

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CITOLOGIA NASALE

La citologia nasale
Un adolescente con polmoniti ricorrenti

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma
stagionale in età pediatrica: una relazione complessa



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

La citologia nasale

Nasal cytology

Matteo Gelardi, Massimo Landi

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

An adolescent with recurrent pneumonia

Emilia Cirillo, Roberta Romano, Giovanni Galasso, Giuliana Giardino, Vera Gallo, Carmine Mollica, Claudio Pignata1

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis and asthma in childhood: a complex link

Carla Mastroianni, Marilena Garrubba, Chiara Greco, Carlotta Povesi-Dascola, Dora Di Mauro, Carlo Caffarelli

3

4

14

19

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 61 - marzo 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis and asthma in childhood: a complex link

Carla Mastrorilli, Marilena Garrubba, Chiara Greco, Carlotta Povesi-Dascola, Dora Di Mauro, Carlo Caffarelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma

Corrispondenza: Carlo Caffarelli **email:** carlo.caffarelli@unipr.it

Riassunto La Sindrome polline-alimenti è una complicanza frequente che occorre, sin dall'età pediatrica, in pazienti con allergia respiratoria ai pollini. Descriviamo i casi di due bambini con pollinosi che hanno presentato reazioni ad alimenti vegetali. I bambini sono stati sottoposti a *prick test*, *prick by prick* ed IgE specifiche con la ricerca delle componenti molecolari. La sensibilizzazione ai panallergeni quali profilina, *pathogenesis-related protein class 10* (PR-10) e *non specific lipid transfer proteins* (LTP) è associata a reazioni allergiche lievi e localizzate alla mucosa orale, definite sindrome orale allergica (SOA). Talvolta, la sensibilizzazione ad LTP è associata a sintomi sistemici; in altre occasioni invece non è correlata a sintomi clinici dopo assunzione di pesca. Nel caso di sensibilizzazione primaria ad un allergene alimentare genuino i pazienti hanno maggiore probabilità di presentare reazioni sistemiche.

Parole chiave: asma, bambini, cross-reattività, panallergeni, rinite allergica stagionale, sindrome orale allergica, sindrome polline-alimenti

Key words: asthma, children, oral allergy syndrome, panallergens, pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

INTRODUZIONE

La rinite allergica stagionale e l'asma da pollini possono presentare complicanze dovute ad una cross-reattività allergenica tra pollini ed alimenti (1). La reazione allergica crociata è scatenata da IgE specifiche verso un determinato allergene pollinico che si fissano sui mastociti della mucosa orale e riconoscono allergeni strutturalmente simili presenti in alimenti vegetali, chiamati panallergeni poichè ubiquitari (allergeni di classe II) (2). Storicamente la sindrome polline-alimenti è riconosciuta come complicanza della rinite allergica nella popolazione adulta. In realtà, è sempre più comune anche in età pediatrica, con una prevalenza in Italia del 24%, come evidenziato da uno studio multicentrico effettuato su 1360 bambini con pollinosi (3). Questa osservazione può essere coerente con la tendenza generale d'incremento della prevalenza delle allergie alimentari, conosciuta come "epidemia allergica" (4). I sintomi della sindrome polline-alimenti sono prurito e bruciore a carico della mucosa orale e orofaringea e difficoltà di deglutizione (sindrome orale allergica, SOA). Manifestazioni più gravi, quali orticaria, angioedema, vomito, diarrea, broncospasmo e anafilassi, si verificano in meno del 10% dei pazienti con SOA da Sindrome polline-alimenti (5).

