

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

"Grape allergy": rassegna della letteratura ed esperienze personali

"Grape allergy": review of the literature and personal experiences

E. DAMIANI, A.M. ALOIA, M.G. PRIORE, S. NARDULLI, M.P. ROSSI, E. NETTIS, L. MACCHIA, A. FERRANNINI
Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia e Malattie Infettive,
Università di Bari

Parole chiave

Allergia alimentare • Uva • *Vitis vinifera*

Key words

Food allergy • Grape • *Vitis vinifera*

Riassunto

L'anafilassi indotta da alimenti è diventata la principale causa di reazioni anafilattiche che si verificano al di fuori degli ospedali e tali reazioni sono causate da un numero limitato di alimenti. L'uva è comunemente coltivata nell'area del Mediterraneo e in regioni a clima temperato ed in Italia la specie coltivata è la *Vitis vinifera*. Le reazioni allergiche all'uva sono raramente riportate in letteratura medica e la maggior parte delle reazioni descritte riguardano casi clinici di sindrome orale allergica, di reazioni sistemiche in soggetti con precedenti reazioni orali allergiche, episodi anafilattici severi e multipli ed anafilassi indotta da sforzo fisico. È stata studiata *in vitro* la possibile cross-reattività con altri alimenti come la pesca, la ciliegia, la mela e l'arachide, inoltre è stata anche riportata in letteratura una possibile cross-reattività con lattice ed alcuni pollini.

In questa rassegna, lo scopo è stato quello di analizzare la letteratura medica, soffermandosi sui casi di reazioni avverse dopo ingestione di uva, sia in età pediatrica, sia in età adulta e di arricchirla con la nostra personale esperienza, al fine di fornire nuovi spunti per ulteriori studi.

Summary

Anaphylactic reactions to foods are the main cause of anaphylaxis occurring outside the hospital. They are induced by a limited number of foodstuffs. Grapes are commonly grown in the Mediterranean area and in other temperate zones. *Vitis vinifera* in Italy is the species most commonly cultivated. Allergic reactions to grapes have rarely been described in the medical literature. Most of the reports describe clinical cases of oral allergy syndrome, systemic reactions in subjects with a previous history of oral allergic reactions, severe, multiple anaphylactic reactions and anaphylaxis induced by physical exercise. The possible cross-reactivity with other foods, such as the peach, cherry and apple, and with peanut, has been studied *in vitro*. Cross-reactivity with latex and some pollens has also been investigated.

Our aim is to revise the medical literature, with regard to allergic reactions induced grapes both in childhood and in adulthood. Moreover, we describe two cases, that we recently investigated, and provide new ideas for further studies.

Introduzione

Con il termine allergia ad alimenti, secondo la più recente nomenclatura, si identifica una condizione clinica scatenata dall'ingestione di alimenti, causata da meccanismi immunologici IgE-mediati^{1,2}. Tali reazioni risultano essere più frequenti nei primi anni di vita, interessando circa il 6% dei bambini di età inferiore ai 3 anni, e tendono a ridursi nella prima decade di vita^{2,3}. In età adulta, le allergie ad alimenti risultano essere più rare, con una prevalenza pari al 4% circa⁴. Negli adulti gli alimenti responsabili sono rappresentati, nella maggior parte dei casi, da arachidi, frutta secca, pesce e crostacei, mentre nei bambini da latte, uova e arachidi^{2,5}.

Gli alimenti vegetali sono, quindi, tra le cause più frequenti di reazioni allergiche. Il quadro patogenetico e le possibilità diagnostiche sono complicati dalle cross-reattività, sia con alimenti appartenenti alla stessa famiglia o a famiglie affini, sia con allergeni pollinici⁶.

L'allergia all'uva è segnalata solo occasionalmente e questo frutto viene da alcuni considerato un raro trofoallergene, in ogni caso, da non trascurare⁷. L'uva è il frutto della vite (*Vitis vinifera*), pianta appartenente alla famiglia delle *Vitaceae*, anticamente denominata *Ampelidaceae*. Il genere *Vitis* è suddiviso in due sottogeneri *Muscadina* ed *Evitis* e quest'ultimo raggruppa le viti americane, asiatiche orientali e quelle eurasiatiche⁸. L'uva si presenta sottoforma di grappolo, costi-

tuito da bacche o acini e dal raspo o graso a cui sono attaccate le bacche mediante i pedicelli⁹. Il grappolo può avere forma, dimensione, colore e sapore differenti secondo la varietà di uva. L'uva è essenzialmente destinata alla produzione di vino o ad essere consumata fresca pertanto, in base alla destinazione finale, può essere distinta in uva da vino e uva da mensa o da tavola. Inoltre, l'uva può essere impiegata per la preparazione di succhi, uva passa (utilizzata in cucina per la preparazione di dolci), prodotti conservati in alcol e per la distillazione⁸.

Aspetti clinico-diagnostici

Le manifestazioni cliniche allergiche IgE-mediate, correlate ad ingestione di alimenti, possono essere diverse: orticaria/angioedema, sindrome orale allergica (SOA), sintomi respiratori da ingestione o da inalazione, anafilassi e anafilassi indotta da esercizio fisico associata ad ingestione di alimenti¹⁰. L'anafilassi è definita come "una reazione da ipersensibilità sistemica o generalizzata, severa pericolosa per la vita"¹. Può essere classificata, in base al grado di severità, in lieve, moderata e severa (Tab. I)¹¹. Invece, l'anafilassi indotta da esercizio fisico è una sindrome caratterizzata da orticaria, ostruzione delle vie aeree superiori e collasso cardiovascolare precipitata da attività fisica che può essere associata ad ingestione di alimenti¹¹. L'allergia all'uva, in età pediatrica, è descritta in pochi casi e l'anafilassi è una rara manifestazione clinica

(Tab. II). Nel 1998, Romano e Ferrara descrivevamo il caso di un bambino di 4 anni che aveva manifestato orticaria-angioedema dopo ingestione di uva con positività al prick by prick con succo e frutto intero ed IgE specifiche¹².

