

EDUCATIE MEDICALA CONTINUA

Diagnosticul molecular în bolile alergice respiratorii induse de alergene perene**Molecular Diagnostics in Allergic Respiratory Diseases Induced by Perennial Allergens**

**Tudor Paul Tamaș (/reviste/search?author=Tamaș+Tudor+Paul), Laura Haidar (/reviste/search?author=Haidar+Laura),
Manuela Grîjincu (/reviste/search?author=Grîjincu+Manuela), Michael-Bogdan Mărgineanu (/reviste/search?author=Mărgineanu+Michael-Bogdan),
Bianca Vulpe (/reviste/search?author=Vulpe+Bianca), Lauriana-Eunice Zbîrcea (/reviste/search?author=Zbîrcea+Lauriana-Eunice),
Prof. Univ. Dr. Carmen Bunu-Panaitescu (/reviste/search?author=Bunu-Panaitescu+Carmen)**

First published: 31 martie 2020

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.4.1.2020.2982

Abstract

Molecular diagnosis is currently based on the identification, characterization and use of molecular components from complex allergenic sources. Specific features of indoor allergen exposure are due to allergic patients' quality of life impact of perennial exposure, with frequent development of rhinitis towards asthma. In this article we present the most common sources of perennial allergens (house dust mites, furry pets and moulds), as well as their allergenic molecular components. The major allergens responsible for primary sensitization, together with possible cross-reactivity manifestations with allergenic components from animal food sources or parasites are described.

Component-resolved diagnosis usefulness towards establishing an optimal approach of allergen immunotherapy, in accordance with the patient's sensitization profile, is also addressed.

Keywords

perennial allergens, specific IgE, molecular diagnostics, cross-reactivity, allergen immunotherapy

Rezumat

Diagnosticul molecular se bazează pe identificarea, caracterizarea și utilizarea componentelor alergice din surse complexe de alergene. Expunerea la alergene de interior are particularitățile sale datorate expunerii perene, care are impact asupra calității vieții pacienților alergici, cu evoluție mai frecventă de la rinită spre astm.

În acest articol prezentăm principalele surse de aeroalergene perene (acarieni din praful de casă, animale de companie cu blană și mușegaiuri), precum și componentele moleculare alergice. Sunt prezentate alergenele majore responsabile de sensibilizarea primară și posibile manifestări de reactivitate încrucișată față de alte alergene de interior, alimente sau paraziți.

Totodată, este abordată utilitatea diagnosticului molecular în vederea stabilirii imunoterapiei alergice adaptate profilului de sensibilizare al pacientului.

Cuvinte cheie

alergene perene (/reviste/alergologia?tag=alergene+perene)

IgE specific (/reviste/alergologia?tag=IgE+specific)

diagnostic molecular (/reviste/alergologia?tag=diagnostic+molecular)

reactivitate încrucișată (/reviste/alergologia?tag=reactivitate+încrucișată)

imunoterapie alergică (/reviste/alergologia?tag=imunoterapie+alergică)

Introducere

Incidența afecțiunilor alergice este în continuă creștere la nivel mondial, iar un număr tot mai mare de persoane se confruntă cu agravarea manifestărilor clinice de-a lungul vieții, de la rinită alergică (cea mai frecventă afecțiune IgE-mediată) până la astm⁽¹⁾. Rinita alergică și astmul au un impact negativ asupra calității vieții pacienților și presupun costuri mai mari odată cu creșterea severității bolii alergice⁽²⁾. Din 2018, ghidul ARIA reiterează că alerggia poate avea caracter sezonier sau peren în funcție de tipul alergenului, durata expunerii și de perioada apariției simptomelor. În zona de climă temperată, alerggia perenă este cauzată de aeroalergene de interior (provenite din spațiul habitual din încăperi) prezente tot timpul anului, precum acarienii din praful de casă, animale de companie și mușegaiuri, în timp ce alerggia sezonieră este cauzată în mare parte de aeroalergene de exterior (provenite din mediul exterior), cum sunt polenurile și unii spori de mușegai.

Durata expunerii la un anumit alergen diferă în funcție de zonă, astfel încât polenurile și unele mușegaiuri pot deveni alergene perene (de exemplu, polenul de *Parietaria* în zona mediteraneeană). O problemă aparte o constituie faptul că majoritatea pacienților sunt polisensibilizați, fiind astfel expuși la multiple alergene de-a lungul anului. În alte cazuri, chiar dacă expunerea este sezonieră, pacienții prezintă simptome perene cu exacerbări sezoniere în funcție de gradul de expunere la polenuri sau mușegaiuri. Pacienții cu alergii respiratorii perene pot avea simptome doar la nivelul tractului respirator superior (rinită) și/sau inferior (astm). Studiile relevă că afectarea bronșică este mai pronunțată la pacienții cu rinite perene decât la cei cu rinite sezoniere⁽³⁾. În situații particulare,

simptomele alergiei perene pot fi absente în multe perioade din cursul anului (de exemplu, un număr semnificativ de pacienți cu alergie la acarienii din praful de casă au manifestări intermitente de rinită) și, viceversa, unii pacienți sensibilizați doar la un tip de polen pot prezenta simptome perene. Totodată, expunerea la iritanți respiratori nespecfici, precum poluarea atmosferică, poate agrava tabloul clinic la pacienții alergici simptomatici și poate induce simptome la cei asimptomatici⁽⁴⁾.

Și în cazul alergenelor perene, reactivitatea încrucișată apare când răspunsul imun adaptativ la o anumită componentă alergenă provoacă reacții la alte componente cu omologie cu cea responsabilă de sensibilizarea primară⁽⁵⁾.

Tabelul 1. Alergene specifice acarienilor din praful de casă. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(9)

(image/10536/0/tabelul_1_alergene_specifice_acarienilor_din_praful_de_casa_prezentare_educationala_adaptata_dupa_10536.png)

În acest articol sunt prezentate principalele alergene de interior, componentele lor moleculare, inclusiv cele responsabile de reactivitate încrucișată cu alte aeroalergene, alergene alimentare sau din alte surse, relevanța clinică a acestora și rolul diagnosticului molecular în alergiile perene.

Alergia la acarieni din praful de casă

Acarienii din praful de casă sunt cauza principală a alergiilor respiratorii la nivel mondial și reprezintă principala sursă de alergene de interior. Aceștia fac parte din încrengătura artropodelor, în zonele temperate cele mai comune specii fiind *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) și *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*), din familia *Pyroglyphidae*. *Blomia tropicalis* este un acarian din familia *Echimyopodidae*, tipic zonelor subtropicale și tropicale. *D. pteronyssinus* are o distribuție mai largă la scară globală, în special în zonele temperate, inclusiv în Europa (acarian din praful de casă de tip european), iar *D. farinae* este mai abundent în zonele mai uscate. Acarienii din praful de casă se găsesc mai ales în locuințele din zone cu climat cald și umed, dar și în condițiile unui climat rece și uscat, prin invazia locuințelor încălzite. Creșterea și reproducerea acarienilor sunt optime la o umiditate relativă de peste 50% și este redusă prin menținerea umidității între 35% și 50%. Alergenele din acarieni au fost identificate în praful depus pe covoare, pe lenjeria de pat, saltele, mobilă tapită și pe haine. Alergenele provin din corpul acarienilor, fragmente din acesta, precum și din peletele fecale eliminate. Particulele alergene se depun predominant în căile respiratorii mari și mai puțin în cele mici, deoarece dimensiunea acarienilor este de 0,2-0,4 mm, iar peletele fecale au un diametru de 10-24 mm⁽⁶⁾.

