



De la rinitis y el asma alérgica a la alergia digestiva: una asociación frecuente y poco conocida

JOAN BARTRA, ROSA M^a MUÑOZ-CANO, JAIME SÁNCHEZ-LÓPEZ, ANTONIO L. VALERO, CÉSAR PICADO

Resumen

La polinosis y la alergia respiratoria por ácaros se caracterizan por la aparición de asma o rinoconjuntivitis secundarias a la inhalación de un polen o ácaros en individuos sensibilizados. Dichos neuroalergenos aún cobran más relevancia si tenemos en cuenta que pueden ser los responsables de la aparición de una alergia a alimentos vegetales o marisco por un fenómeno de reactividad cruzada o, más aún, ser causante directo de una inflamación en el esófago, estómago o intestino conllevando a una alergia digestiva cuyo patrón clínico puede ser el propio de un síndrome de intestino irritable o incluso el de una esofagitis eosinofílica. El patrón de la alergia a alimentos dependerá tanto de los hábitos dietéticos de la población de una determinada área como también de los aeroalergenos existentes en ella. La interrelación de la vía respiratoria puede extenderse también a la digestiva como consecuencia de la respuesta sistémica que caracteriza a la enfermedad alérgica.

En los pacientes con cirrosis hepática, la PoPH se desarrolla a partir de una situación hemodinámica peculiar. La resistencia que ofrece el hígado cirrótico al flujo sanguíneo origina vasodilatación pasiva, éstasis linfático abdominal y retención de agua y sodio que resultan en una volemia más alta y en la disminución de la presión arterial sistémica. Como consecuencia existe un mayor volumen circulatorio que perfunde los pulmones, afectando a la presión de la arteria pulmonar. Cuando se desarrolla la vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar que ocasiona la hipertensión pulmonar, ésta parte de una situación fisiopatológica diferente de otras patologías. En consecuencia, el espectro clínico de la PoPH ofrece unas variantes propias de la situación hemodinámica en la que se encuentran estos pacientes.

Introducción

Es bien sabido que la rinitis y el asma alérgicas son enfermedades con una alta prevalencia en la pobla-

ción general, estimándose en un 15-25%, si bien las cifras pueden ser diferentes según la edad y su distribución geográfica. Los pólenes y los ácaros constituyen los principales causantes de rinitis y asma alérgica en nuestro entorno. La polinosis se define como la aparición de síntomas respiratorios (rinoconjuntivitis y/o asma) secundarias a la inhalación de un polen al que el individuo está sensibilizado. Según el estudio epidemiológico Alergológica 2005, de los pacientes con rinitis alérgica el 52% están sensibilizados a polen y el 40% a ácaros, mientras que el 44% de los pacientes asmáticos están sensibilizados a polen y el 40% a ácaros^{1,2}. La alergia respiratoria aún cobra más relevancia si tenemos en cuenta que puede ser causa o consecuencia de una alergia alimentaria a alimentos vegetales en el caso de la polinosis o de alergia al marisco en el caso de la rinitis y/o asma por ácaros o, más aún, ser causante directo de una inflamación en el esófago, estómago o intestino conllevando a lo que podemos denominar una alergia digestiva. Se estima que en la población europea, entre un 30 y un 60% de los pacientes polínicos presentan alergia a alimentos vegetales³⁻⁵.

Alergia a los alimentos en la rinitis y asma alérgica

En el año 2001 la Comisión de Nomenclatura de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica define como alergia a los alimentos a aquellas reacciones adversas a alimentos mediadas inmunológicamente, pudiendo ser mediadas o no por IgE (figura 1).

De acuerdo con los patrones de presentación clínica de los alérgenos y de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados se han descrito dos tipos de alergia a los alimentos: alergia a alimentos de clase 1 y de clase 2⁶. En la alergia a alimentos de clase 1 la sensibilización del alimento se produce frente a alérgenos del propio alimento en el tracto gastrointestinal, comportándose en este caso como un alérgeno completo, es decir: es capaz de inducir una sensibilización y una respuesta alérgica. La alergia a alimentos de clase 2 se produce como consecuencia de una sensibilización primaria por alérgenos inhalados. La base inmunológica es un fenómeno de reactividad cruzada que puede ser clínicamente relevante o irrelevante. El alimento inducirá síntomas en aquellos pacientes pre-