Alcuni anni dopo, Rodríguez et al. riportavano il caso clinico di una bambina di 5 anni con riferiti episodi multipli di SOA, con angioedema del labbro inferiore, comparsi alcuni minuti dopo aver ingerito diverse varietà di uve fresche. La bambina presentava positività allo skin prick test (SPT) con estratto commerciale di uva, al prick by prick con buccia e polpa di uva bianca e nera e presenza di IgE specifiche sieriche. Fu eseguita estrazione di proteine da una varietà di uva che la piccola abitualmente mangiava e successivamente immunoblotting (IB) con il siero della stessa, che rivelò la presenza di IgE specifiche verso una banda di peso molecolare (pm) pari a 94 kDa¹³.

Lo stesso Autore nel 2004 approfondì l'argomento selezionando 14 bambini, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con riferite reazioni allergiche (orticaria e/o angioedema, SOA e anafilassi) causate dall'ingestione di uva fresca o succo d'uva. Questi bambini furono sottoposti a SPT con l'estratto commerciale di uva, a prick by prick con buccia e polpa di uva e a dosaggio delle IgE specifiche. Confrontando i test cutanei *in vivo*, gli Autori suggerirono che il prick by prick con il prodotto nativo dava risultati migliori rispetto al test eseguito con l'estratto commerciale. Due bambini su 14 furono sottoposti a challenge orale, risultando po-

Tab. I. Classificazione della severità delle reazioni anafilattiche (tratto da Muraro et al., 2007¹¹).

Grado	Cute	Tratto Gastroenterico	Respiratorio	Cardiocircolatorio	Neurologico
Lieve	Prurito improvviso agli occhi e al naso, prurito generalizzato, flushing, orticaria, angioedema	Prurito orale, "formicolio" orale, lieve angioedema delle labbra, nausea o vomito, lieve addominalgia	Congestione nasale e/o starnuti, rinorrea, prurito alla gola, ostruzione della gola, lieve wheezing	Tachicardia (aumento > 15 battiti/min)	Variazione dei livelli del comportamento più ansia
Moderato	Uno dei suddetti	Uno dei suddetti, dolore addominale crampiforme, diarrea, vomito ricorrente	Uno dei suddetti, raucedine, tosse abbaillante, difficoltà nel deglutire, stridore, dispnea, moderato wheezing	Come sopra	Sensazione di "testa vuota", di morte imminente
Severo	Uno dei suddetti	Uno dei suddetti, perdita di controllo dell'intestino	Uno dei suddetti, cianosi o saturazione < 92%, arresto respiratorio	Ipotensione e/o collasso, disritmia, bradicardia severa e/o arresto cardiaco	Confusione, perdita di coscienza

Tab. II. Tabella riassuntiva dei casi di reazione allergica all'uva in età pediatrica.

Autore/i e anno di pubblicazione	Alimento/i coinvolto/i e manifestazione clinica	Procedure diagnostiche	Commento
Romano e Ferrara, 1998	Uva: orticaria/angioedema	SPT con i comuni aeroallergeni ed alimenti (no uva); prick by prick con succo di uva e frutto intero; PRIST e RAST (compreso uva)	I sintomi clinici e i test <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> supporterebbero la diagnosi di allergia all'uva
Rodriguez et al., 2001	Uva: SOA, angioedema del labbro inferiore	SPT con e. c. di uva; prick by prick con polpa e buccia di uva bianca e nera; RAST per uva; IB; challenge in aperto con un pezzo di polpa di uva nella faccia interna del labbro inferiore	Esecuzione dell'iter diagnostico per le allergie alimentari secondo linee guida
Rodriguez et al., 2004	Uva e succo di uva: orticaria e/o angioedema, SOA, anafilassi	SPT con e. c. di uva; prick by prick con polpa e buccia di uva bianca e nera; RAST per uva; IB; challenge in doppio cieco contro placebo (in 2 bambini)	Prick by prick con il prodotto nativo fornisce risultati migliori rispetto al prick con e.c.
SOA: sindrome orale allergica; e.c.: estratto commerciale; IB: immunoblotting; SPT: skin prick test			

sitivi. Inoltre, l'IB rivelava IgE specifiche per proteine con pm di 17, 24, 28, 31, 34, 60, 94 e 100 kDa¹⁴.

In età adulta, invece, le reazioni a tale alimento risultano essere più frequenti e più gravi, manifestandosi generalmente con anafilassi (Tab. III). Infatti, Antòn et al. nel 1997 segnalavano 3 casi di reazione anafilattica dopo ingestione di uva fresca. La diagnosi era posta mediante test cutanei con estratto commerciale ed alimento nativo e con il dosaggio delle IgE specifiche sieriche. L'IB rivelava IgE specifiche contro una proteina di 31 kDa¹⁵.

Nello stesso anno, Guinépain et al. descrivevano altri due casi di reazione allergica grave, causata dall'ingestione del frutto e in uno dei due casi, la reazione era indotta da esercizio fisico compiuto dopo aver mangiato il frutto. In entrambi i casi, la diagnosi fu confermata mediante prick by prick con acino d'uva e presenza di IgE specifiche⁷. Gli stessi Autori sottolinearono, successivamente, il rischio di anafilassi correlato all'ingestione di uva¹⁶.

Il caso di una donna di 28 anni, che manifestava ricorrenti episodi di anafilassi, insorti in età adulta, dopo aver mangiato uva bianca, fu descritto da Vaswani et al. Gli Autori hanno puntualizzato la possibilità che, seppur rare, le reazioni allergiche causate da alimenti potevano insorgere in età adulta¹⁷.

Una reazione allergica sistemica dopo ingestione di uva, manifestatasi con orticaria generalizzata, edema del viso, angioedema orofaringeo e disfagia, in un'altra donna di 28 anni fu descritta da altri ricercatori nel 2003¹⁸.

Undici pazienti di origine greca con reazioni anafilattiche, causate dall'ingestione di uva rossa e bianca e da prodotti derivati (vino rosso e bianco, succo d'uva, aceto di vino e foglie di vite) furono studiati, mediante SPT con estratto commerciale di uva, prick by prick con uva rossa e bianca e dosaggio delle IgE specifiche, risultando positivi¹⁹.

Il caso di una donna di 27 anni con riferita anafilassi associata all'ingestione di uva bianca fresca, uva passa, vino rosso e spumante fu studiato, in Germania, mediante prick by prick con uva bianca e nera, succo di uva, vino bianco e nero. L'allergene responsabile delle reazioni fu identificato mediante un'analisi sequenziale, come una Lipid Transfer Protein (LTP) con un apparente pm di 15 kDa²⁰.