Expunerea la praful de casă este perenă, dar variabilă, și constituie un factor trigger important al exacerbărilor de astm la pacienții sensibilizați⁽⁷⁾. Făina poate fi contaminată cu acarieni, astfel că s-au raportat cazuri de reacții sistemice la persoane care au ingerat produse de panificație contaminate cu acarieni (clătite, mămligă, baghete, turte etc.)⁽⁶⁾.

Ambele specii de acarieni din praful de casă din familia *Pyroglyphidae* sunt surse de alergene majore, descrise clasic ca proteine de grup 1 (Der p 1/ Der f 1 din familia cistein-proteazelor) și grup 2 (Der p 2/ Der f 2 din familia NPC2). Der p 1 este alergenul clonat și produs prima oară sub formă recombinată⁽⁸⁾. Gradul de omologie structurală între alergenele din același grup este foarte mare, ceea ce determină frecvent reactivitate încrucișată⁽⁹⁾. Au fost identificate la momentul actual peste 30 de alergene specifice acarienilor din praful de casă, în tabelul 1 fiind prezentate principalele alergene ale acestora.

Componentele moleculare principale ale acarienilor din praful de casă:

Der p 1/Der f 1 și Der p 2/Der f 2, alergenele de grup 1 și 2, sunt recunoscute de mult timp drept alergene majore specifice din acarieni^(7,9-11). Totuși, în medie, 20% dintre persoanele alergice la acarieni nu sunt sensibilizate la acestea. O proporție semnificativă (63-97%) dintre pacienții alergici la praf de casă sunt sensibilizați la Der p 1 și Der p 2⁽¹²⁾, astfel că un grup destul de mare de pacienți ar putea rămâne nedepistați dacă se folosesc teste de determinare serologică a IgE conținând doar componente de grup 1 sau 2. O particularitate a Der p 1 (protează) este capacitatea de a cliva receptorii CD23 ai limfocitelor B, aceștia devenind liberi, fără a mai putea fi implicați în autoreglarea răspunsului IgE mediat⁽¹³⁾. Der p 1 și celelalte proteaze din componența acarienilor (Der p 3, 6 și 9), pe lângă rolul direct în inducerea răspunsului imun de tip alergic, sunt implicate și în mecanisme inflamatorii non-IgE mediate, precum perturbarea funcției de barieră a epitelului, clivarea receptorilor de suprafață, activarea unor receptori specifici imunității innăscute (PAR), reducerea clearance-ului pulmonar⁽¹⁴⁾.

Der p 23 a fost identificat recent ca un alergen major (rata de sensibilizare este de 74%)^(15,16). A fost încadrat, prin analiza secvenței peptidice, în grupul proteinelor de tip peritrofină (din stratul peritrofic care captează epitelul digestiv), fiind de asemenea detectat în peletele fecale ale acarienilor. Importanța clinică a acestui alergen este legată de faptul că sensibilizarea la Der p 23 se asociază cu dezvoltarea astmului⁽¹⁷⁾. La copii, sensibilizarea înaintea vârstei de 5 ani față de oricare din Der p 1, Der p 2 sau Der p 23 este asociată cu dezvoltarea simptomelor de astm^(18,19). Acest alergen se găsește în concentrație scăzută în extractele de acarieni utilizate pentru testarea cutanată^(15,16,20), 2, 5, 7, 10 și 21. În consecință, pentru evidențierea sensibilizării față de Der p 23 este necesară testarea moleculară *in vitro* singleplex și/sau multiplex.

Der p 3 este un alergen major din familia proteinelor de tip tripsină, cu o reactivitate IgE-specifică de 50% în rândul pacienților sensibilizați la *D. pteronyssinus*, însă de obicei cu un titru scăzut^(21,22).

Der p 4 este o alfa-amilază din familia hidrolazelor de glicozide cu o reactivitate IgE-specifică destul de mare, însă cu un titru scăzut⁽²³⁾. Sensibilizarea apare mai rar la copii (25%) comparativ cu adulții (46%)⁽²⁴⁾. Pacienții infectați cu *Sarcoptes scabiei* prezintă un titru crescut de IgE specifice față de Der p 4⁽²⁵⁾.

Der p 5 are o reactivitate IgE-specifică de 50%, însă de obicei cu un titru scăzut⁽²¹⁾. Prevalența sensibilizării la acest alergen variază în funcție de grupul de pacienți testați, unele populații având titru IgE similar cu cel indus de alergenele majore Der p 1 și Der p 2^(26,27). Importanța clinică a acestei componente alergene este legată de faptul că sensibilizarea la Der p 5 se asociază cu dezvoltarea astmului⁽²⁸⁾.

Der p 6 este un alergen din familia chimotripsinelor, cu o reactivitate IgE-specifică de 40-50%, însă de obicei cu un titru scăzut^(21,29).

Der p 9 este un alergen omolog din punct de vedere structural atât cu Der p 3, cât și cu Der p 6⁽³⁰⁾. Într-o cohortă de pacienți alergici la acarieni, cu reacție înaltă la alergenele majore Der p 1 (97%), Der p 2 (100%) și Der p 3 (97%), s-a evidențiat și o rată de sensibilizare înaltă la Der p 9 (92%) și Der p 6 (65%)⁽³¹⁾.

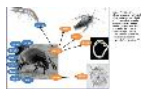
Der p 7, o proteină de legare a lipidelor, induce o rată de sensibilizare de 50%, dar cu un titru IgE-specific scăzut^(21,32). Alergenul recombinat rDer p 7 prezintă o reactivitate similară cu cel natural⁽²⁷⁾. Prevalența sensibilizării la acest alergen este mai mică în rândul copiilor alergici la acarieni⁽³³⁾. La unii pacienți sensibilizați la acarieni, titrul IgE Der p 7-specific poate fi mai mare decât titrul IgE Der p 2-specific⁽³⁴⁾.

Der p 8 este o proteină din familia glutatión S-transferazelor, cu o reactivitate IgE-specifică de 40-56%. Importanța clinică a acestei componente este legată de faptul că sensibilizarea la Der p 8 se asociază cu dezvoltarea astmului^(21,35). Der p 8 prezintă o omologie structurală ridicată cu glutatión S-transferaza din *Sarcoptes scabiei*, asociată cu mecanismele formării crustelor din scabie⁽³⁶⁾. Din punct de vedere structural, ar putea da reactivitate încrucișată cu Asc I 13, însă reactivitatea nu a putut fi confirmată prin studii⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Der p 10 este o proteină din familia tropomiozinelor care induce o rată de sensibilizare redusă. Der p 10 este principalul alergen responsabil de reactivitatea încrucișată între acarian și alte nevertebrate, spre exemplu, crustacee precum crevete (Pen a 1), homari (Hom a 1), moluște cum sunt melci (Hel as 1), (Tur c 1) sau stridii (Cra g 1), gândaci de bucătărie (Bla g 7) și helminți (Asc I 3, Ani s 3)⁽³⁹⁻⁴²⁾. Dacă în cazul alergiei la acarienii din praful de casă, tropomiozina este un alergen minor, în cazul alergiei la crevete este considerată alergen major (figura 1). Tropomiozinele sunt proteine stabile atât la căldură, cât și la digestie, care produc reacții și după consumul alimentelor preparate termic. Acestea pot induce sindrom de alergie orală, dar și reacții sistemice severe. Un studiu populațional în zone urbanizate cu venit scăzut din Columbia a găsit o rată mai mare de sensibilizare la tropomiozina din limbric (Asc I 3) în rândul pacienților astmatici alergici la praful de casă. Studiul sugerează că infecțiile intermitente cu acest parazit concomitent cu sensibilizarea la acarieni contribuie la sinteza continuă de IgE și susține inflamația alergică⁽³⁹⁾.