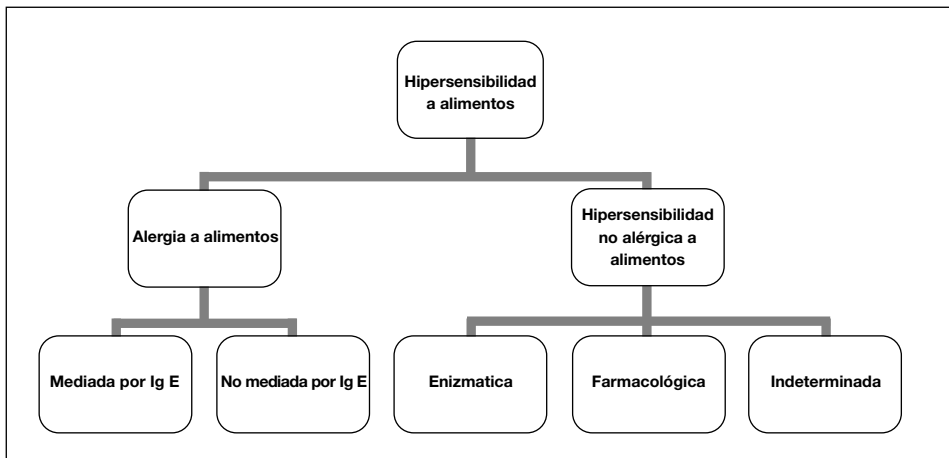


Figura 1.- Clasificación de las reacciones adversas a alimentos según el Comité de Nomenclatura de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.

viamente sensibilizados a alérgenos homólogos por vía inhalatoria. El alérgeno del alimento sería capaz de desencadenar una respuesta alérgica pero no de inducir una sensibilización, por lo que se comportaría como un alérgeno incompleto. La mayoría de los alérgenos de clase 2 son termolábiles y susceptibles a la degradación enzimática. Un ejemplo sería el síndrome abedul-alimentos vegetales en el que la sensibilización a polen de abedul sería la responsable de la posterior aparición de alergia a la manzana, avellana, zanahoria, y otros alimentos vegetales que compartan alérgenos homólogos⁷. Existen alérgenos de clase 1, como es el caso de las proteínas de transferencia de lípidos (presente en pólenes y alimentos vegetales) o de la tropomiosina (presente en ácaros, marisco, helmintos, etc.), la cuales pueden sensibilizar tanto por vía digestiva, como por vía inhalatoria, dependiendo este hecho, entre otros factores, de cual de ambas vías es la principal fuente de exposición.

Por lo tanto, los alérgenos respiratorios pueden ser los agentes que induzcan una sensibilización primaria por vía inhalatoria y, secundariamente, aparecer posteriormente la alergia a aquellos alimentos que posean alérgenos comunes todo ellos por un fenómeno de reactividad cruzada.

Reactividad cruzada pólenes- alimentos

Para entender los fenómenos de reactividad cruzada es muy útil recurrir a la biología molecular. Desde la clonación del primer alérgeno polínico en 1989, el alérgeno mayoritario del abedul denominado Bet v 1⁸, se ha producido un gran progreso en la caracterización molecular de alérgenos tal y como reflejan la base de datos de alérgenos Allergome (www.allergome.org) o el listado oficial del Sub-Comité de Nomenclatura de Alérgenos de la International Union of Immunological Societies (www.allergen.org). De las

cerca de 9.500 familias de proteínas existentes en la base de datos Protein Families Database of Allergens and Hidden Allergen Models (Pfam), "solo" 29 están descritas como alergénicas en los pólenes y 27 en los alimentos vegetales. Diez familias de alérgenos están presentes tanto en pólenes como en alimentos vegetales. De las más de 2.600 familias de proteínas existentes en las semillas de plantas sólo la familia de las prolaminas se ha descrito como alergénica. Cuatro familias de proteínas agrupan más del 60% de los alérgenos de alimentos vegetales: la superfamilia de las prolaminas, la superfamilia de las cupinas, los homólogos de Bet v 1 y las profilinas^{9,10}. De estas cuatro familias, las prolaminas, las profilinas y los homólogos de Bet v 1 son los que tienen una especial relevancia en la reactividad cruzada entre alérgenos de pólenes y alimentos.

