

La biologia molecolare applicata all'allergia alimentare

Calvani Mauro

Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini
U.O.C. per il Governo Clinico in Pediatria
ed Ematologia Pediatrica
Roma



1 aprile 2011

ITER DIAGNOSTICO DELLE ALLERGIE ALIMENTARI

ANAMNESI

DIETA DI
ELIMINAZIONE

ESAMI DI LABORATORIO
(Prick test, "RAST", Patch test, etc.)

Diagnostica molecolare?

TEST DI SCATENAMENTO

RIAP

mmunologia
diatrico
ivista
llergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Supplemento 3

05

ottobre 2009 • anno XXI

Come si dovrebbe fare e valutare il Test di provocazione orale per alimenti

Norme pratiche di comportamento

Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAP

Commissione Diagnostica Allergologia della SIAP

PAGINE
EDITORE
MEDICINA

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto S. Tizzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Carimonte,
Silvia Di Michele, Marina Maccanillo, Daniele Radati,
Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Paola Alma Paolini

Segretario Scientifico
Manuela Moncada

Segretario di Redazione
Ugo Andreazzi

Progetto Grafico
Maximo Azzalano

Editore
Paolini Editore S.p.A. - Via Ghervasola - 56121 Pisa

Stampa
Inquadrato Grafiche Paolini - Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

SIAP

Presidente
Francesco Parroni

Consiglio Direttivo
Roberto Bernadini, Fabio Cardinale,
Gian Luigi Marsaglia, Stefano Miceli Sopo,
Daniele Radati, Guglielmo Sciala

In pratica nella gran parte dei bambini con sospetta allergia alimentare, il test di provocazione orale (TPO) per alimenti o test di scatenamento o, con termine inglese, il “challenge”, è l’unico test in grado di confermare in via definitiva la diagnosi di allergia alimentare.

Il TPO è tuttavia un test complicato, che impegna sia il medico sia la famiglia, e non è scevro da rischi per il paziente. Sebbene sia considerato da anni il gold standard nella diagnosi delle allergie alimentari, presenta ancora molti punti controversi ...

Premessa

PRICK TEST o “RAST”

Nelle varie casistiche della letteratura generalmente la loro positività (> 3 mm per i prick o 1 Classe per “RAST”)

Presenta:

“BUONA SENSIBILITÀ E
VALORE PREDITTIVO NEGATIVO”
(individuiamo la gran parte dei malati)

“BASSA SPECIFICITÀ E
VALORE PREDITTIVO POSITIVO”
(il test risulta spesso positivo nei soggetti sani)

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FOOD ALLERGY

Non si fa alcun esplicito riferimento alla diagnostica molecolare

Rationale Significant evidence that skin prick tests (SPTs) for identifying foods potentially provoking IgE-mediated food allergic reactions, and specified “cut-off” levels may be more predictive than SPTs of clinical reactivity in certain populations, but when used alone they are not diagnostic of FA.

Quality of Evidence: Moderate

Contribution of Expert Opinion: Significant



*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Issue date: February 2011

Food allergy in children and young people

**Diagnosis and assessment of food
allergy in children and young people in
primary care and community settings**

2.3 Diagnosis of IgE-mediated food allergy

**What diagnostic tools and strategy are most appropriate to diagnose
IgE-mediated food allergy in children and young people in primary care?**

Anche qui non vi è traccia
della diagnostica molecolare

Recomm

ry, if

an

Recomm

... professionals
with the appropriate competencies and interpret them.

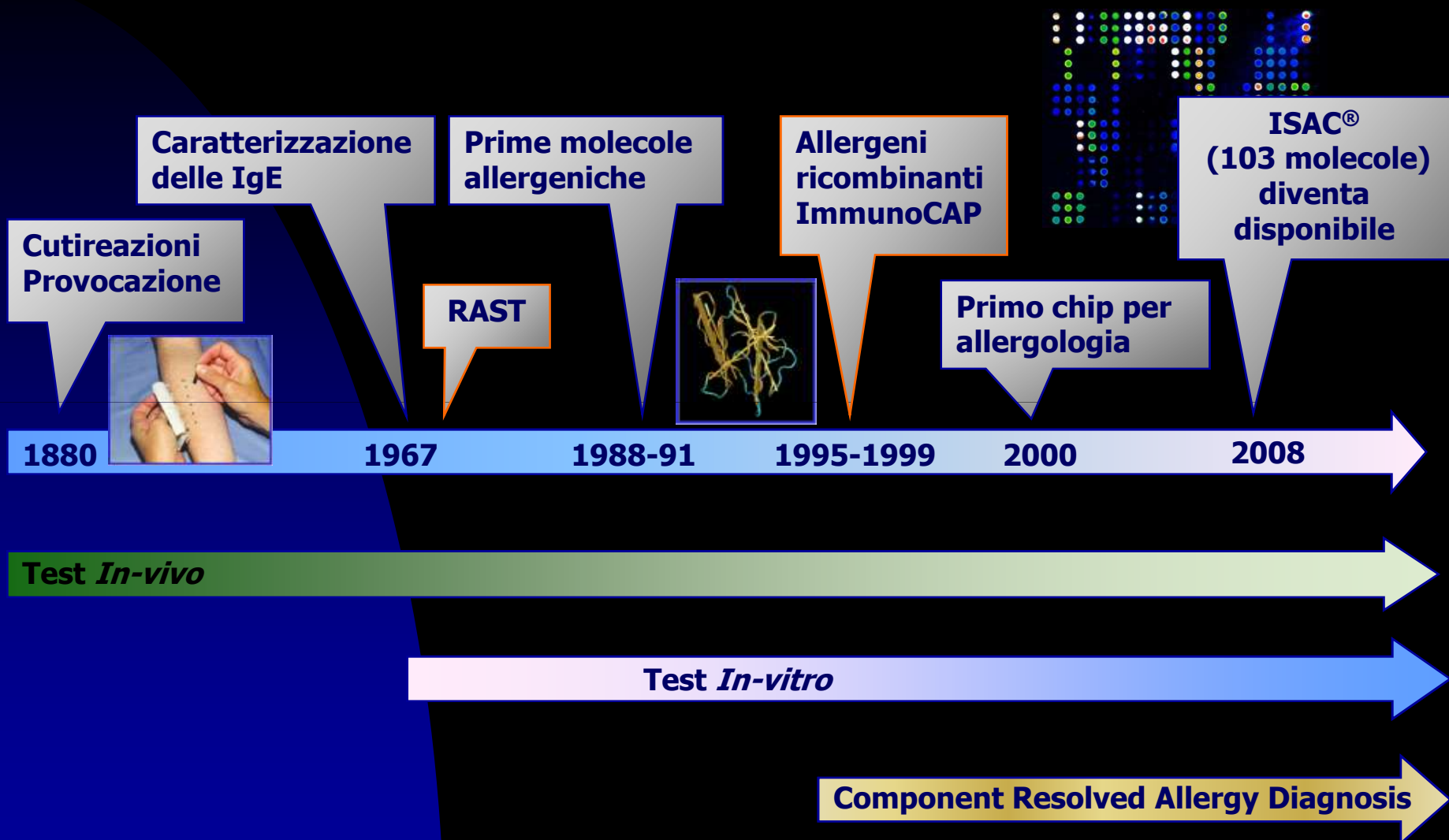
Recommendation 1.1.7 Skin prick tests should only be undertaken where there are facilities to deal with an anaphylactic reaction.

Recommendation 1.1.8 Choose between a skin prick test or a specific IgE antibody blood test based on the results of the allergy-focused clinical history and whether the test is suitable for, safe for and acceptable to the child or young person (or their parent or carer) and the available competencies of the healthcare professional to undertake the test and interpret the results.

Recommendation 1.1.9 Do not carry out allergy testing without first taking an allergy-focused clinical history. Interpret the results of tests in the context of information from the allergy-focused clinical history.

Recommendation 1.1.10 Do not use atopy patch testing or oral food challenges to diagnose IgE-mediated food allergy in primary care or community settings.

Storia della diagnostica allergologica

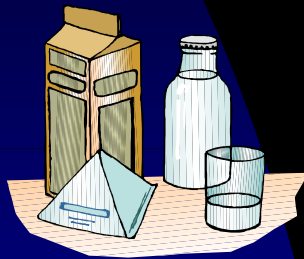


Jan Hed. Cross-reactivity in plant food allergy – Clinical impact of Component Resolved Diagnostics (CRD), Wikstroms, Uppsala, Sweden, 2009, page 3-37.

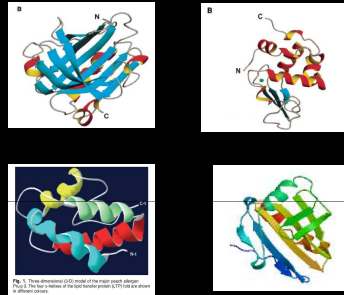
Per gentile concessione di R. Bernardini

Premessa

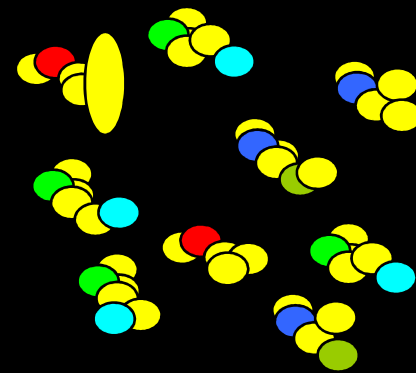
Estratti



Molecole

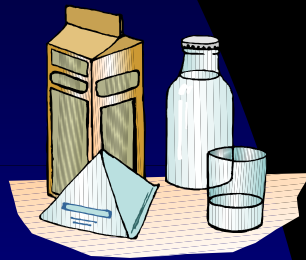


Epitopi

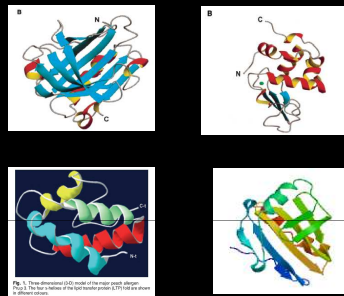


Premessa

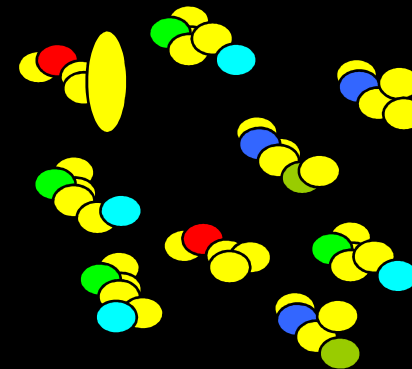
Allergico al latte



Allergico alle molecole del latte



Allergico agli epitopi del latte



Nel latte vaccino vi sono oltre 40 proteine e tutte possono indurre una risposta immunologica

La Beta-lattoglobulina contiene diversi epitopi, riconosciuti dalla gran parte dei sieri, corrispondenti a sequenze brevi (i frammenti 41-60, 102-124, 149-162) altri riconosciuti solo dal 50-60% degli allergici (1-8, 25-40, 92-100) altri ancora solo dal 30-40% (78-83, 125-135) probabilmente conformazionali.

Diagnosi Molecolare

ImmunoCAP (Phadia)



Linea „New

Oltre 100 molecole
Test quantitativi
Elevata riproducibilità
Compatibilità con estratti
(procedura a due passaggi)
Singleplex, diagnostica mirata
Accessibilità
Volume = 50 µl per molecola

ISAC-103 (VBC-Phadia)



40 molecole (40 per alimenti)
Test semi-quantitativi
Discreta riproducibilità
Incompatibilità con estratti
Pannello rigido
Volume = 20 ml per 103 molecole

Per gentile omaggio di P. Matricardi, modificata

Tante molecole
non significa
tutte le molecole

<u>Code</u>	<u>Name</u>	<u>Latin name</u>
<u>f76</u>	<u>nBos d 4 α-lactalbumin, Milk</u>	<u>Bos domesticus</u>
<u>f77</u>	<u>nBos d 5 β-lactoglobulin, Milk</u>	<u>Bos domesticus</u>
<u>e204</u>	<u>nBos d 6 Serum albumin, Milk</u>	<u>Bos domesticus</u>
<u>f78</u>	<u>nBos d 8 Casein, Milk</u>	<u>Bos domesticus</u>
<u>f334</u>	<u>nBos d Lactoferrin, Milk</u>	<u>Bos domesticus</u>
<u>f233</u>	<u>nGal d 1 Ovomuroid, Egg</u>	<u>Gallus domesticus</u>
<u>f232</u>	<u>nGal d 2 Ovalbumin, Egg</u>	<u>Gallus domesticus</u>
<u>f323</u>	<u>nGal d 3 Conalbumin, Egg</u>	<u>Gallus domesticus</u>
<u>f355</u>	<u>rCyp c 1 Carp</u>	<u>Cyprinus carpio</u>
<u>f426</u>	<u>rGad c 1, Cod</u>	<u>Gadus morhua</u>
<u>f351</u>	<u>rPen a 1 Tropomyosin, Shrimp</u>	<u>Penaeus aztecus</u>

Da www.Phadia.com, accesso il 18 marzo 2011

Code	Name	Latin name
<u>f430</u>	<u>rAct d 8 PR-10, Kiwi</u>	<u>Actinidia deliciosa</u>
<u>f417</u>	<u>rApi g 1.01 PR-10, Cel</u>	<u>Apium graveolens</u>
<u>f422</u>	<u>rAra h</u>	
<u>f423</u>	<u>rAra</u>	
<u>f424</u>	<u>rAr</u>	
<u>f352</u>		
<u>f427</u>		
<u>f354</u>		
<u>f428</u>		
<u>f425</u>		
<u>f353</u>		
<u>f419</u>	<u>rPru p 1</u>	<u>Prunus persica</u>
<u>f420</u>	<u>rPru p</u>	<u>Prunus persica</u>
<u>f421</u>	<u>rPru p, Peach</u>	<u>Prunus persica</u>
<u>f416</u>	<u>rTri Omega-5 Gliadin, Wheat</u>	<u>From Triticum aestivum</u>

In pratica oggi è possibile **dosare con il CAP 26** molecole appartenenti a 12 **alimenti**

Latte

Uovo

Merluzzo

Carpa

Gamberetto

Kiwi

Sedano

Soia

Grano

Arachide

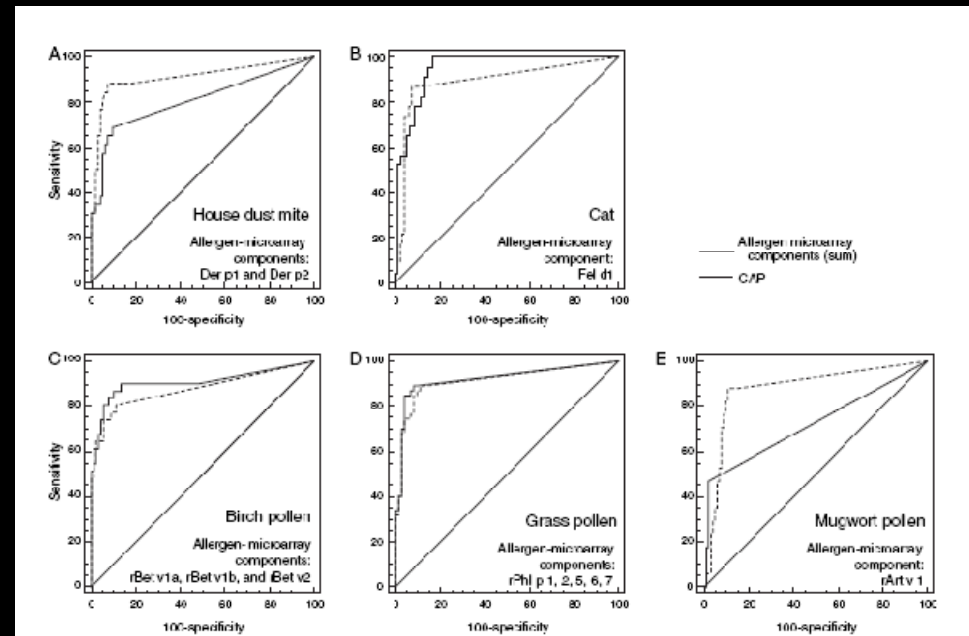
Nocciola

Pesca

The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice

Objective: The aim of the study was to comparatively analyse a new component-based allergen-microarray and the quasi-standard ImmunoCAP for their clinical relevance in patients with allergic rhinoconjunctivitis to five aeroallergens [house dust mite (HDM), cat dander, birch, grass and mugwort pollen] in a prospective, double-centre study.

