

ALLERGIA AL LATICE: E' UTILE LA CRD?

Riccardo Asero
Ambulatorio di Allergologia
Clinica San Carlo
Paderno Dugnano (MI)



LATEX: GLI ALLERGENI

- Ad oggi sono stati descritti circa 50 allergeni nel lattice di gomma naturale.
- 14 sono stati codificati IUIS.

| Denominazione | Nome comune | Funzione biologica o ruolo fisiologico |
|---|--|--|
| <i>Hev b 1</i> | Fattore di allungamento della gomma o <i>Rubber Elongation Factor (REF)</i> | Biosintesi della gomma |
| <i>Hev b 2</i> | Beta-1,3-glucanasi | Proteina di difesa |
| <i>Hev b 3</i> | Microparticella della gomma o <i>Small Rubber Particle Protein (RPP)</i> | Biosintesi della gomma |
| <i>Hev b 4</i> | Proteine del complesso Microhelix | Proteine di difesa |
| <i>Hev b 5</i> | Proteina acida del lattice | --- |
| <i>Hev b 6.01</i> | Proeveina (precursore dell'eveina) | Proteina di difesa |
| <i>Hev b 6.02</i> | Eveina | (coagulazione del lattice) |
| <i>Hev b 6.03</i> | Frammento C-terminale della proeveina | |
| <i>Hev b 7.01 = Hev b 13</i> (rinominata) <i>Hev b 7.02</i> | Proteina patatina-simile | Proteina di difesa; inibitore della sintesi della gomma |
| <i>Hev b 8</i> | Profillina | Proteina strutturale |
| <i>Hev b 9</i> | Enolasi | Enzima glicolitico |
| <i>Hev b 10</i> | Manganese-superossido dismutasi | Proteina di eliminazione dei radicali |
| <i>Hev b 11</i> | Chitinasi di classe I | Proteina di difesa |
| <i>Hev b 12</i> | Proteina di trasporto dei lipidi o <i>Lipid transfer protein (LTP)</i> | Proteina di difesa |
| <i>Hev b 13 (= Hev b 7.01)</i> | Esterasi lipolitica <i>Early Nodule Specific Protein (ENSP)</i> | Proteina di difesa |

LATEX: ALLERGENI E PAZIENTI

LAP= latex allergic patients, HCW= health care workers, SB= spina bifida patients

| Latex allergen* | Significance as Latex allergen | Significance concerning cross-reactivity | IgE-binding prevalence of the allergen | Reference |
|-----------------|--|--|---|------------|
| Hev b 1 | High (especially in spina bifida patients) | Not observed yet | HCW: 55/105 (52%) SB: 56/ 69 (81%) | 27, 28 |
| Hev b 2 | Medium | Medium | HCW: 20/ 31 (65%) SB: 7/ 13 (54%) | 63, 65 |
| Hev b 3 | High (especially in spina bifida patients) | Not observed yet | HCW: 13-20% SB: 76-78% | 35, 61, 62 |
| Hev b 4 | Not determined | Not observed yet | No clear results | 29, 60, 63 |
| Hev b 5 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | Not observed yet (structure homology with a kiwi fruit protein) | HCW: 68-92% SB: 33-56% | 38, 61, 62 |
| Hev b 6.01 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | High (especially with banana, kiwi, avocado) | LAP: 15/20 (75%) LAP: 24/29 (83%) | 42, 43 |
| Hev b 6.02 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | High (especially with banana, kiwi, avocado etc.; main IgE-binding epitope) | LAP: 24/ 43 (56%) HCW: 48/ 64 (75%) SB: 3/ 11 (27%) | 43, 44 |
| Hev b 6.03 | High in context with Hev b 6.01 | High (structure homology to plant stress proteins) | LAP: 3/20 (15%) LAP: 11/ 52 (21%) | 44 |
| Hev b 7.01 | Low-Medium | Unclear structural homology to proteins from potato and tomato but no cross-reactivity with banana and avocado | LAP: 4/36 (11%) LAP: 17/ 35 (49%) | 45, 49, 50 |
| Hev b 7.02 | Medium only in SB | Unclear see Hev b 7.01 | SB: 15/38 (39.5%) | 50, 66 |
| Hev b 8 | Low | Medium (profilin is a ubiquitous pan-allergen) | LAP: 2/19 (11%) HCW: 20-24% SB:6-12% | 51-53 |
| Hev b 9 | Low | Medium Cross-reactivity with moulds | LAP: 16/110 (15%) | 54 |
| Hev b 10 | Low | Medium Cross-reactivity with moulds | HCW: 0/20, SB: 2/20 LAP: 4/15 (27%) | 55, 56 |
| Hev b 11 | Low | High Cross-reactivity with fruits and allergens especially hevein-like sequences | LAP: 10/57 (19%) LAP (53 HCW, 5SB): 17/58 (29%) | 57, 58 |
| Hev b 12 | Low | Medium pan-allergen; cross-reactivity with fruits | LAP: 9/37 (24%) | 59 |
| Hev b 13 | High | Not determined yet | HCWs by SPT: 39/62 (63%) | 60 |

