352.
18. Santos KS, Gadermaier G, Vejvar E, Arcuri HA, et al. Novel allergens from ancient foods: Man e 5 from manioc (*Manihot esculenta* Crantz) cross reacts with Hev b 5 from latex. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1100-1109.
19. Carnés J, Larramendi C de, Ferrer A, Huertas A, et al. Recently introduced foods as new allergenic sources: sensitisation to Goji berries (*Lycium barbarum*). *Food Chem* 2013;137:130-135.
20. Pahr S, Constantin C, Mari A, Scheibhofer S, et al. Molecular characterization of wheat allergens specifically recognized by patients suffering from wheat-induced respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:597-609.
21. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:348-356.
22. Mameri H, Denery-Papini S, Pietri M, Tranquet O, et al. Molecular and immunological characterization of wheat Serpin (Tri a 33). *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1874-1883.
23. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1.
24. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Martínez A, Figueredo E, et al. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:688-694.
25. Giangrieco I, Rafeiani C, Liso M, Palazzo P, et al. Allergens in allergy diagnosis: a glimpse at emerging new concepts and methodologies. *Transl Med UniSa* 2012;4:27-33.
26. Carnés J, Ferrer A, Fernández-Caldas E. Allergenicity of 10 different apple varieties. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:564-570.
27. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, et al. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy* 2006;61:461-476.
28. Vejvar E, Himly M, Briza P, Eichhorn S, et al. Allergenic relevance of nonspecific lipid transfer proteins 2: Identifi-

- cation and characterization of Api g 6 from celery tuber as representative of a novel IgE-binding protein family. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:2061-2070.
29. Hoffmann-Sommergruber K. Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common? *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:155-166.
  30. Ebner C, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H. Plant food allergens homologous to pathogenesis-related proteins. *Allergy* 2001;56:43-44.
  31. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, et al. 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;95:962-969.
  32. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377-385.
  33. Fritsch R, Ebner C, Kraft D. Allergenic crossreactivities. Pollens and vegetable foods. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:397-404.
  34. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, de las Heras M, Lluch M, et al. Peach allergy pattern: experience in 70 patients. *Allergy* 1998;53:78-82.
  35. Van Winkle RC, Chang C. The biochemical basis and clinical evidence of food allergy due to lipid transfer proteins: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46:211-224.
  36. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:603-607.
  37. Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012;67:758-766.
  38. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-488.
  39. Suratannon N, Ngamphaiboon J, Wongpiyabovorn J, Puripokai P, et al. Component-resolved diagnostics for the evaluation of peanut allergy in a low-prevalence area. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:665-670.
  40. Panzner P, Vachová M, Vítovcová P, Brodská P, et al. A comprehensive analysis of middle-European molecular sensitization profiles to pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:74-82.
  41. Kim J, Lee J, Park MR, Han Y, et al. Special consideration is required for the component-resolved diagnosis of egg allergy in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:53-77.
  42. Masthoff LJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-399.
  43. García Ortiz JC, Cosmes Martín P, Lopez-Asunolo A. Melon sensitivity shares allergens with Plantago and grass pollens. *Allergy* 1995;50:269-273.
  44. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-1037.
  45. Bauer L, Ebner C, Hirschwehr R, Wüthrich B, et al. 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;26:1161-1170.
  46. Pauli G, Bessot JC, Dietemann-Molard A, Braun PA, et al. Celery sensitivity: clinical and immunological correlations with pollen allergy. *Clin Allergy* 1985;15:273-279.
  47. Nieto A, Estornell F, Mazón A, Reig C, et al. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:501-507.
  48. Mazón A, Nieto A, Estornell F, Reig C, et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:600-604.
  49. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, Rihs H-P, et al. Patterns of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:55-59.
  50. Garnier L, Selman L, Rouzaire P, Bouvier M, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:73-79.
  51. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Díaz J. Espina bífida y alergia al látex. En: Blanco C, Quirce S, eds. *Alergia al látex*. 2ª ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2002;149-174.
  52. Blanco C, Navarro L, Figueroa J, Castillo R. El síndrome látex-frutas: relevancia clínica e identificación de alérgenos. En: Blanco C, Quirce S, eds. *Alergia al látex*. 2ª ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2002;177-192.
  53. Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:261-271.
  54. Casquete-Román E, Rosado-Gil T, Postigo I, Guisantes JA, et al. Profilin cross-reactive panallergen causes latex sensitization in the pediatric population allergic to pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:215-219.
  55. Manso L, Pastor C, Pérez-Gordo M, Cases B, et al. Cross-reactivity between coconut and lentil related to a 7S globulin and an 11S globulin. *Allergy* 2010;65:1487-1488.
  56. Sirvent S, Cantó B, Cuesta-Herranz J, Gómez F, et al. Act d 12 and Act d 13: two novel, masked, relevant allergens in kiwifruit seeds. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1765-1767.