Superfamilia de las prolaminas

Comprende 3 grandes grupos de alérgenos: proteínas de transferencia de lípidos (LTP), las albúminas 2S y los inhibidores de la α -amilasa y la tripsina. Todas ellas son estables al procesamiento térmico y a la proteólisis enzimática¹¹. Desde su primera descripción en 1999 (LTP de melocotón) las LTP han sido motivo de investigación dada la importante relevancia clínica que tienen. Las LTP se han implicado en la aparición de reacciones sistémicas aunque también pueden ser responsables de sintomatología restringida a la cavidad oral (síndrome de alergia oral). Estas proteínas se han descrito en numerosos alimentos vegetales mostrando ser capaces de sensibilizar al individuo por vía digestiva¹². Aunque también existen datos que apuntan a su capacidad para ocasionar una sensibilización por vía inhalatoria^{13,14}.

Superfamilia de Bet v 1.

Desde la clonación de Bet v 1⁸ se han identificado numerosos alérgenos en alimentos vegetales denominados homólogos de Bet v 1 constituyendo una de las asociaciones más estudiadas^{7,15,16}. Estos alérgenos son inestables al procesamiento térmico y a la digestión. Consecuentemente los síntomas suelen estar restringidos a cavidad oral¹⁷.

Profilinas

Las profilinas se encuentran en todas las células eucarióticas. Existe un alto grado de homología entre las profilinas de algunos pólenes y alimentos vegetales. La primera descripción de una profilina como fuente alérgica fue en 1991 por Valenta¹⁸, posteriormente se dieron a conocer varias profilinas de pólenes y alimentos^{9,19}. Las profilinas son poco resistentes a la digestión gástrica por lo que habitualmente los síntomas que ocasionan se limitan a la cavidad oral²⁰, aunque también se ha descrito la aparición de reacciones sistémicas²¹.

SÍNDROME DE ALERGIA A POLEN Y ALIMENTOS VEGETALES

Una vez encuadrada la relación existente entre la polinosis y la alergia a alimentos vegetales es fácil de entender las asociaciones pólenes-alimentos vegetales descritas en la bibliografía y que se detallan a continuación

SÍNDROME ABEDUL-ALIMENTOS VEGETALES

En el centro y norte de Europa el polen de abedul supone cerca del 20% de la alergia al polen. Aproximadamente el 70% de los pacientes con alergia respiratoria por polen de abedul presentan una alergia alimentaria a alimentos vegetales (fundamentalmente los pertenecientes a la familia de las rosáceas, junto a avellana, apio y zanahoria). La forma clínica

más común son las manifestaciones locales en la orofaringe cuando se ingiere el alimento fresco, siendo bien tolerados los cocinados¹⁷. Bet v 1, una proteína de defensa vegetal del grupo 10, es el principal alérgeno implicado aunque en algunos casos se han descrito otras proteínas como Bet v 2 (profilina), Bet v 6 (isoflavona) y Bet v 8 (estearasa de pectina). Los diferentes estudios concluyen que en esta asociación, el factor desencadenante inicial es la sensibilización por vía inhalatoria a polen de abedul⁷ por lo que este síndrome se restringe a áreas con una importante polinización por abedul como son el centro y norte de Europa.

SÍNDROME APIO-ARTEMISIA-ESPECIAS

En esta asociación la clínica suele ser sistémica (urticaria, angioedema e incluso shock anafiláctico). Estos pacientes presentan reacciones tras consumir hortalizas, tanto crudas como cocinadas por lo que los alérgenos implicados son proteínas estables a la digestión gástrica y a la cocción^{22,23}.

PLÁTANO DE SOMBRA- ALIMENTOS VEGETALES (AVELLANA, LECHUGA, MANZANA)

En los pacientes con alergia respiratoria al polen de plátano de sombra se ha encontrado una mayor frecuencia de alergia a alimentos vegetales (avellana, nuez, manzana, melocotón, lechuga), siendo la clínica sistémica la predominante^{5,24}. Uno de los alérgenos descritos en la alergia a polen de *Platanus* es Pla a 3, una LTP, que demuestra reactividad cruzada parcial con la LTP de lechuga²⁵. Aunque en este síndrome no se ha demostrado que la causa de la alergia a alimentos vegetales sea el polen de *Platanus*, éste podría tener un efecto modulador de la respuesta alérgica a los alimentos, e incluso en algunos pacientes, ser la causa tal y como se ha descrito en el caso de polen de *Artemisia*¹⁴. Otra prueba indirecta del efecto de la polinosis por plátano de sombra en la