Der p 11 este o paramiozină (proteină structurală musculară) cu greutate moleculară mare (~100 kDa). Anticorpii IgE Der p 11-specifici sunt detectați mai frecvent în serul pacienților cu dermatită atopică⁽⁴³⁾.

Der p 21 este o proteină încă necaracterizată, care provine din epiteliul digestiv al acarienilor⁽⁴⁴⁾. Der p 21 induce răspuns IgE-specific mai frecvent la copiii astmatici alergici la acarieni față de cei nonastmatici⁽¹⁸⁾.



(/image/10540/0/figura_1_prezentarea_alergenelor_majore_albastru_si_cu_reactivitate_incrucisata_portocaliu_ale_10540.png)

Figura 1. Prezentarea alergenelor majore (albastru) și cu reactivitate încrucișată (portocaliu) ale acarianului din praful de casă (Der p). (Pen a – crevete, Bla g, Per a – gândac de bucătărie, Sar s – sarcoptul scabiei, Asc I – limbric.) Prezentare educațională adaptată după <http://wikipedia.org>⁽⁴⁵⁾

Relevanța clinică a identificării IgE specifice pentru moleculele alergice din acarienii din praful de casă constă în:

Confirmarea sensibilizării primare la acarienii din praful de casă (Der p 1, Der p 2, Der p 23).

- Evaluarea riscului de evoluție spre astm a pacienților alergici la acarienii din praful de casă, prin profiluri de sensibilizare moleculară complexe ale IgE Der p-specifice (în particular Der p 1, Der p 2, Der p 23, Der p 5, Der p 7, Der p 8 și Der p 21) sau cu titru înalt al acestor anticorpi⁽⁴⁶⁾. Cu cât o persoană este sensibilă la mai multe componente alergice (pattern de sensibilizare mai complex), cu atât severitatea bolii alergice și riscul de evoluție spre astm sunt mai crescute⁽¹⁸⁾.
- Recomandarea imunoterapiei alergice (AIT) adecvate. Pacienții reactivi la Der p 1 sunt cei mai potriviți candidați pentru AIT, deoarece alergenul este prezent în preparatele pentru imunoterapie și este de așteptat ca acestea să producă o ameliorare a simptomelor^(9,10,11,12,16,18-20,47,48,49). Având în vedere că în preparatele imunoterapeutice bazate pe extracte alergice componentele moleculare Der p 2, Der p 23 și Der p 10 sunt prezente în cantitate redusă, pacienții sensibilizați doar la acestea nu ar fi candidați potriviți pentru AIT, fiind de așteptat să nu producă efecte benefice^(7-11,11-17,19,20,35-37,40,46-48,49) (tabelul 2).
- Explicarea manifestărilor alergice în cazul pacienților sensibilizați la acarieni din praf de casă după ingerarea unor nevertebrate comestibile (crevete, stridii, midii, homari, melci etc.), datorată componentelor alergice cu reactivitate încrucișată, cum ar fi tropomiozina Der p 10.

Alergia la epiteliile ale animalelor de companie

Animalele de companie reprezintă o sursă importantă de aeroalergene, fiind considerate factori de risc pentru dezvoltarea rinitei și astmului alergic în mediul domestic și ocupațional. Dintre acestea, alergia la epiteliile de pisică și câine este relevantă mai ales pentru mediul domestic, acestea fiind cele mai întâlnite animale de casă.

Efectele expunerii la câini și pisici asupra dezvoltării atopiei și a bolilor alergice sunt în prezent controversate, dacă în trecut expunerea era considerată un factor de risc major pentru dezvoltarea rinitei și astmului alergic⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. De asemenea, există controverse și cu privire la diferențele dintre efectele protectoare față de alergii induse de expunerea la una dintre cele două specii⁽⁶⁰⁾.

Alergenele acestor animale sunt eliberate prin descuamații epiteliale, salivă și urină, după care se dispersează în aerul din mediul ambiental, aderă la mobilier, dar pot fi și transportate prin haine. Alergenele pot persista în locuințe chiar și șase luni după ce animalul a fost îndepărtat⁽⁶¹⁾. Aceste alergene aparțin mai multor familii de proteine (figura 2), sursele alergice conținând atât componente specifice speciei, cât și componente responsabile de reactivitate încrucișată.



Tabel 2. Interpretarea rezultatelor de diagnostic molecular. Prezentare educațională adaptată după Bradshaw (2018)⁽⁵¹⁾

(/image/10535/0/tabel_2_interpretarea_rezultatelor_de_diagnostic_molecular_prezentare_educationala_adaptata_dupa_b_10535.png)



(/image/10541/0/figura_2_alergenele_cunoscute_la_pisica_si_caine_proteinele_apartinand_familiei_lipocalinelor_sunt_10541.png)

Figura 2. Alergenele cunoscute la pisică și câine. Proteinele aparținând familiei lipocalinelor sunt reprezentate cu albastru, albuminele serice – cu portocaliu, laterinele – cu verde, imunoglobulinele – cu gri-deschis, cistatinele – cu galben, uteroglobina – cu roșu-închis și kaliceinele – cu gri-închis. Prezentare educațională adaptată după

Până în prezent au fost identificate 8 alergene de la pisică și 6 de la câine, în tabelul 3 fiind prezentate cele majore și cele minore cu relevanță clinică. Dintre acestea, lipocalinele reprezintă cea mai importantă familie de proteine alergice, majoritatea fiind alergene majore – Fel d 4, Can f 1, Can f 6. Aceste proteine prezintă secvență primară cu similaritate scăzută, dar structură tridimensională comună, ceea ce determină reacții de reactivitate încrucișată. Alergia la pisici este unică printre alergiile la mamifere, deoarece alergenul major, Fel d 1, este o proteină din familia uteroglobinelor (implicată în protejarea epiteliilor uscate), și nu o lipocalină. Albuminele serice sunt considerate alergene minore care pot determina multiple răspunsuri pozitive la testarea cu extracte alergice, din cauza reactivității încrucișate.

Alergenicitatea animalelor cu blană diferă în funcție de statusul hormonal al acestora (care depinde de sexul animalului, dacă a fost castrat sau nu etc.). Existența unor rase hipoalergenice este controversată, nefiind identificate alergene specifice unor anumite rase de câini sau pisici. În ceea ce privește câinii, nu există un alergen major care să fie responsabil de o prevalență disproporționat de înaltă a IgE specifice comparativ cu alte alergene, așa cum este Fel d 1 la pisică (moleculă care induce o rată de sensibilizare de peste 95%). Nici în cazul alergiei la pisică, eliminarea Fel d 1 nu ar aduce un beneficiu major, deoarece 70% dintre pacienți sunt sensibilizați la mai multe alergene specifice acestora. În concluzie, nu există rase de pisică sau de câine cu adevărat hipoalergenice, deoarece ar fi necesară inactivarea expresiei tuturor acestor molecule alergice, iar lipsa acestor proteine funcționale ar putea avea un efect negativ asupra stării de sănătate a animalului⁽⁶¹⁾.

Alergenele epiteliilor de pisică

Pisica (*Felis domesticus*) este un mamifer carnivor de dimensiuni reduse. Pisica domestică este considerată o subspecie a pisicii sălbatice. Pisicile par să inducă sensibilizare mult mai frecvent decât câinii. S-a observat că 17% dintre persoanele care au pisici ca animale de casă prezintă reacție cutanată pozitivă la testele *prick* față de 5% dintre cei care dețin câini⁽⁶³⁾.