The allergen-microarray and the CAP performed equally well in detecting clinical allergy in cat-, grass pollen- and birch pollen-positive sera. **The microarray was slightly less sensitive** in house dust mite-allergic subjects and performed insufficiently in mugwort-allergic patients



Wohrl S et al; Allergy 2006; 61: 633-39

Le molecole allergeniche possono essere:

- a) “genuine“, specie specifiche, presenti esclusivamente in una fonte allergenica (alimentare e non), indicano una sensibilizzazione reale (ad es. a quell'alimento);
- b) “panallergeni“, presenti in fonti allergeniche (alimentari e non) anche molto diverse, indicano la presenza di cross-reattività (ad es. tra alimenti e pollini: profilina).

POLISENSIBILIZZAZIONE

CO-SENSIBILIZZAZIONE:

presenza di IgE dirette verso epitopi distinti e unici presenti in fonti allergeniche diverse.

CO-RICONOSCIMENTO

(cross-reattività):
presenza di IgE verso epitopi omologhi (es. profilina) presenti in fonti allergeniche diverse.

LTP (non-specific Lipid
Transfer Protein)

PR-10 protein, Bet v
1 homologue

CCD (Cross-reactive
carbohydrate determinants)

Vicillin
Seed Storage
Protein

PANALLERGENI

2-s albumin
Seed Storage
Protein

11-s globulin
Seed Storage
Protein

Serum albumin

Profilin

Parvalbumin

Tropomyosin

LE PROFILLINE (Bet v2, Mal d4, Ara h5)(in tutto 97)

Monomero di 12-15 kd presente in tutte le cellule eucariotiche con funzione di proteina legante la actina

Considerato un panallergene ubiquitario delle piante

Molto sensibilizzante ma scarsamente importante dal punto di vista clinico. Mai segnalate reazioni gravi

Gli allergici alla profillina manifestano una positività delle IgE specifiche (sia prick by prick che rast) virtualmente per tutti gli allergeni respiratori (tranne la parietaria) i vegetali e la frutta.

Coinvolta nella sindrome “betulla-artemisia-sedano-spezie” ma anche nella allergia alla nocciola, alla pesca, alla mela, alla pera, alla carota, alla patata, al lychee, al pomodoro, alla zucca”

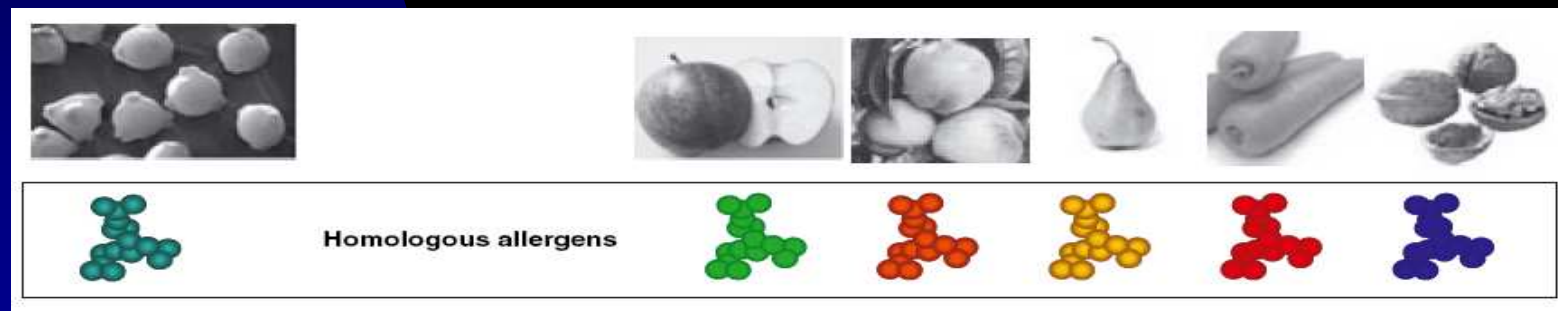
OMOLOGHI DELLA BET v 1 (in tutto 48)

98% degli allergici alla betulla sono sensibili a **Bet v 1**

Proteine **termolabili e gastrolabili** variamente espresse a seconda del grado di maturazione del vegetale.

Sintomi lievi o di modesta entità (sindrome allergica orale), ma segnalate gravi reazioni per la soia. (*Bohle, 2007; Fernandez-Rivas et al. 2006*)

I sintomi si verificano solo in pazienti con severi sintomi respiratori o con alti valori di IgE s per Bet v 1. *Asero Int.Arch.Allergy Immunol 2005;138:1-11*



Allergeni simili al **Bet V1** si riscontrano in molti vegetali, quali mela e altri frutti delle rosacee (pera, pesca, ciliegia, albicocca, fragola, mandorla) ma anche in noce, nocciola, nelle Apiacee (sedano, carota, finocchio, prezzemolo) nel kiwi, nella soia e arachide.

SEED STORAGE PROTEINS

Le proteine di deposito dei semi presentano frequente cross reattività con altre proteine simili, presenti tra le noci e i semi. Sono responsabili di reazioni allergiche anche gravi

Vicilin like proteins

- Arachidi Ara h1
- Lenticchia Len c 1
- Nocciola Cor a 11
- Noce Jug r 2
- Anacardio Ana o 1

Legumin like Proteins

- Arachidi Ara h 3
- Nocciola Cor a 9
- Anacardio Ana o 2
- Noce Jug r 4

2 S Albumins

- Mostarda Sin a 1; Bra j 1
- Noce brasiliana Ber e 1
- Noce Jug r 1
- Ricino Ric c 1; Ric c 3
- Sesamo Ses 1 1; Ses i 2
- Anacardio Ana o 3
- Girasole
- Arachide Ara h2, 6, 7
- Nocciola

LIPID TRANSFER PROTEINS (PR-14)

(Pru P3, Mal D3, Pru av3)

Sono proteine di 9-10 kd altamente conservate e distribuite in tutto il mondo vegetale e presentano un variabile grado di omologia (dal 35 al 95%) verso LTP di vegetali non botanicamente correlati. La identità di sequenza tra le LTP allergizzanti è bassa, ad eccezione che tra Pru P3 e Mal D3), anche se le loro strutture tridimensionali sono molto simili. Sono coinvolte nella difesa contro i patogeni e nelle reazioni di stress ambientale

Le LTP sono allergeni alimentari potenzialmente pericolosi, dato che sono molto resistenti alla digestione peptica (e parzialmente a quella termica), e infatti sono spesso coinvolti in reazioni cliniche gravi per alimenti non botanicamente come noci, pistacchi, nocciole, castagne, maizena, riso etc

Le LTP sono più spesso presenti nella buccia che nella polpa e quindi le abitudini culinarie (sbucciare le mele, le pere, le pesche, grattare le carote etc) possono modificare le possibilità di reagire clinicamente

Nei soggetti allergici alla pesca o alla mela, ma non ai pollini, l'allergene responsabile è probabilmente un LTP

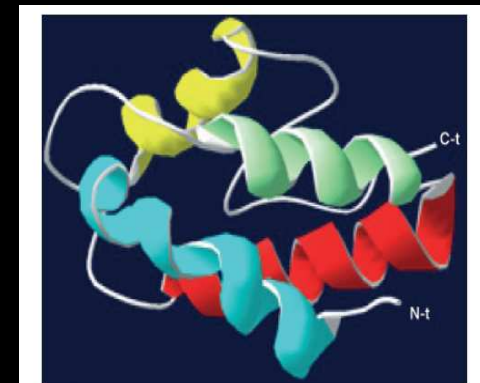


Fig. 1. Three-dimensional (3-D) model of the major peach allergen Pru p 3. The four α -helices of the lipid transfer protein (LTP) fold are shown in different colours.

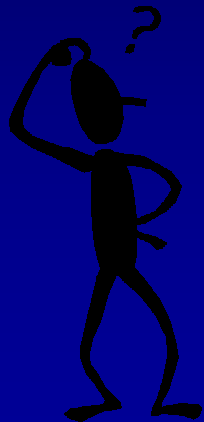
“Utilità e limiti della biologia molecolare nella diagnosi delle allergie alimentari”

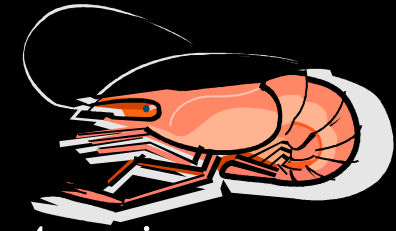
Di quale allergia alimentare?

La sua eventuale efficacia diagnostica è uguale per tutti gli alimenti?

In quali aspetti della diagnosi può aiutare?

- ✓ A fare diagnosi di malattia?
- ✓ A fare diagnosi di gravità delle manifestazioni cliniche della allergia?
- ✓ A fare diagnosi di possibile persistenza nel tempo della allergia?
- ✓ A fare diagnosi di possibile cross reattività dell'alimento con altri alimenti o inalanti?





Federico, oggi ha 19 anni

L'ho visto la prima volta nel 2003. Veniva condotto perchè da 3-4 anni presentava ostruzione nasale più in inverno. Inoltre l'anno precedente aveva manifestato un angioedema delle labbra e prurito orale dopo assunzione di calamari e gamberi, e per tale motivo da allora era stato posto a dieta priva di crostacei e molluschi dal padre, nel sospetto di una allergia.

Mi portò in visione esami eseguiti in altra sede, precedenti alla reazione ai crostacei, dove risultava positività del **Rast per Der. Pteronissinus (0.84 , 2 classe) e Der. Farinae (0.94, 2a classe).**

Eseguii gli SPT che risultarono negativi per gli inalanti, compreso gli acari **ma positivi per il gamberetto (8mm).**

Vista la discordanza tra SPT e CAP per gli acari feci ripetere presso il nostro laboratorio il **CAP** che risultò di **positivo per Der. Pteronissinus (2.42 ku) e Der farinae (3.28 ku) Acarus siro (4.19 ku).**

Dimisi con diagnosi di rinite allergica all'acaro e allergia ai crostacei e molluschi

Lo rivedo nel 2008.

Il ragazzo è ancora a dieta senza molluschi e crostacei e riferisce saltuaria ostruzione nasale, che correla ai bagni in piscina e al mare.

Il padre mi portò in visione degli accertamenti eseguiti di recente:

(ImmunoCap) Der. Pteronissinus (1,98 ku), il Der Farinae (2,45 Ku), il granchio (7,49 kU), il gambero (10.5 Ku), negativi altri inalanti comuni, IgE totali 54.

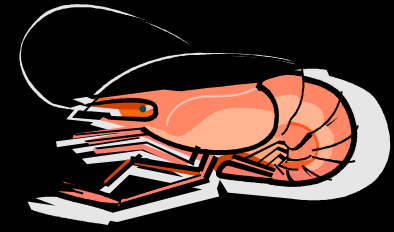
Ripeto gli SPT che risultano questa volta positivi per Der. Pteronissinus (4 mm), Der. Farinae (4 mm), Gambero (6 mm), Cozza (6 mm), gambero PbP (15 mm) , Cozza PbP (6 mm).

ISAC

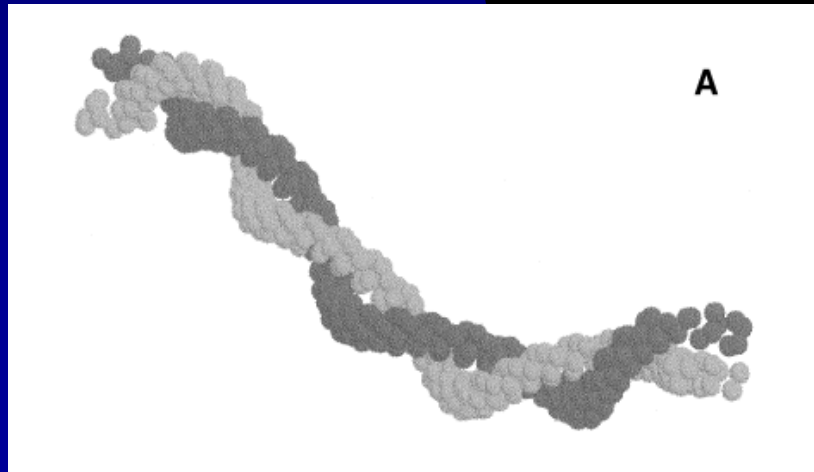
- *Anisakis simplex* = 8.6
- *Blattella germanica* = 18.99
- *Bos domesticus* = 0.46
- Der P 10 = 14.1
- *Penaeus atzecus* = 7.02
- *Penaeus indicus* = 14.53
- *Penaeus monodon* = 19.04

Der P 1, Der P 2, Der F 1, Der F2
negativi

Dimisi con diagnosi di allergia alla tropomiosina.



