

Padrões clínicos de hipersensibilidade a frutos. Estudos *in vivo* e *in vitro*.

PRÉMIO SPAIC – SCHERING-PLOUGH 2005 (Melhor Poster 1.º Prémio)

*Sensitisation patterns in fruit hypersensitivity.
In vivo and in vitro studies.*

SPAIC – SCHERING-PLOUGH AWARD 2005 (Best Poster – 1st Award)

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (2): 127-140

Isabel Carrapatoso¹, Emília Faria¹, Fernando Rodrigues², Ana Todo-Bom¹, Carlos Loureiro¹, Celso Chieira¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

² Serviço de Patologia Clínica, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A alergia alimentar a frutos tem vindo a assumir uma importância crescente, sendo frequentemente referida na literatura a sensibilização simultânea a diversos frutos e aeroalergénios, em particular pólenes. **Objectivos:** 1) determinar a incidência de hipersensibilidade a frutos numa população de doentes observados em consulta de alergia alimentar no intervalo de 1 ano; 2) avaliar quais os frutos relacionados com a primeira manifestação clínica de hipersensibilidade e a sua gravidade; 3) investigar a existência de sensibilização simultânea a outros frutos, pólenes e látex. **Doentes e Métodos:** Avaliaram-se 80 doentes (52F; média idades 32 ± 14 anos) com clínica de hipersensibilidade imediata a alimentos, observados em consulta de alergia alimentar, de Junho de 2004 a Maio 2005. Foram efectuados testes cutâneos por *prick* a extractos comerciais de alimentos (ovo, leite, mariscos, carnes, frutos, sementes e frutos secos, cereais, leguminosas, aromas, condimentos e outros vegetais) e de aeroalergénios (ácaros, fungos, barata, cão, gato, pólenes, látex) – ALK-Abelló[®]. Nos casos de elevada suspeição clínica e teste *prick* negativo realizou-se também teste *prick* com o alimento em natureza. Em casos seleccionados procedeu-se à determinação de IgE específica a alimentos e aeroalergénios por UniCap-Pharmacia[®] e, nos casos de maior gravidade, a *Immuno-blotting* (DPC Amerlab[®]). **Resultados:** Vinte doentes (25%) com média de idades 37 ± 12 anos (14F) apresentavam hipersensibilidade mediada pela IgE a frutos. Os frutos relacionados com a primeira manifestação de hipersensibi-

lidade foram pêssego em 5 doentes (anafilaxia-3; síndrome de alergia oral [SAO]-2), melão em 5 doentes (SAO), banana em 4 (asma-2; SAO-2), maçã em 3 (anafilaxia-1, urticária-1, SAO-1), castanha em 2 (anafilaxia) e kiwi num doente (SAO). Sensibilização a outros frutos pertencentes à mesma família botânica ou antigenicamente relacionados ocorreu em 19 doentes e a pólenes e/ou látex em 17 doentes. Os 2 doentes com hipersensibilidade à castanha e 3 doentes com hipersensibilidade à banana apresentavam-se sensibilizados ao látex; as manifestações clínicas de alergia ao látex precederam as manifestações de alergia alimentar. Nos doentes com anafilaxia a pêssego e maçã verificou-se ausência de polinose. Conclusões: Na amostra estudada, encontramos uma percentagem relativamente elevada de doentes adultos com hipersensibilidade a frutos. A apresentação clínica mais frequente foi a SAO. Os frutos implicados pertencem às famílias *Rosaceae* e *Cucurbitaceae* ou podem estar envolvidos na síndrome látex-frutos. Os resultados deste estudo são concordantes com os de outros autores, sugerindo uma elevada incidência de reactividade cruzada, com padrões clínicos característicos, na hipersensibilidade a frutos.

Palavras-chave: padrões clínicos, hipersensibilidade a frutos, testes cutâneos por *prick*, IgE específica, *immunoblotting*.

ABSTRACT

Fruits are increasingly recognized as a cause of food allergy. Sensitisation both to multiple fruits and inhalant allergens, particularly pollens, has been extensively described. **Objectives:** 1) to determine the incidence of fruit hypersensitivity within a food hypersensitive population observed in our outpatient department during a 1 year period; 2) to identify the fruits which were related to the initial symptoms and the severity of those symptoms; 3) to investigate the occurrence of simultaneous sensitisation to other fruits, pollens and latex. **Patients and Methods:** Eighty consecutive patients (52F; mean age 32 ± 14 years) with food hypersensitivity were included in our study and all were observed in our food outpatient consultation from June 2004 to May 2005. Skin prick tests (ALK-Abelló™) were performed to food allergens (egg, milk, seafood, mammal and bird meat, fruits, nuts, cereals, spices and other vegetables) and to inhalant allergens (mites, cockroach, pollens, latex, cat and dog dander). Serum specific IgE to foods and inhalant allergens (UniCap-Pharmacia™) and/or prick-to-prick tests to raw foods (if there was evidence of clinical reactivity) were done, in selected cases. Moreover, immunoblotting assays (DPC Amerlab™) were also performed, in severe cases. **Results:** Twenty out of eighty patients (25%) mean age 37 ± 12 years (14F) had fruit hypersensitivity. Five were allergic to peach (anaphylaxis-3; oral allergy syndrome [OAS]-2), 5 to melon (OAS), 3 to apple (anaphylaxis-1; urticaria-1; OAS-1), 2 to chestnut (anaphylaxis), 4 to banana (asthma-2; OAS-2) and 1 to kiwi (OAS). Nineteen patients were sensitised to other fruits belonging to the same botanical family or to antigenically linked fruits. Sensitisation to pollens and/or latex was identified in 17 patients. Two patients sensitised to chestnut and 3 to banana began to have latex allergy before fruit allergy. Anaphylaxis to peach and apple occurred without pollen allergy. **Conclusions:** In the population studied we found a high percentage of adults with fruit hypersensitivity. Oral allergy syndrome was the most frequent clinical presentation. The majority of the fruits belong to the *Rosaceae* or the *Cucurbitaceae* families. Other fruits were probably implicated in the latex-fruit syndrome. Our results are in accordance with other studies and suggest a high incidence of cross-reactivity, with distinctive sensitisation patterns, in fruit hypersensitivity.

Key-words: sensitisation patterns, fruit hypersensitivity, skin prick tests, serum specific IgE, immunoblotting.

INTRODUÇÃO

Alergia alimentar a frutos tem vindo a assumir uma importância crescente, sendo frequente a sensibilização simultânea a diversos frutos pertencentes a uma mesma família botânica. A base imunológica é a existência de reactividade cruzada mediada pela IgE, entre alérgenos com estrutura semelhante¹. Avanços recentes têm permitido um isolamento e caracterização de alérgenos cada vez mais aperfeiçoados. Assim, têm sido identificadas diversas famílias de proteínas com estrutura semelhante, apresentando grande homologia nas sequências aminoácídicas e com funções bioquímicas similares². Adicionalmente, e com maior frequência no reino vegetal, estão também descritas famílias de proteínas que se comportam como panalérgenos, explicando a existência de reactividade cruzada entre espécies não relacionadas taxonomicamente³.

Outras associações de alergias dependem de vias de sensibilização distintas. Nas síndromes de reactividade cruzada entre aeroalérgenos e alérgenos alimentares, a sensibilização a alimentos é, frequentemente, desencadeada pela sensibilização prévia a um alérgeno inalante⁴.

O conceito actual de família molecular, conjunto de proteínas com elevado grau de homologia, permitiu uma

compreensão mais abrangente da reactividade cruzada, independentemente da existência de relações taxonómicas⁵.