Un'ampia casistica costituita da 61 soggetti con riferite reazioni allergiche dopo il consumo di uva bianca e rossa o prodotti dell'uva è stata descritta in letteratura nel 2006. Sulla base di un'attenta anamnesi i 61 pazienti selezionati furono suddivisi per tipo di reazione sperimentata nei seguenti gruppi: SOA, disturbi respiratori, interessamento gastrointestinale o cardiovascolare. Il sospetto diagnostico confermato con test *in vivo* ed *in vitro*²¹.

Sbomik et al. riportarono un caso di reazione IgE-mediata, manifestatasi con anafilassi, edema della lingua e distress respiratorio, alcune ore dopo l'assunzione di vino rosso e uva. La diagnosi fu confermata da SPT, prick by prick e dosaggio delle IgE specifiche. Lo stesso paziente mostrava IgE specifiche per pollini ed alimenti vegetali, come farina di frumento, soia, ara-

Tab. III. Tabella riassuntiva dei casi di reazione allergica all'uva in età adulta.

Autore/i e anno di pubblicazione	Alimento/i coinvolto/i e manifestazione clinica	Procedure diagnostiche	Commento
Antón et al., 1997	Uva: reazione anafilattica	SPT con e.c. di uva; prick by prick con uva; RAST per uva; IB; RAST inibizione per banana, kiwi, castagna farina di granturco	Possibile cross-reattività tra uva ed altri alimenti
Guinnepain et al., 1997/1998	Uva: SOA, shock anafilattico, anafilassi da esercizio fisico	Prick by prick con acino di uva; RAST per uva	Possibile rischio di anafilassi dopo ingestione di uva
Vaswani et al., 1999	Uva bianca: anafilassi	SPT con e. c. di uva; RAST per uva	Anche se rare le reazioni allergiche possono insorgere in età adulta
Caiaffa et al., 2003	Uva: anafilassi (orticaria, edema del viso, angioedema orofaringeo e disfagia)	SPT con e. c. di uva; prick by prick con uva e succo di uva; RAST per uva	L'estratto commercialmente disponibile non sempre è affidabile ed il prick by prick con frutto fresco dovrebbe essere eseguito
Kalogeromitros et al., 2005	Uva bianca e rossa e derivati: anafilassi	SPT con e. c. di uva; prick by prick con uva bianca e rossa; RAST per uva; tipizzazione HLA	Prevalenza di cosensibilizzazione a frutti appartenenti alle <i>Rosaceae</i> . Presenza di HLA DR11 e HLA DR17
Schäd et al., 2005	Uva bianca, uva passa, vino rosso e spumante: anafilassi	SPT con e. c. di uva; prick by prick con uva bianca e rossa, succo d'uva, vino e aceto; RAST per uva; test di attivazione dei basofili; IB	LTP (15 kDa) sembra essere responsabile della reazione descritta
Kalogeromitros et al., 2006	Uva bianca e rossa e prodotti: SOA, interessamento respiratorio (tosse, dispnea, wheezing, broncospasmo), gastrointestinale (diarrea, vomito, addominalgia) e cardiovascolare (ipotensione, perdita di coscienza)	SPT con e. c. di uva; prick by prick con uva; RAST per uva	Concordanza tra i diversi metodi diagnostici utilizzati
Sbomik et al., 2007	Uva e vino rosso: anafilassi (edema della lingua e distress respiratorio)	SPT con e. c. di uva; prick by prick con uva; RAST per uva	Valutare la possibile cosensibilizzazione alla pesca e alla ciliegia
Senna et al., 2001	Uva: anafilassi da esercizio fisico (orticaria, edema del viso/faringeo, addominalgia e dispnea)	SPT con estratti commerciali (compreso uva); prick by prick con succo di uva bianca e rossa; challenge orale in singolo cieco con metabisolfito; dosaggio di triptasi sierica; IB	Esecuzione di un challenge con metabisolfito per escludere reazioni non IgE-mediate all'uva
Dohi et al., 1991	Anafilassi da esercizio fisico con: uva (1/11), molluschi/crostacei (3/11), grano (3/11), alimento non identificato (4/11)	SPT con estratti commerciali; prick by prick; RAST; challenge da sforzo	La conferma diagnostica viene data dal challenge da sforzo

(continua)

Tab. III. Tabella riassuntiva dei casi di reazione allergica all'uva in età adulta. (segue)

Autore/i e anno di pubblicazione	Alimento/i coinvolto/i e manifestazione clinica	Procedure diagnostiche	Commento
Borrás et al., 2007	Anafilassi da ingestione di uva associata ad alcol	SPT con e. c. di uva; prick by prick con champagne e uva bianca e rossa; RAST; IB; challenge con uva e champagne	L'alcol può rappresentare un cofattore nella reazione all'uva
Giannoccaro et al., 1998	Uva: SOA	SPT con estratti commerciali; prick by prick con uva bianca e rossa e uva passa; RAST	Concordanza tra i test <i>in vivo</i> ed <i>in vitro</i> e la sintomatologia
Bircher et al., 1999	Uva: reazioni anafilattiche (prurito palmo-plantare, orticaria, dispnea, disfagia, gastralgia, tachicardia e sudorazione)	SPT con estratti commerciali; prick by prick con uva prodotta dal paziente; RAST	Possibile presenza di allergeni specifici nelle diverse varietà di uva
Brown et al., 1953	Uva: orticaria, rinorrea, tosse e broncospasmo	SPT con estratti commerciali; prick by prick con semi di uva; desensibilizzazione all'uva (fallita)	In casi selezionati, è possibile tentare una desensibilizzazione
Senff et al., 1990	Uva bianca e rossa, prugna: angioedema	SPT con e. c. di uva; RAST	Concordanza tra i test <i>in vivo</i> ed <i>in vitro</i> e la sintomatologia
Mur et al., 2006	Uva: prurito generalizzato, eruzione cutanea maculo-papulare, angioedema del volto	SPT con estratti commerciali; prick by prick con uva; RAST; IB	Possibile cross-reattività tra polline di vite e uva

chidi, mela, carota, ciliegia, pesca e lattice. Il lavoro si concludeva ponendo una nota di attenzione circa la sensibilizzazione a pesca e ciliegia, da considerare quando si effettua diagnosi in pazienti con allergia all'uva e suoi derivati²².