Tabelul 3. Componente alergice specifice pentru pisică și câine. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(62)

(/image/10538/0/tabelul_3_componente_alergice_specifice_pentru_pisica_si_caine_prezentare_educationala_adaptata_10538.png)

Componentele moleculare alergice feline:

- **Fel d 1** este alergenul major, cu o reactivitate IgE-specifică de peste 95%. Prezența reacției față de Fel d 1 este un marker al sensibilizării primare la pisică. Fel d 1 este o uteroglobină din familia secretoglobinelor, cu masa moleculară de 38 kDa, fiind produsă de glandele sebacee (în primul rând), anale și salivare, după care ajunge pe pielea și blana pisicii. Fel d 1 se răspândește în special pe cale aeriană, putând fi depistat și în locuințele fără pisici⁽⁶⁴⁾. Producția de Fel d 1 este influențată de hormonii sexuali⁽⁶⁵⁾. De exemplu, s-a observat că masculii produc mai mult Fel d 1 decât femelele, iar masculii castrați produc mai puțin Fel d 1 decât cei necastrați⁽⁶⁵⁾.
- **Fel d 2** este o proteină cu masa moleculară de 69 kDa din familia albuminelor serice, care se găsește în ser, scuame și salivă⁽⁶⁶⁾. Fel d 2 este implicat în sindromul porc-pisică, în care apar reacții alergice induse de consumul cărnii de porc la persoanele sensibilizate la pisică, în urma reacției încrucișate între albumina serică de pisică și cea de porc⁽⁶⁷⁾.
- **Fel d 3** este un alergen minor aparținând familiei cistatinelor, care inhibă activitatea cistein-proteazei⁽⁶⁸⁾.
- **Fel d 4** (alergen major, marker al sensibilizării primare la pisică) și **Fel d 7** sunt alergene din familia lipocalinelor⁽⁶⁹⁾.
- **Fel d 5** și **Fel d 6** fac parte din familia imunoglobulinelor.
- **Fel d 8** este o laterină cu proprietăți surfactante⁽⁷⁰⁾.

Alergenele epiteliilor de câine

Câinele (*Canis familiaris*) a fost unul dintre primele animale îmblânzite și domesticite, înrudit cu șacalul și vulpea. Alergenele provenite de la câine se găsesc în cantitate mare în ser, scuame, păr și salivă, aceste produse biologice prezentând astfel un grad ridicat de alergenicitate, și într-o foarte mică măsură în urină și fecale, acestea fiind produse biologice cu alergenicitate redusă⁽⁷¹⁾.

Componentele moleculare alergice canine:

- **Can f 1**, o proteină cu masa moleculară de 25 kDa din familia lipocalinelor, este cel mai important alergen major, cu o rată de sensibilizare de până la 90%. Can f 1 este marker al sensibilizării primare la câine⁽⁷²⁾. Acest alergen se găsește pe păr, descuamații epiteliale și în salivă. Poate deveni aeropurtat foarte ușor și rămâne în aer o perioadă lungă, iar datorită dimensiunii mici poate ajunge în căile respiratorii inferioare, față de particulele mai mari, cum ar fi fecalele de acarieni și grăunțurile de polen. Există puține studii cu privire la nivelurile de Can f 1 la diferite rase de câini, dar se pare că există variabilitate mai mare între exemplare de aceeași rasă decât între rase diferite⁽⁷³⁾.
- **Can f 2** este un alergen minor din familia lipocalinelor, cu masa moleculară cuprinsă între 19 kDa și 27 kDa, care se găsește în salivă și descuamații epiteliale. Can f 2 prezintă un grad redus de reactivitate încrucișată cu Fel d 4, deși secvențele proteice sunt identice în procent de doar 22%.
- **Can f 3** este un alergen minor cu masa moleculară de 69 kDa, care face parte din familia albuminelor serice și se găsește din abundență în salivă și descuamații epiteliale. Prezintă potențial înalt de reacții încrucișate cu alte albumine serice, precum Fel d 2.
- **Can f 4** este un alergen minor identificat în scuamele de câine, care aparține familiei lipocalinelor.
- **Can f 5** este un alergen major din familia serin-proteazelor, fiind o kaliceină prostatică, izolată din urina câinilor masculi, dar care se găsește și în descuamații epiteliale și pe păr⁽⁷⁴⁾. Acest alergen poate prezenta reactivitate încrucișată cu componente din fluidul seminal uman, putând determina manifestări alergice la persoanele sensibilizate⁽⁷⁵⁾. Pacienții monosensibilizați la acest alergen pot tolera câinii femele⁽⁷⁰⁾.

Relevanța clinică și diagnosticul alergiilor la animalele de companie cu blană constă în:

- Confirmarea sensibilizării primare prin reacția IgE-mediată la alergenele majore (la pisică – Fel d 1, la câine – Can f 1, Can f 2, Can f 5).
- Evaluarea severității bolii alergice la pacienți prin identificarea de profiluri complexe ale IgE-specifice la animale, asociate cu un grad crescut al inflamației bronșice în cazul astmului sever⁽⁷⁶⁾.
- Recomandarea imunoterapiei alergice (AIT) adecvate. Animalele de companie produc molecule cu potențial de reactivitate încrucișată, precum albuminele serice, unele lipocaline, posibil și alte molecule, astfel că identificarea sursei de sensibilizare primară prin markerii specifici pentru sensibilizare este importantă pentru alegerea unei imunoterapii alergice adecvate⁽⁷⁷⁾.
- Explicarea simptomelor care apar în cazul pacienților alergici prin sensibilizarea la alergenele care induc reactivitate încrucișată; de exemplu, pentru clasa albuminelor, titrul ridicat de IgE Fel d 2-specific a fost asociat cu dermatita atopică la copiii cu alergii la pisici⁽⁷⁸⁾. De asemenea, albuminele serice sunt implicate în sindromul porc-pisică, unde sensibilizarea la albumina serică de pisică reprezintă evenimentul care declanșează producția de IgE cu reactivitate încrucișată față de albumina serică de porc⁽⁷⁹⁾. În cazul lipocalinelor cu un grad scăzut de omologie structurală, IgE specifice nu determină apariția simptomelor datorate reactivității încrucișate. În schimb, în cazul sensibilizării la lipocaline cu grad înalt de omologie structurală, sensibilizarea primară va determina apariția simptomelor datorate reactivității încrucișate cu alte surse de alergene. Deoarece monosensibilizarea la aceste componente pare a fi rară, există puține date legate de apariția simptomelor datorate reactivității încrucișate.
- Opțiunea pentru un animal de casă aparent mai puțin alergen: femelă mai degrabă decât mascul, mascul castrat mai degrabă decât necastrat.

Alergia la fungi/mucegaiuri

Principalele genuri de fungi care produc sensibilizare alergică sunt *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* și *Penicillium*, la care expunerea poate avea loc atât în interior, cât și în exterior⁽⁵¹⁾. Sporii acestora sunt de dimensiuni mici (3-10 μm), astfel încât penetrează profund în tractul respirator și duc la dezvoltarea rinitei și astmului⁽⁸⁰⁾. Expunerea la spori poate fi sezonieră – în cazul *Cladosporium* și *Alternaria* (cu expunere maximă în timpul verii⁽⁸⁰⁾) sau perenă – în cazul *Aspergillus* și *Penicillium*, fiind favorizată și de prezența acestora în alimente⁽⁸⁰⁾. Sensibilizarea la mucegaiuri asociată cu sensibilizarea la alergene din alte surse crește riscul de dezvoltare a astmului sever, denumit „astm sever cu sensibilizare fungică” (SAFS)⁽⁵¹⁾. *Alternaria alternata* și *Aspergillus fumigatus* sunt speciile care produc cel mai frecvent sensibilizare la mucegaiuri și contribuie la declanșarea și la creșterea severității astmului⁽⁸¹⁾. Testarea reactivității la componente moleculare alergice este o abordare diagnostică modernă *in vitro* a sensibilizării la mucegaiuri⁽⁵¹⁾.