*IUIS nomenclature

ORIGINAL ARTICLE Allergens

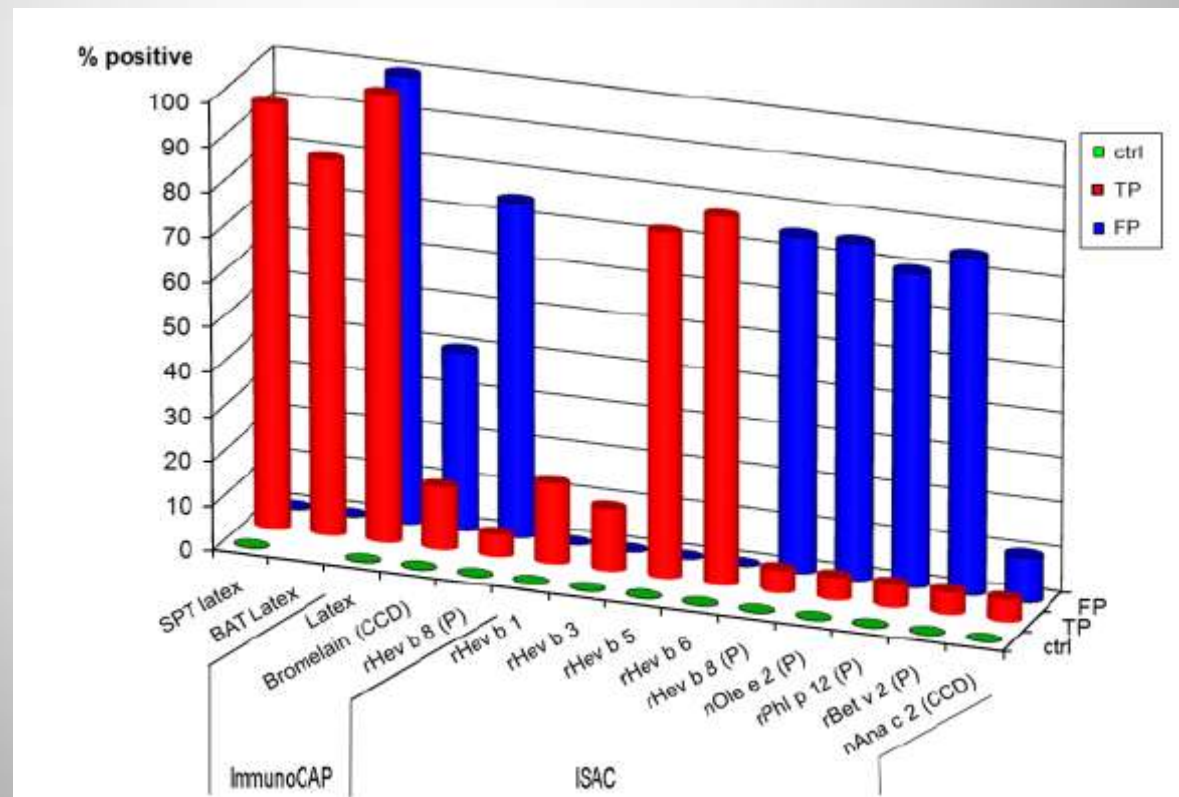
Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray

D. G. Ebo¹, M. M. Hagendorens², K. J. De Knop¹, M. M. Verweij¹, C. H. Bridts¹, L. S. De Clerck¹ and W. J. Stevens¹

- $\frac{3}{4}$ pazienti allergici al latex presentavano IgE anti-Hev b5 /Hev b6. 02
- Tutti i sintomatici hanno sIgE per Hev b1 ; Hev b3; Hev b 5; Hev b6.02 molecole genuine
- $\frac{3}{4}$ pazienti sensibilizzati asintomatici hanno IgE per profilina o CCD (pazienti pollinosici); nessuno presenta IgE per molecole genuine Hev b 1, 3, 5, 6.02)
- Microarray e CAP hanno sensibilità simile
- CAP evidenzia IgE per Hev 6.01 (proeveina), Hev b 9(enolase), Hev b 11 (chitinasi)