Pur essendo l'anafilassi la manifestazione clinica più frequentemente correlata all'ingestione di uva, in letteratura sono riportati anche quadri clinici di anafilassi indotta da esercizio fisico, come descritto da Senna et al. nel 2001. L'episodio interessava una donna di 33 anni non sintomatica quando mangiava uva anche in gran quantità ed era a riposo, mentre l'ingestione dell'alimento seguita da sforzo fisico generava anafilassi. Il dosaggio delle IgE specifiche per uva con il metodo CAP-RAST era negativo, mentre era positivo il prick by prick con succo d'uva bianca e rossa; inoltre, la triptasi sierica, da prelievo venoso eseguito entro la prima ora dall'inizio dell'anafilassi esercizio indotta, era aumentata. L'estratto di uva allestito dagli Autori mostrava, in SDS-PAGE, una banda di 67 kDa ed una macchia diffusa tra 25 e 35 kDa. L'IB, eseguito utilizzando il siero della paziente, mostrava presenza di IgE contro una specifica componente dell'estratto avente circa 30 kDa di pm²³.

Un altro caso di anafilassi all'uva indotta da esercizio fisico fu osservato in un paziente giapponese²⁴.

Nel 2007 fu segnalato un caso di anafilassi indotta dall'ingestione di uva associata ad alcool in una giovane donna di 18 anni, che tollerava invece i derivati dell'uva (champagne, vino rosso o bianco, aceto) e la stessa uva rossa o bianca se ingeriti separatamente. Gli SPT eseguiti con estratti commerciali di uva rossa e bianca, il dosaggio delle IgE specifiche, il prick by prick con champagne risultarono tutti negativi, solo i prick by prick con uva bianca e rossa erano positivi. Per confermare la diagnosi, fu eseguito un challenge, somministrando a dosaggio crescente acini di uva e champagne, con positività del test. Gli Autori di questo studio eseguirono, inoltre, estrazione proteica da uva rossa, SDS-PAGE ed IB con il siero della paziente e con il siero di altri due soggetti, che avevano lamentato reazioni solo dopo ingestione di uva (una donna che manifestava angioedema ed un uomo con una reazione anafilattica) e che, invece, tolleravano le bevande alcoliche. Anche in questi due soggetti gli SPT con estratti commerciali di uva risultarono negativi, mentre i prick by prick con frutto fresco erano positivi. Inoltre, in entrambi i casi erano presenti IgE specifiche per uva. L'IB con il siero della paziente che non tollerava l'ingestione associata di uva e di alcool, mostrò IgE leganti proteine di 28, 30.6, 43 e 56 kDa. Per gli altri due casi studiati, il siero dell'uomo con

reazione anafilattica non mostrò IgE leganti, mentre il siero della donna, che sviluppava angioedema labiale e prurito orale, rivelò IgE leganti proteine di 28, 30,6, 43, 56 e 75 kDa²⁵.

Un caso di SOA da uva fresca e vino (rosso e bianco) fu pubblicato nel 1998 da Giannoccaro et al. e la diagnosi era stata confermata da test cutanei con prodotto nativo e presenza di IgE specifiche per l'uva²⁶.

Un'insolita reazione ritardata (circa 6 ore) tra l'ingestione di una specifica varietà di uva (l'uva americana) e la comparsa dei sintomi fu studiata da Bircher et al. nel 1999 e riguardava un uomo di 44 anni che riferiva reazioni anafilattiche nei mesi autunnali. Il paziente aveva avuto 4 episodi notturni di prurito palmo-plantare, orticaria, dispnea, disfagia, dolore gastrico, sudorazione e tachicardia. In anamnesi emergeva che 4-6 ore prima di ogni reazione, aveva ingerito grandi quantità di uva rossa americana da lui stesso coltivata. Negativo il test con estratto commerciale di uva e con prick by prick eseguito con altre varietà di uve ed anche il RAST. Solo il prick by prick con la specifica uva americana era risultato positivo. Si suppose che le reazioni notturne riferite fossero causate da uno specifico allergene presente solo nell'uva americana²⁷.

Nel 1953 Brown descriveva, invece, un caso di orticaria associata a rinorrea, tosse e broncospasmo dopo ingestione di uva in un uomo di 31 anni²⁸. In Germania, un uomo di 43 anni riferiva un episodio di angioedema causato da prugna ed uva bianca e rossa. I prick by prick positivi con gli estratti di uva e la presenza di IgE specifiche confermavano la reazione allergica²⁹.

Un singolo caso di contemporanea allergia al polline di vite e all'uva, descritto da ricercatori spagnoli, riguardava una giovane donna, già sensibilizzata al polline di vite e ad altri pollini, che manifestava sintomi cutanei dopo ingestione di uva. L'IB, eseguito con il siero della paziente, mostrava IgE leganti bande proteiche di 26, 52, 60 e 63 kDa e deboli bande tra 30 e 44 kDa presenti nell'estratto di uva. Quando è stato studiato l'estratto di polline di vite, le IgE specifiche sieriche della paziente legavano bande di 40, 43, 49, 59 e 63 kDa. L'IB-inibizione era quasi totale con estratti di polline di *Olea europea* e *Lolium perenne* e parziale con *Salsola kali*. I risultati avevano condotto questi Autori ad affermare una possibile cross-reattività tra polline di vite ed uva³⁰.

Cross-reattività e aspetti chimico-immunologici

In letteratura, spesso è stata messa in evidenza la possibile cross-reattività tra l'uva ed altri alimenti anche lontani botanicamente. Già Antòn et al., mediante l'impiego della RAST inibizione, avevano prospettato la possibile cross-reattività tra uva e altri frutti, quali

kiwi, banane, castagna e mais, con i quali i pazienti reagivano con test cutanei positivi¹⁵.