Na generalidade dos casos, os alérgenos dos frutos podem ser classificados como proteínas de defesa ou pertencem à família das profilinas⁶.

As proteínas de defesa, genericamente designadas por PR (do inglês *pathogenesis related*), são expressas constitucionalmente em certas estruturas vegetais, como pólen e frutos, mais vulneráveis ao ataque dos insectos e fungos ou expostas a maior adversidade ambiental. Muitas proteínas PR apresentam relativa estabilidade a um pH baixo e resistência à acção de proteases, condições que favorecem a sua actuação como alérgenos alimentares. Os principais grupos de proteínas PR que contêm alérgenos alimentares estão indicados no Quadro 1^{2,7-10}.

As profilinas são proteínas estruturais monoméricas, com um peso molecular de 12 a 15 KDa que regulam a polimerização de actina no citoesqueleto, apresentando uma distribuição ubiqüitária no reino vegetal^{6, 11}.

As manifestações clínicas na alergia a frutos são habitualmente ligeiras. Na grande maioria dos casos ocorre apenas prurido e edema da mucosa oral, após contacto com o fruto, caracterizando a síndrome de alergia oral. Os alérgenos envolvidos são habitualmente lábeis e a sensibili-

Quadro 1. Principais grupos de proteínas PR contendo alérgenos homólogos responsáveis pela ocorrência de reactividade cruzada entre frutos, pólenes e látex.

Grupos de Proteínas PR	Função	Alérgenos
PR - 2	Clivagem e degradação dos componentes β -1,3-glucanos das paredes dos fungos e plantas	Látex - Hev b 2; Banana - identificado alérgeno com actividade enzimática β -1,3-glucanase
PR - 3	Quitinases da classe I. Hidrólise da quitina	Látex - Hev b 6.01; Hev b 6.02; Hev b 11 Banana e Castanha - identificadas quitinases da classe I com domínio tipo heveína
PR - 5	Actividade anti-fúngica	Cereja - Pru av 2; Kiwi - Act c 2
PR - 10	Funções de defesa	Bétula - Bet v 1; Maçã - Mal d 1; Cereja - Pru av 1
PR - 14	Transferência de fosfolípidos de lipossomas para mitocôndrias Actividade anti-microbiana	Maçã - Mal d 3; Pêssego - Pru p 3

zação prévia a pólen, por via inalatória, facilita a ocorrência de alergia alimentar^{2,11,13,14}. As famílias moleculares mais frequentemente envolvidas nestas síndromes de reactividade cruzada são, sobretudo, as proteínas PR10 (homólogos da Bet v 1) e as profilinas (homólogas da Bet v 2)^{2,6-14}.

A alergia a frutos e outros vegetais é frequentemente associada a sensibilização a bétula⁷. O alergénio major do pólen de bétula (Bet v 1) foi reconhecido como o mais importante alergénio responsável pela ocorrência desta reactividade cruzada (Quadro 2)^{1,3,15}. Os alergénios homólogos da Bet v 1 estão envolvidos em mais de 90% das alergias a rosáceas em países da Europa Central e do Norte. Nestas zonas, em que a bétula é uma espécie autóctone, o fruto da família das rosáceas responsável por um maior número de reacções alérgicas é a maçã. Este facto é explicado por uma homologia significativa entre Bet v 1 e Mal d 1, o alergénio major da maçã^{13,16}. As manifestações clínicas mais características enquadram-se num SAO que surge, frequentemente, associado a polinose, na Síndrome Bétula-Maçã. Contrariamente, nos países mediterrânicos, a sensibilização a Bet v 1 é detec-

tada em menos de 10% dos alérgicos a rosáceas^{17,18}. Nestes países, particularmente no centro de Espanha, observa-se com relativa frequência alergia a rosáceas associada a polinose a gramíneas, sendo a sensibilização a profilinas relevante e caracterizando a Síndrome Gramíneas-Rosáceas^{3,17,18}. As profilinas foram identificadas em pólen de diversas plantas e numa grande variedade de alimentos de origem vegetal (Quadro 2). Foi demonstrada homologia de cerca de 80% dos aminoácidos entre as profilinas de bétula, gramíneas e artemísia³.

Manifestações sistémicas graves e anafilaxia poderão, também, ocorrer na alergia a frutos. As famílias moleculares envolvidas são particularmente as LTP (*lipid transfer proteins*), ou proteínas PR14 e as Quitinases de classe I, ou proteínas PR3 (Quadro 1)^{7,6,7}.

Nos últimos anos demonstrou-se que os alergénios mais importantes envolvidos na alergia a rosáceas em países mediterrânicos, nomeadamente em Espanha e Itália, são as LTPs^{19,20}. Estes alergénios não apresentam reactividade cruzada com pólen de bétula ou gramíneas mas exibem reactividade cruzada com pólen de artemísia. Nos

Quadro 2. Famílias de proteínas que contêm alergénios identificados em pólen e frutos

Famílias moleculares	Alergénios (Peso molecular)	Pólen (Espécie)	Alergénios	Frutos (Espécie)	Alergénios
PR-10 (Defesa)	Homólogos da Bet v 1 (16-18 kDa)	Bétula (<i>Betula verrucosa</i>)	Bet v 1	Maçã (<i>Malus domestica</i>) Pêra (<i>Pyrus communis</i>) Cereja (<i>Prunus avium</i>) Avelã (<i>Corylus avellana</i>)	Mal d 1 Pyr c 1 Pru av 1 Cor a 1
Profilinas (Estruturais)	Homólogos da Bet v 2 (12-15 kDa)	Bétula (<i>Betula verrucosa</i>) Artemísia (<i>Artemisia vulgaris</i>) Oliveira (<i>Olea europea</i>)	Bet v 2 Art v 4 Ole e 2	Pêra (<i>Pyrus communis</i>) Cereja (<i>Prunus avium</i>) Pêssego (<i>Prunus persica</i>) Banana (<i>Musa x paradisiaca</i>) Ananás (<i>Ananas comosus</i>) Melão (<i>Cucumis melo</i>)	Pyr c 4 Pru av 4 Pru p 4 Mus xp 1 Ana c 1 Cuc m 2
PR-14 (Defesa)	LTPs "Lipid transfer proteins" (9-13kDa)	Artemísia (<i>Artemisia vulgaris</i>) Parietária (<i>Parietaria judaica</i>) Oliveira (<i>Olea europea</i>)	Art v 3 Par j 1; Par j 2 Ole e 7	Maçã (<i>Malus domestica</i>) Pêssego (<i>Prunus persica</i>) Cereja (<i>Prunus avium</i>) Ameixa (<i>Prunus domestica</i>) Noz (<i>Juglans regia</i>) Avelã (<i>Corylus avellana</i>)	Mal d 3 Pru p 3 Pru av 3 Pru d 3 Jug r 3 Cor a 8

indivíduos alérgicos a rosáceas e sem polinose associada, as LTPs são os únicos alérgenos até agora identificados²¹.

A associação de alergia ao látex e alergia alimentar a frutos e/ou outros alimentos de origem vegetal com reactividade cruzada com látex, é designada como Síndrome Látex-Frutos (Vegetais). Vários autores referem que esta síndrome ocorre num número significativo de doentes alérgicos ao látex, com valores de prevalência próximos dos 50%. A alergia ao látex representa, actualmente, um importante problema de saúde pública nos grupos populacionais de risco, constituídos por indivíduos submetidos a múltiplas intervenções cirúrgicas, particularmente as crianças com espinha bífida ou malformações urológicas congénitas, e indivíduos com exposição ocupacional, como os profissionais de saúde e trabalhadores nas plantações ou indústria da borracha. As manifestações clínicas podem variar desde a SAO ao choque anafilático²²⁻²⁵. Os panalérgenos identificados como responsáveis pela síndrome Látex-Frutos são proteínas PR, salientando-se o grupo das Quitinases da classe I ou proteínas PR3^{26,27}. As principais vias de sensibilização na alergia ao látex são a via inalatória e o contacto directo cutâneo-mucoso²⁸.