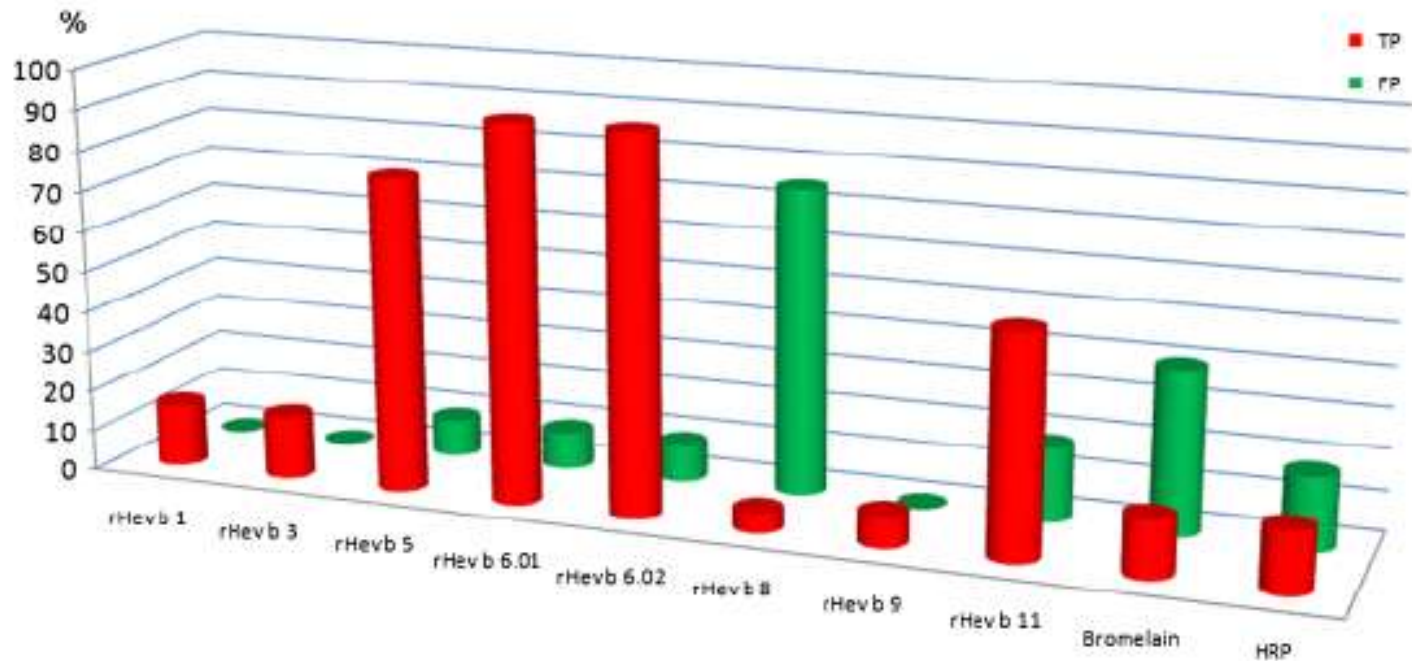
Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray

D. G. Ebo¹, M. M. Hagendorens², K. J. De Knop¹, M. M. Verweij¹, C. H. Bridts¹, L. S. De Clerck¹ and W. J. Stevens¹



22 veri allergici lattice
prick e IgE +
20 esposti asintomatici
Prick neg ,IgE latex +
26 asintomatici esposti
Prick- sIgE neg

IgE per singole molecole genuine e crossreattive in allergici e sensibilizzati a latex con ImmunoCap



LATEX ALLERGENS: PROFILINA (Hev b 8)

- 10-30% di sensibilizzati al lattice sono monosensibili per Hev b 8
- I pazienti sensibilizzati Hev b 8 presentano basso rischio di reazioni allergiche
- I guanti e prodotti medicali non contengono Hev b 8



I PAZIENTI MONOSENSIBILI PER Hev b 8 NON NECESSITANO DI PERCORSO LATEX-SAFE

All our Hev b 8-monosensitized patients underwent general surgery in a normal (not latex-free or latex-safe) setting without any problem.



.....our observations suggest that **single sensitisation to Hev b 8** is unlikely to result in allergic reaction upon exposure to latex and **does not represent an indication to a latex safe medical/surgical practice.**

In conclusion our study provide evidences that **component- resolved diagnosis is a more sensitive marker than latex specific IgE** for the **outcome intra-operative anaphylaxis in patients sensitised to latex who undergo surgery.** It may also help clinicians to take decisions that may eventually **reduce the costs of healthcare** (e.g. avoiding unnecessary latex-free procedures) **without any increase in risks.**

Diagnostic Value of Specific IgE Analysis in Latex Allergy

Mehmet Ünsel^a Nihal Mete^b Ömür Ardeniz^b Aytül Sin^b Okan Gülbahar^b
Ali Kokuludağ^b

^aDivision of Allergy, Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, and

^bDivision of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Ege University Medical Faculty, Ege, Turkey

Int Arch Allergy Immunol 2012;158:281–287

-Allergeni crossreattivi :

Hev b 8 profilina probabilmente poco presente NR ,assente nei manufatti in lattice

Sensibilizzazione primaria con pollini

Hev b 12 LTP responsabile cross reattività con rosacee(2/9)