Nei pazienti allergici all'uva, frequente è il riscontro di reazioni correlate all'ingestione di alimenti appartenenti alla famiglia delle *Rosaceae*. Il caso clinico riportato da Giannoccaro et al. presentava anche prurito orofaringeo dopo aver mangiato ciliegie. La RAST inibizione, eseguita con estratto di ciliegia, aveva mostrato una inibizione del 50% del legame tra IgE del paziente e l'estratto di uva²⁶. In precedenza, una tale cross-reattività era stata ipotizzata anche da altri Autori¹⁶.

Nel 2000 si segnarono case reports riguardanti reazioni allergiche dopo ingestione di uva (fresca e passa) in associazione ad altri alimenti. Karakaya et al. riportarono il caso una donna di 39 anni, pollinosa, con reazione cutanea e respiratoria dopo aver mangiato gelsi. In precedenza la paziente aveva manifestato la stessa reazione dopo ingestione di uva ed albicocche. Solo le IgE specifiche sieriche per uva e albicocche erano state dosate³¹. Un caso analogo di ipersensibilità all'uva insorta in età adulta, segnalato da MacLean et al., riguardava un operatore sanitario di 38 anni con riferito prurito palatale, eritema al viso ed angioedema periorbitale, causati dall'ingestione di cereali e uva passa. In precedenza (1 anno prima) al paziente era stata fatta diagnosi di allergia al lattice e pertanto fu sospettata una possibile associazione tra l'allergia all'uva e l'ipersensibilità al lattice³². Hamilton e Vaswani, in seguito, studiarono la possibile reattività crociata tra lattice e uva, in un caso di una donna di 28 anni, non operatore sanitario, bensì parrucchiera, con riferita comparsa di rash localizzato nella zona di contatto con il guanto, episodi di edema del viso e tosse mentre lavorava. Inoltre, la paziente aveva riferito prurito oro-faringeo e tosse dopo ingestione di banane. Le IgE specifiche per il lattice, dosate su un campione di siero prelevato durante una reazione sistemica causata dall'ingestione di uva, erano presenti. Pertanto, fu sospettata una possibile cross-reattività che coinvolgeva sia la banana che l'uva³³.

Nel 2003 Pastorello et al., selezionando 14 pazienti con gravi reazioni allergiche ad uva, vino o ad entrambi, identificarono e caratterizzarono gli allergeni principali dell'uva. Le varietà di vino responsabili erano fragolino e rosso novello. Le proteine estratte da *V. labrusca* (uva americana) e *V. vinifera*, fatte reagire con il siero dei pazienti, erano una endochitinasi 4A (di 30 kDa) e una LTP (di 9 kDa), definite allergeni maggiori. I pazienti allergici al vino avevano reagito solo alla banda di 30 kDa, facendo presumere che quest'allergene fosse abbondantemente presente nel vino novello fragolino e che l'invecchiamento di questo vino determinasse l'eliminazione del residuo proteico a causa della polimerizzazione dei polifenoli. Gli stessi pazienti tolleravano il vino invecchiato. Le chitinasi rappresentano il 50% delle proteine dell'uva e la *V. labrusca* (usata per ottenere il fragolino) ha un'attività chitinasi superiore

rispetto alla *V. vinifera*. Le proteine che gli Autori affermavano persistere nel vino, durante la vinificazione, appartengono alla classe delle taumatine. Una di questa, da 24 kDa di pm, rappresenta un altro importante allergene presente nell'uva. Questo allergene avrebbe mostrato analogia sequenziale aminoacidica con le taumatine di ciliegia e mela, potendo così spiegare una cross-reattività con la ciliegia. Una LTP di 9 kDa, identificata come allergene maggiore dell'uva, potrebbe spiegare il motivo per cui l'allergia all'uva è spesso associata con allergia a frutti come pesca e ciliegia. Anche la completa inibizione delle IgE leganti la banda del lattice farebbe ipotizzare una reattività crociata latex-uva, essendo presente una omologia strutturale pari al 66% tra endochitinasi IV dell'uva ed endochitinasi I, allergene responsabile della cross-reattività del lattice³⁴. La reattività delle IgE specifiche dei pazienti allergici all'uva nei confronti di questi 3 allergeni è stata confermata mediante Western-blotting anche in un lavoro successivo²².

Pastorello et al., in un recente lavoro riguardante l'allergia al mais, hanno osservato un'elevata omologia tra l'endochitinasi e la LTP presenti nel mais e nell'uva. Questa omologia può spiegare la cross-reattività tra questi allergeni e le manifestazioni cliniche all'uva e al mais. Gli Autori hanno concluso che i pazienti allergici all'uva e al mais reagiscono sia alla LTP che all'endochitinasi, mentre quelli positivi solo alla LTP del mais presentano cross-reattività con l'uva *in vitro* ma non i sintomi legati all'ingestione di tale alimento³⁵.

Interessante è anche lo studio condotto da Kalogermitros et al. che, oltre a focalizzare l'attenzione sulla clinica e sulle indagini allergologiche, per confermare l'ipersensibilità all'uva, hanno eseguito, una tipizzazione dell'antigene leucocitario umano (HLA) sui pazienti selezionati, al fine di studiare un'eventuale correlazione tra l'ipersensibilità IgE-mediata all'uva ed HLA specifici. Sono stati determinati HLA A, B, C, DR e DQ. Studi precedenti indicarono che gli antigeni HLA di classe II DR e DQ erano coinvolti direttamente nella presentazione di frammenti peptidici degli allergeni ai linfociti T CD4. Nello studio di Kalogermitros et al., 9 degli 11 pazienti esaminati possedevano HLA DR11 e i restanti 2, invece, HLA DR17. Le conclusioni portarono gli Autori a sospettare che l'allergia all'uva non è così rara e che deve essere considerata come una possibile e/o probabile causa di alcuni episodi di anafilassi indotta da alimenti in individui geneticamente a rischio¹⁹.