Tabla 1: Clasificación de las enfermedades por alergia a los alimentos según su mecanismo inmunológico

Mediadas por IgE

CUTÁNEA

Urticaria
Angiodema

GASTROINTESTINAL

Síndrome de alergia oral
Náuseas / Vómitos
Dolor abdominal
Deposiciones diarreicas

RESPIRATORIA

Rinoconjuntivitis
Asma

GENERALIZADA

Anafilaxia

Mediadas por IgE y células

CUTÁNEA

Dermatitis atópica

GASTROINTESTINAL

Esofagitis eosinofílica
Gastroenteritis eosinofílica

RESPIRATORIA

Asma

Mediadas por células

CUTÁNEA

Dermatitis de contacto
Dermatitis herpetiforme

GASTROINTESTINAL

Enterocolitis
Proctocolitis
Enteropatía
Enfermedad celíaca

alergia a alimentos vegetales es la mejoría de la alergia alimentaria en aquellos pacientes tratados con inmunoterapia a *Platanus* respecto a los no tratados²⁶.

OTROS

El síndrome artemisia-mostaza, ambrosia-melon-plátano, parietaria-pistacho, olivo-alimentos vegetales, etc.. también han sido descritos como asociaciones de polinosis y alergia a vegetales siendo otros ejemplos de alergia a pólenes-alimentos.

INFLUENCIA DE LA POLINOSIS EN EL PATRÓN DE LA ALERGIA A ALIMENTOS VEGETALES

El patrón de la alergia a alimentos vegetales dependerá tanto de los hábitos dietéticos de la población de una determinada área, como de la polinización existente en ella. La polinosis puede justificar la mayor o menor prevalencia de alergia a determinados alimentos vegetales, así como la gravedad de sus reacciones. Como hemos descrito anteriormente, en el centro y norte de Europa la alergia a alimentos vegetales está frecuentemente asociada a la polinosis por abedul y más concretamente a Bet v 1. Los síntomas suelen ser leves y limitados a la orofaringe. Sin embargo, en el sur de Europa y en el área mediterránea la alergia a alimentos vegetales suele manifestarse de forma más grave (reacciones sistémicas) siendo la LTP una de las principales proteínas implicadas^{27,28}. De forma paralela, en los últimos años se han identificado LTP en pólenes de malezas y árboles causantes de una importante polinosis en el sur de Europa y en el área mediterránea. Sin embargo, no se sabe exactamente qué papel juegan las LTP de los pólenes en su reactividad cruzada con las LTP de algunos alimentos vegetales. Se especula que el polen puede ser en algunos casos el sensibilizante primario y que en otros es el que modula la respuesta alérgica a los alimentos vegetales, facilitando la gravedad de la reacción o aumentando la diversidad de vegetales a los que el pa-

ciente presenta alergia en función de la homología en la secuencia de sus LTP²⁸.

La polinosis como causante de inflamación alérgica en el aparato digestivo

Los pacientes que presentan una alergia alimentaria, este o no asociada a una polinosis, desarrollan una inflamación Th2 en el tracto digestivo. Más allá de que la inflamación del tubo digestivo puede ser causada por la alergia a un determinado alimento, la polinosis también es capaz por sí de producir una inflamación inmunológica en el tubo digestivo que puede ser clínicamente relevante o irrelevante.

IMPACTO DE LA POLINOSIS EN LA INFLAMACIÓN INTESTINAL

Al poder alcanzar el polen la vía digestiva mediante su deglución²⁹ y ser este un órgano de choque, podría justificar que en los pacientes con polinosis también pueda existir una inflamación alérgica en el esófago o incluso en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, dado que la degradación enzimática propia de la digestión de los alimentos desnaturaliza la mayoría de los alérgenos del polen³⁰ difícilmente podría explicarse la conexión de la polinosis con la inflamación del tubo digestivo como efecto de un órgano de choque solamente.

Existe mucha documentación científica respecto al concepto de la integridad de una única vía respiratoria en la que se demuestra que hay una gran conexión entre la vía respiratoria superior y la inferior. Dicha interrelación se explica fundamentalmente por el hecho de que la inflamación alérgica es fruto de una reacción sistémica³¹. Si aceptamos el concepto de "una vía respiratoria, una enfermedad", se podría presuponer que la respuesta alérgica sistémica Th2 comporta la intervención de una serie de citocinas y

quimiocinas, las cuales pueden afectar a mucosas de distintos órganos o sistemas que tengan algunas estructuras y componentes comunes como es el caso del aparato respiratorio y el digestivo.