CASO CLINICO 1

Un bambino di 10 anni manifesta, da circa un anno, prurito a livello del cavo orale, al faringe e angioedema labiale pochi minuti dopo l'assunzione di alcuni tipi di frutta ed ortaggi crudi. Gli alimenti *trigger* riferiti sono albicocca, pomodoro, fragola, pesca, melone, banana ed arancia. Nel corso degli ultimi mesi i sintomi si sono verificati più frequentemente e gli episodi variano d'intensità e durata. Dopo l'assunzione di pinoli, oltre ai sintomi riportati il bambino ha presentato orticaria generalizzata e angioedema al volto, non accompagnati però da alterazione

dei parametri vitali, né da ipotensione o broncospasmo. I sintomi orali si risolvono dopo pochi minuti, spesso spontaneamente o talvolta con somministrazione di antistaminico anti-H₁ e cortisonico per via orale, necessari anche per risolvere i sintomi sistemici. In anamnesi patologica remota si segnalano eczema atopico dall'età di 2 mesi fino ai 2 anni, allergia alle proteine del latte vaccino con raggiungimento della tolleranza all'età di 2 anni ed insorgenza di asma e rinite allergica stagionale (nel periodo primaverile) dall'età di 5 anni. L'anamnesi familiare, inoltre, è positiva in linea materna per rinite da allergia alle graminacee e sindrome orale allergica da melone e anguria. Sono stati pertanto eseguiti *prick test* con estratti per inalanti, risultati positivi per graminacee, betulla, nocciolo, lanciuiola, artemisia, ambrosia ed ulivo, e per alimenti, risultati positivi per pomodoro e pesca, ma negativi per fragola, banana, arancia ed albicocca. I *prick by prick* per tali alimenti hanno mostrato positività per fragola, melone e pinoli. Sono state utilizzate, come controllo positivo e negativo, rispettivamente istamina (10 mg/ml) e soluzione fisiologica.

Le IgE specifiche (ImmunoCAP) hanno mostrato positività per estratti di erba canina (*Cynodon dactylon*), coda di topo (*Phleum pratense*), betulla, ulivo, parietaria, cipresso, platano, artemisia, lanciuiola ed ambrosia. La diagnostica molecolare ha rilevato livelli significativi (>0.35 kU/l) sia di allergeni maggiori, quali Ole e 1, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, Phl p 11, Cyn d 1 e Cup a 1, sia di pannello, quali Phl p 4 (CCD), Phl p 12 (profilina), Pru p 3 (*non specific lipid transfer proteins*, LTP), Bet v 1 (*pathogenesis-related protein class 10*, PR-10) e Bet v 2 (profilina) (tabella 1).

Tab. 1. Risultati dei test diagnostici per inalanti e alimenti eseguiti con *prick test*, *prick by prick*, IgE specifiche con estratto e allergeni molecolari.

	Prick test *		Prick by prick *		IgE specifiche §		Diagnostica molecolare §		
	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2		P 1	P 2
Graminacee	10	11			
Coda di topo (<i>Phleum pratense</i>)	8,91	.	<i>Phleum pratense</i>		
Pogliarello (<i>Lolium perenne</i>)	16,2	.	Phl p 1	0,25	10,8
Erba fierasta (<i>Poa pratensis</i>)	14,3	12,5	Phl p 2	0,06	.
Erba canina (<i>Cynodon dactylon</i>)	6,17	.	Phl p 4	1,74	.
Artemisia	3	8	.	.	2,17	1,97	Phl p 5	0,06	0,10
Ambrosia	6	2	.	.	4,50	0,51	Phl p 6	0,07	0,10
Betulla	8	2	.	.	3,21	0,18	Phl p 11	0,13	.
Ulivo	10	2	.	.	3,15	0,26	Phl p 12	1,90	3,56
Parietaria	0	0	.	.	2,28	0,10	<i>Cynodon dactylon</i>		
Cipresso	3	0	.	.	1,35	0,11	Cyn d 1	0,18	.
Platano	3	0	.	.	1,15	.	<i>Artemisia</i>		
Lanciuiola	5	2	.	.	2,10	.	Art v 1	0,01	1,74
Nocciolo	4	2	.	.	1,67	.	<i>Betulla</i>		
Dermatophagoides pteronissinus	2	9	.	.	0,10	.	Bet v 1	0,61	0,10
Dermatophagoides farinae	4	10	.	.	0,20	21,8	Bet v 2	0,16	0,10
Alternaria	3	2	.	.	0,10	0,14	Bet v 4	0,10	0,10
Epitelio gatto	0	4	.	.	0,10	0,10	<i>Ulivo</i>		
Epitelio cane	2	2	.	.	0,10	0,13	Ole e 1	1,85	.
Profilina	7	7	<i>Parietaria</i>		
Pesca	3	2	.	.	.	2,41	Par j 2	0,10	.
Fragola	2	.	4	.	.	0,10	<i>Cipresso</i>		
Albicocca	0	.	0	.	.	.	Cup a 1	0,10	.
Melone	2	1	4	7	.	.	<i>Pesca</i>		
Arancia	0	.	3	.	.	.	Pru p 3	0,99	2,92
Banana	0	.	4	.	.	0,41	<i>Noce</i>		
Pomodoro	4	.	.	.	0,71	0,10	Jug r 1	.	0,14
Kiwi	.	2	.	4	.	0,51			
Noce	.	2	.	4	.	1,04			
Pinolo	.	.	2	.	0,86	0,10			