Allergia alla Tropomiosina



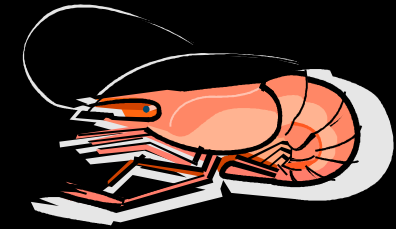
Allergia alla Tropomiosina: dalla diagnosi molecolare alla pratica clinica

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Stefania La Grutta¹, Mauro Calvani², Marcello Bergamini³, Neri Pucci⁴,
Riccardo Asero⁵

La Tropomiosina è l'allergene maggiore dei crostacei ed è il principale allergene responsabile della cross-reattività molecolare e clinica per ingestione **tra crostacei e molluschi e per via inalatoria con altri invertebrati, come gli acari della polvere e gli insetti.**

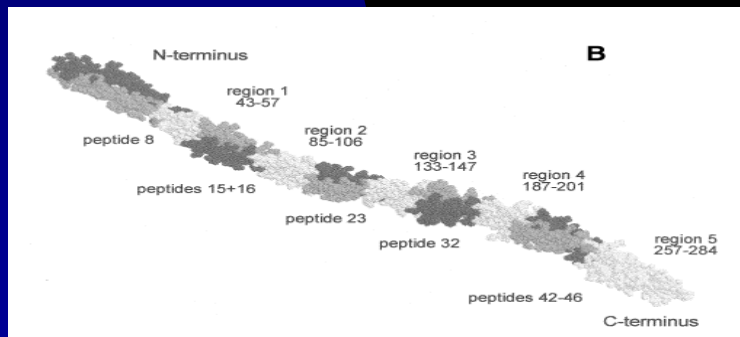
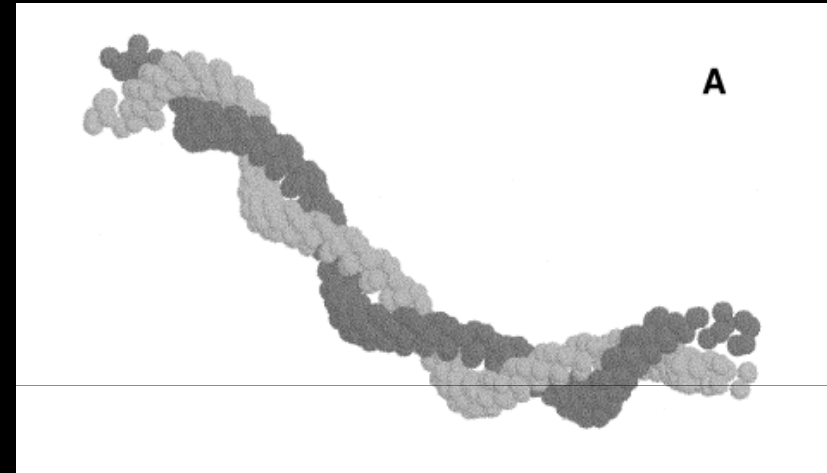
Le Tropomiosine appartengono a una famiglia di proteine altamente conservate e strettamente correlate con isoforme multiple (almeno 18) presenti nelle cellule muscolari e non muscolari di tutte le specie di vertebrati e invertebrati, ed insieme alla miosina e alla actina, contribuiscono alla contrazione muscolare, al trasporto di mRNA ed al supporto meccanico della cellula.



Digitando tropomiosina su un motore di ricerca per allergeni www.allergome.org si estraggono 390 item, relativi a altrettante molecole isolate a oggi. Questa numerosità non stupisce affatto, anzi probabilmente sottostima la reale diffusione di questo allergene. **La tropomiosina costituisce infatti un panallergene comune a due *phylum* del regno animale, quello degli artropodi e quello dei molluschi.** Gli artropodi costituiscono di gran lunga la più numerosa categoria di animali, sia come specie che come diversità, contribuendo con le oltre 750.000 specie identificate a circa l'80% di tutte le specie animali conosciute

LE TROPOMIOSINE

Contengono un residuo di 7 aminoacidi, che spesso si ripete in modo ininterrotto all'interno della molecola. Assumono spesso una struttura di alfa elica, con due molecole che si avvolgono l'una sull'altra. Questo le rende molto resistenti al calore e anzi la bollitura può liberare nel vapore acqueo ad esempio l'allergene Pen i 1 non modificato



Nella tropomiosina del gamberetto sono state identificate 5 regioni in grado di legare le IgE che contengono almeno 8 epitopi

Tab. 1. Relazione tassonomica tra le varie specie dove è stata dimostrata o supposta una cross reattività con la tropomiosina del gamberetto.

Phylum	Classe	Ordine	Famiglia	Specie	Nome	Molecola allergenica	Identità (%) con la Tropomiosina di Gamberetto	Via di esposizione				
Arthropoda	Crostacea	Decapoda	Crangonidae	<i>Penaeus aztecus</i>	Gamberetto scuro	Pen a 1	99	Ingestione				
				<i>Penaeus monodon</i>	Gambero gigante o mazzancolla imperiale	Pen m 1	99	Ingestione				
				<i>Penaeus indicus</i>	Mazzancolla bianca tropicale	Pen i 1	99	Ingestione				
				<i>Metapenaeus ensis</i>	Gamberone	Met e 1	99	Ingestione				
				<i>Metapenaeus indicus</i>	Gamberetto bianco	Met i 1	99	Ingestione				
				Homardae	<i>Homarus americanus</i>	Aragosta	Homa a 1	98	Ingestione Inalazione			
					Palinuridae	<i>Palinurus stipsoni</i>	Aragosta	Pan s 1	98	Ingestione		
						<i>Palinurus homarus</i>		Pan h 1	98	Ingestione		
				Canridae	<i>Charybdis ferialis</i>	Granchio	Cha f 1	92	Ingestione			
					<i>Procambarus clarkii</i>	Gambero	n.d.		Ingestione			
				Arachnida	Sarcoptiformes	Pyroglyphidae	<i>Dermatophagoideles pteronissinus</i>	Acaro della polvere	Der p 10	81	Inalazione	
							<i>Dermatophagoideles farinae</i>	Acaro della polvere	Der f 10	81	Inalazione	
							Glycyphagidae	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Acari delle dermate	Lep d 10	81	Inalazione
								<i>Blomia tropicalis</i>	Acaro tropicale	Blo t 10	81	Inalazione
							Insecta	Blattaria	Blattidae	<i>Blattella germanica</i>	Scarafaggio	Bla g 7
<i>Periplaneta americana</i>	Scarafaggio	Per a 7	82	Inalazione								
Tihyanura	Chironomidae	<i>Lepisma saccharina</i>	Pesciolino d'argento	Lep s 1	67	Inalazione						
		<i>Chironomus thummi thummi</i>	Tafano	Chi t 1	78	Inalazione						
			<i>Chironomus plumosus</i>	Chironomus plumosus	Chi p	78		Inalazione				
			<i>Anisakis</i>	Anisakis	Ani s 3	74		Ingestione				
Mollusca	Gastropoda	Pulmonata	Helicidae	<i>Helix pomatia</i>	Lumaca	Hel a TM	61	Ingestione				
				<i>Helix aspersa</i>	Lumaca	Hel a 1	61	Ingestione				
				<i>Eobania vermiculata</i>	Lumaca	n.d.		Ingestione				
		Archeogastropoda	Patellidae	<i>Turbo cornutus</i>	Lumaca di mare con guscio spinoso	Tur c 1	57	Ingestione				

				<i>Patella vulgata</i>	Patella	n.d.		Ingestione
	Bivalvia (o Lamelli branchi)	Anisomyaria	Donacidae	<i>Donax serra</i>	Tellina	Don s		Ingestione
				Rissurellidae	<i>Mizuyopecten yessoensis</i>	Capasanta (Pettine)	n.d.	62
		Mytilioida	Mytilidae	<i>Mytilus edulis</i>	Cozza	Myt e	57	Ingestione
				<i>Perna canaliculus</i>	Cozza	Per ca		Inalazione
				<i>Perna viridis</i>	Cozza	Per v 1		Ingestione
				Ostreoida	Ostreidae	<i>Ostra edulis</i>	Ostrica	Cra g 1
	Cephalopoda	Octopoda	Octopodidae	<i>Crassostrea gigas</i>	Ostrica gigante	Cra g		Ingestione
				<i>Octopus vulgaris</i>	Polpo	Oct v, Oct v 1		Ingestione
				Decapoda	Loliginidae	<i>Todares pacificus</i>	Calamaro	Tod p
				<i>Loligo vulgaris</i>	Seppia	Lol v		Ingestione

n.d.: non disponibile, da Bessot JC et al., 2010 ⁵⁵.

Food allergen cross-reactivity and clinical significance

Perché la cross reattività clinica tra diversi crostacei è frequente?

La Tropomiosina è l'unico allergene maggiore del gamberetto e almeno l'85% delle IgE specifiche per il gamberetto sono dirette verso questo allergene.

La somiglianza tra le tropomiosine dei crostacei oscilla tra il 93 e il 99%

Reese G et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 431-2

Food allergen cross-reactivity and clinical significance

“the in vitro cross-reactivities among crustaceans are thought to be clinically relevant, eg, shrimp-allergic subjects can have clinical symptoms after ingesting lobster and crab”

CROSTACEI

MOLLUSCHI

Specie	Allergene maggiore	Specie	Allergene maggiore
Gamberetto	Pen		Cra g1
Granchio			
Aragosta spinosa			Tur c1
Aragosta americana	Hom a1	Stomatopoda (Stomatopoda pacificus)	Tod p1

TROPOMIOSINE

Perché non basta per la diagnosi di allergia alla Tropomiosina la positività del CAP o SPT per i crostacei

Tab. V. Molecole allergeniche dei frutti di mare.

Allergeni	Peso molecolare (kDa)	Natura e funzione	Specie implicate
Tropomiosina	34-39	Proteina muscolare maggiore. 3 isoforme identificate	Granchio, aragosta, gamberetto, gambero, totano, calamaro, ostrica, lumache, ecc.
Arginasi kinasi	40	Fosforageno kinasi. Enzima chiave nel metabolismo energetico degli invertebrati	Gambero, gamberetto, molluschi
Myosin light chain	20	Due catene leggere legate ad una catena pesante della miosina	Gamberetto
Myosin heavy chain	197	Proteina che contiene almeno un dominio con un tipo di struttura secondaria costituita da due o più eliche alfa che si intrecciano a formare una struttura di cavi. Legame con ATP, attività motoria	Molluschi
Emocianina	Ogni subunità pesa 340-450 kDa, e contiene 7-8 unità funzionali, del peso di 50 kDa.	Subunità decameriche (1 o 2) assemblate a cilindro cavo. Cromoproteina che trasporta l'ossigeno nel sangue della maggior parte degli invertebrati molluschi e crostacei	Molluschi
Amilasi	75	Proteina che potrebbe essere collegata alla amilasi Der p 4	Molluschi (Patella)
Calcium binding sarcoplasmic protein	20	Proteina muscolare legante in calcio	Gambero, gamberetto

Fonte: Lepata et al., 2010¹³, adattata.

Shrimp allergy in Italian adults: a multicenter study showing a high prevalence of sensitivity to novel high m.w. allergens

METHODS: Sera from 116 shrimp-allergic patients selected in 14 Italian allergy centres were studied. SPT with house dust mite (HDM), as well as measurements of IgE to Pen a 1 (shrimp tropomyosin) and whole shrimp extract were performed. All sera underwent shrimp immunoblot analysis, and inhibition experiments using HDM extract as inhibitor were carried out on some Pen a 1-negative sera

RESULTS: Immunoblots showed much variability. IgE reactivity at about 30 kDa (tropomyosin) was found in < 50% of cases, and reactivity at about 67 kDa and > 90 kDa was frequent. Further reactivities at 14-18 kDa, 25 kDa, 43-50 kDa, about 60 kDa, and at about 80 kDa were detected. Most subjects had a history of shrimp-induced systemic symptoms irrespective of the relevant allergen protein. IgE to Pen a 1 were detected in sera from 46 (41%) patients

Asero et al, Int Arch Allergy Immunol, in press



Allergia alle proteine del latte vaccino



Il latte vaccino contiene circa 3 gr di proteine per litro. In seguito alla azione della chimosina (rennina) o della acidificazione a pH 4.6, sono identificabili due frazioni:

- il siero, che comprende circa il 20% delle proteine, costituito dalla β -lattoglobulina, dalla α -lattalbumina e dalla siero albumina bovina e
- il coagulo o caglio, che costituisce il restante 80%, costituite da 4 proteine, la α s1 caseina, α s2 caseina, la β caseina e la k caseina.

Nel latte vaccino vi sono oltre 40 proteine e tutte possono indurre una risposta immunologica

Molecole allergeniche del latte vaccino

LATTE	FUNZIONE BIOLOGICA	FONTE
Bos d 4	α -lattoalbumina	Latte e derivati
Bos d 5	β -lattoglobulina	Latte e derivati
Bos d 6	Siero albumina bovina	Latte, siero, carne bovina
Bos d 7	Immunoglobuline	Latte e derivati, carne bovina
Bos d 8	Caseine	Latte e derivati
Bos d 8 α -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d 8 β -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d 8 κ -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d Lactoferrin	Lattoferrina	Latte e derivati

Tutte queste proteine sono allergizzanti, come dimostrato dal fatto che la gran parte dei bambini con (APLV) sono sensibilizzati a diverse proteine e anche proteine contenute in scarsa quantità, come la lattoferrina o la sieralbumina bovina sono allergeni importanti, dato che una sensibilizzazione verso queste proteine si riscontra nel 35-50% dei casi.

E' stato descritto che il 10% degli anticorpi per la beta-lattoglobulina possono reagire con la lattalbumina, a causa probabilmente di 4 aminoacidi in comune

Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray–based immunoassay

Objective: We sought to determine the specificity and diversity of IgE and IgG4 antibodies binding to sequential epitopes of α 1-, α 2-, β -, and κ -caseins and β -lactoglobulin by using a peptide microarray–based immunoassay.

Methods: A microarray immunoassay was performed with sera from 31 children with IgE-mediated milk allergy (16 with positive oral milk challenge results [ie, the reactive group] and 15 with negative oral milk challenge results [ie, the tolerant group]).

La gran parte degli allergici al latte riconoscono numerosi peptidi allergenici situati su tutte le molecole allergeniche del latte

TABLE II. Peptides recognized by more than 75% of patients

Protein	α_{s1} -Casein	α_{s2} -Casein	β -Casein	β -Lactoglobulin	κ -Casein
AA	16-35	1-20	25-50	58-77	16-35
	28-50	13-32	52-74	76-95	34-53
	73-92	67-82	121-140	121-140	
		106-125	154-173		
		122-141			
		157-182			
		181-207			

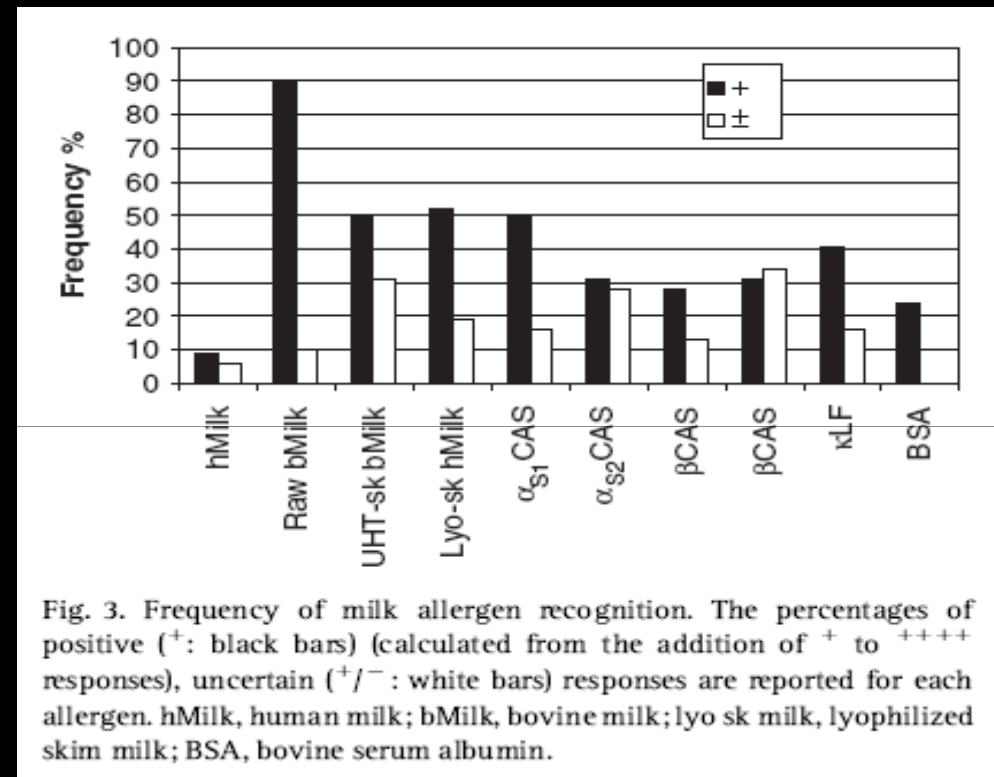
For each studied protein, the position of the initial and final AA in the lineal sequence of the protein is shown.