  57. Sirvent S, Cantó B, Gómez F, Blanca N, et al. Detailed characterization of Act d 12 and Act d 13 from kiwi seeds: implication in IgE cross-reactivity with peanut and tree nuts. *Allergy* 2014;69:1481-1488.



58. Sirvent S, Akotenou M, Cuesta-Herranz J, Vereda A, et al. The 11S globulin Sin a 2 from yellow mustard seeds shows IgE cross-reactivity with homologous counterparts from tree nuts and peanut. *Clin Transl Allergy* 2012;2:23.
59. Gómez-Casado C, Murua-García A, Garrido-Arandia M, González-Melendi P, et al. Alt a 1 from *Alternaria* interacts with PR5 thaumatin-like proteins. *FEBS Lett* 2014;588:1501-1508.
60. Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, et al. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:954-961.
61. Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, Ornia N, et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997;52:514-520.
62. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:247-258.
63. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, et al. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993;151:5354-5363.
64. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, Agabriel C, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available D. pteronyssinus Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1406-1415.
65. Yadzir ZH, Misnan R, Murad S. Identification of tropomyosin as major allergen of white squid (*Loligo edulis*) by two-dimensional immunoblotting and mass spectrometry. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43:185-191.
66. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003;33:956-961.
67. Gámez C, Zafra MP, Boquete M, Sanz V, et al. New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1915-1925.
68. Boquete M, Iraola V, Morales M, Pinto H, et al. Seafood hypersensitivity in mite sensitized individuals: is tropomyosin the only responsible allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:223-229.
69. Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143-150.
70. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, et al. Chicken serum albumin (Gal d 5\*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754-762.
71. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, et al. Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:932-942.
72. De Blay F, Hoyet C, Candolfi E, Thierry R, Pauli G. Identification of alpha livetin as a cross reacting allergen in a bird-egg syndrome. *Allergy Proc* 1994;15:77-78.
73. Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, et al. Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca<sup>2+</sup> depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:67-74.
74. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-890.
75. Torres Borrego J, Martínez Cuevas JF, Tejero García J. Cross reactivity between fish and shellfish. *Allergol Immunopathol* 2003;31:146-151.
76. Hilger C, Grigioni F, Thill L, Mertens L, et al. Severe IgE-mediated anaphylaxis following consumption of fried frog legs: definition of alpha-parvalbumin as the allergen in cause. *Allergy* 2002;57:1053-1058.
77. Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, Codreanu-Morel F, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;43:811-822.
78. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, et al. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014;5:179.
79. García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-170.
80. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:38-43.
81. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:923-925.
82. Cisteró-Bahía A, Enrique E, San Miguel-Moncín MM, Alonso R, et al. Meat allergy and cross-reactivity with hamster epithelium. *Allergy* 2003;58:161-162.
83. Commins SP, James HR, Kelly EA, Pochan SL, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1286-1293.
84. Arkestål K, Sibanda E, Thors C, Troye-Blomberg M, et al. Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose- $\alpha$  1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1024-1028.
85. Jacquenet S, Moneret-Vautrin DA, Bihain BE. Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:603-605.
86. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le Q-T, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-1117.

87. Hilger C, Kler S, Arumugam K, Revets D, et al. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:759-766.
88. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1442-1460.
89. Asarnoj A, Glaumann S, Elfström L, Lilja G, et al. Anaphylaxis to peanut in a patient predominantly sensitized to Ara h 6. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:209-212.
90. Bokanovic D, Aberer W, Hemmer W, Heinemann A, et al. Determination of sIgE to rPhl p 1 is sufficient to diagnose grass pollen allergy. *Allergy* 2013;68:1403-1409.
91. Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, et al. Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:255-261.
92. Shin YS, Liu JN, Hur G-Y, Hwang E-K, et al. Clinical features and the diagnostic value of component allergen-specific IgE in *Hymenoptera* venom allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:284-289.
93. Müller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy* 2012;67:1069-1073.
94. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol* 2014;177:483-490.
95. Fötisch K, Altmann F, Hausteiner D, Vieths S. Involvement of carbohydrate epitopes in the IgE response of celery-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:30-42.
96. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:137-144.
97. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the *in vivo* and *in vitro* reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:286-295.
98. Van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaas J, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327-334.
99. Wahn U, Matricardi P. The allergic march: relevance of molecular diagnosis in allergy. What can we predict?. Where could we intervene? 4<sup>th</sup> ed. Hamburg: Allergopharma Editor, 2012;12-17.
100. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:468-472.
101. Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-1059.
102. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Węgrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:210-215.
103. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-480.
104. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, et al. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2013;62:229-238.