P1: paziente 1; P2: paziente 2

* diametro medio in mm; positività >3 mm

§ kU/l; positività >0.35 kU/l

Il paziente ha intrapreso dieta di esclusione per pomodoro crudo, fragola, pesca, melone, banana, arancia e pinoli senza presentare ulteriori reazioni; invece tollera il pomodoro cotto e l'albicocca. Nel periodo primaverile esegue terapia preventiva per via inalatoria con cortisonico e β_2 agonista a lunga durata d'azione e terapia topica nasale con cortisonico al bisogno, riferendo buon controllo dei sintomi.

CASO CLINICO 2

Un bambino di 9 anni riferisce da 2 anni bruciore a carico della mucosa orale e senso di costrizione al faringe entro 30 minuti dall'ingestione di melone, kiwi e noce. Il bambino presenta, inoltre, eczema atopico dall'età di 2 mesi, con riacutizzazioni in autunno-inverno, asma da sforzo ed episodi di broncospasmo e rinite nel periodo primaverile dall'età di 6 anni. In anamnesi personale remota si segnalano allergia all'uovo, con tolleranza raggiunta all'età di 4 anni, e rinite perenne da allergia agli acari della polvere dall'età di 4 anni, risoltasi dopo 3 anni di terapia desensibilizzante sublinguale. Il paziente è stato sottoposto ad esecuzione di *prick test* cutanei con estratti per inalanti, con riscontro di positività per graminacee, parietaria, lanci-uola, artemisia, ulivo, nocciolo, *Dermatophagoides pteronissinus* e *farinae* ed epitelio di gatto (tabella 1). Quelli per alimenti sono risultati negativi per kiwi, melone, noce e pesca. I *prick by prick* hanno mostrato positività per kiwi, melone e noce. È stata inoltre eseguita la ricerca delle IgE specifiche (ImmunoCAP) per allergeni inalanti (estratti), che ha evidenziato positività per erba fierasta, ambrosia, artemisia, parietaria e *Dermatophagoides farinae*, e per alimenti, con positività per estratti di albume, latte, pesce, arachide, soia, noce e pesca. La diagnostica molecolare ha evidenziato sensibilizzazione per allergeni genuini, quali Phl p 1 e Jug r 1, e panallergeni, quali Par j 2 (LTP), Phl p 12 (profilina) e Pru p 3 (LTP). Il paziente esegue terapia inalatoria nel periodo primaverile con cortisonico e β_2 agonista a lunga durata d'azione, senza presentare episodi di broncospasmo, e premedicazione dell'attività sportiva con β_2 agonista a breve durata d'azione, con buon controllo dei sintomi. Dopo eliminazione dalla dieta di melone, noce e kiwi, il paziente non ha più riferito episodi di SOA, tollerando bene la pesca e gli altri alimenti vegetali.