Assessment of the immunoglobulin E-mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays

Materials and methods

Forty sera samples were obtained from patients with CMA presenting various symptoms. Six sera samples used as negative controls were obtained from nonmilk-allergic patients

“Despite the progress in the diagnosis of CMA, little is known about the specific recognition patterns of patient IgE. An important factor to consider is whether the recognition patterns of IgE differ from patient to patient, and whether these differences are related to the symptoms of the patient”.



Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy

Background:.. The aim of this study was to evaluate the utility of microarray-based IgE detection in the diagnostic workup of food allergy and to compare this new diagnostic tool with established methods of allergen-specific IgE detection.

Methods: We investigated 130 infants and children with suspected allergy to cows milk (CM) or hens egg (HE). Serum IgE measurements, skin prick tests, allergen microarray assays (ISAC) and controlled oral food challenges with HE and CM were performed. During 145 oral provocations, CM was administered in 85 patients eliciting 42 positive reactions (49%) .

Table 1. Patient characteristics and description of reaction types during oral food challenge

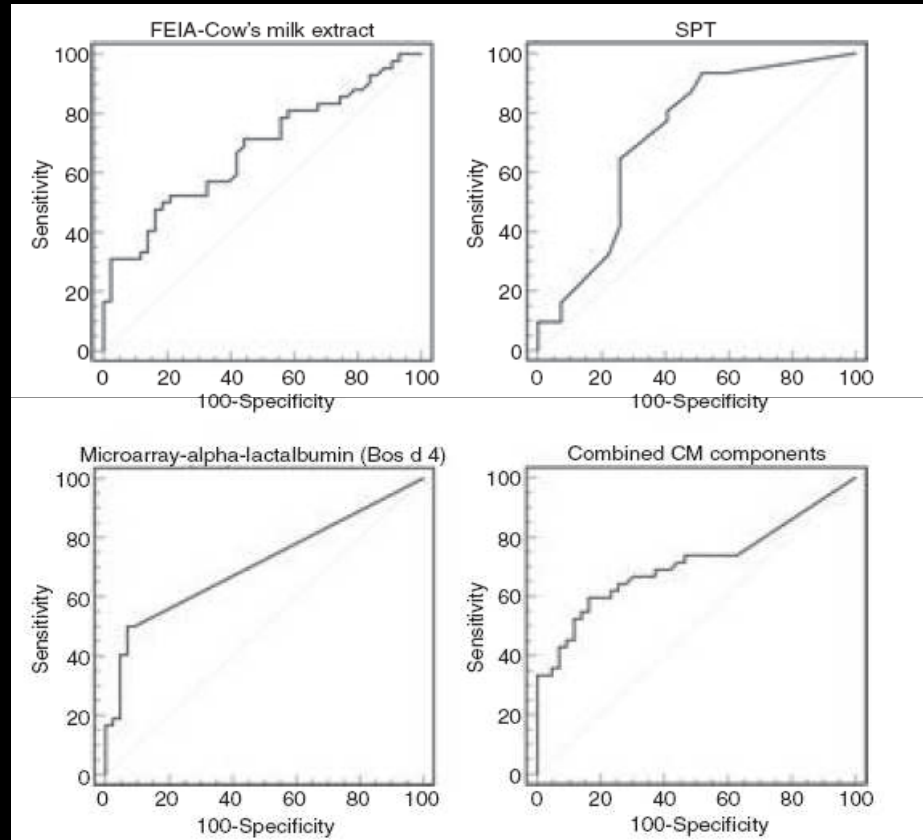
	Median (range)	<i>n</i>	%
Age at oral food challenge (months)	14 (5–150)		
Atopic eczema		124	95
Gender			
Male		70	54
Female		60	46
Open oral food challenges		42	29
DBPCFC		103	71
Suspected CM allergy		85	59
Total serum IgE (kU/l)	213.5 (3.5–12085)		
CM specific IgE (kU/l)	2.81 (0.36–87.2)		
Suspected HE allergy		60	41
Total serum IgE (kU/l)	159.0 (6.0–3920)		
HE specific IgE (kU/l)	4.08 (0.37–57.2)		
Symptoms elicited by provocation			
Urticaria		51	35
Flushing		47	32
Pruritus		30	21
Angioedema		2	1.4
Exacerbation of AE		12	8
Vomiting		23	16
Diarrhea		12	8
Stridor		2	1.4

Ott H et al, Allergy 2008; 63: 1521-8

Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy

Comparison of FEIA results with each single microarray component by nonparametric Wilcoxon testing revealed no statistically significant differences between AUC values... One single allergen component i.e. Bos d 4 generated similar AUC results as the respective microarray component combination or FEIA testing **while highest AUC values were obtained by SPT with native CM preparations.**

The combination of all allergen microarray results generated the same or highly similar AUC values as compared to FEIA testing in CM allergy diagnosis.



Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy

Table 2. Summary of clinically relevant assay performance parameters of allergen microarrays, fluorescence enzyme immunoassays and skin prick tests in the diagnosis of CM allergy

Allergen Microarray							FEIA	SPT
Allergen	α -casein	β -casein	κ -casein	Bos d 4	Bos d 5	Combination*	CM extract	Native CM
Cut-Off [†]	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.5	8.1	3.0
AUC	0.6 (0.5–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.8)	0.6 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.7 (0.6–0.8)
Sensitivity (%)	26.2 (13.9–42.0)	26.2 (13.9–42.0)	38.1 (23.6–54.4)	50.0 (34.2–65.8)	23.9 (12.1–39.5)	59.5 (43.3–74.4)	51.2 (35.5–66.7)	93.6 (78.5–99.0)
Specificity (%)	97.7 (87.7–99.6)	93.0 (89.9–98.5)	88.4 (74.9–96.1)	93.0 (80.9–98.5)	95.3 (84.2–99.3)	83.7 (69.3–93.2)	81.4 (66.6–91.6)	48.2 (28.7–68.0)
PPV (%)	91.7	78.6	76.2	87.5	83.3	78.1	73.3	67.4
NPV (%)	57.5	56.3	59.4	65.6	56.2	67.9	62.5	86.7
P-value [‡]	0.29	0.27	0.43	0.61	0.18	0.5	–	–

*Combination of all fluorescence intensity values of single CM allergen components.

[†]Allergen microarray (FI), FEIA (kU/l) and SPT (wheal diameter) results with 95 % confidence intervals corresponding to the highest accuracy value obtained by prior ROC analysis.

[‡]P-values of non-parametric paired Wilcoxon tests of FEIA and allergen microarray results with respect to AUC values.

In conclusion, allergen microarrays provide a new tool to diagnose symptomatic CM allergy. They show performance characteristics comparable to the current diagnostic tests and may be indicated in small children in whom only small blood volumes are obtainable. However, they are not capable of replacing double-blind, placebo-controlled food challenges in most cases.

Ott H et al, *Allergy* 2008; 63: 1521-8

Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy

Methods. One-hundred and four children with suspected IgE-mediated hypersensitivity to CM or HE were studied. In all patients, skin prick test, ImmunoCAP, microarray and FCT were performed. We included only patients with an history related to CM or HE consumption, of severe and/or immediate reactions.

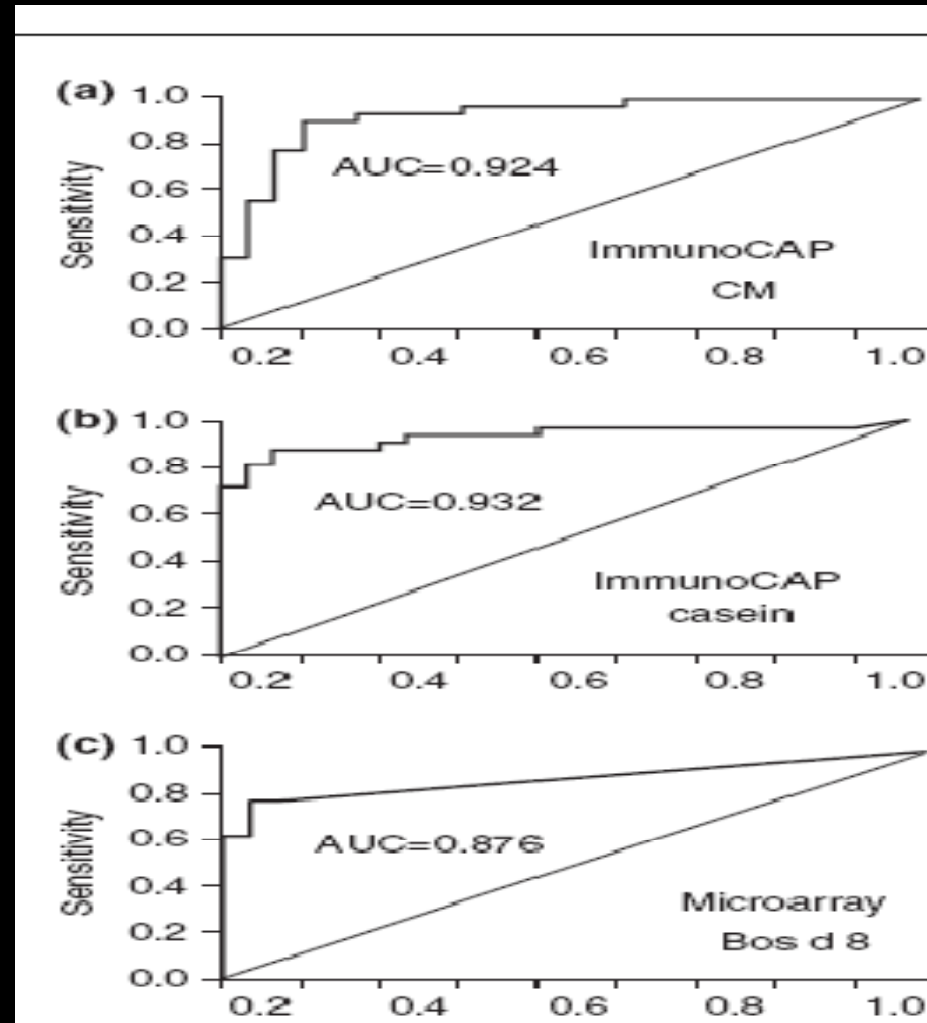
Results FCT resulted positive in 32/58 (55%) patients with suspected CM allergy. The microarray components Bos d 8 for CM (27/58 patients) was the most frequently recognized allergens.

Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy

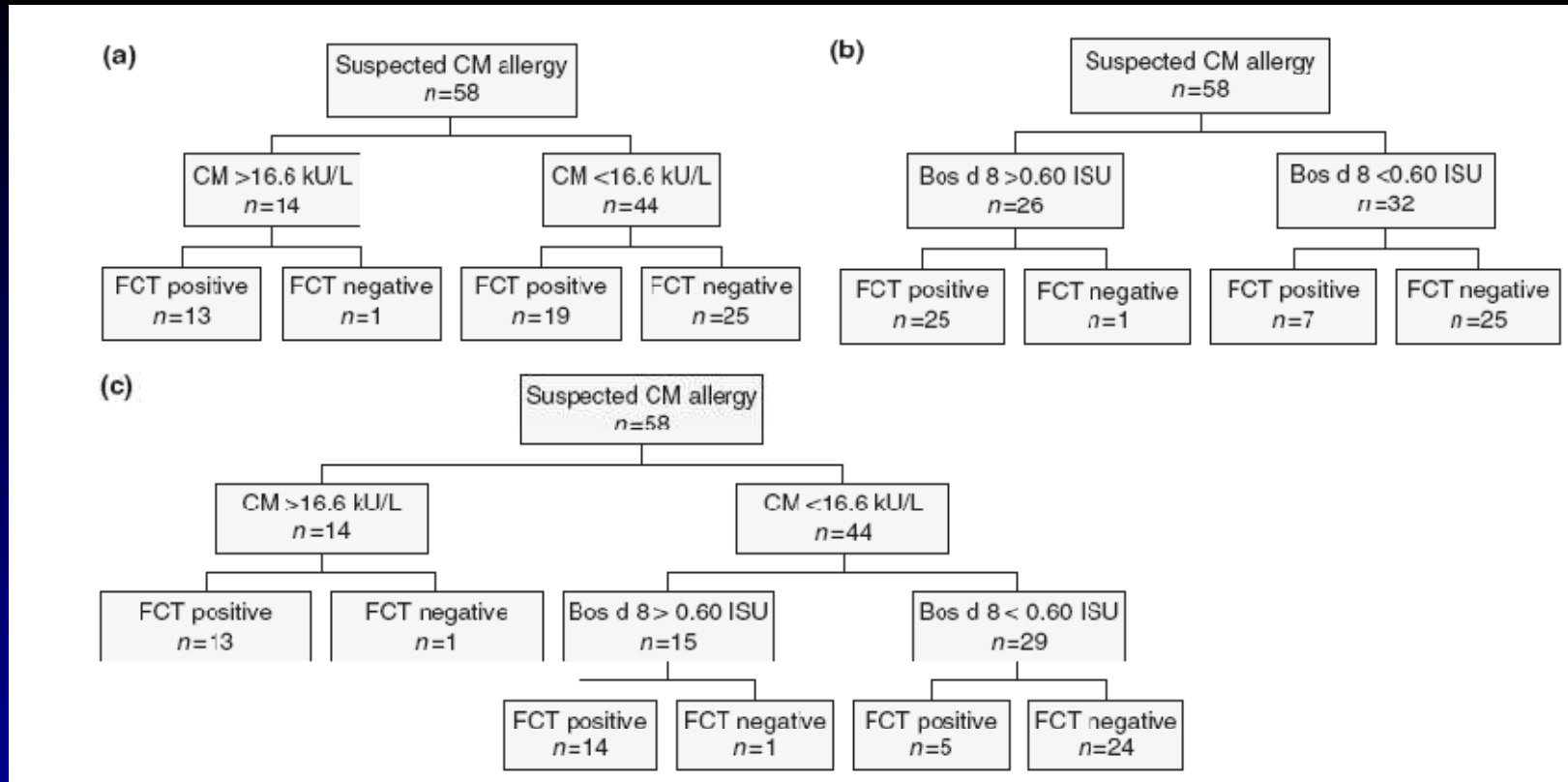
Il Bos d 8 ha la migliore area sotto la curva.

La prestazione tuttavia è lievemente inferiore al semplice CAP per Latte o Caseina.

Use of 95% clinical decision points (CDP) for sIgE to Bos d 8 resulted in higher negative predictive values (78%) than those obtained with the ImmunoCAP (57%).