Le LTP sono proteine a basso pm, estremamente stabili, resistenti alla denaturazione termica e alla digestione con pepsina. Tale caratteristica potrebbe permettere a questo allergene di raggiungere il sistema immunitario intestinale, inducendo sensibilizzazione. Vassilopoulou et al. hanno indagato, come descritto in un lavoro del 2006, su come la resistenza della LTP poteva influenzare l'allergenicità delle proteine dell'uva. Dai risultati,

gli Autori hanno dedotto che la LTP dell'uva, anche dopo digestione duodenale, conservava la sua attività allergenica *in vivo*, elicitando reazioni severe in individui sensibilizzati³⁶. Gli stessi Autori hanno suggerito il termine "sindrome LTP" dopo uno studio del 2007, nel quale veniva effettuato un approfondimento clinico-diagnostico su 37 pazienti (bambini e adolescenti), che avevano sperimentato una o più reazioni gravi dopo ingestione di uva. Il RAST in tutti i pazienti era positivo e l'IB, condotto con estratti di uva, mostrava reattività dei sieri di tutti i pazienti per la banda di 9 kDa; la maggior parte dei sieri reagiva anche nei confronti della banda di pm più elevato. Gli Autori avevano identificato un'espansina, una proteina inibente la poligalatturonasi e una β -1,3-gluconasi (omologa della β -1,3-gluconasi del lattice – Hev b2) come allergeni minori. Inoltre, nei casi di reattività immediata, in cui oltre alla LTP erano coinvolti anche questi allergeni minori, l'intensità dei sintomi era maggiore. Il lavoro si concludeva affermando che l'allergia all'uva è descritta nei pazienti che soffrono di sindromi cliniche indotte da multiple allergie e oltre alla LTP, altri allergeni minori possono contribuire alla severità delle reazioni e/o all'ampia cross-reattività osservata³⁷.

Nostre esperienze

Nella nostra pratica clinica, abbiamo avuto modo di indagare l'allergia all'uva sia in età pediatrica che in età adulta. Infatti, abbiamo recentemente descritto il caso di un bambino di 6 anni, affetto da rinite allergica perenne e con riferita orticaria generalizzata, angioedema facciale/orofaringeo, addominalgia e diarrea, insorti 30 minuti dopo l'ingestione di uva bianca. Il piccolo paziente è stato sottoposto a SPT, prick by prick con buccia e polpa di uva ed a dosaggio delle IgE specifiche sieriche sempre per uva. Gli SPT sono risultati positivi per acari della polvere, graminacee e polline di olivo; il prick by prick con buccia e polpa di uva ed il dosaggio delle IgE sieriche specifiche sono risultati entrambi positivi. L'IB ha evidenziato la presenza nel siero del paziente di IgE specifiche leganti una proteina di 27 kDa, presente nell'estratto di polpa e buccia di uva bianca³⁸.

Un altro caso interessante da noi osservato riguardava un ragazzo di 23 anni, bracciante agricolo, con riferiti sintomi rinitici stagionali, nel periodo di fioritura della vite (maggio-giugno/luglio), periodo in cui lavorava nelle viti. A causa di tale problema, il paziente ha cambiato, successivamente, lavoro con scomparsa dei sintomi. Inoltre, in anamnesi il paziente aveva riferito un episodio di orticaria dopo ingestione di leguminose, probabilmente indotto da esercizio fisico (in quanto il paziente tollerava il suddetto alimento in assenza di attività fisica) e asma dopo 4 ore dall'esposizione alla polvere di pesche (lavorava in un magazzino dove le pesche venivano lavate e smistate). Il paziente è

stato sottoposto a SPT per comuni aeroallergeni ed estratti commerciali di alimenti, incluso melone, albicocca, ciliegia ed uva, con positività per assenzio, parietaria, olivo, cipresso, platano, amaranto, arachide, arancia, grano, fagiolo, mais, mandorla, nocciola, noce, pesca, pisello, riso e soia. Successivamente, è stato eseguito prick by prick con buccia e polpa di uva bianca, di albicocca e ciliegia (risultati tutti positivi). Il dosaggio delle IgE specifiche sieriche è risultato superiore a 100 kUA/l per pesca, ciliegia, albicocca e 96,9 kUA/l per uva. L'IB sul siero del paziente ha rivelato IgE specifiche leganti una proteina di 27 kDa, presente nell'estratto di polpa e buccia di uva bianca. Purtroppo non è stato possibile eseguire un SPT per polline di vite, in quanto l'estratto allergenico non è disponibile in Italia.

Discussione e conclusione

Le reazioni di allergia agli alimenti sono più diffuse in età pediatrica^{2,3}; le manifestazioni cliniche più frequenti risultano essere: orticaria/angioedema, rinite/asma ed anafilassi¹⁰. Qualunque alimento, ipoteticamente, può indurre una manifestazione allergica: gli "allergeni maggiori", frequentemente responsabili di reazioni, sono quelli provenienti da latte, uova, arachidi, frutta secca, pesce, crostacei, grano e soia³⁹.

La letteratura descrive pochi casi di reazioni allergiche all'uva in bambini¹²⁻¹⁴ e in adulti^{7,15-30}. In questi ultimi la manifestazione clinica ricorrente è l'anafilassi^{7,15-20,22}, in alcuni casi indotta da esercizio fisico^{7,23,24} ed in altri dall'assunzione contestuale di alcol²⁵.

Nell'iter diagnostico, l'anamnesi, raccolta accuratamente, risulta essere un aspetto cruciale, in quanto potrebbe essere utile nell'identificare l'alimento scatenante, la quantità ingerita dello stesso, il tempo intercorso tra l'ingestione e la comparsa della reazione, la presenza di fattori concausali (ad esempio l'esercizio fisico eseguito dopo un pasto, l'assunzione contemporanea di alcol), le caratteristiche della manifestazione clinica¹⁰, la durata dei sintomi e le modalità di remissione³⁹. Nelle manifestazioni IgE-mediate, la conferma diagnostica si ottiene mediante SPT con estratti commerciali e/o prick by prick con alimento nativo e dosaggio delle IgE specifiche. Tale iter è stato usato per dimostrare il meccanismo IgE-mediato nei casi selezionati di reazione all'uva e, in accordo a quanto riferito in letteratura, il prick by prick con l'alimento nativo ha confermato l'anamnesi^{7,12-16,18-27,30}. Questo conferma che gli estratti commerciali di vegetali e/o di frutti, a causa della labilità degli allergeni, presentano a volte una bassa sensibilità diagnostica³⁹. Pertanto, il prick by prick con l'alimento nativo è consigliato per la conferma diagnostica, come riscontrato anche nelle nostre esperienze. Borrás et al. hanno eseguito un prick by prick con champagne, con esito negativo²⁵.