Allergeni

Hev b 1, Hev b 3

Associati maggiormente a giovani pazienti con spina bifida

Hev b 5, Hev b 6, Hev b 7

Rilevanti in pazienti adulti allergici

Hev b 2, Hev b 4, Hev b 5,
Hev b 6, Hev b 13

Allergeni maggiori rilevanti nei pazienti adulti sensibilizzati

Hev b 8

Profilina

Hev b 5, Hev b 6, Hev b 11,
Hev b 12

Sindrome Latice-frutta

LATEX-FRUIT SYNDROME

- Interessa il 30-50% dei pazienti sensibilizzati al lattice

**Tabella 4. Alimenti responsabili
di cross-reattività clinica e immunologica**

- Ananas
- Avocado
- Banana
- Carota
- Castagna
- Fico
- Finocchio
- Frutto della passione
- Grano saraceno
- *Jelutong sap*
- Kiwi
- Mango
- *Marsdenia condurango (tè)*
- Melone
- Origano
- Patata
- Peperone
- Pesca
- Pomodoro
- Salvia
- *Ziziphus jujuba*

The four rules of cross-reactivity

✓ Courtesy of Heimo Breiteneder

Cross-reactivity

- **Rule 1:** Cross-reactivities are only observed between members of the same protein family.

Cross-reactivity

- **Rule 2:** Proteins with high structural and high amino acid sequence identities show a high degree of cross-reactivity.

✓ **Examples:** Bet v 1 homologues, profilins, polcalcins, tropomyosins, parvalbumins.

Cross-reactivity

- **Rule 3:** Cross-reactivity of less well conserved proteins either depends on the taxonomical relationships of the respective allergen sources or on structural similarities.

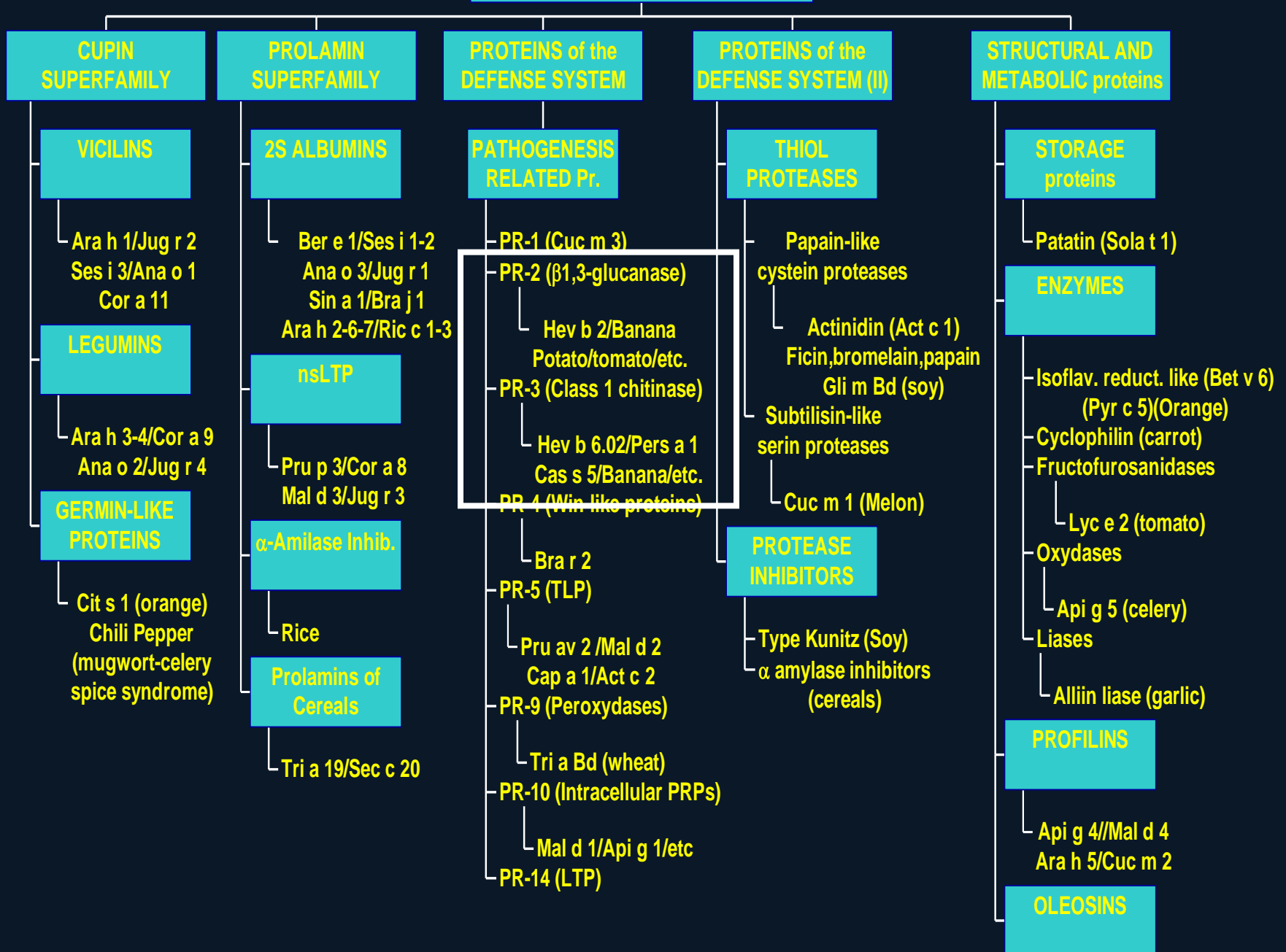
✓ **Examples:** Ole e 1-related proteins, 2S albumins, nsLTP1s, cupins, caseins.