105. Park HJ, Kim JH, Kim JE, Jin HJ, et al. Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of  $\omega$ -5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:147-150.
106. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, et al. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:229-233.
107. Ebo DG, Verweij MM, Sabato V, Hagendorens MM, et al. Hazelnut allergy: a multi-faced condition with demographic and geographic characteristics. *Acta Clin Belg* 2012;67:317-321.
108. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacín A, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-1539.
109. Novembre E, Mori F, Contestabile S, Rossi ME, et al. Correlation of anti-Pru p 3 IgE levels with severity of peach allergy reactions in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:271-274.
110. Vieira T, Cunha L, Neves E, Falcão H. Diagnostic usefulness of component-resolved diagnosis by skin prick tests and specific IgE to single allergen components in children with allergy to fruits and vegetables. *Allergol Immunopathol* 2014;42:127-135.
111. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222-224.
112. Ahrens B, Lopes de Oliveira LC, Grabenhenrich L, Schulz G, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1630-1637.
113. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68:190-194.
114. Lopes de Oliveira LC, Aderhold M, Brill M, Schulz G, et al. The value of specific IgE to peanut and its component Ara h 2 in the diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:394-398.
115. Lee MF, Song PP, Hwang GY, Lin SJ, et al. Sensitization to Per a 2 of the American cockroach correlates with more clinical severity among airway allergic patients in Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:243-248.
116. Kato Y, Oozawa E, Matsuda T. Decrease in antigenic and allergenic potentials of ovomucoid by heating in the presence of wheat flour: dependence on wheat variety and intermolecular disulfide bridges. *J Agric Food Chem* 2001;49:3661-3665.

117. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-588.
118. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.
119. Turner PJ, Mehr S, Sayers R, Wong M, et al. Loss of allergenic proteins during boiling explains tolerance to boiled peanut in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:751-753.
120. Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1077-1081.
121. Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Bolver T, Quirce S, et al. Peach allergy in spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:168-172.
122. Antonicelli L, Massaccesi C, Braschi MC, Cinti B, et al. Component resolved diagnosis in real life: the risk assessment of food allergy using microarray-based immunoassay. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:30-34.
123. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709-711.
124. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:110-117.
125. Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, Moreno-Ancillo A, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen-immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy* 2014;69:1357-1363.
126. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:75-81.
127. Rossi RE, Melioli G, Monasterolo G, Harwaneg C, et al. Sensitization profiles in polysensitized patients from a restricted geographical area: further lessons from multiplexed component resolved diagnosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:171-175.
128. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:20-24.
129. Lafuente I, Pina R, Uixera S, Calderon R, et al. Component resolved diagnosis: performance of specific IgE to Alternaria compared to Alt a 1. *Clin Transl Allergy* 2014;4:15.
130. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-1373.
131. Asero R. Effects of birch pollen SIT on apple allergy: a matter of dosage? *Allergy* 2004;59:1269-1271.
132. Pereira C, Bartolomé B, Asturias JA, Ibarrola I, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (Pru p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009;12:6553.
133. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64:876-883.
134. García BE, González-Mancebo E, Barber D, Martín S, et al. Sublingual immunotherapy in peach allergy: monitoring molecular sensitizations and reactivity to apple fruit and Platanus pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:514-520.
135. Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, et al. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51:108-113.
136. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, López R, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy* 2011;66:1375-1383.
137. Douladiris N, Sawatianos S, Roumpedaki I, Skevaki C, et al. A molecular diagnostic algorithm to guide pollen immunotherapy in southern Europe: towards component-resolved management of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:163-172.
138. Melioli G, Spenser C, Reggiardo G, Passalacqua G, et al. Allergenius, an expert system for the interpretation of allergen microarray results. *World Allergy Organ J* 2014;7:15.
139. Sicherer SH, Wood RA. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:1-13.
140. Bernardi ML, Picone D, Tuppo L, Giangrieco I, et al. Physicochemical features of the environment affect the protein conformation and the immunoglobulin E reactivity of kiwifruit (Act d 5). *Clin Exp Allergy* 2010;40:1819-1826.
141. Lin J, Bardina L, Shreffler WG, Andrae DA, et al. Development of a novel peptide microarray for large-scale epitope mapping of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:315-322.
142. Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:695-702.
143. Perez-Gordo M, Pastor-Vargas C, Lin J, Bardina L, et al. Epitope mapping of the major allergen from Atlantic cod in Spanish population reveals different IgE-binding patterns. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1283-1290.
144. Pacios LF, Pacios L, Tordesillas L, Cuesta-Herranz J, et al. Mimotope mapping as a complementary strategy to define allergen IgE-epitopes: peach Pru p 3 allergen as a model. *Mol Immunol* 2008;45:2269-2276.
145. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293-297.
146. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, et al. Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int* 2013;62:435-445.
147. Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy* 2014;4:16.