No obstante, por ahora existen escasos datos para apoyar la hipótesis. En pacientes alérgicos a polen de abedul se ha demostrado que la provocación con Bet v 1 mediante la aplicación local en el tubo digestivo por colonoscopia es capaz de inducir una respuesta inflamatoria a este nivel³². El trabajo de Magnusson y cols.³³ concluye que en pacientes con polinosis por abedul y síndrome de abedul-alimentos vegetales, la biopsia duodenal tomada durante la estación polínica, muestra una mayor infiltración de eosinófilos y mastocitos en comparación a la biopsia tomada fuera de la estación polínica. En ambos periodos, los pacientes evitaron la ingesta de los alimentos implicados en el síndrome abedul-alimentos vegetales, por lo que se atribuye dicha inflamación directamente a la polinosis. Además, la mayoría de estos pacientes referían molestias gastrointestinales propias del síndrome del intestino irritable durante la polinización. Onbasi y cols.³⁴ demuestran la presencia de eosinófilos en el esófago de pacientes con alergia a polen de gramíneas en la estación polínica respecto a la población control, aunque dicha infiltración no se correlacionaba con la clínica digestiva. La asociación existente entre la atopía y un subgrupo de pacientes con síndrome de intestino irritable ha llevado a acuñar el término de "síndrome de intestino irritable atópico"³⁵.

Si se analiza esta interrelación entre el sistema respiratorio y el aparato digestivo en dirección contraria, es decir, a partir de pacientes con alergia a alimentos sin polinosis asociada, también se demuestra una cierta conexión entre la vía respiratoria y la digestiva. Wallaert y cols observan que en el esputo inducido de pacientes con alergia alimentaria sin rinitis ni asma, existe mayor concentración de eosinófilos, neutrófilos e IL-8 respecto a la población control³⁶. Thaminy y cols. también demostraron que en pacientes con aler-

gia alimentaria y sin alergia respiratoria, existe una mayor hiperreactividad bronquial asintomática respecto a la población sin alergia alimentaria³⁷.

LA POLINOSIS EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad del esófago caracterizada por un denso infiltrado eosinofílico con una hiperplasia escamosa epitelial, sin existir anomalías en la mucosa gástrica o intestinal. La primera descripción tuvo lugar en 1977, pero el punto de inflexión en lo que se refiere al interés por esta enfermedad es a partir de 1995 cuando se establece que es una entidad que podría estar relacionada con una alergia alimentaria³⁸. Los criterios diagnósticos según el último consenso de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica y del Instituto de la Asociación Americana de Gastroenterología son los reflejados en la Tabla 2³⁹.

La etiología alérgica mediante un mecanismo mediado por IgE, celular o mixto parece ser la causa, según las siguientes evidencias: 1) Entre el 60 y el 80% de los pacientes con esofagitis eosinofílica presenta una dermatitis atópica y/o rinitis/asma alérgica y/o alergia alimentaria. 2) Muchos pacientes mejoran con dietas elementales en las que posibles alérgenos alimentarios son excluidos. 3) Las dietas de eliminación de alimentos a los que los pacientes son alérgicos, según resultados de las pruebas cutáneas (prick test y pruebas del parche), han mostrado ser efectivas en algunos pacientes. 4) El perfil de inflamación sigue un patrón predominantemente Th2. 5) La alergia a un polen puede inducir una inflamación eosinofílica a nivel esofágico. Dicho punto se amplía a continuación.

Mishra y cols. publican en 2001 un trabajo realizado con un modelo de ratones alérgicos a *Aspergillus*, observando que tras la provocación intranasal del aeroalérgeno se induce una respuesta inflamatoria eosinofílica bronquial, con eosinofilia en sangre periférica y lo que es más importante también esofági-

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de esofagitis eosinofílica

Guías diagnósticas de la esofagitis eosinofílica de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología pediátrica y el Instituto de la Asociación Americana de Gastroenterología.

Clínica compatible con esofagitis o disfunción esofágica

≥ 15 eosinófilos por campo de gran aumento

Ausencia de respuesta con tratamiento a altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (hasta 2 mg/kg/día) o pHmetría dentro de la normalidad.

ca⁴⁰. Resultados que concuerdan con los encontrados por Onbasi y cols. comentados anteriormente.