Alergenele din *Alternaria alternata*

Alternaria alternata (Alt a) este o sursă de alergene prezentă atât în exteriorul, cât și în interiorul locuinței. Sporii *Alternaria* aeropurtați sunt detectabili din luna mai până în luna noiembrie, cu un vârf la sfârșitul verii și toamna în regiunile cu climă temperată⁽⁸²⁾. În spațiile interioare, sporii *Alternaria* sunt prezenți îndeosebi în praful de casă și în spațiile cu umiditate ridicată⁽⁸³⁾, ceea ce contribuie la o expunere perenă⁽⁸⁴⁾. Această specie de fungi este detectată în cereale și în praful din ferme, astfel încât fermierii au un risc crescut pentru boli respiratorii ocupaționale^(85,86).

Alternaria alternata este una dintre principalele surse de alergene care afectează copiii și adolescenții cu rinită alergică și astm⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Sensibilizarea la *A. alternata* este recunoscută ca factor de risc atât pentru dezvoltarea și persistența astmului, cât și pentru severitatea și exacerbările astmatice severe^(51,83). Pacienții sensibilizați la *A. alternata* au de asemenea risc să dezvolte forme severe de rinită alergică⁽⁵¹⁾.

Componentele moleculare alergice prezente în *A. alternata*:

- **Alt a 1** este alergenul major, care induce reacție IgE-mediată la 80-100% dintre pacienții alergici la acesta. Reacția pozitivă la Alt a 1 indică faptul că sensibilizarea primară este la *A. alternata*⁽⁵¹⁾. S-a descoperit recent că Alt a 1 este componenta alergică implicată în sindromul *Alternaria*-spanac⁽⁹⁰⁾. Acesta se datorează unui tip de reactivitate încrucișată între aeroalergenele din *Alternaria*, alergenele alimentare din spanac și ciupercile din specia *Agaricus bisporus* și se datorează secvențelor peptidice omologe, care sunt recunoscute de anticorpii pacienților⁽⁴²⁾.
- Au fost identificate și caracterizate 11 alergene minore provenind de la *A. alternata*, dintre care 9 (Alt a 3, Alt a 5, Alt a 6, Alt a 7, Alt a 8, Alt a 10, Alt a 14, Alt a 15) induc reactivitate încrucișată cu alte specii de fungi provenind din genurile înrudite *Cladosporium*, *Penicillium* și *Aspergillus*⁽⁸³⁾.
- **Alt a 6**, o enolază, este un alergen minor, cu o rată de sensibilizare de 22%, care este inclus în setul de alergene utilizate pentru diagnosticarea moleculară a alergiei la *A. alternata*⁽⁹¹⁾.
- **Alt a 14** este o mangan-superoxid dismutază și un alergen minor recent identificat, care poate prezenta reactivitate încrucișată cu mangan-superoxid dismutaza de origine umană, proces care poate contribui la perpetuarea răspunsului inflamator în astm⁽⁸³⁾. În baza unor studii recente, se recomandă ca și acest alergen să fie inclus în diagnosticarea moleculară a alergiei la *A. alternata*, alături de Alt a 1 și Alt a 6⁽⁹¹⁾.

Alergenele din *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus (Asp f) este o altă sursă importantă de spori, prezenți atât la interior, cât și la exterior. Expunerea la conidii și micelii provenind de la *A. fumigatus* este perenă, fiind responsabilă pentru o serie de manifestări clinice, de la astm alergic, pneumonită de hipersensibilitate de tip „plămânul fermierului” până la aspergiloză invazivă și aspergilom. Complexitatea structurii antigenice a *A. fumigatus* și răspunsurile imune variabile determină severitatea manifestărilor clinice⁽⁵¹⁾. Unii autori estimează că între 15% și 20% dintre cazurile de astm alergic se datorează sensibilizării la *Aspergillus*⁽⁹²⁾. De asemenea, *A. fumigatus* este agentul etiologic pentru cea mai întâlnită și severă formă de micoză alergică bronhopulmonară, aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA)⁽⁵¹⁾.

Sensibilizarea la *A. fumigatus* nu este ușor identificabilă, acesta prezentând reactivitate încrucișată cu alte specii de fungi, ceea ce poate duce la rezultate nespecifice. De aceea, folosirea unor componente alergice IgE-specifice pentru *A. fumigatus* poate ajuta la identificarea sensibilizării primare la *A. fumigatus*⁽⁵¹⁾.

Procedura de rutină pentru diagnosticul ABPA presupune determinarea IgE specific la *A. fumigatus*. Componentele alergice incluse în testul diagnostic ImmunoCAP pot diferenția pacienții care prezintă ABPA de cei sensibilizați doar la *Aspergillus*.

Componentele moleculare alergice prezente în *A. fumigatus*:

- **Asp f 1**, o ribotoxină, este o componentă alergică majoră cu specificitate de specie și o rată de sensibilizare de 83% la pacienții cu ABPA.
- **Asp f 2** este o altă componentă cu specificitate de specie, care induce reacție IgE-specifică în 96% dintre cazurile clinice care manifestă ABPA.
- **Asp f 3** este o proteină peroxizomală cu o rată de sensibilizare de 88% pentru pacienții cu ABPA și de 52% pentru pacienții alergici.
- **Asp f 4** induce reacție IgE-specifică în 96% dintre cazurile clinice care manifestă ABPA.
- **Asp f 6**, o mangan superoxid dismutază, induce reacție IgE-specifică la 55% dintre pacienții cu ABPA. Asp f 6 prezintă reactivitate încrucișată cu Alt a 14, alergen caracteristic *A. alternata*, și cu mangan superoxid dismutaza de origine umană, proces care poate contribui la perpetuarea răspunsului inflamator în astm.

Componentele alergice **Asp f 2**, **Asp f 4** și **Asp f 6** pot fi folosite pentru a identifica exclusiv pacienții cu ABPA, totuși sunt necesare studii clinice pe cohorte mai mari pentru a confirma această asociere⁽⁵¹⁾ (figura 3).



(/image/10539/0/aparat_10539.png)

(/image/10537/0/tabelul_4_componente_alergice_majore_si_cu_reactivitate_incrucisata_caracteristice_alternaria_10537.png)

Tabelul 4. Componente alergice majore și cu reactivitate încrucișată, caracteristice *Alternaria alternata* și *Aspergillus fumigatus*. Prezentare educațională adaptată după Matricardi et al. (2016)(9) și Gabriel et al. (2016)(83)

Principalele alergene caracteristice *A. alternata* și *A. fumigatus* sunt prezentate în tabelul 4.