A caracterização clínica e respectiva sensibilização *in vivo* e *in vitro* dos doentes com hipersensibilidade a frutos assume, assim, uma importância primordial, já que os padrões de reactividade parecem depender da natureza e características das proteínas envolvidas. A sensibilização a estas proteínas, que poderá ocorrer por via digestiva e/ou inalatória, condicionará diferentes padrões clínicos para as diversas populações que dependerão não apenas dos hábitos de consumo, mas também da exposição ambiental.

Pretendeu-se com este trabalho determinar a incidência de hipersensibilidade a frutos, numa população de doentes observados em consulta de alergia alimentar no período de 1 ano. Constituíram também objectivos do estudo avaliar quais os frutos relacionados com a primeira manifestação clínica de hipersensibilidade e a sua gravidade e, ainda, investigar a existência de sensibilização simultânea a outros frutos, pólenes e látex.

DOENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 80 doentes (52 do sexo feminino e 28 do sexo masculino, com média de idades de 32 ± 14 anos), com clínica de hipersensibilidade imediata a alimentos, observados consecutivamente em consulta de alergia alimentar, de Junho de 2004 a Maio 2005. Valorizaram-se, particularmente, na colheita da história clínica, as primeiras manifestações de hipersensibilidade a alimentos, os alimentos primariamente relacionados com a ocorrência de sintomas, sintomas após ingestão de outros alimentos e alergias relacionadas com sensibilização a aeroalérgenos. Na descrição das reacções a alimentos, foram avaliados, com detalhe, o número de episódios, o tempo decorrido entre a ingestão e a ocorrência dos sintomas, a quantidade de alimento ingerida e o tratamento efectuado, nomeadamente a necessidade de recurso a tratamento de emergência.

Foram efectuados testes cutâneos por *prick* a extractos comerciais de alimentos (ovo, leite, mariscos, carnes, frutos, sementes e frutos secos, cereais, leguminosas, aromas, condimentos e outros vegetais) e de aeroalérgenos (ácarios, fungos, barata, cão, gato, pólenes, látex) – ALK-Abelló®. Como controlo positivo foi utilizado cloridrato de histamina (10 mg/ml) e, como controlo negativo, uma solução glicerosalina. As picadas foram realizadas na face anterior do antebraço, de acordo com metodologia recomendada, respeitando uma distância mínima de 2 cm entre cada extracto alérgico²⁹. Utilizaram-se lancetas metálicas tipo Morrow-Brown (Prick Lancetter® Hollister Stier Laboratories) e procedeu-se à leitura dos resultados aos 15 minutos, avaliando-se os diâmetros médios das pápulas. Consideraram-se positivos os testes correspondentes às pápulas com diâmetro médio igual ou superior a 3 mm ao controlo negativo³⁰. Nos casos de elevada suspeição clínica e teste *prick* negativo, com extractos comerciais, efectuou-se também teste *prick* com o alimento em natureza.

Em casos seleccionados procedeu-se à determinação de IgE específica a alimentos e aeroalérgenos por Uni-Cap-Pharmacia® e, ainda, a *immunoblotting* (DPC Amerlab®), nos casos de maior gravidade.

RESULTADOS

Na população estudada, 20 doentes (25%) apresentavam clínica de hipersensibilidade imediata a frutos (Figura 1). Destes doentes, com idades compreendidas entre os 16 e os 64 anos (média de idades 37 ± 12 anos), 14 eram do sexo feminino (Quadro 3). Os frutos relacionados com a 1.ª manifestação de hipersensibilidade alimentar foram pêssigo em 5 doentes, maçã em 3, melão em 5, castanha em 2, banana em 4 e kiwi num doente (Quadro 3).

A primeira manifestação clínica de hipersensibilidade a frutos, em cada doente, bem como os resultados dos testes cutâneos e determinações de IgE específica a alimentos, pólenes e látex são indicados no Quadro 3. A anafilaxia constituiu a primeira manifestação de hipersensibilidade a pêssigo em 3 doentes, castanha em 2 e maçã num doente. A apresentação clínica mais frequente foi a SAO que ocorreu em 11 doentes com hipersensibilidade a frutos, respectivamente, 5 a melão, 2 a pêssigo, 2 a banana, 1 a maçã e 1 a kiwi.

Todos os doentes com manifestações clínicas de hipersensibilidade a pêssigo e a maçã (doentes 1 a 8) referiam sintomatologia semelhante, após ingestão de outros frutos pertencentes à família das Rosáceas. A sensibilização a esses frutos foi demonstrada pela positividade dos testes cutâneos e/ou pela presença de IgE específica (Quadro 3). Nos doentes com clínica de anafilaxia verificou-se

ausência de polinose. Contudo, a doente 3 apresentava sensibilização no teste *prick* a extracto de *Parietaria judaica*. O interrogatório minucioso da doente revelou ausência de sintomatologia que pudesse estar relacionada com esta sensibilização. Nos doentes com manifestações de SAO (doentes 4, 5 e 8) e urticária (doente 7), após a ingestão de rosáceas, demonstrámos sensibilização a pólenes de gramíneas e/ou de bétula (Quadro 3). Estes doentes apresentavam clínica de rinoconjuntivite predominantemente nos meses de Primavera e Verão.

Foram efectuados estudos de *immunoblotting* a pêssigo e maçã nos doentes com manifestações de anafilaxia, apresentando-se os resultados nas Figuras 2, 3 e 4. Os estudos de *immunoblotting* para pêssigo na doente 1 e maçã nas doentes 1 e 2 não permitiram a identificação de bandas de ligação a IgE específica. Os *immunoblotting* a pêssigo revelaram a presença de 11 bandas de 11,3 KDa para a doente 2 (Figura 2) e de bandas de 11,5 KDa para as doentes 3 e 6 (respectivamente Figuras 3 e 4). Para a maçã foram identificadas bandas de 13,8 KDa e 13,6 KDa respectivamente nas doentes 3 e 6 (Figuras 3 e 4).

Os doentes com hipersensibilidade imediata ao melão (doentes 9 a 13) apresentavam, também, SAO após ingestão de outros frutos pertencentes à família das Cucurbitáceas (Quadro 3). A sensibilização a estes frutos foi demonstrada pela positividade dos testes cutâneos com extractos comerciais ou com o próprio alimento em natureza.

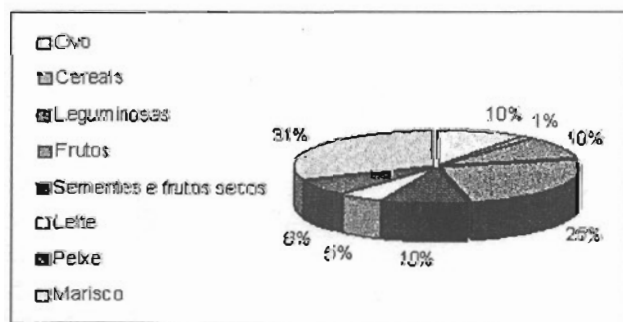


Figura 1. Distribuição da hipersensibilidade, por grupos de alimentos, numa população de doentes observados em consulta de alergia alimentar no período de 1 ano.