Cross-reactivity

- **Rule 4:** Ig cross-reactivity is a function of similar surface structures that are accessible to anti-bodies.

✓ The study of surface structures of allergens is a more accurate way to predict cross-reactivity of allergens and query proteins than simple sequence comparison.

MAIN VEGETABLE FOOD ALLERGENS



LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 6.02 (hevein)

- Presenta identità di sequenza > 50% con gli hevein-like domains delle chitinasi di classe I di avocado, castagna, banana, kiwi. Per cui, per anni si è sostenuto che tali proteine sono responsabili della cross-reattività lattice-frutta

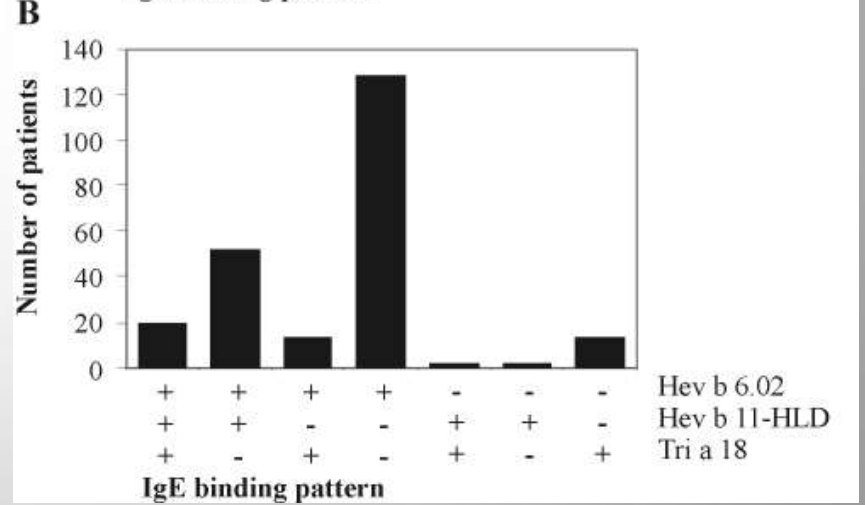
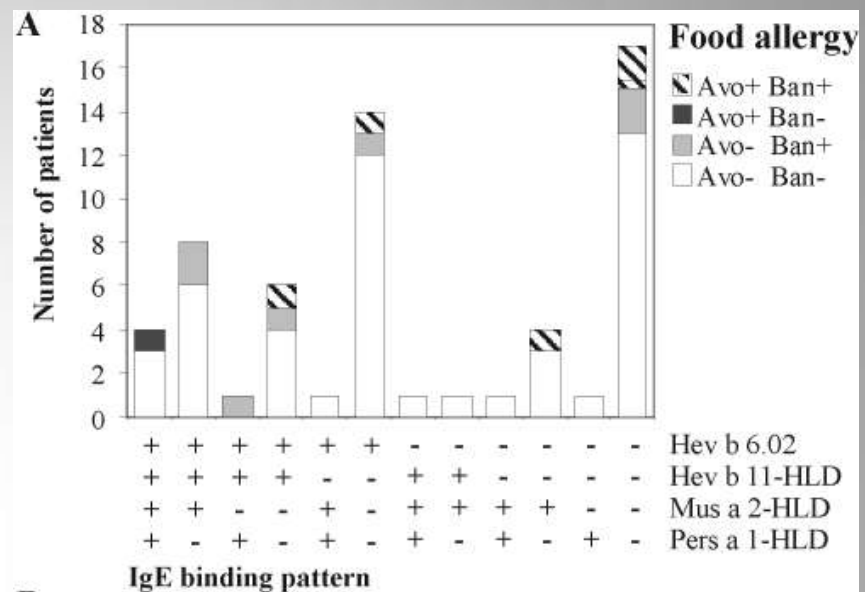
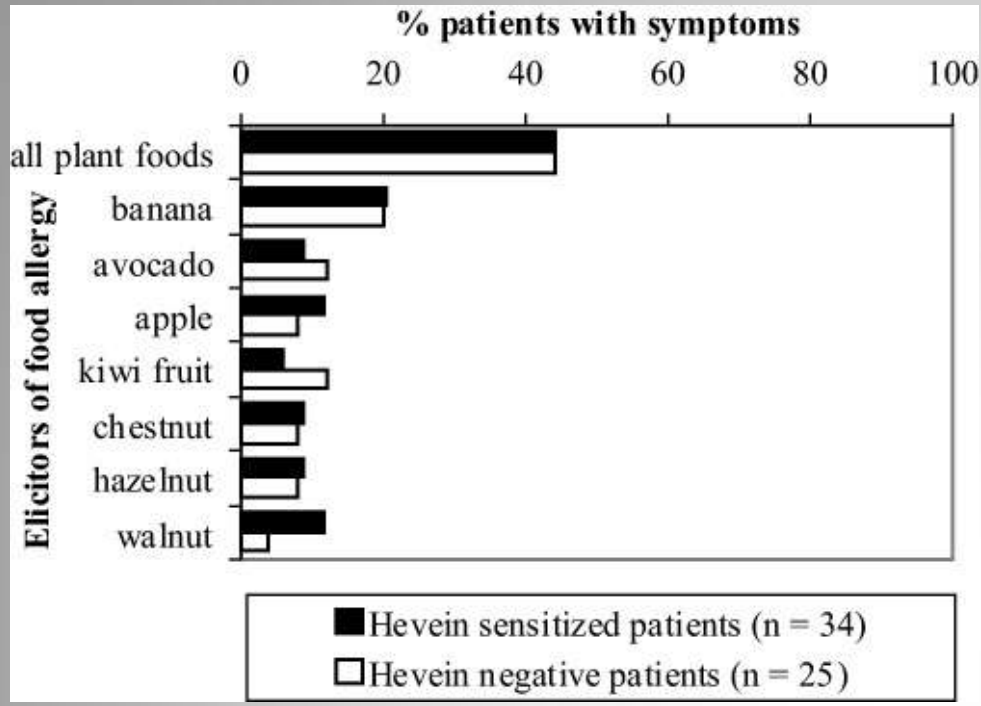
(Revision: Salcedo, Diaz-Perales & Monge; Curr Opin ACI 2001) (Revision: Wagner & Breiteneder. IAAI 2005)