Concluzii

Identificarea anticorpilor IgE specifici față de componentele moleculare alergice a îmbunătățit semnificativ diagnosticul bolilor alergice. Diagnosticul molecular permite identificarea sensibilizării primare, diferențierea între sensibilizare primară și reactivitate încrucișată și chiar evaluarea riscului de a dezvolta reacții alergice severe din cauza particularităților unor componente alergice (rezistență la pregătire termică a alimentelor și digestie, capacitate de a induce anafilaxie). Este importantă și cunoașterea sindroamelor/asocierilor prin reactivitate încrucișată induse de alergenele de interior (sindrom porc-pisică, *Alternaria*-spanac, acarieni-crustacee) și a componentelor alergice implicate. Pacienții sensibilizați la acarieni pot dezvolta reacții alergice la alimente nevertebrate (crustacee, moluște)⁽¹¹¹⁾. Pacienții sensibilizați la epiteliile de pisică pot semna simptome alergice după consumul de carne de porc, ca urmare a reacției încrucișate a albuminelor. Pacienții sensibilizați la epiteliile de câine pot prezenta reactivitate încrucișată redusă cu carnea de porc și mai ridicată cu componentele alergice majore din epiteliile de pisică⁽¹¹²⁾. Rareori, un pacient alergic la mușcăiuri poate prezenta reacție alergică după consumul de spanac, condiție cunoscută drept sindromul *Alternaria*-spanac⁽⁹⁰⁾. Există reactivitate încrucișată între alergene din mușcăiuri și alergene alimentare provenite din spanac și ciuperci din genul *Agaricus bisporus*⁽⁴²⁾.

Imunoterapia alergică este recomandată ca tratament specific în rinita alergică și în astm, conform ghidurilor recente ARIA și GINA, datorită faptului că, la momentul actual, este singura opțiune terapeutică disponibilă pentru a modifica evoluția bolii alergice pe termen lung (ani), prin efectele de diminuare a răspunsului imun de tip IgE și promovare a toleranței imunologice nu doar față de alergenul vizat, ci și ca mecanism de răspuns al organismului la alte potențiale alergene. Pentru a selecta varianta imunoterapeutică optimă este necesar un diagnostic de precizie prin alergologia moleculară, cu identificarea sensibilizării primare și distingerea între polisensibilizarea alergică determinată de reactivitatea încrucișată și cosensibilizarea primară la alergene provenite din mai multe surse. Astfel, medicul alergolog are un rol foarte important în interpretarea corectă a rezultatelor diagnosticului molecular, cu identificarea relevanței clinice a alergenelor, precum și în administrarea și monitorizarea imunoterapiei alergice.

Acest articol a fost elaborat în cadrul proiectului INSPIRED (Innovative Strategies for Prevention, Diagnosis and Therapy of Ragweed Pollen Induced Respiratory Diseases), cod SMIS 103662.

Bibliografie

1. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):920-924. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9912030
2. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(6):948-958. doi:10.1111/all.13098
3. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: Is this classification adherent to real life? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(7):882-887. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00602.x
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 8:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
5. García B, Lizaso M. Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:162-170; quiz 2 p following 170.

6. Portnoy J, Miller JD, Williams PB, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):465-507. doi:10.1016/j.anaai.2013.09.018
7. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):843-855. doi:10.1016/J.JAIP.2015.06.019
8. Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, et al. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p 1: Homology with cysteine proteases. *J Exp Med.* 1988. doi:10.1084/jem.167.1.175
9. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(S23):1-250. doi:10.1111/pai.12563
10. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):1-17. doi:10.1186/1939-4551-6-17
11. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular Allergy Diagnostics: Innovation for a Better Patient Management.; 2017. doi:10.1007/978-3-319-42499-6
12. Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M. Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;117(3):298-303. doi:10.1016/J.ANAI.2016.07.004
13. Hewitt CRA, Brown AP, Hart BJ, Pritchard DI. A major house dust mite allergen disrupts the immunoglobulin E network by selectively cleaving CD23: Innate protection by antiproteases. *J Exp Med.* 1995. doi:10.1084/jem.182.5.1537
14. Reithofer M, Jahn-Schmid B. Allergens with protease activity from house dust mites. *Int J Mol Sci.* 2017. doi:10.3390/ijms18071368
15. Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. Identification of Der p 23, a Peritrophin-like Protein, as a New Major Dermatophagoides pteronyssinus Allergen Associated with the Peritrophic Matrix of Mite Fecal Pellets. *J Immunol.* 2013;190(7):3059 LP – 3067. doi:10.4049/jimmunol.1202288
16. Becker S, Schleder T, Kramer MF, et al. Real-Life Study for the Diagnosis of House Dust Mite Allergy – The Value of Recombinant Allergen-Based IgE Serology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(2):132-137. doi:10.1159/000447694
17. Mueller GA, Randall TA, Glesner J, et al. Serological, genomic and structural analyses of the major mite allergen Der p 23. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(2):365-376. doi:10.1111/cea.12680
18. Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1083-1091. doi:10.1016/J.JACI.2015.03.024
19. Posada P, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):541-549.e8. doi:10.1016/J.JACI.2016.08.014
20. Casset A, Mari A, Purohit A, et al. Varying Allergen Composition and Content Affects the in vivo Allergenic Activity of Commercial Dermatophagoides pteronyssinus Extracts. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(3):253-262. doi:10.1159/000337654
21. Thomas WR, Smith W-A, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(1):1-18.
22. Thomas WR, Smith WA, Hales BJ. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med J.* 2004;27(8):563-569.
23. Mills K, Thomas WR, Smith W. Characterisation of the Group 4 Allergens from the House Dust Mite. University of Western Australia; 2002.
24. Lake FR, Ward LD, Simpson RJ, Thompson PJ, Stewart GA. House dust mite-derived amylase: Allergenicity and physicochemical characterization. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(6):1035-1042. doi:10.1016/0091-6749(91)92147-S
25. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Scabies, crusted (Norwegian) scabies and the diagnosis of mite sensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(3):276-280. doi:10.1016/j.aller.2017.05.006
26. Chen K-W, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1248-1252.e12. doi:10.1016/J.JACI.2018.10.048
27. Shen HD, Chua KY, Lin WL, Hsieh KH, Thomas WR. Characterization of the house dust mite allergen Der p 7 by monoclonal antibodies. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(5):416-422. doi:10.1111/j.1365-2222.1995.tb01072.x
28. Lin K-L, Hsieh K-H, Thomas WR, Chiang B-L, Chua K-Y. Characterization of Der p V allergen, cDNA analysis, and IgE-mediated reactivity to the recombinant protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(6):989-996.
29. Yasueda H, Mita H, Akiyama K, et al. Allergens from Dermatophagoides mites with chymotryptic activity. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(5):384-390.
30. Bennett BJ, Thomas WR. Cloning and sequencing of the group 6 allergen of Dermatophagoides pteronyssinus. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(10):1150-1154.
31. Kinga C, Simpson RJ, Moritz RL, Reed GE, Thompson PJ, Stewart GA. The isolation and characterization of a novel collagenolytic serine protease allergen (Der p 9) from the dust mite Dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(4):739-747.
32. Shen H, Lin W, TSAI L, et al. Characterization of the allergen Der f 7 from house dust mite extracts by species-specific and crossreactive monoclonal antibodies. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(7):824-832.
33. Shen H, Chua K, Lin K, Hsieh K, Thomas WR. Molecular cloning of a house dust mite allergen with common antibody binding specificities with multiple components in mite extracts. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(11):934-940.
34. Shen H, Chua KY, Lin WL, Chen HL, Hsieh K, Thomas WR. IgE and monoclonal antibody binding by the mite allergen Der p 7. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(3):308-315.
35. Huang CH, Liew LM, Mah KW, Kuo IC, Lee BW, Chua KY. Characterization of glutathione S-transferase from dust mite, Der p 8 and its immunoglobulin E cross-reactivity with cockroach glutathione S-transferase. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):369-376. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02447.x
36. Dougall A, Holt DC, Fischer K, Currie BJ, Kemp DJ, Walton SF. Identification and characterization of Sarcoptes scabiei and Dermatophagoides pteronyssinus glutathione S-transferases: Implication as a potential major allergen in crusted scabies. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(5):977-984.
37. Acevedo N, Mohr J, Zakzuk J, et al. Proteomic and immunochemical characterization of glutathione transferase as a new allergen of the nematode Ascaris lumbricoides. *PLoS One.* 2013;8(11):e78353-e78353. doi:10.1371/journal.pone.0078353
38. Mueller GA, Pedersen LC, Glesner J, et al. Analysis of glutathione S-transferase allergen cross-reactivity in a North American population: Relevance for molecular diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1369-1377. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.015
39. Acevedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between Ascaris lumbricoides and mite allergens: Possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol.* 2011;33(6):309-321. doi:10.1111/j.1365-3024.2011.01288.x
40. Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy.* 1996;51(6):387-393. doi:10.1111/j.1398-9995.1996.tb04635.x
41. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy.* 2004;59(3):243-267. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00407.x
42. Popescu F-D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2017;5(2):31. doi:10.5662/wjmv.v5.i2.31
43. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Immunological characterization of Asp f 2, a major allergen from Aspergillus fumigatus associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Infect Immun.* 1998;66(11):5175-5182.
44. Weghofer M, Dall'Antonia Y, Grote M, et al. Characterization of Der p 21, a new important allergen derived from the gut of house dust mites. *Allergy.* 2008;63(6):758-767. https://en.wikipedia.org/.
45. Arasi S, Porcaro F, Cutrera R, Fiocchi AG. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective. *Front Pediatr.* 2019;7:28. doi:10.3389/fped.2019.00028
46. Thomas WR. House Dust Mite Allergens: New Discoveries and Relevance to the Allergic Patient. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(9). doi:10.1007/s11882-016-0649-y
47. Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: A practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(5):183-187.
48. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene: Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt.* 2010;61(11):946-953. doi:10.1007/s00105-010-1967-y
49. Shafique RH, Inam M, Ismail M, Chaudhary FR. Group 10 allergens (tropomyosins) from house-dust mites may cause covariation of sensitization to allergens from other invertebrates. *Allergy Rhinol.* 2013;3(2):74-90. doi:10.2500/ar.2012.3.0036
50. Bradshaw N. Part2. The allergen components. In: *Go Molecular! A Clinical Reference Guide to Molecular Allergy.* ThermoFisherScientific; 2018.
51. Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TAE, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):696-702.
52. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL, Remes ST. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001. doi:10.1067/mai.2001.117797
53. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1997. doi:10.1016/S0091-6749(97)80009-7
54. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *J Am Med Assoc.* 2002. doi:10.1001/jama.288.8.963
55. Hesselmar B, Åberg N, Åberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.* 1999. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00534.x
56. Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2001. doi:10.1067/mai.2001.118599
57. Mandhane PJ, Sears MR, Poulton R, et al. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):745-50.e4. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.038
58. Almquist C, Egmar AC, Van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2003. doi:10.1067/mai.2003.1334
59. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2003. doi:10.1067/mai.2003.55
60. Chan SK, Leung DYM. Dog and cat allergies: Current state of diagnostic approaches and challenges. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2018. doi:10.4168/air.2018.10.2.97
61. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:1-250.
62. Butt A, Rashid D, Lockey RF. Do hypoallergenic cats and dogs exist? *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012. doi:10.1016/j.anaai.2011.12.005
63. de Groot H, van Swieten P, van Leeuwen J, Lind P, Aalberse RC. Monoclonal antibodies to the major feline allergen Fel d 1: I. Serologic and biologic activity of affinity-purified Fel d 1-depleted extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(5, Part 1):778-786. doi:https://doi.org/10.1016/0091-6749(88)90079-6
64. Charpin C, Zielonka TM, Charpin D, ANSALDI J, Allasia C, Vervloet D. Effects of castration and testosterone on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats: II—morphometric assessment. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(12):1174-1178.
65. Hilger C, Grigioni F, Hentges F. Sequence of the gene encoding cat (Felis domesticus) serum albumin. *Gene.* 1996;169(2):295-296. doi:https://doi.org/10.1016/0378-1119(95)00851-9
66. Wallenbeck I, Einarsson R. Identification of dander-specific and serum-specific allergens in cat dandruff extract. *Ann Allergy.* 1987;59(2):131-134.
67. Ichikawa K, Vailes LD, Pomes A, Chapman MD. Identification of a novel cat allergen—cystatin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;124(1-3):55-56. doi:10.1159/000053667
68. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, et al. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(11):1732-1738. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02090.x
69. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory Allergens from Furred Mammals: Environmental and Occupational Exposure. *Vet Sci.* 2017;4(3). doi:10.3390/vetsci4030038
- 70.