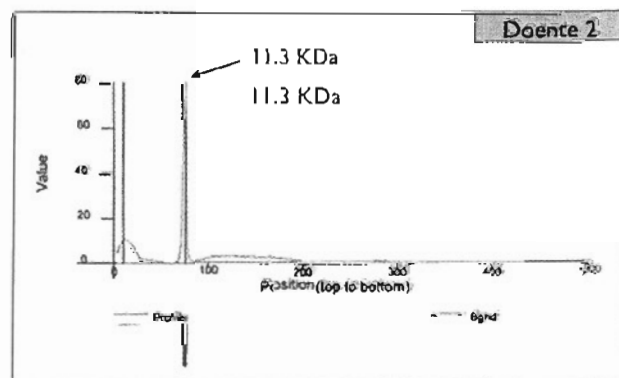


Figura 2. *Immunoblotting* a pêssigo efectuado na doente 2.

Quadro 3. População de doentes com hipersensibilidade a frutos.

Dados demográficos, caracterização clínica e resultados dos testes cutâneos e doseamentos de IgE específica a alimentos, pólenes e látex.
pp – prick-prick; cl – classe de IgE específica (UniCap-Pharmacia®)

Doentes	Idade	Sexo	Fruto principal	Apresentação clínica	Prick teste frutos (pápula em mm)	Prick teste aeroalergénios (pápula em mm)	IgE específica (KU/L) Alimentos e aeroalergénios
1	37	F	Pêssego	Anafilaxia	Pêssego-6; Cereja-10 Ameixa-8	Negativo	Pêssego-1,06 (cl 2)
2	33	F	Pêssego	Anafilaxia	Pêssego-14; Amendoim-9 Maçã-8; Avelã-8; Amêndoa-6	Negativo	Pêssego-1,76 (cl 2) Maçã e Amêndoa <0,35 (cl 0) Avelã e Amendoim <0,35 (cl 0)
3	55	F	Pêssego	Anafilaxia	Pêssego-4 e 8 (pp); Amêndoa-6; Avelã-4	<i>Parietaria judaica</i> -10 (assintomática)	Pêssego, Amêndoa e Avelã <0,35 (cl 0)
4	20	M	Pêssego	SAO	Pêssego-8; Maçã-6 Avelã-6; Amêndoa-5 Cereja-4; Ameixa-4	<i>Festuca pratensis</i> -6 <i>Lolium perene</i> -8	Pêssego-16,5 (cl 3); Amêndoa-17,5 (cl 4) <i>Festuca pratensis</i> > 100 (cl 6); <i>Lolium perene</i> > 100 (cl 6)
5	38	M	Pêssego	SAO	Pêssego-11 (pp); Avelã-9 Maçã-8 (pp); Amêndoa-6	<i>Betula pubescens</i> -9 <i>Corylus avellana</i> -8 Gramíneas-6	Maçã-4,93 (cl 3); Pêssego-0,66 (cl 1) Avelã-1,07 (cl 2); Amêndoa <0,35 (cl 0) <i>Betula verrucosa</i> -19,5 (cl 4)
6	22	F	Maçã	Anafilaxia	Maçã-7; Avelã-10; Pêssego-9 Amêndoa-9	Negativo	Maçã-9,09 (cl 3); Avelã-4,83 (cl 3) Pêssego-2,73 (cl 2); Amêndoa <0,35 (cl 0)
7	27	F	Maçã	Urticaria	Maçã-5; Pêssego-6 Amêndoa-4; Morango-4	<i>Festuca pratensis</i> -8 <i>Lolium perene</i> -7 <i>Betula pubescens</i> -5	Maçã e Pêssego <0,35 (cl 0) <i>Festuca pratensis</i> -2,3 (cl 2)
8	64	F	Maçã	SAO	Maçã-4; Avelã-5; Pêssego-5; Pera-4	<i>Betula pubescens</i> -5	Maçã-0,71 (cl 2); Avelã-0,76 (cl 2); Pêssego-0,69 (cl 1); Pera-0,64 (cl 1) <i>Betula verrucosa</i> -0,70 (cl 1)
9	62	F	Melão	SAO	Melão-7; Melancia-5	<i>Artemisia vulgaris</i> -5 <i>Dactylis glomerata</i> -5	Melão <0,35 (cl 0) <i>Dactylis glomerata</i> -6,34 (cl 3)
10	38	F	Melão	SAO	Melão-7; Meloa-5; Melancia-3	<i>Dactylis glomerata</i> -10 <i>Artemisia vulgaris</i> -6	Melão <0,35 (cl 0) <i>Dactylis glomerata</i> -62,34 (cl 5) <i>Artemisia vulgaris</i> -0,76 (cl 2)
11	54	F	Melão	SAO	Melão-5; Melancia-5	<i>Artemisia vulgaris</i> -4 <i>Chaenopodium album</i> -3	Melão <0,35 (cl 0)
12	21	F	Melão	SAO	Melão-8 (pp); Meloa-7 (pp); Melancia-5 (pp); Abóbora-8 (pp)	<i>Plantago lanceolata</i> -8 <i>Parietaria judaica</i> -7 <i>Artemisia vulgaris</i> -7	Melão <0,35 (cl 0) <i>Plantago lanceolata</i> -47,0 (cl 4) <i>Artemisia vulgaris</i> -1,6 (cl 2)
13	42	M	Melão	SAO	Melão-5 (pp); Melancia-5; Melo-12 (pp)	<i>Plantago lanceolata</i> -6 <i>Artemisia vulgaris</i> -4	Melão <0,35 (cl 0) <i>Plantago lanceolata</i> -5,3 (cl 3)
14	40	F	Castanha	Anafilaxia (1)SAO(2)	(1)Castanha-7; (2)Tomate-5	Látex-8	Castanha-0,68 (cl 1); Tomate <0,35 (cl 0) Látex-5,7 (cl 3)
15	47	F	Castanha	Anafilaxia	Castanha-9; Kiwi-4; Banana-3	Látex-9	Castanha-3,5 (cl 2); Kiwi-1,5 (cl 2); Banana-0,86 (cl 2) Látex-49,0 (cl 4)
16	31	F	Banana	Asma	Banana-4; Castanha-7; Kiwi-4	Látex-7	Banana <0,35 (cl 0); Castanha <0,35 (cl 0) Látex-20,9 (cl 4)
17	31	F	Banana	SAO	Banana-4 (pp); Kiwi-5 (pp)	Gramíneas-7 <i>Artemisia vulgaris</i> -8	Banana <0,35 (cl 0); Kiwi <0,35 (cl 0) <i>Avena sativa</i> -3,1 (cl 2); <i>Artemisia vulgaris</i> -0,4 (cl 1)
18	16	M	Banana	SAO	Banana-5 (pp); Castanha-6	Látex-12	Banana <0,35 (cl 0); Castanha <0,35 (cl 0) Látex-26,9 (cl 4)
19	38	M	Banana	Asma	Banana-8	<i>Artemisia vulgaris</i> -9	Banana-0,74 (cl 2) <i>Artemisia vulgaris</i> -4,3 (cl 3)
20	26	M	Kiwi	SAO	Kiwi-8; Ananás-6	Gramíneas-9 <i>Parietaria judaica</i> -7	Kiwi-0,8 (cl 2) <i>Lolium perene</i> -6,9 (cl 3); <i>Phleum pratensis</i> -2,3 (cl 2) <i>Parietaria judaica</i> -16,1 (cl 3)