- Ma....

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 6.02 (hevein)

- ... un recente studio rimette tutto in discussione, dimostrando che tra i pazienti sensibilizzati alla hevein la % di allergia a vegetali era identica a quella a pazienti allergici al lattice ma non sensibilizzati alla heveina (44%).
- **CONCLUSIONE:** nonostante la considerevole cross-reattività tra questi allergeni, non è stata riscontrata correlazione tra latex-fruit syndrome e sensibilizzazione heveina o hevein-like domains

(Radauer, et al. Mol Immunol 2011)

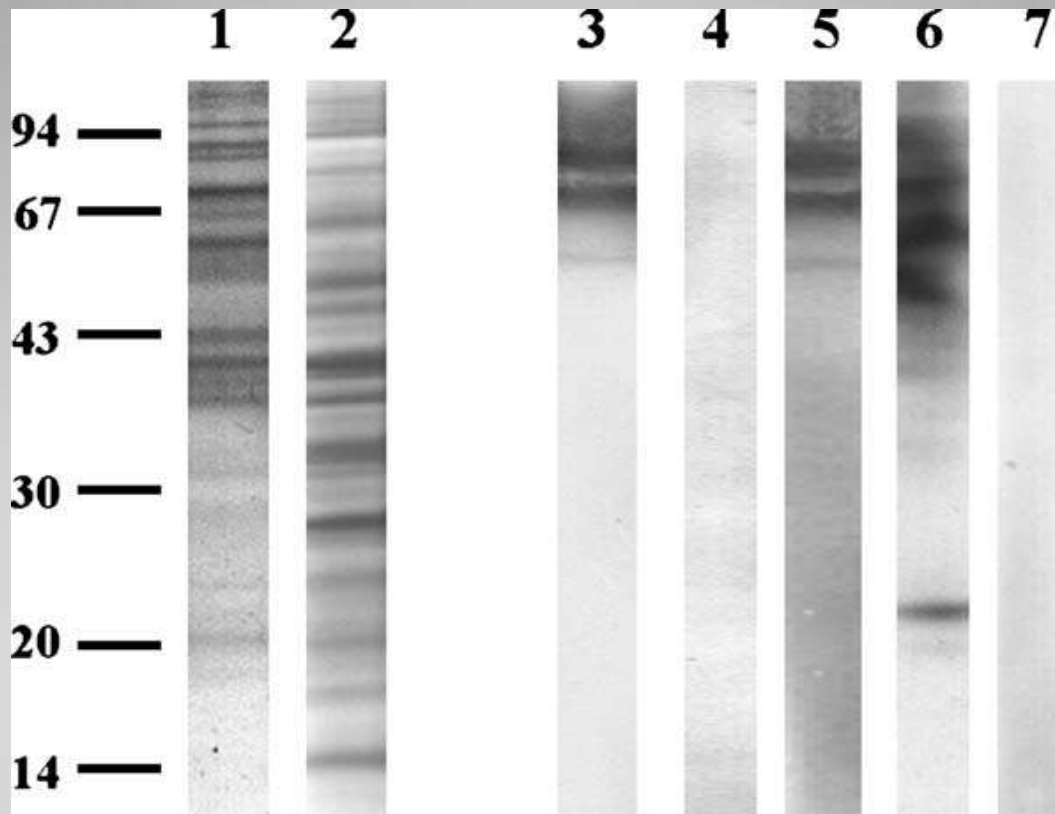


LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 2 (β -1,3-glucanase)