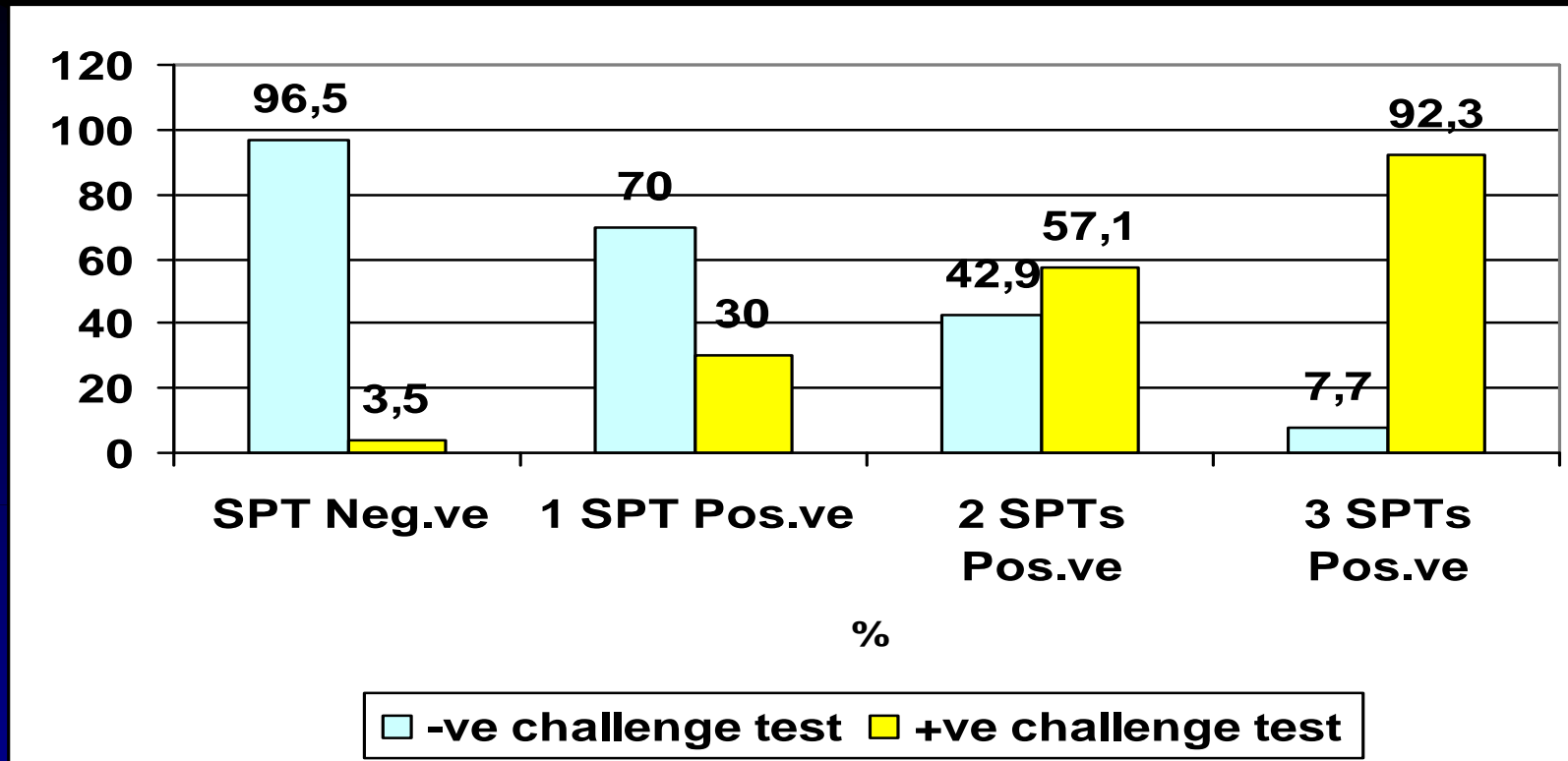
Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy



Gli autori hanno quindi ricercato il Cut-off diagnostico al 95% del CAP per il latte (> 16.6 Ku/l) e per il Bos d 8 (> 0.60 ISU) e proposto un algoritmo sequenziale che avrebbe potuto ridurre la esecuzione del TPO in 29/58 (50%) con un errore inferiore al 5%

D'Urbano LE et al Clin Exp Allergy 2010; 40: 1561-70

Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges.



Con l'aumentare delle sensibilizzazioni alle tre proteine aumenta la probabilità di essere allergici. In presenza di prick positivi per tutte e 3 le proteine si ha un VPP del 92.3% **Applicando questo criterio si sarebbero potuti risparmiare 12/28 (42.8%) dei TPO positivi**

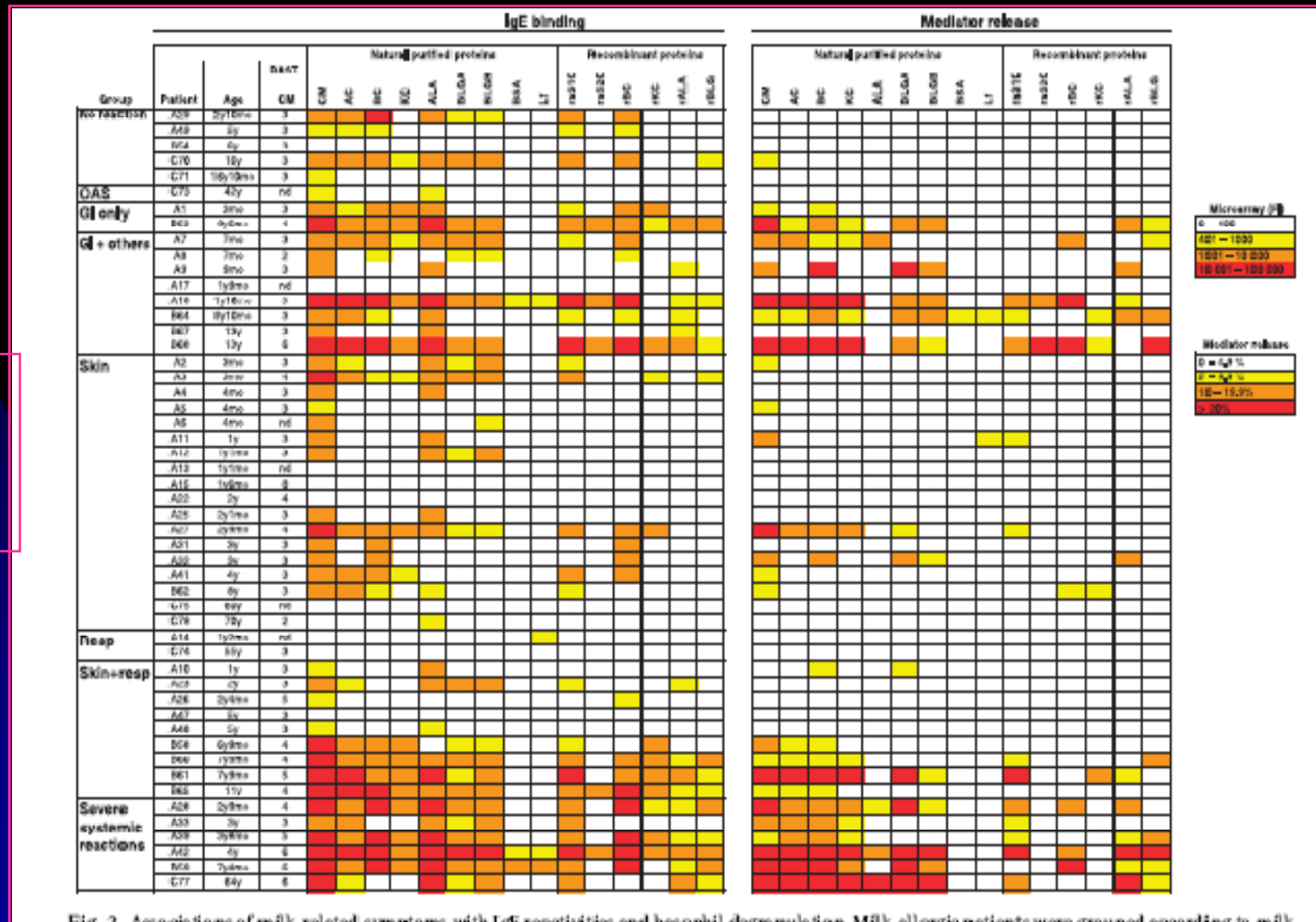
Microarray and allergenic activity assessment of milk allergens

Methods A nitrocellulose-based microarray, based on purified natural and recombinant cow's milk allergens was used to determine IgE reactivity profiles using sera from 78 cow's milk sensitized individuals of varying ages. The allergenic activity of the individual allergens was tested using patients' sera for loading rat basophil leukaemia cells (RBL) expressing the α -chain of the human receptor Fc ϵ RI

Results Using the microarray and the RBL assay, cow's milk allergens were assessed for frequency of IgE recognition and allergenic activity. Moreover, the RBL assay allowed distinguishing individuals without or with mild clinical reactions from those with severe systemic or gastrointestinal symptoms as well as persons who grew out cow's milk allergy from those who did not.

Microarray and allergenic activity assessment of milk allergens

Solo il 32% dei soggetti era monosensibilizzato



In generale maggiore è il numero di molecole allergeniche riconosciute, maggiore è la possibilità e la gravità della manifestazione allergica

Hochwallner H et al, *CI Exp Allergy* 2010; 40: 1809-18

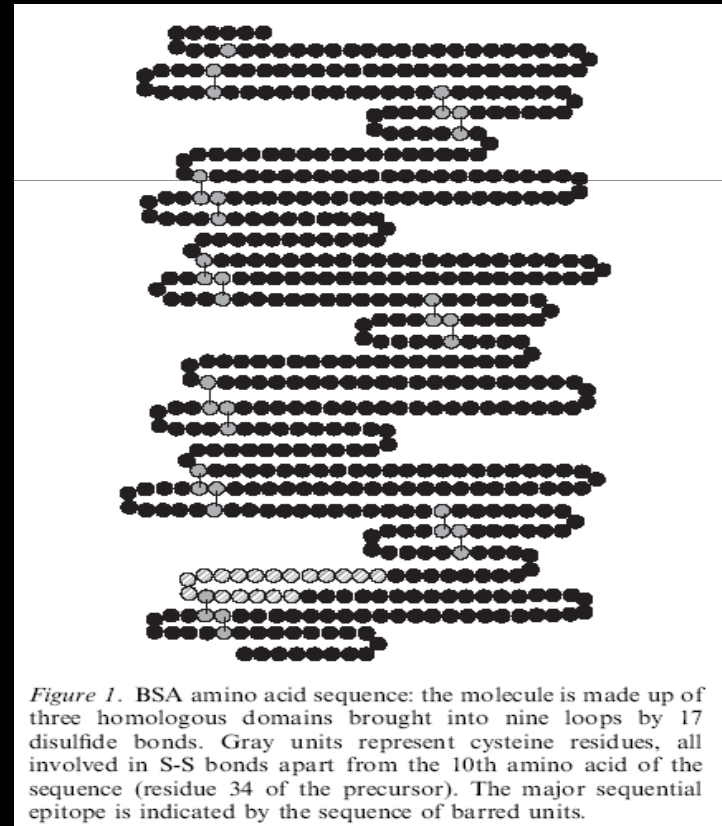
Molecole allergeniche del latte vaccino

LATTE	FUNZIONE BIOLOGICA	FONTE
Bos d 4	α -lattoalbumina	Latte e derivati
Bos d 5	β -lattoglobulina	Latte e derivati
Bos d 6	Siero albumina bovina	Latte, siero, carne bovina
Bos d 7	Immunoglobuline	Latte e derivati, carne bovina
Bos d 8	Caseine	Latte e derivati
Bos d 8 α -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d 8 β -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d 8 κ -casein	Caseina	Latte e derivati
Bos d Lactoferrin	Lattoferrina	Latte e derivati

Siero albumina bovina (Bos d6)

E' una proteina costituita da 3 domain omologhi, che formano 9 anse tenute insieme da 17 ponti disolfuro. A causa di questi legami interni la molecola è piuttosto resistente e ha una struttura terziaria piuttosto stabile, in forma di dimero o trimero, che gli consente di resistere abbastanza alla digestione ma non alla cottura o essiccamento e congelamento.

E' una delle proteine responsabili della cross reattività tra il latte vaccino e la carne bovina



Identification of bovine IgG as a major cross-reactive vertebrate meat allergen

Le IgE dirette contro la banda di 160 KDa (Bos d 7) cross reagiscono con la carne di manzo, agnello e con la cacciagione, mentre non presentano cross reattività con il pollo ed il maiale

Table 1. IgE reactivity of beef-allergic subjects to 160-kDa protein in beef, lamb, pork, venison, and chicken

Subject no.	Beef	Lamb	Pork	Venison	Chicken
3	No*	No	No	Yes	ND
9	Yes*	Yes*	No*	Yes	No
16	Yes*	Yes*	No*	Yes	No*
17	Yes*	Yes	No	Yes	No
28	Yes*	Yes*	No	Yes	No
29	Yes*	Yes*	No	Yes	ND
38	No*	No	No	Yes*	ND
51	Yes*	Yes	No	No	ND
52	Yes*	Yes*	No	Yes	No
35	Yes*	Yes	ND	Yes	ND
4	Yes*	Yes*	No	Yes	ND
49	Yes*	No	ND	No	No

Yes: IgE-binding to 160-kDa protein in that extract. No: no IgE-binding to 160-kDa protein in that extract. *Clinical symptoms after ingestion of particular meat. ND: not determined.