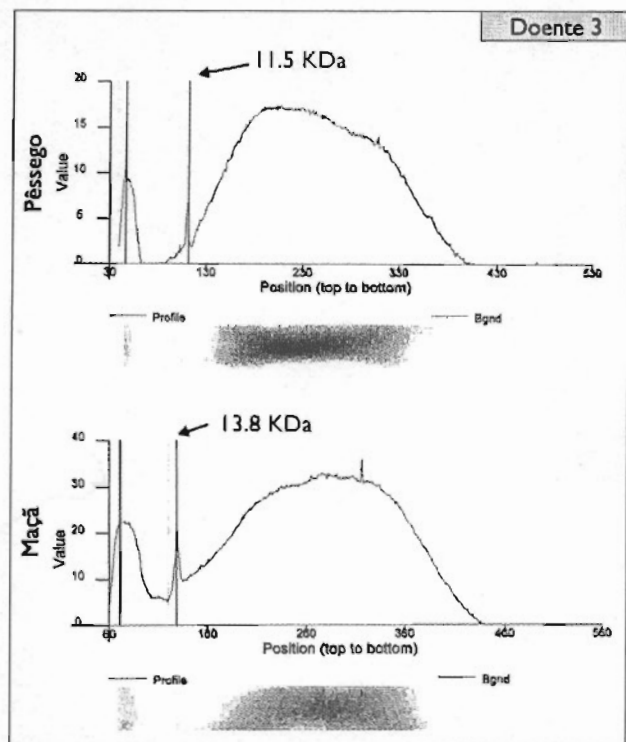


Figura 3. *Immunoblotting* a pêsego e maçã efectuados na doente 3.

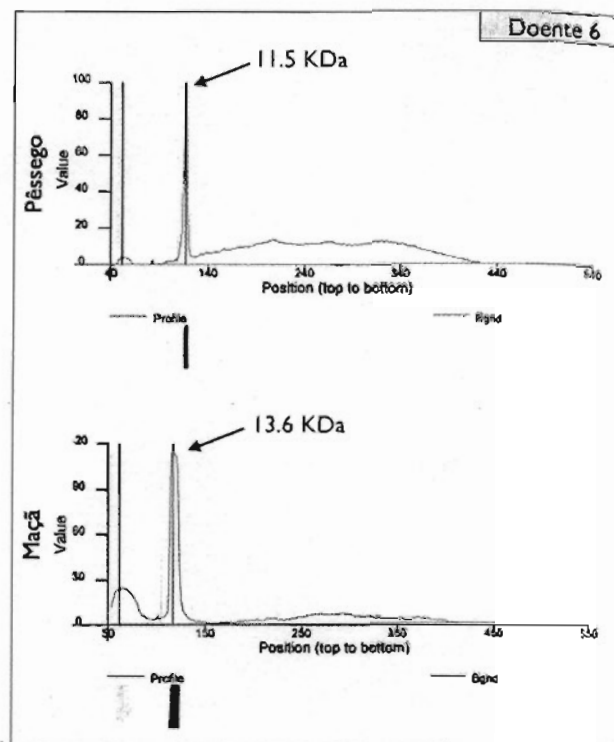


Figura 4. *Immunoblotting* a pêsego e maçã efectuados na doente 6.

Todos os doentes referiam clínica de rinoconjuntivite e encontravam-se sensibilizados a pólenes (Quadro 3).

As doentes 14 e 15 referiam clínica de anafilaxia a castanha com início respectivamente aos 35 e 39 anos de idade. A doente 14 referia também SAO após ingestão de tomate, e rinoconjuntivite, com início aos 30 anos, após contacto com luvas de látex. Esta doente trabalhou como auxiliar de acção médica, em cuidados intensivos, entre os 22 e os 34 anos de idade, sendo actualmente funcionária administrativa. Nesta doente foi demonstrada sensibilização a castanha, tomate e látex (Quadro 3). A doente 15, auxiliar de acção médica em enfermaria de cirurgia, descrevia sintomatologia de asma e rinoconjuntivite, em ambiente hospitalar, com início aos 27 anos. Contudo, foi observada em primeira consulta de Imunoalergologia apenas aos 39 anos de idade, após episódio de anafilaxia grave com a ingestão de castanha. A doente referia, ainda, sintomatologia de asma com a ingestão de banana e kiwi. Os

testes cutâneos e a determinação de IgE específica permitiram demonstrar a existência de sensibilização a castanha, kiwi, banana e látex (Quadro 3). Os estudos de *immunoblotting* a látex e castanha na doente 14 e a castanha na doente 15 não permitiram a identificação de bandas de ligação a IgE específica. Na doente 15 foram identificadas 3 bandas com pesos moleculares de 28,3, 31,3 e 34,6 KDa no *immunoblotting* a banana e diversas bandas, entre as quais 2 com pesos moleculares de 29,7 e 35,3 KDa, no *immunoblotting* a látex (Figura 5).

Em 4 doentes o primeiro fruto relacionado com a ocorrência de manifestações de hipersensibilidade alimentar foi a banana (doentes 16 a 19). Três doentes apresentavam-se sensibilizados ao látex e 2 a pólenes (Quadro 3). Em todos os doentes a ocorrência dos primeiros sintomas, relacionados com a exposição a aeroalergénios, precedeu as manifestações de asma ou SAO, desencadeadas após a ingestão de banana. A doente 16, enfermeira, des-

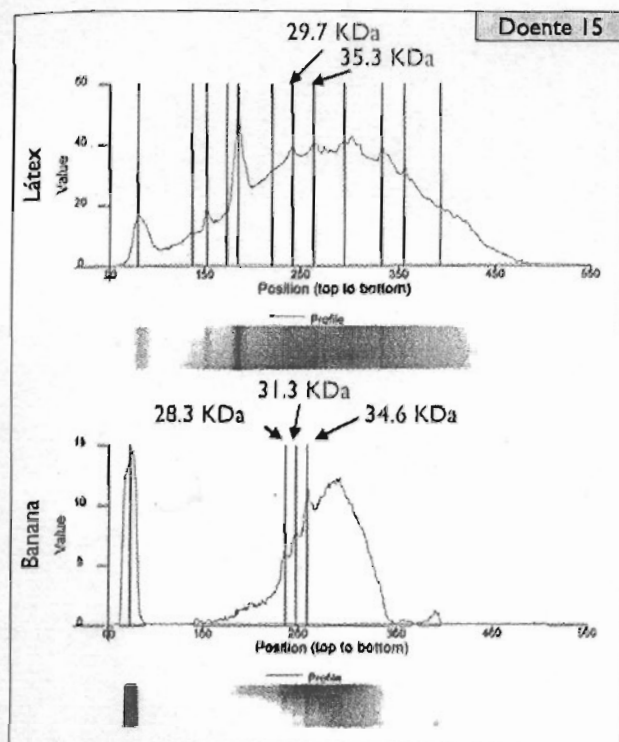


Figura 5. Immunoblotting a látex e banana efectuados na doente 15.

crevia episódios de rinoconjuntivite e asma brônquica, desde os 25 anos, no contexto de exposição a ambiente de látex. Para além da sensibilização a banana, foi identificada sensibilização a castanha, kiwi e látex (Quadro 3). O doente 18, com história de múltiplas cirurgias urológicas até à idade escolar, iniciou aos 4 anos queixas de rinoconjuntivite, urticária, angioedema e dispneia quando exposto a balões e/ou brinquedos contendo látex. A partir dos 6 anos são descritos episódios recorrentes de SAO com a ingestão de banana e castanha. A sensibilização a estes frutos foi demonstrada pela positividade dos testes cutâneos (Quadro 3).