DISCUSSIONE

Gli allergeni si distinguono in "genuini" e "panallergeni". I primi sono proteine specifiche per una ben definita sorgente allergenica, ad esempio l'Ole e 1, allergene del polline dell'ulivo, il Phl p 1 ed il Phl p 5, che rappresentano i *marker* dei pollini di graminacee (6). I panallergeni sono proteine presenti in differenti famiglie botaniche, tassonomicamente correlate e non, che condividono fra loro un'elevata similarità. I gruppi più importanti di panallergeni coinvolti nella sindrome polline-alimenti sono rappresentati da profiline, PR-10 ed LTP (tabella 2) (7). L'LTP è un allergene di classe I, categoria includente anche le proteine animali, quelle di deposito e le chitinasi, che sono termostabili, resistenti alla digestione e responsabili, oltre che di SOA, di sintomatologia sistemica anche grave. L'LTP è associata alle reazioni a frutta con guscio (arachide, Ara h 9; nocciola, Cor a 8) e a *Rosaceae* (pesca, Pru p 3). Profilina e PR-10 sono allergeni di classe II denaturati dal calore e dalla digestione gastrica; per questo motivo, nella maggior parte dei casi i sintomi avvengono entro pochi minuti dall'assunzione e sono localizzati al cavo orale (SOA). Fanno eccezione i pazienti sensibili alla PR-10 della soia, Gly m 4, che presentano sintomi sistemici.

Tab. 2. Sindrome polline-alimenti: caratteristiche dei principali panallergeni.

	PANALLERGENI		
	Pathogenesis related-10 (PR-10)	Profiline	Lipid transfer proteins (LTP)
<i>Peso molecolare</i>	17 kDa	15 kDa	10 kDa
<i>Funzione</i>	difesa in risposta allo stress classe 10	proteine strutturali in tutte le cellule eucariotiche	difesa in risposta allo stress classe 14 (PR-14)
<i>Marker</i>	Bet v 1 (betulla)	Phl p 12 (coda di topo)	Pru p 3 (pesca)
<i>Caratteristiche chimiche</i>	labili a calore e digestione; sensibilizzazione inalatoria	labili a calore e digestione; sensibilizzazione inalatoria	resistenza a calore e digestione; anche sensibilizzazione orale
<i>Pollini</i>	betulla	graminacee, ulivo, platano, lanciua	artemisia, parietaria
<i>Alimenti</i>	pesca, mela, carota, sedano, nocciola, kiwi	anguria, melone, pomodoro, banana, limone, kiwi	pesca, mela, arachide, noce, nocciola

Le PR-10 sono predominanti nel Nord e Centro Europa, dove l'allergia ai pollini è legata principalmente alle *Fagales*. In questi paesi i sintomi sono per lo più scatenati dall'allergene maggiore della betulla (*Betulla verrucosa*) Bet v 1 (8). La sensibilizzazione a questo allergene pollinico si configura come una malattia e dà luogo a una cross-reattività verso proteine omologhe presenti in diversi alimenti di origine vegetale, includendo i membri delle *Rosaceae* (mela, pesca, pera, ciliegia e albicocca), delle *Apiaceae* (sedano e carota) ed altri ancora, quali arachide, kiwi, soia e nocciola (9). Al contrario, nei paesi del Mediterraneo, caratterizzati da esposizione pollinica elevata dal punto di vista sia qualitativo sia quantitativo (3), la sindrome polline-alimenti può spesso essere legata alla sensibilizzazione ai 3 panallergeni: PR-10, profilina (10) ed LTP (11). In Italia ed in Europa meridionale quindi, a causa della grande eterogeneità di *trigger*, gravità, storia naturale, comorbidità e risposta al trattamento, le reazioni crociate tra inalanti e alimenti non sono definite come una semplice malattia, ma come una sindrome complessa. Il quadro clinico dipenderà dalla sensibilizzazione dei pazienti ai tre panallergeni, con possibili co-sensibilizzazioni e *pattern* di alimenti diversi a seconda delle positività. La diagnosi di sindrome polline-alimenti può essere efficacemente ottenuta sulla base della storia clinica, con un'anamnesi mirata a latenza, localizzazione e durata dei sintomi (12). In prima battuta vanno eseguiti i test cutanei con estratto. In Italia sono disponibili anche i *prick test* contenenti la profilina naturale purificata del polline di palma da dattero (Pho d 2, 50 mcg/ml), che presenta elevata cross-reattività con le altre profiline, ed un estratto standardizzato di pesca a contenuto noto di LTP (Pru p 3, 30 mcg/ml), con identità alta soprattutto per le *Rosaceae* (70-90%). L'esito può essere falsamente negativo nonostante la storia clinica, in quanto la sensibilità di *prick test* è bassa a causa della perdita di stabilità di alcune proteine durante i processi di estrazione. In tal caso va eseguito il dosaggio delle IgE specifiche per estratti ed il *prick-by-prick* con l'alimento fresco. Questa metodica, infatti, è caratterizzata da sensibilità e potere predittivo positivo elevati, ma bassa specificità (9). La diagnosi di terzo livello si esegue mediante la ricerca delle IgE specifiche per componenti allergeniche ricombinanti o naturali con il test ISAC o con ImmunoCAP. Essa permette di avere maggiori informazioni sulle polisensibilizzazioni, chiarendo la maggior parte delle cross-reattività, distinguendo i soggetti sensibilizzati verso panallergeni da quelli sensibilizzati verso allergeni genuini. Al test di provocazione orale, che rappresenta attualmente il *gold standard* per confermare la diagnosi, si ricorre in caso di reazioni immediate non confermate dai test di laboratorio.