71. Brehm K, Plock K, Doepp M, Baier H. [Antigenicity of serum albumin in allergy against cat or dog epithelium (significance of the radioallergosorbens test in the diagnosis of allergies)]. Dtsch Med Wochenschr. 1975;100(10):472-476. doi:10.1055/s-0028-1106240

72. FORD AW, ALTERMAN L, KEMENY DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radio-immuno-electrophoresis. Clin Exp Allergy. 1989;19(2):183-190. doi:10.1111/j.1365-2222.1989.tb02362.x

73. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJJ, Krop EJM. Can f 1 levels in hair and homes of different dog twbreeds: Lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenictw. J Allergy Clin Immunol. 2012. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.013

74. Schoos A-MM, Bønnelykke K, Chawes BL, Stokholm J, Bisgaard H, Kristensen B. Precision allergy: Separate allergies to male and female dogs. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1754-1756.

75. Basagaña M, Bartolome B, Pastor-Vargas C, Mattsson L, Lidholm J, Labrador-Horrillo M. Involvement of Can f 5 in a case of human seminal plasma allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(2):143-146.

76. Virtanen T. Immunotherapy for pet allergies. Hum Vaccines Immunother. 2018. doi:10.1080/21645515.2017.1409315

77. Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3):813-821.

78. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis: Clinical Mechanisms in Allergic Disease. Clin Exp Allergy. 2013;43(10):1160-1170.

79. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin: Study at the protein and DNA levels. Allergy. 1997;52(2):179-187.

80. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013;6(1):17. doi:10.1186/1939-4551-6-17

81. Byeon JH, Ri S, Amarsaikhan O, et al. Association Between Sensitization to Mold and Impaired Pulmonary Function in Children With Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(6):509-516. doi:10.4168/air.2017.9.6.509

82. Weber RW. Alternaria alternata. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001.

83. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martinez J. Alternaria alternata allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. Environ Int. 2016;89-90:71-80. doi:10.1016/j.envint.2016.01.003

84. Salo PM, Arbes Jr SJ, Sever M, et al. Exposure to Alternaria alternata in US homes is associated with asthma symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(4):892-898. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.037

85. Prester L, Macan J. Determination of Alt a 1 (Alternaria alternata) in poultry farms and a sawmill using ELISA. Med Mycol. 2010;48(2):298-302. doi:10.1080/13693780903115402

86. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold Alternaria alternata. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3):610-617. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.045

87. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. Clin Exp Allergy. 2003;33(10):1429-1438. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x

88. Katotomichelakis M, Anastassakis K, Gouveris H, et al. Clinical significance of Alternaria alternata sensitization in patients with allergic rhinitis. Am J Otolaryngol. 2012;33(2):232-238. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2011.07.004

89. Perzanowski MS, Sporik R, Squillace SP, et al. Association of sensitization to Alternaria allergens with asthma among school-age children. J Allergy Clin Immunol. 1998;101(5):626-632. doi:10.1016/S0091-6749(98)70170-8

90. Melioli G, Spenser C, Reggiardo G, et al. Allergenius, an expert system for the interpretation of allergen microarray results. World Allergy Organ J. 2014;7(1):15. doi:10.1186/1939-4551-7-15

91. Postigo I, Gutiérrez-Rodríguez A, Fernández J, Guisantes JA, Suñín E, Martínez J. Diagnostic value of Alt a 1, fungal enolase and manganese-dependent superoxide dismutase in the component-resolved diagnosis of allergy to pleosporaceae. Clin Exp Allergy. 2011. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03671.x

92. Harris Steinman. Asp f 1 Aspergillus fumigatus. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Allergen-Information/Molds-and-other-Microorganisms/Allergen-Components/rAsp-f-1-Aspergillus-fumigatus/>.