Nas figuras 6 e 7 apresentam-se os resultados dos estudos de *immunoblotting* e de inibição de *immunoblotting* efectuados nos doentes 16 e 18. Na doente 16 o *immunoblotting* a banana permitiu a identificação de 2 bandas de maior intensidade com pesos moleculares de 30,3 e 33,4 KDa. Após inibição com extracto de látex, observou-se uma redução significativa da intensidade destas

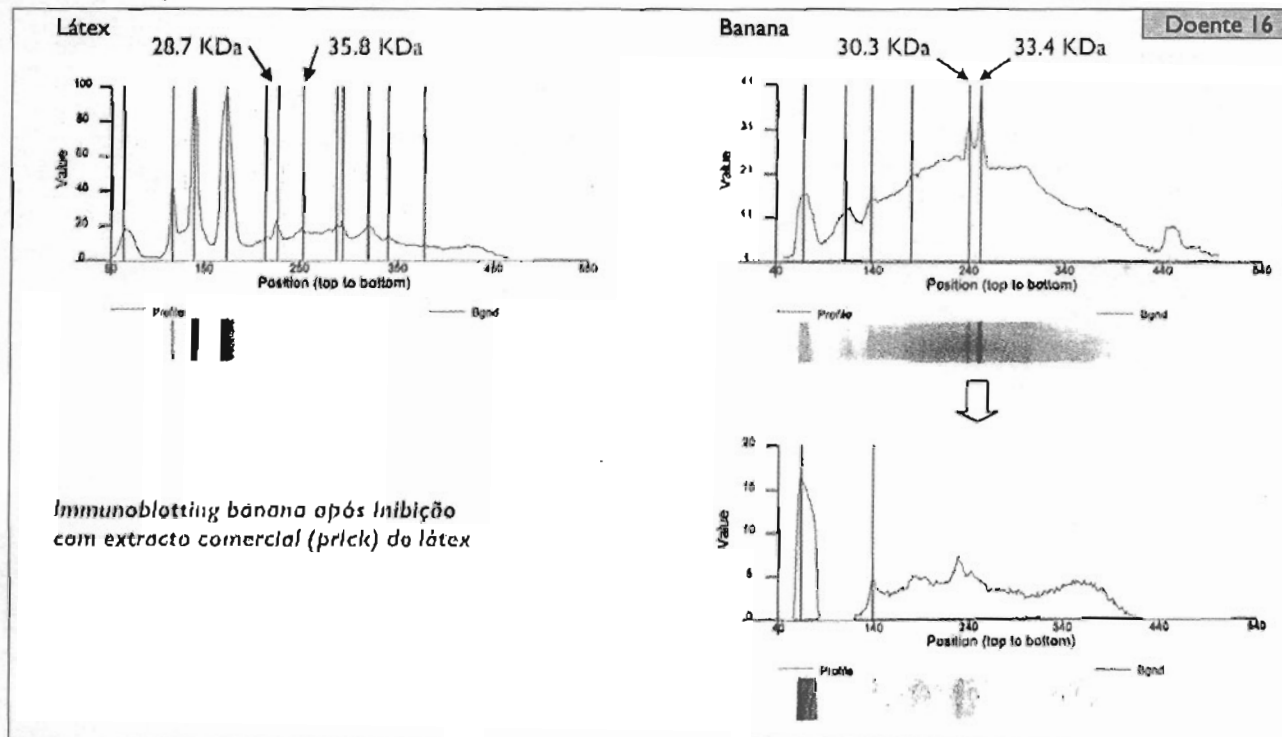


Figura 6. Estudos de *immunoblotting* e inibição de *immunoblotting* efectuados na doente 16.

bandas (Figura 6). No doente 18 o *immunoblotting* a banana não permitiu a identificação de qualquer banda de ligação a IgE específica. Contudo, no *immunoblotting* a castanha identificámos a presença de uma banda de 29,9 KDa (Figura 7). O *immunoblotting* a látex evidenciou a presen-

ça de diversas bandas entre as quais uma banda com peso molecular de 29,9 KDa. A inibição do *immunoblotting* a castanha com extracto de látex e a inibição do *immunoblotting* a látex com extracto de castanha conduziu ao desaparecimento das bandas de 29,9 KDa (Figura 7).

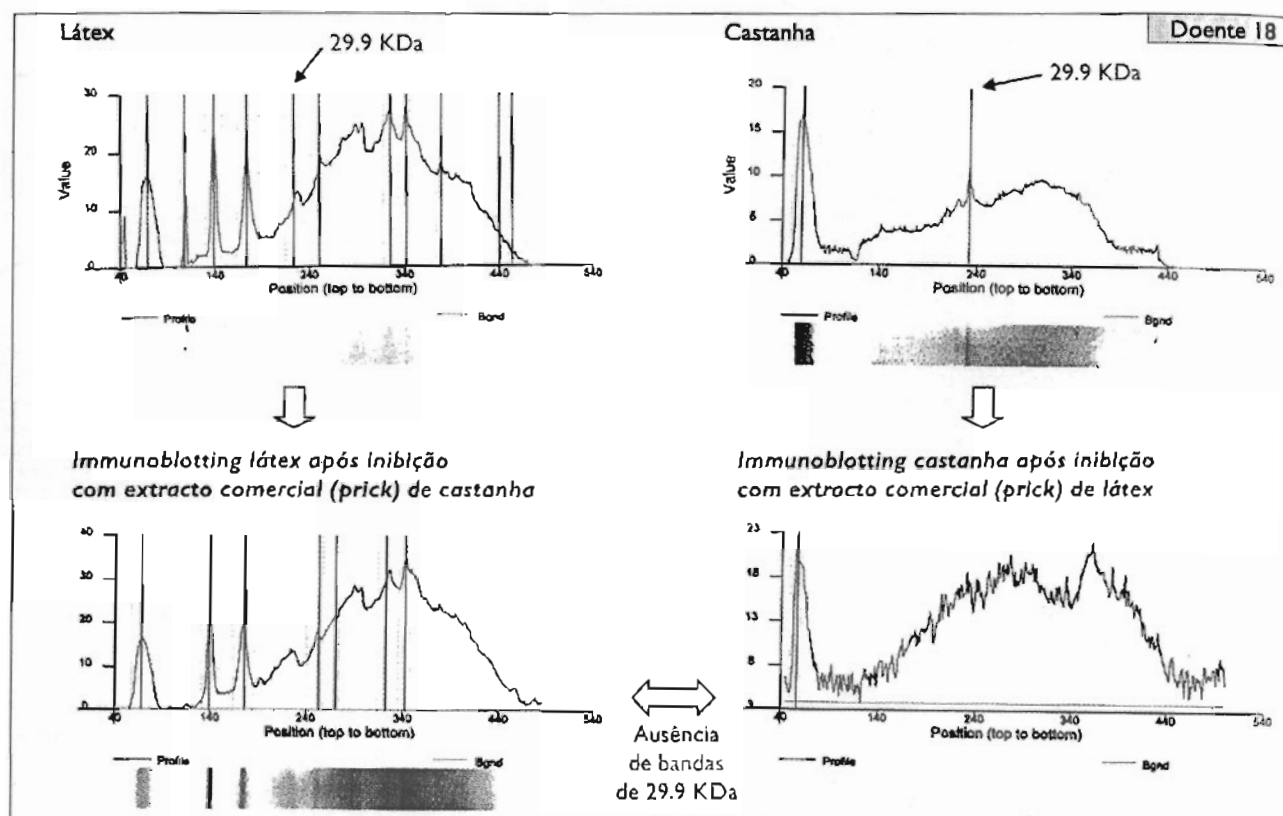


Figura 7. Estudos de *immunoblotting* e inibição de *immunoblotting* efectuados no doente 18.