Il Vecchio ISAC CRD 90



PROVINCIA ITALIANA DELLA CONGREGAZIONE DEI FIGLI DELL'IMMACOLATA CONCEZIONE
ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
 Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche
 Laboratorio di Allergologia Clinica e Sperimentale

Molecole testate

ISAC® CRD 90

	Nome comune	Nome Latino	Molecola Allergenica			
1	Graminacee	Codolina	<i>Phleum pratense</i>	rPhl p 1		
2				rPhl p 2		
3				rPhl p 5		
4				rPhl p 6		
5				rPhl p 7 (Ca++ binding protein)		
6				rPhl p 12 (Profilina)		
7				Logliarello	<i>Lolium perenne</i>	nLol p 1
8				Erba canina	<i>Cynodon dactylon</i>	rCyn d 12 (Profilina)
58	Latte	<i>Bos domesticus</i>		nBos d 4 (α-Lactalbumin)		
59				nBos d 5 (β-Lactoglobulin A)		
60				nBos d 5 (β-Lactoglobulin B)		
61				nBos d 6 (Bovine serum albumin)		
62				nBos d 7 (IgG bovina)		
63				nBos d 8 (Caseina)		
64				nBos d 8 Alpha-Casein		
65				nBos d 8 Beta-Casein		
66				nBos d 8 Kappa-Casein		
67				nBos d Lactoferrin		

Centro di Allergologia
 Clinica e Sperimentale
 Via Monti di Creta 104 - 00167 - Roma

**E TUTTAVIA
 Attenzione...**

Il Nuovo ISAC CRD 103

**Nel nuovo ISAC
 manca il Bos d 7**

ImmunoCAP ISAC® Allergen Components

Allergen component	Allergen source COMMON NAME	LATIN NAME	PROTEIN GROUP
Non-Plants			
nBos d 4	Milk, Alpha-lactalbumin	<i>Bos domesticus</i>	
nBos d 5	Milk, Beta-lactoglobulin	<i>Bos domesticus</i>	
nBos d 6	BSA	<i>Bos domesticus</i>	Serum albumin
nBos d 8	Milk, Caseins	<i>Bos domesticus</i>	
nBos d lactoferrin	Milk, Laktoferrin	<i>Bos domesticus</i>	



Allergia alla nocciola



SOCIETÀ ITALIANA di
ALLERGOLOGIA e
IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA ANAFILASSI

A cura della
Commissione per la Allergia Alimentare, Anafilassi e Eczema Atopico

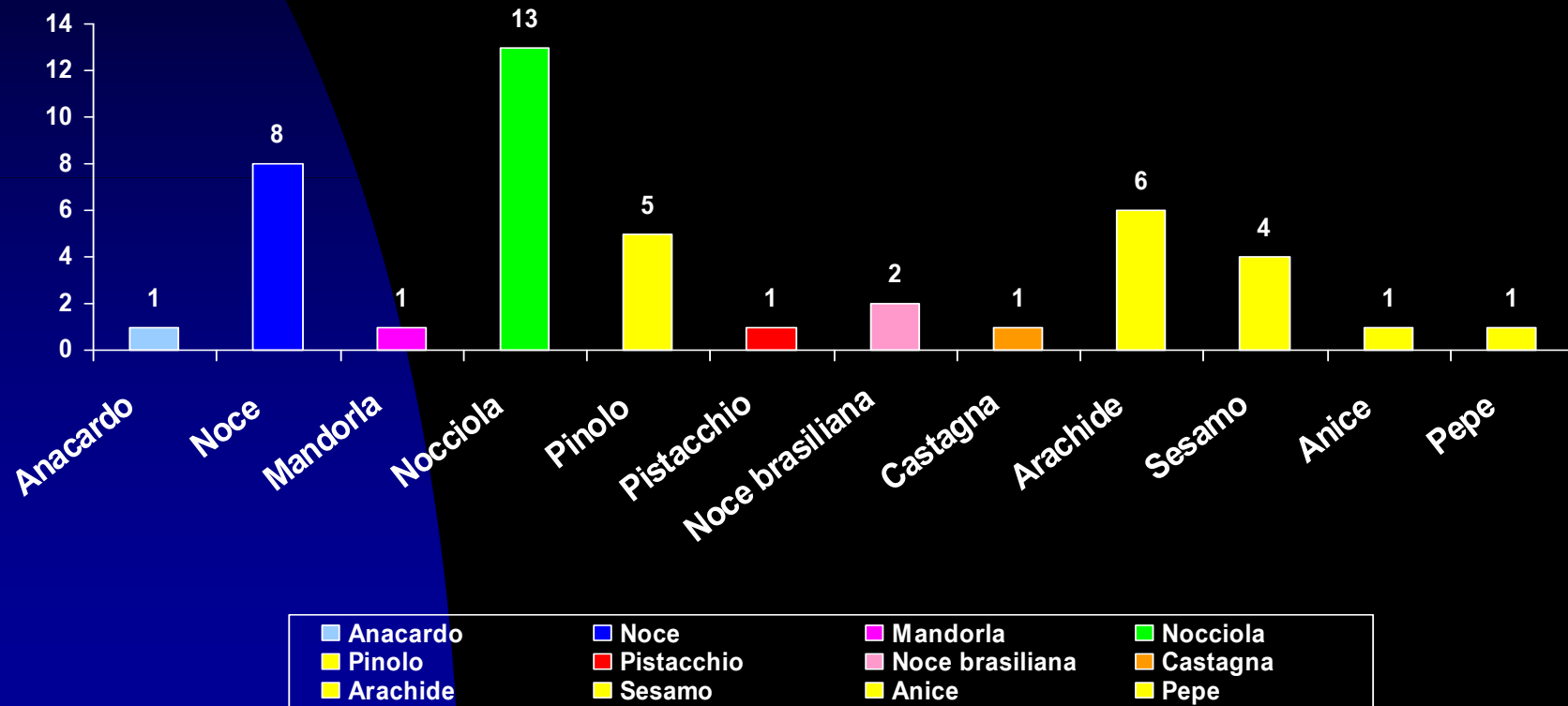
Dott. Mauro Calvani (Coordinatore) (m566@indir.it)
Dott. Fabio Cardinale (fabcardine@libero.it)
Dott. Alberto Bertini (bertal@libero.it)
Dott.ssa Antonella Muraro (muraro@pediatrica.unipd.it)
Dott. Neil Pucci (puccon@univ.it)
Dott. Francesco Savino (francesco.savino@univ.it)

In collaborazione con

Indagine Conoscitiva sulla Anafilassi

191 bambini con reazione allergica generalizzata o Anafilassi da alimenti

Allergici alle noci (32) ai semi (6) e arachidi (6)



Calvani M et al, submitted



Nocciola

Tab. 1. Molecole allergeniche della nocciola.

Molecole allergeniche	kDa		Quadro clinico	SPT	CAP per nocciola (f17)	CAP (singole molecole)	ISAC CRD 103
Cor a 1.04	17.4	PR10 (Bet V1 like)	SOA	Si	Si	Si	Si
Cor a 2	14	Bet V2 (Profillina)	SOA	Variabile	Si	No	No
Cor a 8	9,4	LTP	Possibili reazioni gravi	Variabile	Si	Si	Si
Cor a 9	32, 35, 40	11 s globulina	Possibili reazioni gravi (rare)	?	Si	No	Si
Cor a 11	47	Vicillina	Possibili reazioni gravi (rare)	?	Si	No	No
Cor a 12		Oleosina	?	?	Si	No	No
Cor a 13		Oleosina	?	?	Si	No	No
Cor a 14		2s albumina	?	?	Si	No	No

Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: A new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy

In the present investigation we have recruited the largest population of subjects allergic to hazelnuts without birch pollen allergy that has been studied thus far (n = 26).. Double-blind, placebo-controlled food challenges to hazelnut were performed in patients reporting OAS. Challenge tests to hazelnut were not performed in patients reporting systemic reactions except for in one patient in whom hazelnut-dependent exercise- induced anaphylaxis was diagnosed.

Il RAST per la
nocciola era positivo
in 21/26 (80.7%)

Il Cor A 8 in 13/26 (50%)

Nel sottogruppo
con anafilassi era
positivo in 5/10

TABLE I. Summary of data for patients with hazelnut allergy

Patient no.	Age (y)	Sex	Food symptoms	Other sensitizations*		EAST, rCor a 8	EAST, rCor a 1.0401	EAST, rCor a 2	CAP, hazelnut	Immunoblot, nCor a 8	Immunoblot, nCor a 8
				Aero-allergens†	Foods‡						
1	30	F	Urticaria	P	pe, l, pn, m	2	0	0	3	+	+
2	29	F	Angioedema	P	pe, ch, pn, t	2	0	0	3	+	+
3	30	F	OAS	P+G	gb	0	0	0	0	-	-
4	41	F	OAS	P+G	pe, a	0	3	0	2	-	-
5	30	F	OAS	P+G	t, pn	1	0	0	2	+	+
6	33	M	Angioedema	P+C	pe	0	0	0	0	-	(+)
7	38	F	Anaphylaxis	P+D	pe, pn, c	0	0	0	1	(+)	+
8	27	F	Anaphylaxis	P+D	w, ch, al, m, pn, r	0	0	0	2	+	+
9	30	M	Anaphylaxis	P	w, che	1	0	0	2	+	+
10	36	M	OAS	P+G	pn, r, m, l	0	0	0	2	(+)	(+)
11	23	F	Anaphylaxis	P+G	pe, t, r, che, k, ch	0	0	0	2	+	+
12	58	F	Angioedema	P+L+D	pe, pn	0	0	0	0	-	-
13	33	M	Angioedema	P	pn, pe, ch	1	0	0	2	+	+
14	29	F	OAS	P	pn, pe, m, l	3	0	0	3	+	+
15	30	F	Angioedema	P	pn, pe, m, w	2	0	0	2	+	+
16	26	F	FDEIA	P	a, l, m, pn, ch	0	0	0	0	-	-
17	10	M	OAS	P+D		1	0	0	2	+	+
18	29	F	Anaphylaxis	P	pe, l, pn	1	0	0	2	(+)	+
19	33	M	OAS	P+G	w	0	0	0	0	-	(+)
20	35	M	Angioedema	P	b, av	0	0	0	1	-	+
21	29	F	Anaphylaxis	P	pe	0	0	0	2	-	-
22	25	F	OAS	P+D+C	pe, pn, k, m, l	2	0	0	3	+	+
23	35	M	Urticaria	P	pn	0	0	0	2	-	-
24	7	M	Anaphylaxis	P+D	pe, w, ch, pn, al, m	2	0	0	5	+	+
25	26	F	Anaphylaxis	P	w, pn, b, k, che	2	0	0	2	-	+
26	38	M	Anaphylaxis	P	pe, pn, ch, w, che	1	0	0	2	+	+

Schocker F et al, J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 141-7

Lipid transfer protein–linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area

Objective: We sought to investigate whether sensitization to LTP plays a role in more severe (objective) hazelnut-induced symptoms in children from a birch-endemic area.

Methods: Sensitization to Cor a 8, Cor a 2, Cor a 1, and Bet v 1 was determined by means of RASTs and immunoblotting in hazelnut-sensitized children with (n 8) and without (n 18) objective reactions during double-blind, placebo-controlled food challenges. Additionally, samples from 191 hazelnut-sensitized nonchallenged children were analyzed.

TABLE I. Sensitization to hazelnut, birch pollen, nBet v 1, nCor a 1, rCor a 1, nCor a 2, nCor a 8, and rPru p 3 in children who were challenged with hazelnut

Children		DBPCFC		At DBPCFC								
Patient no.	Sex	Allergy*	Age (y)	Hazelnut†	Birch pollen†	Bet v 1†	Cor a 1†	rCor a 1†	Cor a 2†	Cor a 8†	Pru p 3†	
1	M	None	8	8.5	>100	86.8	10.7	20.0	Negative	Negative	Negative	
2	F	None	9	2.0	76.0	12.7	4.5	2.3	Negative	Negative	Negative	
3	M	None	14	1.4	56.0	18.4	4.2	3.4	Negative	Negative	Negative	
4	M	None	8	3.7	>100	39.7	8.0	26.0	Negative	Negative	Negative	
5	M	None	16	1.0	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	
6	M	None	14	26.1	39.0	13.8	2.4	6.3	Negative	Negative	Negative	
7	M	None	7	1.1	26.7	5.7	2.6	2.2	Negative	Negative	Negative	
9	M	None	4	1.3	53.0	15.4	3.0	4.0	Negative	Negative	Negative	
11	M	None	7	3.5	>100	49.4	14.0	6.5	Negative	Negative	Negative	
12	M	None	5	11.0	>100	87.5	4.6	28.0	2.0	Negative	1.3	
13	M	None	4	0.7	Negative	Negative	Negative	Negative	0.7	Negative	Negative	
14	F	None	7	1.3	1.6	Negative	0.7	Negative	12.7	Negative	Negative	
15	M	None	6	4.2	>100	37.3	Negative	7.0	Negative	Negative	Negative	
16	F	None	4	0.5	Negative	6.2	7.4	1.4	Negative	Negative	Negative	
17	M	OAS	12	8.4	51.0	4.2	3.1	1.0	0.4	0.9	Negative	
18	F	OAS	4	1.5	27.4	Negative	Negative	Negative	39.0	Negative	Negative	
19	F	OAS	10	1.0	80.0	16.6	2.9	5.0	Negative	Negative	Negative	
20	M	OAS	5	0.7	2.6	0.7	0.6	Negative	Negative	Negative	Negative	
21	M	Objective	4	16.1	9.1	13.5	2.0	1.0	Negative	3.7	Negative	
22	M	Objective	6	4.4	34.9	5.9	3.5	0.7	Negative	0.5	Negative	
23	M	Objective	8	45.0	>100	56.6	9.2	21.0	1.0	2.8	9.1	
24	M	Objective	13	20.1	62.0	19.4	7.0	2.0	0.5	2.3	0.6	
25	F	Objective	4	38.0	Negative	Negative	8.6	Negative	0.7	23.3	Negative	
26	F	Objective	8	48.0	>100	76.3	15.5	17.0	2.0	9.9	Negative	
27	F	Objective	6	27.1	0.5	Negative	15.3	Negative	1.5	12.1	Negative	
28	M	Objective	6	55.0	Negative	Negative	4.2	Negative	0.8	0.8	Negative	
				<i>P</i> < .001	<i>P</i> = .567	<i>P</i> = .567	<i>P</i> = .030	<i>P</i> = .567	<i>P</i> = .022	<i>P</i> < .001	<i>P</i> = .331	

Differences in levels of specific IgE and number of recognized allergens between children with and without objective symptoms are indicated with a *P* value on the bottom of each column.

M, Male; F, female.

*Allergy: None, no allergy; objective, objective reaction to hazelnut.

†Sensitization in international units per milliliter; negative: 0.35 IU/mL or less.

Lipid transfer protein–linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area

Risultati: tutti i soggetti con reazioni allergiche gravi al DBPCFC risultavano positivi per Cor A8 mentre erano negativi quelli con sindrome allergica orale o negativi al challenge con la nocciola

NB: in questo test i soggetti con sindrome allergica orale sono stati considerati come negativi al DBPCFC

	DBPCFC pos	DBPCFC neg
Cor a 8 pos	8	1
Cor A 8 neg	0	19

VPP: 88.8%

VPN : 100%

Sensibilità:
100%

Specificità:
95%

Flinterman AE et al, J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 423-8

Lipid transfer protein–linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area

E' sufficiente dosare il Cor A8 per porre diagnosi di allergia (grave) alla nocciola?

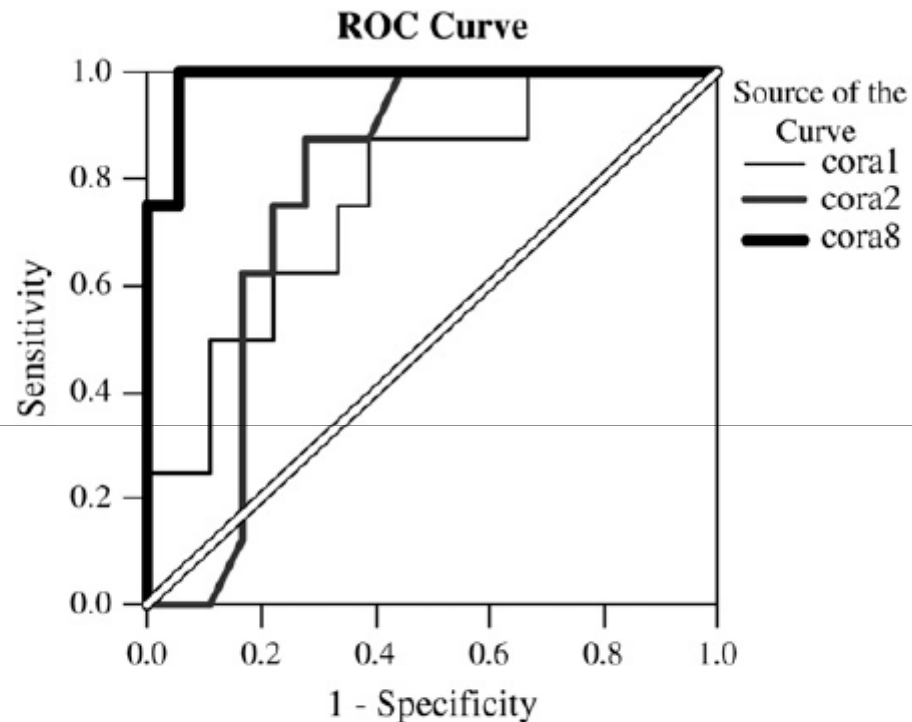


FIG 1. ROC curves for nCor a 8, nCor a 2, and nCor a 1 determined for the group that underwent DBPCFCs with hazelnut. The group with no reaction and OAS was regarded as negative, and the group with objective reactions was regarded as positive.

Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut induced systemic reactions

Objective: The aim of the study was to identify these pollen independent allergens in patients with hazelnut allergy with systemic reactions

Results: By using 2-dimensional proteomics, a protein fraction at 40 kd was recognized by serum IgE from 86% (12/14) of the patients with hazelnut allergy with systemic reactions

TABLE I. Clinical reactions to hazelnut and to hazelnut- and hazel pollen-specific IgE for the 14 patients with hazelnut allergy

Patient ID	Clinical reaction	Hazelnut IgE (kU/L)	Hazel pollen IgE (kU/L)	Pollen-related rhinoconjunctivitis	Recognition of 11S globulin
A	GI, urticaria	>100.00	<0.35	No	Yes
B	GI, resp	15.8	4.78	Yes	Yes
C	GI, urticaria	6.33	13.5	Unsure	Yes
D	OAS, angioedema, urticaria	11.1	19.1	No	Yes
E	Urticaria, resp	8.44	37.7	Yes	Yes
F	Urticaria, resp	0.81	<0.35	No	Yes
G	Urticaria	0.76	0.71	No	Yes
H	Angioedema, resp	0.93	<0.35	No	Yes
I	Resp	1.1	8.25	Yes	Yes
J	GI	0.75	<0.35	No	No
K	Urticaria	8.64	<0.35	No	Yes
L	GI	2.51	<0.35	No	Yes
M	OAS, urticaria, resp	3.78	0.57	Yes	Yes
N	Urticaria, GI, resp	12.7	4.8	Unsure	No

GI, Gastrointestinal symptoms; resp, respiratory symptoms; OAS, oral allergy syndrome.

The newly identified 11S globulin protein from hazelnut has been classified as a new major food allergen, Cor a 9.

Beyer H et al, JACI 2002; 110: 517-23

Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region

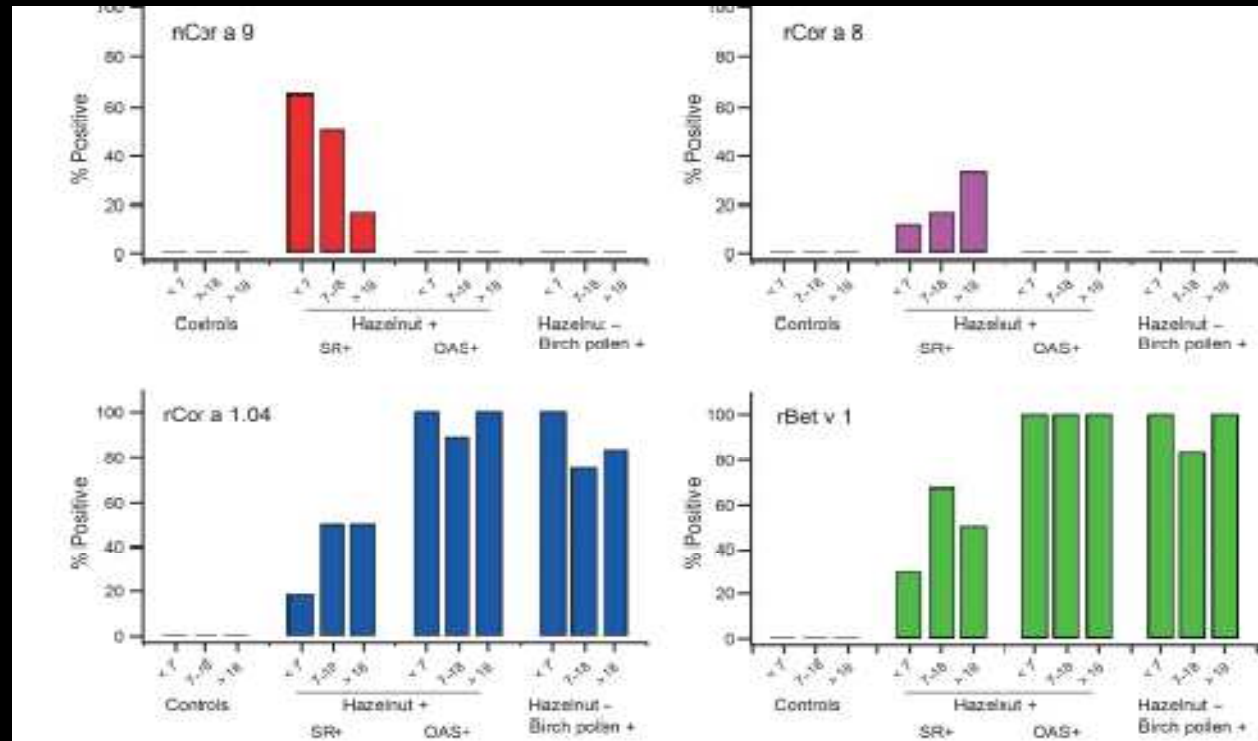
Methods: Sixty-five consecutive patients with immediate allergic symptoms upon consumption of raw and/or processed hazelnut were enrolled in the outpatient allergy and pediatric allergy clinic of the University Hospital of Antwerp and stratified into six groups according to the severity of the clinical reaction and age. As it is known that the evaluation of a diagnostic test cannot be considered complete when it has failed to include the study of confounders that could influence the outcome, we included 34 patients with a birch pollen allergy but tolerant to raw hazelnut. All blood samples were analyzed using ISAC microarray.

Results: Twenty-nine patients with hazelnut allergy suffered from a systemic reaction (17 preschool children with a median age of 2 years, six school children, and six adults), whereas 36 patients reported an oral allergy syndrome (OAS; three preschool and nine school children and 24 adults).

Age-related sensitization profiles for hazelnut (Corylus avellana) in a birch-endemic region

IgE per il **Cor a 9** erano presente nel 65% dei bambini < 6 anni con reazioni sistemiche e nel 50% di quelli di età scolare.

IgE per il **Cor a 8** erano presenti solo in 5 (17%) dei bambini con reazioni sistemiche.



Another important finding in our study is that using the microarray, 40% of the patients with pollen-unrelated hazelnut allergy failed to demonstrate sIgE reactivity to Cor a 1.01 from hazel pollen, Cor a 1.04, Cor a 8, Cor a 9, or profilins, and 14% of the systemic reactors seem solely sensitized to Cor a 1.04.

De Knop KJ et al: *Pediatric Allergy Immunology* 2011; 22: e139-149

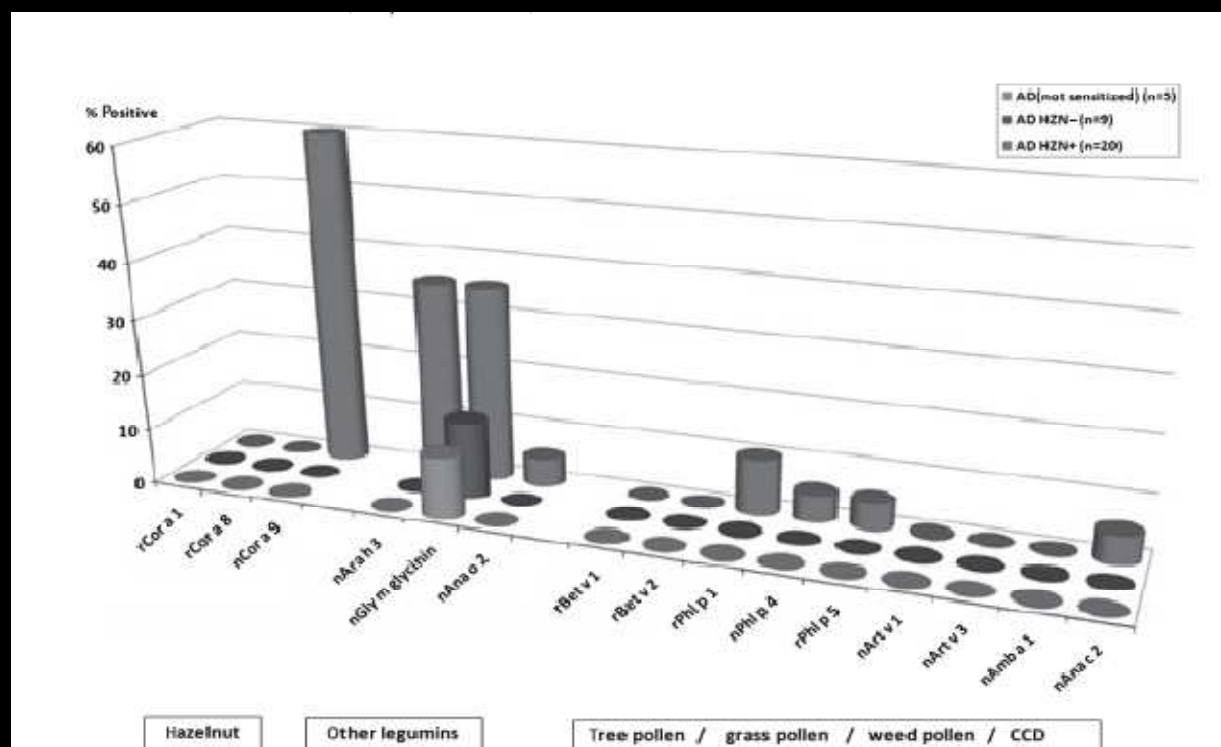
Young infants with atopic dermatitis can display sensitization to Cor a 9, an 11S legumin-like seed-storage protein from hazelnut (*Corylus avellana*)

Sera of children under 1 year of age with AD were selected according to prior specific IgE quantifications. Twenty-nine of them demonstrated a sensitization to at least one of the common food allergens. Twenty infants (median (range) age 9 (4–11) months) were known to present a sensitization to hazelnut as revealed by a positive sIgE to hazelnut, whereas nine infants (median (range) age 7 (5–11) months) had no sensitization to hazelnut (negative sIgE result). In the remaining five infants (M: 3, F: 2; median (range) age 7 (5–12) months), no sensitization to the aforementioned traditional food allergens or hazelnut was demonstrable.

For ethical reasons, in these young infants no double-blind placebo-controlled food challenges were performed.

Young infants with atopic dermatitis can display sensitization to Cor a 9, an 11S legumin-like seed-storage protein from hazelnut (*Corylus avellana*)

Circa il 60% dei bambini con dermatite atopica di età < 1 anno e sensibilizzazione per la nocciola (che non hanno mai assunto la nocciola o le noci in generale) presenta IgE specifiche per il Cor a 9



Solo il 60% dei bambini con sensibilizzazione per la nocciola verrebbe diagnosticato come allergico alla nocciola mediante il solo dosaggio ISAC, che include il Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9.

Verveiy MM et al, *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 196-201

.. Infine, è stato ipotizzato che conoscere la classe di appartenenza della molecola allergenica (ad es LTP o Vicillina) potrebbe risultare utile nella gestione delle cross reattività, ad esempio tra le noci. Tuttavia questa affermazione ha diversi limiti...

Tab. III. Principali allergeni vegetali e loro classificazione

Alimento	Proteina	Classe	Alimento	Proteina	Classe	Alimento	Proteina	Classe
Nocciola	LTP							
Nocce								
Mandorla								
Pistacchio								
Anacardo								
Castagna								Class 5 (chitinasi, hexaminidasi)
Pistacchio								Pin P
Brasil Nut								
Pecan								
Sesamo		Ses i 3			Ses i 2			Ses i 10 Ses i 4 Ses i 5
Arachide	Ara h 2		Ara h 1		Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 8	Ara h 5	Ara h 4 (glycinnato)

-ad es. non esiste cross reattività tra Ara h 1 e Jug r 2, o tra Ara h 1 e Ana o 1, pur essendo tutte delle **Vicilline**

- sebbene le **2S albumine** abbiano una elevata analogia strutturale, le cross reattività sembrano poco comuni nell'ambito di questa famiglia

- le **LTP**, presentano un variabile grado di omologia (dal 35 al 95%) anche tra vegetali non botanicamente correlati.

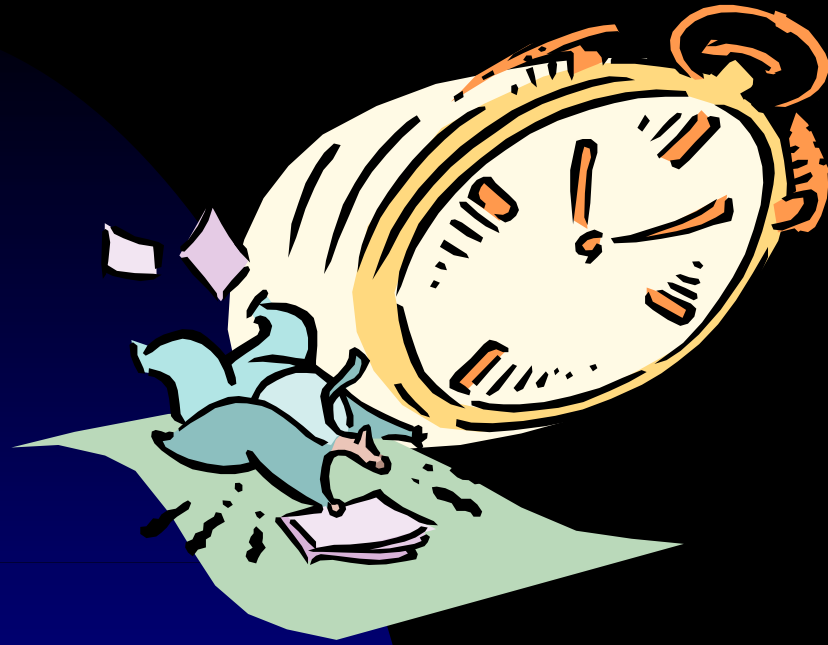
Tab. II. Omologia di sequenza e cross reattività riportate per le principali molecole allergeniche della nocciola.