- 35 kDa
- Le PR-2 sono enzimi ampiamente diffusi nel regno vegetale.
- Sono stati identificati epitopi comuni nelle 1-3 β -glucanasi di pomodoro, patata, peperone, banana, latex, Ole e 9 e polline di betulla e frassino (Palomares, CEA 2005), ma anche in avocado, castagna, banana, kiwi, fico (Breiteneder et al. JACI 2000)
- Le IgE dirette contro la parte proteica di Hev b 2 si trovano nei soggetti con allergia alimentare, mentre quelle dirette contro la parte glucidica di Hev b 2 si trovano nei soggetti senza allergia alimentare (Breiteneder H, personal communication)

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b UDPGP (UDP glucose pyrophosphorilase)

- M/53 sottoposto a multipli interventi chirurgici, con dermatite atopica e allergia al gatto.
- Prurito alle mani e dispnea 30' dopo frullato di banana, pesca e pompelmo.
- Un mese dopo dispnea e orticaria generalizzata 30' dopo avere mangiato delle prugne → PS.
- Orticaria da guanti in lattice
- PbP positivi per kiwi, albicocca, prugna, pesca, patata, mela, pomodoro (anche cotto), patata, mango, castagna cruda e cotta. Banana e avocado negativi.
- L'immunoblot mostra forte reattività IgE contro il latex a 60-80 kDa. (Asero et al. JACI 2005)



SDS-PAGE: lane 1, SDS-PAGE of plum extract; lane 2, SDS-PAGE of latex extract.

Immunoblotting: lane 3, IgE reactivity of patient's serum to plum extract; lane 4, IgE reactivity of patient's serum to plum extract after incubation with natural rubber latex extract; lane 5, IgE reactivity of patient's serum to plum extract after incubation with house dust mite extract; lane 6, IgE reactivity to latex of patient's serum; lane 7, IgE reactivity to latex of a normal serum.

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b UDPGP (UDP glucose pyrophosphorilase)

- Le sedi di reattività all'immunoblot sono state tagliate, digerite con tripsina, analizzate mediante MS, analizzate mediante Data Analysis software, interpretate mediante Mascott software (ricerca nel database NCBI). (Conti A, et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007)
- UDPasi si trova in tutti gli organismi procariotici ed eucariotici ed è stato descritto come potenziale allergene del latex (Yagami T, et al. IAAI 2004)

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 5

- Sebbene sia stata descritta una significativa omologia tra sequenze aminoacidiche di Hev b 5 e proteine del kiwi e della patata (Slater et al. J Biol Chem 1996; Akasawa et al. J Biol Chem 1996), il potenziale ruolo quale allergene cross-reattivo resta da definirsi.

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 11

- La chitinasi di classe I del lattice (Hev b 11) presenta una identità del 70% con l'endochitinasi dell'Avocado
- Presenta una identità del 58% con la heveina (Hev b 6.02)
- Hev b 11 sembra essere riconosciuto dalle IgE dei pazienti con latex-fruit syndrome (O'Riordain et al;

CEA 2002)

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 12

- E' una LTP. Potenziale cross-reattività con altre LTP (Beezhold DH, et al. AAAI 2003)

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b 7

- Presenta una identità del 40% con la patatina della patata.
- Non contribuisce alla latex-fruit syndrome (Sowka S, et al. JACI 1999).

LATEX-FRUIT SYNDROME: Hev b ?

- Sono stati descritti pazienti con latex-fruit syndrome reattivi contro proteine di 30 kDa, 38 kDa, e ad alto peso molecolare (Wagner S, et al. CEA 2004)

LATEX: cosa abbiamo per la CRD?