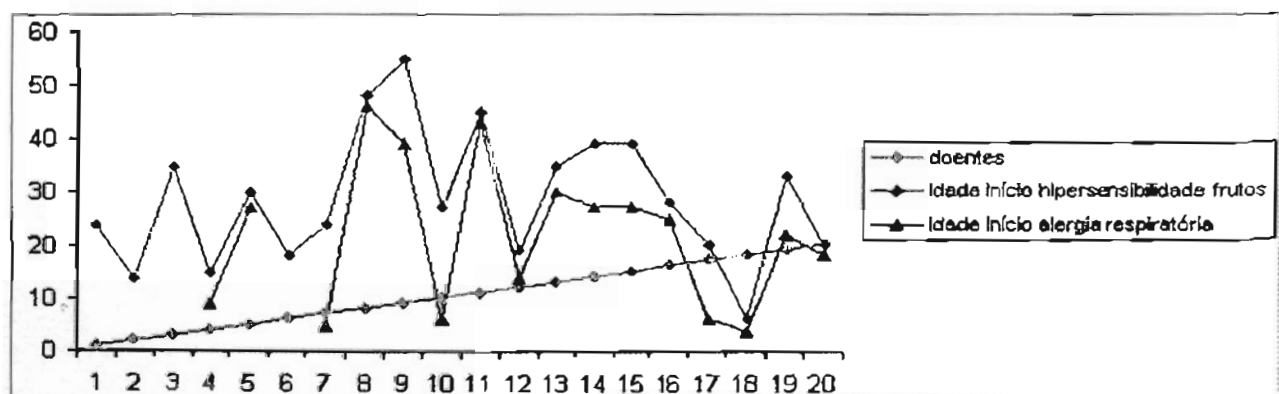


Figura 8. Gráfico representativo da idade de início de hipersensibilidade a frutos em cada doente e da idade de início de alergia respiratória, nos doentes com sensibilização a aeroalergénios.

Na nossa amostra, 17 doentes com manifestações clínicas de hipersensibilidade a frutos encontravam-se sensibilizados a pólen e/ou látex. Na Figura 8 indicam-se as idades de início de hipersensibilidade a frutos e as idades de início de alergia respiratória, nos doentes com sensibilização a aeroalergénios. Em todos os doentes com alergia respiratória, os sintomas relacionados com a exposição a aeroalergénios precederam as manifestações clínicas de hipersensibilidade a frutos.

DISCUSSÃO

Na amostra estudada, encontramos uma percentagem relativamente elevada de adultos com hipersensibilidade a frutos. Os nossos resultados estão em concordância com os de outros autores que descrevem uma alta incidência de sensibilização a frutos neste grupo etário^{3,6}. A apresentação clínica mais frequente foi a SAO que ocorreu em 11 doentes. Destes, 10 encontravam-se sensibilizados a pólen para os quais foram já identificadas proteínas com grande homologia e reactividade cruzada com proteínas de frutos (Quadro 2)^{3, 11-18, 31-33}. Todos os doentes referiam sintomas relacionados com a exposição polínica precedendo o início da SAO, o que sugere que uma sensibilização primária a proteínas homólogas poderá ter ocorrido por via inalatória^{1,4,6,14}.

Em 13 doentes, os frutos implicados pertenciam às famílias *Rosaceae* e *Cucurbitaceae*. Para os indivíduos com sensibilização a frutos da família das Rosáceas, encontramos basicamente 2 padrões clínicos, em concordância com relatos de outros autores^{2,7,17,34}. Nos doentes em que a apresentação clínica foi anafilaxia, constatámos ausência de polinose, enquanto que os doentes com manifestações de SAO ou urticária referiam sintomatologia respiratória, encontrando-se sensibilizados a pólen de gramíneas e/ou bétula. Curiosamente, uma doente apresentava sensibilização assintomática a *Parietaria judaica*. Em todos os doentes, e de acordo com o que está descrito, encontramos sensibilização a outros frutos *Rosaceae*^{4,20,35}.

A determinação de IgE específica por estudos de *immunoblotting* permite a identificação do peso molecular das proteínas envolvidas na reactividade a alimentos, orientando a sua classificação e inclusão nas diversas famílias moleculares já identificadas. A proximidade dos pesos moleculares das proteínas identificadas nos *immunoblotting* do pêssego e maçã em 3 doentes com os pesos moleculares descritos na literatura para as LTPs, leva-nos a admitir, com grande probabilidade, estarmos perante uma alergia a LTPs, o que é reforçado pelo carácter sistémico e pela gravidade das manifestações clínicas aliada à ausência de polinose^{7,19,21,34,36}.

A sensibilização às LTPs assume uma importante relevância clínica, já que estas proteínas são termoestáveis, exibindo sequências aminoácídicas bem conservadas que podem condicionar um alto grau de reactividade cruzada entre alimentos de origem vegetal botanicamente não relacionados^{37,38}. As primeiras LTPs identificadas como alergénios foram as proteínas Par j 1 e Par j 2, presentes no pólen de *Parietaria judaica*^{35,40}. Contudo, trabalhos de diversos autores sugerem que a sensibilização primária a LTPs ocorrerá, preferencialmente, por via oral^{3,6,21}. A observação de que a alergia a frutos da família *Rosaceae*, nos países mediterrânicos, pode ser adquirida independentemente de qualquer sensibilização a pólen, reforça este conceito^{3,38}. A sensibilização assintomática a pólen de *Parietaria judaica*, encontrada numa doente, poderá estar relacionada com sensibilização cruzada a LTPs.

A sensibilização ao melão e a outros frutos da família *Cucurbitaceae* foi demonstrada em 5 doentes. Apesar da determinação de IgE específica ao melão por UniCap (Pharmacia[®]) ser inferior a 0,35 KU/L em todos os indivíduos, foi encontrada positividade aos testes cutâneos por *prick* ou *prick-prick*. Estes resultados permitem-nos reflectir sobre o valor informativo e limitações dos diferentes testes de diagnóstico disponíveis e estão de acordo com uma maior sensibilidade descrita para os testes cutâneos. A grande labilidade de alguns alergénios conduz, nalguns casos, à perda de alergenidade durante a preparação de extractos comerciais, o que torna muitas vezes imprescindível

dível a realização do teste cutâneo com o alimento em natureza.

A existência de reactividade cruzada imunológica e clínica a frutos e outros vegetais da família *Cucurbitaceae* tem sido descrita por diversos autores^{41,42}. A sensibilização ao melão é frequentemente associada a polinose. Anderson *et al* descreveram, em 1970, a ocorrência de SAO ao melão em doentes com alergia respiratória a pólenes de ambrósia⁴³. Posteriormente, Ortolani *et al* relataram a associação frequente de alergia a pólenes de gramíneas e hipersensibilidade a diversos vegetais, tais como melão e melancia⁴⁴. Num estudo efectuado em Espanha foi encontrada uma associação com significado estatístico de SAO ao melão e polinose a gramíneas e plantago⁴⁵. Neste trabalho, os estudos de *immunoblotting* efectuados, sugeriram a existência de epitopos comuns entre alergénios destes pólenes e do melão. Mais recentemente, Cuesta Herranz *et al* confirmaram que a alergia ao melão ocorre maioritariamente em doentes com polinose, inclusivamente em áreas em que a sensibilização a pólenes de bétula e ambrósia não é relevante⁴⁶. Neste estudo, efectuado na zona de Madrid, os doentes com alergia a melão apresentavam-se maioritariamente sensibilizados a pólenes de gramíneas. Na nossa população encontramos um padrão de sensibilização ao melão e outras cucurbitáceas semelhante ao descrito para os países mediterrânicos^{44,46}.