La única información clínica que hace referencia a la polinosis como causante de esofagitis eosinofílica se encuentra en la descripción de casos clínicos aislados. Fogg describe un paciente con criterios de esofagitis eosinofílica sin alergia alimentaria asociada y con una rinitis y asma alérgica estacional polínica. Después del control evolutivo del paciente a lo largo de 3 estaciones polínicas, incluyendo la toma de biopsias del esófago durante y fuera de la estación concluye que la esofagitis eosinofílica solo aparece durante la polinización por lo que considera a la polinosis como causante⁴¹. Recientemente Domínguez y cols. describen una esofagitis eosinofílica en un paciente con un perfil de sensibilización a profilina cuya sensibilización primaria es probablemente por polen de gramíneas⁴². Si tenemos en cuenta el incremento de casos diagnosticados de esofagitis eosinofílica en las últimas décadas en la mayoría de casos asociados a atopia y que existen evidencias de que en algunos casos la respuesta alérgica polínica es la responsable de la inflamación eosinofílica, no cabe la menor duda que investigar la presencia de polinosis debe incluirse en la evaluación de estos pacientes.

Rinitis y asma por ácaros y alergia alimentaria a marisco

La alergia alimentaria a marisco y fundamentalmente a crustáceos es la segunda causa de alergia alimentaria en nuestro país.

Una gran parte de los pacientes con alergia a marisco presentan una alergia respiratoria por ácaros. Dicha asociación se explica por el hecho de que tanto en los ácaros como en el marisco la tropomiosina forma parte de su citoesqueleto y presenta una alta homología en su secuencia aminoacídica. Desde que se identificó la Pen a 1 (tropomiosina de la especie de gamba *Penaeus aztecus*)⁴³ como uno de los alérgenos responsables de la alergia alimentaria por ingesta de gamba, las tropomiosinas son clave a la hora de comprender la reactividad cruzada existente tanto entre especies animales que pertenecen a la misma familia como entre aquellas especies muy diferenciadas según su clasificación filogenética. Los alérgenos Der p 10 y Der f 10, tropomiosinas de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae* respectivamente, así como las tropomiosinas de algunas especies de ácaros menores como es el caso del *Tyrophagus* han sido clonados y secuenciados observándose una gran homología

entre dichos alérgenos y también con la Pen a 1^{44,45}. La vía de sensibilización a tropomiosina puede ser tanto digestiva como respiratoria, siendo los ácaros la principal fuente de sensibilización por vía respiratoria, para ser posteriormente responsables de la alergia alimentaria⁴⁶.

En conclusión, podemos afirmar que la polinosis y la alergia a ácaros no se limitan a la rinoconjuntivitis y al

asma bronquial sino que también puede ser la responsable de la posterior aparición de alergia a alimentos vegetales o de inducir *per se* una inflamación en el tubo digestivo, clínicamente relevante o no. La interrelación de la vía respiratoria puede extenderse también a la digestiva como consecuencia de la respuesta sistémica que caracteriza a la enfermedad alérgica.



Bibliografía

1. Navarro A. Rinitis. En: SEAIC & Schering-Plough editores. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán 5, S.A. Ediciones; 2006. p.107-131.
2. Quirce S. Asma. En: SEAIC & Schering-Plough editores. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán 5, S.A. Ediciones; 2006. p.133-158.
3. Ghunaim N, Grönlund H, Kronqvist M, Grönneberg R, Söderström L, Ahlstedt S, van Hage-Hamsten M. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy*. 2005; 60:185-91.
4. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24:367-74.
5. Enrique E, Cisteró-Bahía A, Bartolomé B, Alonso R, San Miguel-Moncín MM, Bartra J, Martínez A. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy*. 2002 ;57:351-6
6. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106:27-36.
7. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002; 964: 47-68.
8. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J*. 1989; 8:1935-8.
9. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:518-25.
10. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:847-52.
11. Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:14-23
12. van Ree R. Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30:910-3.
13. Palacin A, Quirce S, Armentia A, Fernández-Nieto M, Pacios LF, Asensio T, Sastre J, Diaz-Perales A, Salcedo G. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:1132-8.
14. Lombardero M, García-Sellés FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, García-Casado G, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G, Barber D. Prevalence of sensitization to *Artemisia* allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34:1415-21.

15. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:821-30.
16. Ebner C, Hirschwahr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95:962-9.
17. Breiteneder H, Mills E. Plant food allergens – structural and functional aspects of allergenicity. *Biotech adv* 2005; 23: 395-399.
18. Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science.* 1991 2; 253:557-60.
19. Ebner C, Hirschwahr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95:962-9.
20. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F, Caldironi G. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:427-32.
21. Fähr J, Wüthrich B, Vieths S. Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25:1018-2.
22. Wüthrich B, Dietschi The celery-carrot-mugwort-condiment syndrome: skin test and RAST results. *Schweiz Med Wochenschr.* 1985; 115:258-64.
23. Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy.* 2006; 61:461-76.
24. Miralles JC, Caravaca F, Guillén F, Lombardero M, Negro JM. Cross-reactivity between Platanus pollen and vegetables. *Allergy.* 2002; 57:146-9.
25. San Miguel-Moncín M, Krail M, Scheurer S, Enrique E, Alonso R, Conti A, Cisteró-Bahima A, Vieths S. Lettuce anaphylaxis: identification of a lipid transfer protein as the major allergen. *Allergy.* 2003; 58:511-7.
26. Alonso R, Enrique E, Pineda F, Basagaña M, San Miguel-Moncín MM, Bartra J, Palacios R, Cisteró-Bahima A. An observational study on outgrowing food allergy during non-birch pollen-specific, subcutaneous immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 143:185-9.
27. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B, Ma Y, Ebner C, Rigby N, Sancho AI, Miles S, Zuidmeer L, Knulst A, Breiteneder H, Mills C, Hoffmann-Sommergruber K, van Ree R. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:481-8.
28. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:269-73.
29. Wilson AF, Novey HS, Berke RA, Surprenant EL. Deposition of inhaled pollen and pollen extract in human airways. *N Engl J Med.* 1973; 288:1056-8.
30. Einarsson R, Renck B, Taudorf E. In vitro studies of degradation of birch and timothy pollen allergen preparations by human duodenal juice. *Allergy.* 1988; 43:469-72.

31. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis *Allergy Clin Immunol*. 2000; 106:S247-50.
32. Mayer JH, Gastell S, Pickert C, Bischoff SC. Recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen, induces wheal and flare reaction in gut mucosa of selected patients. Abstract presented at the XXth Congress of the EAACI, May 9-13, 2001, Berlin, Germany.
33. Magnusson J, Lin XP, Dahlman-Höglund A, Hanson L LA, Telemo E, Magnusson O, Bengtsson U, Ahlstedt S. Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:45-50.
34. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1423-31.
35. Tobin MC, Keshavazian A, Farhardi A. Atopic irritable bowel syndrome: same old hat or a new entity?. *xpert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:457-9.
36. Wallaert B, Gosset P, Lamblin C, Garcia G, Perez T, Tonnel AB. Airway neutrophil inflammation in nonasthmatic patients with food allergy. *Allergy*. 2002 ; 57:405-10
37. Thaminy A, Lamblin C, Perez T, Bergoin C, Tonnel AB, Wallaert B, Increased frequency of asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in nonasthmatic patients with food allergy. *Eur Respir J*. 2000; 16:1091-4.
38. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109:1503-12.
39. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1342-63.
40. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest*. 2001;107:83-90.
41. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:796-7.
42. Domínguez-Ortega J, Pérez-Bedmar J, Rodríguez-Jiménez B, Butrón M, Kindelan C, Ledesma A. Eosinophilic esophagitis due to profilin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19:338-9.
43. Daul CB, Slaterry M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105:49-55.
44. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, Jyo T, Murooka Y, Oka S, Ono K. Immunochemical characterisation of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:74-83.
45. Jeong KY, Lee H, Lee JS, Lee J, Lee IY, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Molecular cloning and the allergenic characterization of tropomyosin from *Tyrophagus putrescentiae*. *Protein Pept Lett*. 2007;14:431-6.
46. Purohit A, Shao J, Degreef JM, van Leeuwen A, van Ree R, Pauli G, de Blay F. Role of tropomyosin as a cross-reacting allergen in sensitization to cockroach in patients from Martinique (French Caribbean island) with a respiratory allergy to mite and a food allergy to crab and shrimp. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39:85-8.