Il primo caso clinico è un esempio di polisensibilizzazione ad allergeni genuini dei pollini, con sintomi respiratori primaverili dovuti alla reattività per betulla ed ulivo. Inoltre, è presente co-sensibilizzazione a panallergeni cross-reattivi tra pollini, in particolare Phl p 4 (CCD) e Phl p 12 (profilina), e ai tre panallergeni responsabili della sindrome pollini-alimenti con ampio spettro di cibi scatenanti (tabella 3).

Tab. 3. Allergeni genuini e panallergeni di pollini e alimenti vegetali (Fonte: allergome.org).

	Diagnostica molecolare					
	Allergeni genuini			Panallergeni		
				PR-10	LTP	Profiline
<i>Graminacee</i>						
Coda di topo (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 1	Phl p 5	...	-	-	Phl p 12
Erba canina (<i>Cynodon dactylon</i>)	Cyn d 1	Cyn d 5	...	-	Cyn d 24	Cyn d 12
Artemisia	Art v 1	Art v 6	...	-	Art v 3	Art v 4
Ambrosia	Amb a 1	Amb a 4	...	-	Amb a 6	Amb a 8
Betulla	Bet v 5	Bet v 6	...	Bet v 1	-	Bet v 2
Ulivo	Ole e 1	Ole e 3	...	-	Ole e 7	Ole e 2
Parietaria	-	Par j 2	Par j 3
Cipresso	Cup a 1	Cup a 2	...	-	-	Cup a 8
Platano	Pla a 1	Pla a 2	...	-	Pla a 3	Pla a 8
Lanciuola	Pla l 1	-	-	Pla ma 2	-	-
Nocciolo	Cor a 6	Cor a 10	-	Cor a 1	-	Cor a 2
Pesca	Pru p 2	Pru p 7	-	Pru p 1	Pru p 3	Pru p 4
Fragola	-	-	-	Fra a 1	Fra a 3	Fra a 4
Albicocca	-	Pru ar 2	-	Pru ar 1	Pru ar 3	-
Melone	Cuc m 2	Cuc m 3	...	-	Cu c m LTP	Cuc m 2
Arancia	Cit s 1	Cit s IFR	-	-	Cit s 3	Cit s 2
Banana	Mus a 2	Mus a 4	Mus a 5	-	Mus a 3	Mus a 1
Pomodoro	Sola l 2	Sola l 1	Sola l 3	Sola l 4
Kiwi	Act d 1	Act d 2	...	Act d 8	Act d 10	Act d 9
Noce	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 4	Jug r 3	-	Jug r 5
Pinolo	Pin p 1	Pin p Vicilin	...	-	-	-