Rodríguez-Perez *et al* identificaram, em doentes com manifestações de SAO ao melão, uma profilina que se comporta como um alergénio major, estável sob a acção da saliva humana, mas extremamente lábil à digestão pelo suco gástrico³¹. Contudo, estão descritas reacções anafilácticas em doentes alérgicos ao melão⁴⁷. Estes achados clínicos sugerem que alguns doentes alérgicos ao melão poderão estar sensibilizados a alergénios, altamente resistentes à pepsina, como as LTPs⁴⁸.

A alergia ao látex em 4 doentes pertencentes a grupos de risco precedeu a ocorrência de manifestações de anafilaxia, asma ou SAO após ingestão de castanha ou banana, frutos com conhecida reactividade cruzada com o látex^{32,33,35,38,49}. Tal como em estudos de outros autores, as

manifestações clínicas após ingestão destes frutos apresentaram maior gravidade nos profissionais de saúde^{37,51}. A intensidade de sensibilização ao látex revelou-se elevada nos 4 doentes, com níveis de IgE específica de classe igual ou superior a 3. Alguns autores defendem que a intensidade desta sensibilização será um factor de risco acrescido para a ocorrência da síndrome Látex-Frutos⁵⁰.

No nosso estudo, a proximidade dos pesos moleculares das proteínas, identificadas nos *immunoblotting* de banana e de castanha com os pesos moleculares das proteínas identificadas nos *immunoblotting* de látex, sugere a existência de epitopos comuns entre alergénios destes frutos e do látex. Os resultados dos estudos de inibição de *immunoblotting*, efectuados em 2 doentes, permitiram-nos admitir, com grande probabilidade, a existência de um síndrome de reactividade cruzada Látex-Frutos.

A prevalência de determinados pólenes numa área geográfica e os hábitos dietéticos dessa região parecem condicionar a ocorrência de padrões de sensibilização específicos. Globalmente, no nosso estudo, encontramos padrões de sensibilização a frutos das famílias *Rosaceae* e *Cucurbitaceae*, em conformidade com os descritos na população mediterrânica. Os doentes com hipersensibilidade a castanha e banana apresentavam, maioritariamente, uma alergia prévia ao látex.

Os resultados deste estudo são concordantes com os de outros autores, sugerindo uma elevada incidência de reactividade cruzada, com padrões clínicos característicos, na hipersensibilidade a frutos.

BIBLIOGRAFIA

1. Aalberse RC, Akkerdaas J, van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56:478-90.
2. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:27-36.
3. Rivas ME. Reactividad cruzada en frutas y vegetales. *Alergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31:141-6.
4. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:881-90.

5. Maladain H. Allergies associated with both food and pollen. *Allergy Immunol (Paris)* 2003; 35:253-6.
6. Rodriguez J, Crespo JF. Clinical features of cross-reactivity of food allergy caused by fruits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:233-8.
7. Salcedo G. Fruit allergy: plant defence proteins as novel potential panallergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1158-60.
8. Ebner C, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H. Plant food allergens homologous to pathogenesis-related proteins. *Allergy* 2001; 56 (suppl. 67):43-4.
9. Carrapatoso I. Alergénios de origem vegetal. *Rev Port Imunoalergol* 2001; 9:99-102.
10. Hoffmann-Sommergruber K. Plant allergens and pathogenesis-related proteins. What do they have in common? *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:155-66.
11. Valenta R, Duchene M, Ebner C et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992; 175:337-85.
12. Carrapatoso I, Morais Almeida M. Alergénios Alimentares. In: Ana Todo Bom Ed. *Atlas de Imunoalergologia*. Euromédica 2004; 47-68.
13. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE crossreactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:962-9.
14. Valenta R, Kraft D. Type I allergic reactions to plant derived food: a consequence of primary sensitisation to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:893-5.
15. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature List of allergens as of February 20, 2006. <http://www.allergen.org/List.htm>.
16. Carrapatoso I. Grupos de alimentos com maior reactividade cruzada: artigo de revisão. *Rev Port Imunoalergologia* 2004; 12:103-13.
17. van Ree R, Fernández Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:726-34.
18. Dashner A, Fernández Crespo J, Pastual CY. Specific IgE to recombinant vegetal panallergen (rBet v 2) and fruit allergy in pollinic patients. *Allergy* 1998; 53:614-8.
19. Leonart R, Cistero A, Carneira J, Batista A, Moscosos J. Food allergy. Identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*) *Ann Allergy* 1992; 69:128-30.
20. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:699-707.
21. Pastorello EA, Praveccioni V, Farioli L et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1099-106.
22. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quirarte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73:309-14.
23. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52:404-10.
24. Garcia Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998; 53:532-6.
25. Kurup VP, Fink JN. The spectrum of immunologic sensitization in latex allergy. *Allergy* 2001; 56:2-12.
26. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:507-13.
27. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: a relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:681-7.
28. Poley G, Slater J. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1054-62.
29. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48:48-82.
30. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543-625.
31. Rodriguez-Perez R, Crespo J, Rodriguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:634-9.
32. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:427-32.
33. Lucas J, Lewis S, Hourihane J. Kiwi fruit allergy: A review. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:420-8.
34. Fernández-Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:728-33.
35. Rodriguez J, Crespo J, Lopez-Rubio A et al. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:183-9.
36. Sánchez-Monge R, Lombardero M, García Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are irrelevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:514-9.
37. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57:900-6.

38. Ballmer-Weber B. Lipid transfer protein as a potential panallergen? *Allergy* 2002; 57:873-5.
39. Costa AM, Colombo P, Izzo V *et al*. Cloning, expression and primary structure of Par j 1, a major allergen of *Parietaria judaica* pollen. *FEBS Lett* 1994; 341:182-6.
40. Colombo P, Duro G, Costa AM *et al*. *Parietaria* pollen allergen. *Allergy* 1998; 53:917-21.
41. Figueiredo E, Cuesta-Herranz J, Minguez A *et al*. Allergy to pumpkin and cross-reactivity to other Cucurbitaceae fruits. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:402-3.
42. Reindl J, Anliker MD, Karamloo F *et al*. Allergy caused by ingestion of zucchini (*Cucurbita pepo*): characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:379-85.
43. Anderson LB, Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1970; 45:310-9.
44. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61 (Suppl):47-52.
45. Garcia Ortiz JC, Cosmes Martín P, Lopez-Asunsolo A. Melon sensitivity shares allergens with *Plantago* and grass pollens. *Allergy* 1995; 50:269-73.
46. Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Figueiredo E, Igea JM, Umplierrez A, De-Las-Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30:1411-6.
47. Rodriguez J, Crespo J, Burks W *et al*. Randomized double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:968-72.
48. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D *et al*. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122:20-32.
49. Sánchez Palacios A. Alergia al látex. Diagnóstico y aspectos terapéuticos. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29:212-21.
50. Gaspar A, Pires G, Matos V, Loureiro V, Morais Almeida M, Rosado Pinto J. Prevalência e factores de risco para síndrome látex-frutos em doentes com alergia ao látex. *Rev Port Imunoalergol* 2004; 12:209-23.
51. Sutherland MF, Suphioglu C, Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: towards immunotherapy for health care workers. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:667-73.