	Bet v 1	Profiline	LTP	11S globuline	Vicilline	2S globuline
Nocciola	Cor a 1	Cor a 2	Cor a 8	Cor a 9	Cor a 11	Cor a 14
Omologia di sequenza	Act c 8, Act d 8, Aln g 1, Api g 1, Ara h 8, Aspa o 17 kDa, Bet v 1, Car b 1, Cas s 1, Cat r 17 kDa, Dau c 1, Fag s 1, Fra a 1, Gly m 4, Mal d 1, Pet c 1, Pru a 1, Pru p 1, Pru p 4, Pru p 5, Rub i 1	Ama r 2, Amb a 8, Ana c 1, Api g 4, Ara h 5, Ara t 8, Art v 4, Bet v 2, Beka v 2, Bra n 8, Bra ni 8, Cap a 2, Cla e 1, Cit s 2, Cit s 2.1, Cit s 2.2, Cit s 2.3, Cit s 2.4, Cit s 2.5, Cit s 2.6, Cit s 2.7, Cit s 2.8, Cit s 2.9, Cit s 2.10, Cit s 2.11, Cit s 2.12, Cit s 2.13, Cit s 2.14, Cit s 2.15, Cit s 2.16, Cit s 2.17, Cit s 2.18, Cit s 2.19, Cit s 2.20, Cit s 2.21, Cit s 2.22, Cit s 2.23, Cit s 2.24, Cit s 2.25, Cit s 2.26, Cit s 2.27, Cit s 2.28, Cit s 2.29, Cit s 2.30, Cit s 2.31, Cit s 2.32, Cit s 2.33, Cit s 2.34, Cit s 2.35, Cit s 2.36, Cit s 2.37, Cit s 2.38, Cit s 2.39, Cit s 2.40, Cit s 2.41, Cit s 2.42, Cit s 2.43, Cit s 2.44, Cit s 2.45, Cit s 2.46, Cit s 2.47, Cit s 2.48, Cit s 2.49, Cit s 2.50, Cit s 2.51, Cit s 2.52, Cit s 2.53, Cit s 2.54, Cit s 2.55, Cit s 2.56, Cit s 2.57, Cit s 2.58, Cit s 2.59, Cit s 2.60, Cit s 2.61, Cit s 2.62, Cit s 2.63, Cit s 2.64, Cit s 2.65, Cit s 2.66, Cit s 2.67, Cit s 2.68, Cit s 2.69, Cit s 2.70, Cit s 2.71, Cit s 2.72, Cit s 2.73, Cit s 2.74, Cit s 2.75, Cit s 2.76, Cit s 2.77, Cit s 2.78, Cit s 2.79, Cit s 2.80, Cit s 2.81, Cit s 2.82, Cit s 2.83, Cit s 2.84, Cit s 2.85, Cit s 2.86, Cit s 2.87, Cit s 2.88, Cit s 2.89, Cit s 2.90, Cit s 2.91, Cit s 2.92, Cit s 2.93, Cit s 2.94, Cit s 2.95, Cit s 2.96, Cit s 2.97, Cit s 2.98, Cit s 2.99, Cit s 2.100	Amb a 6, Ara h 9, Ara t 3, Art v 3, Aspa o 1, Bra r 3, Cas s 8, Cit 1.3, Cit s 3, Dau c 2, Dau c 2.1, Dau c 2.2, Dau c 2.3, Dau c 2.4, Dau c 2.5, Dau c 2.6, Dau c 2.7, Dau c 2.8, Dau c 2.9, Dau c 2.10, Dau c 2.11, Dau c 2.12, Dau c 2.13, Dau c 2.14, Dau c 2.15, Dau c 2.16, Dau c 2.17, Dau c 2.18, Dau c 2.19, Dau c 2.20, Dau c 2.21, Dau c 2.22, Dau c 2.23, Dau c 2.24, Dau c 2.25, Dau c 2.26, Dau c 2.27, Dau c 2.28, Dau c 2.29, Dau c 2.30, Dau c 2.31, Dau c 2.32, Dau c 2.33, Dau c 2.34, Dau c 2.35, Dau c 2.36, Dau c 2.37, Dau c 2.38, Dau c 2.39, Dau c 2.40, Dau c 2.41, Dau c 2.42, Dau c 2.43, Dau c 2.44, Dau c 2.45, Dau c 2.46, Dau c 2.47, Dau c 2.48, Dau c 2.49, Dau c 2.50, Dau c 2.51, Dau c 2.52, Dau c 2.53, Dau c 2.54, Dau c 2.55, Dau c 2.56, Dau c 2.57, Dau c 2.58, Dau c 2.59, Dau c 2.60, Dau c 2.61, Dau c 2.62, Dau c 2.63, Dau c 2.64, Dau c 2.65, Dau c 2.66, Dau c 2.67, Dau c 2.68, Dau c 2.69, Dau c 2.70, Dau c 2.71, Dau c 2.72, Dau c 2.73, Dau c 2.74, Dau c 2.75, Dau c 2.76, Dau c 2.77, Dau c 2.78, Dau c 2.79, Dau c 2.80, Dau c 2.81, Dau c 2.82, Dau c 2.83, Dau c 2.84, Dau c 2.85, Dau c 2.86, Dau c 2.87, Dau c 2.88, Dau c 2.89, Dau c 2.90, Dau c 2.91, Dau c 2.92, Dau c 2.93, Dau c 2.94, Dau c 2.95, Dau c 2.96, Dau c 2.97, Dau c 2.98, Dau c 2.99, Dau c 2.100	Ana o 1, Ana o 2, Ana o 2, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7, Ber e 1, Dau c 2, Dau c 2.1, Dau c 2.2, Dau c 2.3, Dau c 2.4, Dau c 2.5, Dau c 2.6, Dau c 2.7, Dau c 2.8, Dau c 2.9, Dau c 2.10, Dau c 2.11, Dau c 2.12, Dau c 2.13, Dau c 2.14, Dau c 2.15, Dau c 2.16, Dau c 2.17, Dau c 2.18, Dau c 2.19, Dau c 2.20, Dau c 2.21, Dau c 2.22, Dau c 2.23, Dau c 2.24, Dau c 2.25, Dau c 2.26, Dau c 2.27, Dau c 2.28, Dau c 2.29, Dau c 2.30, Dau c 2.31, Dau c 2.32, Dau c 2.33, Dau c 2.34, Dau c 2.35, Dau c 2.36, Dau c 2.37, Dau c 2.38, Dau c 2.39, Dau c 2.40, Dau c 2.41, Dau c 2.42, Dau c 2.43, Dau c 2.44, Dau c 2.45, Dau c 2.46, Dau c 2.47, Dau c 2.48, Dau c 2.49, Dau c 2.50, Dau c 2.51, Dau c 2.52, Dau c 2.53, Dau c 2.54, Dau c 2.55, Dau c 2.56, Dau c 2.57, Dau c 2.58, Dau c 2.59, Dau c 2.60, Dau c 2.61, Dau c 2.62, Dau c 2.63, Dau c 2.64, Dau c 2.65, Dau c 2.66, Dau c 2.67, Dau c 2.68, Dau c 2.69, Dau c 2.70, Dau c 2.71, Dau c 2.72, Dau c 2.73, Dau c 2.74, Dau c 2.75, Dau c 2.76, Dau c 2.77, Dau c 2.78, Dau c 2.79, Dau c 2.80, Dau c 2.81, Dau c 2.82, Dau c 2.83, Dau c 2.84, Dau c 2.85, Dau c 2.86, Dau c 2.87, Dau c 2.88, Dau c 2.89, Dau c 2.90, Dau c 2.91, Dau c 2.92, Dau c 2.93, Dau c 2.94, Dau c 2.95, Dau c 2.96, Dau c 2.97, Dau c 2.98, Dau c 2.99, Dau c 2.100	Ana o 1, ana o 2, Ana o 3, Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7, Ber e 1, Ber e 2, Bra j 1, Bra n 1, Bra r 1, Cae pu, Car i 1, Cor a 9, Fag e 1, Fag e 10 kDa, Fag e 2, Gly ms albumin, Gly m 6,, Gly m Bd60K, Gly m 6s, Gly m 6s albumin, Jug n1, Jug n2, Jug r 1, Jug r 2, Lon o 1, Lup a 1, delta conglutinin, gamma conglutinin, 1, Pis s 2, Pis v 1, Ric c 1, Ric c 3, Sis i 2, Ses i 6, Sin a 1, Sin a 2, Tri fg 3	-
Cross reattività	Pru av 1, Pru av 2, Pru av 3, Pru av 4, Pru av 5, Pru av 6, Pru av 7, Pru av 8, Pru av 9, Pru av 10, Pru av 11, Pru av 12, Pru av 13, Pru av 14, Pru av 15, Pru av 16, Pru av 17, Pru av 18, Pru av 19, Pru av 20, Pru av 21, Pru av 22, Pru av 23, Pru av 24, Pru av 25, Pru av 26, Pru av 27, Pru av 28, Pru av 29, Pru av 30, Pru av 31, Pru av 32, Pru av 33, Pru av 34, Pru av 35, Pru av 36, Pru av 37, Pru av 38, Pru av 39, Pru av 40, Pru av 41, Pru av 42, Pru av 43, Pru av 44, Pru av 45, Pru av 46, Pru av 47, Pru av 48, Pru av 49, Pru av 50, Pru av 51, Pru av 52, Pru av 53, Pru av 54, Pru av 55, Pru av 56, Pru av 57, Pru av 58, Pru av 59, Pru av 60, Pru av 61, Pru av 62, Pru av 63, Pru av 64, Pru av 65, Pru av 66, Pru av 67, Pru av 68, Pru av 69, Pru av 70, Pru av 71, Pru av 72, Pru av 73, Pru av 74, Pru av 75, Pru av 76, Pru av 77, Pru av 78, Pru av 79, Pru av 80, Pru av 81, Pru av 82, Pru av 83, Pru av 84, Pru av 85, Pru av 86, Pru av 87, Pru av 88, Pru av 89, Pru av 90, Pru av 91, Pru av 92, Pru av 93, Pru av 94, Pru av 95, Pru av 96, Pru av 97, Pru av 98, Pru av 99, Pru av 100	Act c 1, Act c 2, Act c 3, Act c 4, Act c 5, Act c 6, Act c 7, Act c 8, Act c 9, Act c 10, Act c 11, Act c 12, Act c 13, Act c 14, Act c 15, Act c 16, Act c 17, Act c 18, Act c 19, Act c 20, Act c 21, Act c 22, Act c 23, Act c 24, Act c 25, Act c 26, Act c 27, Act c 28, Act c 29, Act c 30, Act c 31, Act c 32, Act c 33, Act c 34, Act c 35, Act c 36, Act c 37, Act c 38, Act c 39, Act c 40, Act c 41, Act c 42, Act c 43, Act c 44, Act c 45, Act c 46, Act c 47, Act c 48, Act c 49, Act c 50, Act c 51, Act c 52, Act c 53, Act c 54, Act c 55, Act c 56, Act c 57, Act c 58, Act c 59, Act c 60, Act c 61, Act c 62, Act c 63, Act c 64, Act c 65, Act c 66, Act c 67, Act c 68, Act c 69, Act c 70, Act c 71, Act c 72, Act c 73, Act c 74, Act c 75, Act c 76, Act c 77, Act c 78, Act c 79, Act c 80, Act c 81, Act c 82, Act c 83, Act c 84, Act c 85, Act c 86, Act c 87, Act c 88, Act c 89, Act c 90, Act c 91, Act c 92, Act c 93, Act c 94, Act c 95, Act c 96, Act c 97, Act c 98, Act c 99, Act c 100	Act c 1, Act c 2, Act c 3, Act c 4, Act c 5, Act c 6, Act c 7, Act c 8, Act c 9, Act c 10, Act c 11, Act c 12, Act c 13, Act c 14, Act c 15, Act c 16, Act c 17, Act c 18, Act c 19, Act c 20, Act c 21, Act c 22, Act c 23, Act c 24, Act c 25, Act c 26, Act c 27, Act c 28, Act c 29, Act c 30, Act c 31, Act c 32, Act c 33, Act c 34, Act c 35, Act c 36, Act c 37, Act c 38, Act c 39, Act c 40, Act c 41, Act c 42, Act c 43, Act c 44, Act c 45, Act c 46, Act c 47, Act c 48, Act c 49, Act c 50, Act c 51, Act c 52, Act c 53, Act c 54, Act c 55, Act c 56, Act c 57, Act c 58, Act c 59, Act c 60, Act c 61, Act c 62, Act c 63, Act c 64, Act c 65, Act c 66, Act c 67, Act c 68, Act c 69, Act c 70, Act c 71, Act c 72, Act c 73, Act c 74, Act c 75, Act c 76, Act c 77, Act c 78, Act c 79, Act c 80, Act c 81, Act c 82, Act c 83, Act c 84, Act c 85, Act c 86, Act c 87, Act c 88, Act c 89, Act c 90, Act c 91, Act c 92, Act c 93, Act c 94, Act c 95, Act c 96, Act c 97, Act c 98, Act c 99, Act c 100	Act c 1, Act c 2, Act c 3, Act c 4, Act c 5, Act c 6, Act c 7, Act c 8, Act c 9, Act c 10, Act c 11, Act c 12, Act c 13, Act c 14, Act c 15, Act c 16, Act c 17, Act c 18, Act c 19, Act c 20, Act c 21, Act c 22, Act c 23, Act c 24, Act c 25, Act c 26, Act c 27, Act c 28, Act c 29, Act c 30, Act c 31, Act c 32, Act c 33, Act c 34, Act c 35, Act c 36, Act c 37, Act c 38, Act c 39, Act c 40, Act c 41, Act c 42, Act c 43, Act c 44, Act c 45, Act c 46, Act c 47, Act c 48, Act c 49, Act c 50, Act c 51, Act c 52, Act c 53, Act c 54, Act c 55, Act c 56, Act c 57, Act c 58, Act c 59, Act c 60, Act c 61, Act c 62, Act c 63, Act c 64, Act c 65, Act c 66, Act c 67, Act c 68, Act c 69, Act c 70, Act c 71, Act c 72, Act c 73, Act c 74, Act c 75, Act c 76, Act c 77, Act c 78, Act c 79, Act c 80, Act c 81, Act c 82, Act c 83, Act c 84, Act c 85, Act c 86, Act c 87, Act c 88, Act c 89, Act c 90, Act c 91, Act c 92, Act c 93, Act c 94, Act c 95, Act c 96, Act c 97, Act c 98, Act c 99, Act c 100	Act c 1, Act c 2, Act c 3, Act c 4, Act c 5, Act c 6, Act c 7, Act c 8, Act c 9, Act c 10, Act c 11, Act c 12, Act c 13, Act c 14, Act c 15, Act c 16, Act c 17, Act c 18, Act c 19, Act c 20, Act c 21, Act c 22, Act c 23, Act c 24, Act c 25, Act c 26, Act c 27, Act c 28, Act c 29, Act c 30, Act c 31, Act c 32, Act c 33, Act c 34, Act c 35, Act c 36, Act c 37, Act c 38, Act c 39, Act c 40, Act c 41, Act c 42, Act c 43, Act c 44, Act c 45, Act c 46, Act c 47, Act c 48, Act c 49, Act c 50, Act c 51, Act c 52, Act c 53, Act c 54, Act c 55, Act c 56, Act c 57, Act c 58, Act c 59, Act c 60, Act c 61, Act c 62, Act c 63, Act c 64, Act c 65, Act c 66, Act c 67, Act c 68, Act c 69, Act c 70, Act c 71, Act c 72, Act c 73, Act c 74, Act c 75, Act c 76, Act c 77, Act c 78, Act c 79, Act c 80, Act c 81, Act c 82, Act c 83, Act c 84, Act c 85, Act c 86, Act c 87, Act c 88, Act c 89, Act c 90, Act c 91, Act c 92, Act c 93, Act c 94, Act c 95, Act c 96, Act c 97, Act c 98, Act c 99, Act c 100	-

se volessimo utilizzare il Cor a 8 per capire a quali altri alimenti somiglia al fine di evitare possibili reazioni causate da cross reazioni, il problema si complica notevolmente



Da Sicherer SH, JACI 2000; 106: s251-7, adattata



Grazie per l'attenzione e..
Arrivederci a Diari ver 2.011
(3-5 novembre 2011, Roma)

Diari
ver. 2.011

10

Edizione Straordinaria

Roma, 3 - 5 Novembre 2011