| Latex | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|------|------|------------|------|
| Allergen components | | Code | Size | Art. No. | Note |
| rHev b 1 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k215 | 10 | 14-5324-01 | |
| rHev b 3 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k217 | 10 | 14-5326-01 | |
| rHev b 5 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k218 | 10 | 14-5327-01 | |
| rHev b 6.01 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k219 | 10 | 14-5328-01 | |
| rHev b 6.02 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k220 | 10 | 14-5329-01 | |
| rHev b 8 Profilin, Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k221 | 10 | 14-5330-01 | |
| rHev b 9 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k222 | 10 | 14-5331-01 | |
| rHev b 11 Latex | <i>Hevea brasiliensis</i> | k224 | 10 | 14-5333-01 | |

| Carbohydrates | | | | | |
|----------------------|--|------|------|------------|------|
| Allergen components | | Code | Size | Art. No. | Note |
| MUXF3 CCD, Bromelain | | o214 | 10 | 14-5339-01 | |

| Enzymes | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------|------|------|------------|------|
| Allergen components | | Code | Size | Art. No. | Note |
| Alkalase | <i>Bacillus spp.</i> | k205 | 10 | 14-5126-01 | |
| nAna c 2 Bromelin, Pineapple | <i>Ananas comosus</i> | k202 | 10 | 14-5127-01 | |
| nAsp o 21 alpha-amylase | <i>Aspergillus oryzae</i> | k87 | 10 | 14-4370-01 | |
| nCar p 1 Papain, Papaya | <i>Carica papaya</i> | k201 | 10 | 14-5130-01 | |
| Maxatase | <i>Bacillus licheniformis</i> | k204 | 10 | 14-5129-01 | |
| Savinase | <i>Bacillus spp.</i> | k206 | 10 | 14-5132-01 | |
| nSus s Pepsin, Swine | <i>Sus scrofa</i> | k213 | 10 | 14-5258-01 | |

*

Latex-food
syndrome

!!

* Manca Hev b 2 (beta 1-3 glucanasi), probabile causa di latex-fruit syndrome

Latex CRD: Cosa manca?

LAP= latex allergic patients, HCW= health care workers, SB= spina bifida patients

| Latex allergen* | Significance as Latex allergen | Significance concerning cross-reactivity | IgE-binding prevalence of the allergen | Reference |
|-----------------|---|---|---|------------|
| Hev b 1 | High (especially in spina bifida patients) | Not observed yet | HCW: 55/105 (52%) SB: 56/ 69 (81%) | 27, 28 |
| Hev b 2 | Medium | Medium | HCW: 20/ 31 (65%) SB: 7/ 13 (54%) | 63, 65 |
| Hev b 3 | High (especially in spina bifida patients) | Not observed yet | HCW: 13-20% SB: 76-78% | 35, 61, 62 |
| Hev b 4 | Not determined | Not observed yet | No clear results | 29, 60, 63 |
| Hev b 5 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | Not observed yet (structure homology with a kiwi fruit protein) | HCW: 68-92% SB: 33-56% | 38, 61, 62 |
| Hev b 6.01 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | High (especially with banana, kiwi, avocado) | LAP: 15/20 (75%) LAP: 24/29 (83%) | 42, 43 |
| Hev b 6.02 | High all risk groups: HCW, spina bifida, atopics | High (especially with banana, kiwi, avocado etc.; main IgE-binding epitope) | LAP: 24/ 43 (56%) HCW: 48/ 64 (75%) SB: 3/ 11 (27%) | 43, 44 |
| Hev b 6.03 | High in context with Hev b 6.01 | High (structure homology to plant stress proteins) | LAP: 3/20 (15%) LAP: 11/ 52 (21%) | 44 |
| Hev b 7.01 | Low-Medium | Unclear structural homology to proteins from potato and tomato but no cross-reactivity with banana and avocado | LAP: 4/36 (11%) LAP: 17/ 35 (49%) | 45, 49, 50 |
| Hev b 7.02 | Medium only in SB | Unclear see Hev b 7.01 | SB: 15/38 (39.5%) | 50, 66 |
| Hev b 8 | Low | Medium (profilin is a ubiquitous pan-allergen) | LAP: 2/19 (11%) HCW: 20-24% SB: 6-12% | 51-53 |
| Hev b 9 | Low | Medium Cross-reactivity with moulds | LAP: 16/110 (15%) | 54 |
| Hev b 10 | Low | Medium Cross-reactivity with moulds | HCW: 0/20, SB: 2/20 LAP: 4/15 (27%) | 55, 56 |
| Hev b 11 | Low | High Cross-reactivity with fruits and allergens especially hevein-like sequences | LAP: 10/57 (19%) LAP (53 HCW, 5SB): 17/58 (29%) | 57, 58 |
| Hev b 12 | Low | Medium pan-allergen; cross-reactivity with fruits | LAP: 9/37 (24%) | 59 |
| Hev b 13 | High | Not determined yet | HCWs by SPT: 39/62 (63%) | 60 |

*IUIS nomenclature

CONCLUSIONI

- Nella pratica clinica il ruolo principale CRD nella sensibilizzazione al lattice è attualmente quello di distinguere tra veri allergici e monosensibili alla profilina.
- L'assenza di una chiara correlazione tra specifiche proteine allergeniche e quadri clinici di latex allergy rende poco utile la CRD in tal senso.
- Più utile sarà in futuro l'identificazione preventiva dei soggetti predisposti alla latex-fruit syndrome in base alla sensibilità a specifiche molecole (ma attualmente ne mancano la gran parte...)

THANK YOU