Lo champagne è un derivato dell'uva che subisce due fermentazioni consecutive, di cui la seconda grazie all'aggiunta di lieviti⁴⁰. La presenza di tali lieviti potrebbe avere un'influenza sull'esito del test eseguito. Nella letteratura esaminata, Rodriguez et al. e Borrás et al. dopo aver eseguito test *in vivo* ed *in vitro* (incluso l'IB), hanno eseguito un challenge in aperto per confermare la diagnosi^{13,25}. Alcuni anni dopo, lo stesso Rodriguez et al., hanno eseguito in due bambini un challenge in doppio cieco contro placebo e confermato la diagnosi¹⁴. Il test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo rimane il *gold standard* per la diagnosi di reazione ad alimenti in quanto permette di identificare e confermare la correlazione tra l'ingestione dell'alimento sospetto e la manifestazione clinica. Pertanto, in casi selezionati e in presenza di multiple positività, il challenge test è uno strumento diagnostico che dovrebbe essere utilizzato per confermare l'allergia ad alimenti^{2,39}.

Il problema della labilità degli allergeni negli estratti commerciali e della non standardizzazione degli stessi potrebbe essere superato dall'utilizzo di un nuovo strumento diagnostico: gli allergeni ricombinanti, altamente purificati e stabili⁴¹. Tali molecole possono essere utilizzate nella *component resolved diagnosis*, utile non solo per stabilire l'allergene rilevante e la sensibilizzazione rilevante ma anche per prevedere la gravità delle reazioni. Sono state sviluppate alcune metodiche (ISAC microarray) in cui con piccole quantità di sangue è possibile testare più di 100 allergeni⁴². Queste nuove metodiche non devono, però, sostituirsi alla raccolta della storia clinica e all'esecuzione dei test *in vivo* e *in vitro* e al test di provocazione, qualora necessario, al fine di individuare la reale correlazione tra la manifestazione clinica e i marker molecolari, la presenza di polisensibilizzazioni o di co-sensibilizzazioni⁴³. Gli allergeni ricombinanti possono essere usati, quindi, per individuare gli allergeni elicитanti la reazione per ciascun paziente. Inoltre, la presenza di anticorpi IgE reattivi verso pan-allergeni, come la LTP, può identificare pazienti con ampie sensibilizzazioni o a rischio di sviluppare allergie verso alimenti di origine vegetale anche lontani tassonomicamente o anche reazioni gravi⁴⁴.

L'uva possiede proteine di diverso pm, individuate mediante IB, in grado di elicitare una reazione allergica^{13-15,20,23,24,30,32}. Gli allergeni maggiori identificati sono una endochitinasi IV di 30 kDa, una LTP di 9 kDa e una taumatina di 24 kDa^{22,34}. La loro presenza sembra essere responsabile della cross-reattività tra uva ed altri frutti anche lontani tassonomicamente. La LTP giustificerebbe la cross-reattività con alimenti appartenenti alla famiglia delle *Rosaceae*, quali pesca e ciliegia, confermata in parte mediante analisi sequenziali²⁰ o RAST inibizione²⁶. Tale reazione crociata è stata sospettata in un ragazzo di 23 anni, da noi osservato, che presentava prick by prick

positivo per uva, albicocca e ciliegia e IgE positive per gli stessi e anche per pesca. Purtroppo, non è stato possibile eseguire il dosaggio dell'allergene ricombinante della LTP nel nostro paziente, né il challenge in doppio cieco contro placebo a causa del mancato consenso da parte del paziente stesso. Inoltre, il paziente presentava manifestazione rinitica durante il periodo di fioritura della vite, con scomparsa della stessa, nonostante le multiple positività cutanee, dopo cambiamento di mansione lavorativa. La positività al prick by prick test con uva, pur in assenza di reazioni allergiche dopo ingestione del frutto, potrebbe essere spiegata dalla presenza di anticorpi contro la LTP, uno dei maggiori allergeni dell'uva, che sarebbe stato possibile individuare con il dosaggio del ricombinante. Oppure la positività potrebbe essere stata indotta dalla probabile cross-reattività tra uva e polline di vite come ipotizzato anche da Mur et al.³⁰

L'allergia all'uva è spesso riscontrata nei pazienti allergici al lattice³¹⁻³³. Molti Autori hanno supposto una reazione crociata tra le due sostanze, probabilmente, dovuta ad una omologia strutturale tra endochitinasi IV dell'uva e l'endochitinasi I del lattice³⁴ ed alla presenza di una β -1,3-gluconasi omologa a quella presente nel lattice³⁷. Pertanto, nei pazienti con reazioni allergiche all'uva bisognerebbe indagare circa

la presenza di reazioni a manufatti in lattice e ad altri alimenti in cui la LTP risulta essere l'allergene maggiore, in quanto la sua alta stabilità sarebbe responsabile di reazioni gravi nei pazienti con IgE specifiche nei confronti della LTP³⁶.

L'uva può essere causa di reazioni IgE-mediate e non IgE-mediate, comunemente attribuite ai solfiti⁴⁵, che possono essere presenti anche nei suoi derivati. Pertanto, nel completamento diagnostico sarebbe utile eseguire un challenge test con metabisolfiti, al fine di escludere un loro coinvolgimento come fattore causale nella genesi della reazione, come effettuato da Senna et al.²³

Si potrebbe, infine, ipotizzare la presenza di allergeni specifici per varietà di uva, come descritto da Bircher et al., che avevano studiato il caso di un paziente con reazione anafilattica indotta dall'ingestione di una particolare varietà di uva (rossa americana) e confermata la diagnosi eziologica mediante prick by prick con la specifica varietà di frutto²⁶.

Ulteriori approfondimenti sarebbero necessari per meglio inquadrare l'allergia all'uva come, ad esempio, uno studio del profilo proteico delle varietà di uva per definire le diverse proteine in grado di elicitare la reazione avversa e uno studio sulle cross-reattività tra uva e polline di vite, uva e lattice e uva ed altri alimenti in cui l'allergene maggiore è una LTP.