93. Kespohl S, Raulf MA. Mould allergens: Where do we stand with molecular allergy diagnostics? Part 13 of the series Molecular Allergology. Allergo J. 2014. doi:10.1007/s40629-014-0014-4

94. De Vouge MW, Thaker AJ, Curran IH, et al. Isolation and expression of a cDNA clone encoding an Alternaria alternata Alt a 1 subunit. Int Arch Allergy Immunol. 1996;111(4):385-395. doi:10.1159/000237397

95. De Vouge MW, Thaker AJ, Zhang L, Muradia G, Rode H, Vijay HM. Molecular cloning of IgE-binding fragments of Alternaria alternata allergens. Int Arch Allergy Immunol. 1998;116(4):261-268. doi:10.1159/000023954

96. Breitenbach M, Simon-Nobbe B. The allergens of Cladosporium herbarum and Alternaria alternata. Chem Immunol. 2002;81:48-72. doi:10.1159/000058862

97. Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, et al. Molecular cloning of major and minor allergens of Alternaria alternata and Cladosporium herbarum. Mol Immunol. 1995. doi:10.1016/0161-5890(94)00108-D

98. Sanchez H, Bush RK. A review of Alternaria alternata sensitivity. Rev Iberoam Micol. 2001.

99. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Immunol. 1998;10(8):1211-1216. doi:10.1093/intimm/10.8.1211

100. Shen HD, Wang CW, Chou H, et al. Complementary DNA cloning and immunologic characterization of a new Penicillium citrinum allergen (Pen c 3). J Allergy Clin Immunol. 2000;105(4):827-833. doi:10.1067/mai.2000.105220

101. Lindborg M, Magnusson CG, Zargari A, et al. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast Malassezia furfur by phage surface display technology. J Invest Dermatol. 1999;113(2):156-161. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00661.x

102. Cramer R. Recombinant Aspergillus fumigatus allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. Int Arch Allergy Immunol. 1998;115(2):99-114. doi:10.1159/000023889

103. Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. BMC Genomics. 2006. doi:10.1186/1471-2164-7-251

104. Fluckiger S, Scapozza L, Mayer C, Blaser K, Folkers G, Cramer R. Immunological and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128(4):292-303. doi:10.1159/000063862

105. Fluckiger S, Fijten H, Whitley P, Blaser K, Cramer R. Cyclophilins, a new family of cross-reactive allergens. Eur J Immunol. 2002;32(1):10-17. doi:10.1002/1521-4141(200201)32:1<10::AID-IMMU10>3.0.CO;2-I

106. Banerjee B, Kurup VP, Greenberger PA, Johnson BD, Fink JN. Cloning and expression of Aspergillus fumigatus allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Clin Exp Allergy. 2001. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01076.x

107. Shen HD, Lin WL, Tam MF, et al. Identification of vacuolar serine proteinase as a major allergen of Aspergillus fumigatus by immunoblotting and N-terminal amino acid sequence analysis. Clin Exp Allergy. 2001. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01026.x

108. Lai HY, Tam MF, Tang R Bin, et al. cDNA cloning and immunological characterization of a newly identified enolase allergen from Penicillium citrinum and Aspergillus fumigatus. Int Arch Allergy Immunol. 2002. doi:10.1159/000053862

109. Glaser AG, Limacher A, Flückiger S, Scheynius A, Scapozza L, Cramer R. Analysis of the cross-reactivity and of the 1.5 Å crystal structure of the Malassezia sympodialis Mala s 6 allergen, a member of the cyclophilin pan-allergen family. Biochem J. 2006. doi:10.1042/BJ20051708

110. Glaser AG, Kirsch AI, Zeller S, Menz G, Rhyner C, Cramer R. Molecular and immunological characterization of Asp f 34, a novel major cell wall allergen of Aspergillus fumigatus. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2009. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02029.x

111. Bessot JC, Metz-Favre C, Rame JM, De Blay F, Pauli G. Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2010;42(1):3-10.

112. Mamikoglu B. Beef, Pork, and Milk Allergy (Cross Reactivity with Each Other and Pet Allergies). Otolaryngol Neck Surg. 2005;133(4):534-537. doi:10.1016/j.otohns.2005.07.016

Articole din edițiile anterioare

(/reviste/alergologia/reactie-de-hipersensibilitate-la-hidrocortizon-hemisuccinat-cu-toleranta-la-alti-corticosteroizi-id-2571-cmsid-99)

Reacție de hipersensibilitate la hidrocortizon hemisuccinat, cu toleranță la alți corticosteroizi (/reviste/alergologia/reactie-de-hipersensibilitate-la-hidrocortizon-hemisuccinat-cu-toleranta-la-alti-corticosteroizi-id-2571-cmsid-99)

Elena Cristina Bălă, Larisa Ștefănescu, Roxana Silvia Bumbăcea, Selda Ali

Corticosteroizii reprezintă o categorie de medicamente intens utilizate în tratamentul unor afecțiuni variate, datorită efectului puternic antiinf...

24 OCTOMBRIE 2019

(/reviste/alergologia/sindromul-latex-alimente-prezentare-de-caz-id-1923-cmsid-99)

PREZENTĂRI DE CAZ | Ediția 3 / 2018

Sindromul latex-alimente – prezentare de caz (/reviste/alergologia/sindromul-latex-alimente-prezentare-de-caz-id-1923-cmsid-99)

Carina Petricău, Irena Nedelea, Diana Deleanu

Alergia la latex reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, având o prevalență de 1-20% și un impact nefast asupra calității vieții...

21 SEPTEMBRIE 2018

(/reviste/alergologia/reactii-de-hipersensibilitate-induse-de-sulfonamide-nonantibiotice-prezentare-de-caz-clinic-id-2572-cmsid-99)

PREZENTĂRI DE CAZ | Ediția 3 / 2019

Reacții de hipersensibilitate induse de sulfonamide nonantibiotice – prezentare de caz clinic (/reviste/alergologia/reactii-de-hipersensibilitate-induse-de-sulfonamide-nonantibiotice-prezentare-de-caz-clinic-id-2572-cmsid-99)

Larisa Ștefănescu, Elena Cristina Bălă, Sabina-Loredana Corcea, Selda Ali

Această lucrare aduce în prim-plan, pornind de la prezentarea de caz a unei paciente, reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamidele nonantibioti...

24 OCTOMBRIE 2019

Articole din aceeași ediție

EDUCATIE MEDICALA CONTINUA

Diagnosticul molecular în bolile alergice respiratorii induse de polenuri (/reviste/alergologia/diagnosticul-molecular-in-bolile-alergice-respiratorii-induse-de-polenuri-id-2980-cmsid-99)

Domnul doctor Wargha Enayati (foto), medic specialist în Cardiologie și antreprenor de succes, a răspuns întrebărilor...
[citește mai mult \(/reviste/alergologia/diagnosticul-molecular-in-bolile-alergice-respiratorii-induse-de-polenuri-id-2980-cmsid-99\)](/reviste/alergologia/diagnosticul-molecular-in-bolile-alergice-respiratorii-induse-de-polenuri-id-2980-cmsid-99)

31 MARTIE 2020