In base all'attuale conoscenza sulla presenza dei 3 panallergeni negli alimenti offendenti, possiamo associare la reazione a pomodoro e fragola a sensibilizzazione alla profilina e probabilmente al PR-10, quella a melone, banana e arancia alla profilina ed, infine, la reazione alla pesca all'LTP. È probabile che la sensibilizzazione verso questi alimenti sia secondaria ad una sensibilizzazione primaria ad aeroallergeni con successiva reazione crociata. La sensibilizzazione alla PR-10, come evidenziato dalla presenza di IgE per Bet v 1, può spiegare una sintomatologia solo locale (14). Per il pinolo è verosimile invece che si tratti di una sensibilizzazione primaria per via orale verso le proteine di deposito. Orientano verso questa ipotesi sia la reazione sistemica, sia la mancata identificazione di profilina, PR-10 ed LTP del pinolo.

Il secondo caso clinico descrive la storia di un paziente con asma e rinite da sensibilizzazione genuina ai pollini di graminacee, parietaria e artemisia, oltre che agli acari della polvere. Le reazioni verso melone e kiwi, in considerazione dell'esito negativo dei test con estratti e dei sintomi presentati, sono presumibilmente legate alla profilina, come confermato dalla presenza di IgE e prick test positivi per profilina. Tali alimenti sono tipicamente responsabili della sindrome polline-alimenti da profilina (10). In realtà, solitamente i soggetti sensibilizzati all'artemisia presentano SOA secondaria a sensibilizzazione ad Art v 3, appartenente alla famiglia delle LTP (15). In questo caso non è stato dosato il livello sierico di IgE per Art v 3 e pertanto non è possibile escludere tale ipotesi per il nostro paziente. Le reazioni allergiche alla noce, invece, sono legate alla sensibilizzazione ad un allergene genuino (Jug r 1, proteina di deposito); in tal caso quindi la SOA sembra causata da una sensibilizzazione orale primaria. I casi clinici presentati evidenziano che la SOA è associata alla sensibilizzazione probabilmente secondaria a panallergeni come profiline e PR-10, ma non LTP, mentre le reazioni sistemiche si

associano alla sensibilizzazione primaria ad un allergene alimentare genuino. È inoltre degno di nota il fatto che la sensibilizzazione all'LTP (Pru p 3) della pesca nel primo caso determina sintomi locali ma non manifestazioni sistemiche, mentre nel secondo caso non è correlata con alcuna sintomatologia dopo assunzione di pesca. Non appare quindi giustificato, in soggetti Pru p 3 positivi, eliminare dalla dieta la pesca o altre *Rosaceae*.

I nostri dati sottolineano la necessità di integrare procedure diagnostiche orientate verso la sindrome polline-alimenti nel *work-up* diagnostico di routine in allergologia pediatrica. Sarebbero indispensabili linee guida che possano aiutare il pediatra ad identificare tale sindrome sin dall'esordio nel monitoraggio del bambino con pollinosi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Katelaris CH. *Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 246-251.
- (2) Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. *Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens*. *Allergy* 2015; 70: 1079-1090.
- (3) Dondi A, Tripodi S, Panetta V, et al. *Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity*. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 742-51.
- (4) Prescott S, Allen KJ. *Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 155-160.
- (5) Kondo Y, Urisu A. *Oral allergy syndrome*. *Allergol Int* 2009; 58: 485-491.
- (6) Breiteneder H, Ebner C. *Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 27-36.
- (7) Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. *Panallergens and their impact on the allergic patient*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 1.
- (8) Smith M, Jager S, Berger U, et al. *Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe*. *Allergy* 2014; 69: 913-923.
- (9) Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, et al. *Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 616-622.
- (10) Asero R, Tripodi S, Dondi A, et al. *Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study*. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 168: 25-31.
- (11) Scala E, Till SJ, Asero R, et al. *Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort*. *Allergy* 2015; 70: 933-943.
- (12) Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, et al. *Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season*. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1001-1011.
- (13) Bublin M, Radauer C, Knulst A, et al. *Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1, actinidin, and Act d 2, a thaumatin-like protein*. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 1130-1139.
- (14) Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. *Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4*. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 362-372.
- (15) Sanchez-Lopez J, Tordesillas L, Pascal M, et al. *Role of Art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1018-1025.