Bibliografia

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
- Sampson HA. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:805-19.
- Bock SA. *Prospective appraisal complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life*. Pediatrics 1987;79:683-8.
- Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, et al. *Population study of food allergy in France*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133-40.
- Crespo JF, Rodriguez J. *Food allergy in adulthood*. Allergy 2003;58:98-113.
- Damiani E, Aloia A.M, Priore M.G, et al. *New vegetable allergenic proteins. Review of the literature and personal experiences*. It J Allergy Clin Immunol 2008;18:39-47.
- Guinépain MT, Rassemont R, Laurent J. *Le raisin est aussi un trophallergène*. Rev Fr Allergol 1997;37:400.
- Alberi da frutto: vite. <http://www.agraria.org/coltivazioniarboree/vite.htm>. Accessed 30 April 2010.
- Wikipedia: Uva. <http://it.wikipedia.org/wiki/Uva>. Accessed 30 April 2010.
- Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):S116-25.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European*
- Accademy of Allergology and Clinical Immunology*. Allergy 2007;62:857-71.
- Romano C, Ferrara A. *Food allergy induced by grapes*. Allergy 1998;53(Suppl 43):93.
- Rodríguez A, Trujillo MJ, Metheu MLB, et al. *Allergy to grape: A case report*. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:289-90.
- Rodríguez A, Metheu MLB, Trujillo MJ, et al. *Grape allergy in pediatric population*. Allergy 2004;59:364.
- Antòn E, Jiménez I, Polo F, et al. *Immediated hypersensitivity to grape: study of cross-reactivity with other fruits*. Allergy 1997;52:119.
- Guinépain MT, Rassemont R, Claude MF, et al. *Oral allergy syndrome (OAS) to grape*. Allergy 1998;53:1225.
- Vaswani SK, Chang BW, Carey RN, et al. *Adult onset grape hypersensitivity causing life threatening anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:25-6.
- Caiaffa MF, Tursi A, Macchia L. *Grape anaphylaxis*. J Invest Allergol Clin Immunol 2003;13:211-2.
- Kalogeromitros DC, Makris MP, Gregorius SG, et al. *Grape anaphylaxis: A study of 11 adult onset cases*. Allergy Asthma Proc 2005;26:53-8.
- Schäd SG, Trcka J, Vieths S, et al. *Wine Anaphylaxis in a German Patient: IgE-Mediated Allergy against a Lipid Transfer Protein of Grapes*. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:159-64.
- Kalogeromitros DC, Makris MP, Stamatios GG, et al. *Sensitization to other foods in subjects with reported allergy to grapes*. Allergy Asthma Proc 2006;27:68-71.
- Sbomík M, Rakoskí J, Mempei M, et al. *IgE-mediat-*

- ed type-I-allergy against red wine and grapes. Allergy* 2007;62:1339-40.
- ²³ Senna G, Mistrello G, Roncarolo D, et al. *Exercise-induced anaphylaxis to grape. Allergy* 2001;56:1235-8.
 - ²⁴ Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. *Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. J Allergy Clin Immunol* 1991;87:34-40.
 - ²⁵ Borràs EA, Faraudo EB, Jané PG, et al. *Alcohol-induced anaphylaxis to grape. Allergol Immunopathol* 2007;35:159-61.
 - ²⁶ Giannoccaro F, Munno G, Riva G, et al. *Oral allergy syndrome to grape. Allergy* 1998;53:451-2.
 - ²⁷ Bicher AJ, Bigliardi P, Yilmaz B. *Anaphylaxis resulting from selective sensitization to American grapes. J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1111-2.
 - ²⁸ Brown EA. *Sensitivity to grape and grape products, including wine. Ann Allergy* 1953;11:590-3.
 - ²⁹ Senff H, Hansen BM, Exner M, et al. *Pflaumen-und Weintraubenallergie – ein Fallbericht. Pollenassozierte Obstallergien und ihre Diagnostik. Z Hautkr* 1990;66:337-40.
 - ³⁰ Mur P, Brito FF, Bartolomé B, et al. *Simultaneous allergy to vine pollen and grape. J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:271-3.
 - ³¹ Karakaya G, Kalyoncu AF. *Allergy to grapes. Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;48:265.
 - ³² MacLean J. *Allergy to grapes. Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;48:265-6.
 - ³³ Hamilton RG, Vaswani SK. *Allergy to grapes. Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;48:266.
 - ³⁴ Pastorello E, Farioli L, Pravettoni V, et al. *Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. J Allergy Clin Immunol* 2003;111:350-9.
 - ³⁵ Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. *Maize food allergy: lipid-transfer proteins, endochitinases, and alpha-zelin precursor are relevant maize allergens in double-blind placebo-controlled maize-challenge-positive patients. Anal Bioanal Chem* 2009;395:93-102.
 - ³⁶ Vassilopoulou E, Rigby N, Moreno FJ, et al. *Effect of in vitro gastric and duodenal digestion on the allergenicity of grape lipid transfer protein. J Allergy Clin Immunol* 2006;118:473-80.
 - ³⁷ Vassilopoulou E, Zuidmeer L, Akkerdaas J, et al. *Severe Immediate Allergic Reactions to Grapes: Part of a Lipid Transfer Protein-Associated Clinical Syndrome. Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:92-102.
 - ³⁸ Cardinale F, Berardi M, Chinellato I, et al. *A child with anaphylaxis to grapes without reaction to grape seed oil. Allergy* 2010;65:800-1.
 - ³⁹ Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. *Food allergy: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(Suppl):S1-68.
 - ⁴⁰ *Champagne*. <http://wikipedia.org/wiki/champagne>. Accessed 30 June 2010.
 - ⁴¹ Reuter A, Lidholm J, Andersson K, et al. *A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. Clin Exp Allergy* 2006;36:815-23.
 - ⁴² Knol EF, Knulst AC. *Application of multiplex immunoglobulin E determination on a chip in component-resolved diagnostics in allergy. Clin Exp Allergy* 2009;40:190-2.
 - ⁴³ Salcedo G, Diaz-Perales A. *Component-resolved diagnosis of allergy: more is better? Clin Exp Allergy* 2009;40:836-8.
 - ⁴⁴ Kazemi-Shirazi L, Niederbörger V, Linhart B, et al. *Recombinant marker Allergens: Diagnostic Gatekeepers for the Treatment of Allergy. Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:259-68.
 - ⁴⁵ Settipane GA. *The restaurant syndromes. Arch Intern Med* 1986;146:2129-30.