

## CRD nell'allergia al lattice (Rassegna)

M. Beatrice Bilò, Leonardo Antonicelli, M. Chiara Braschi, Floriano Bonifazi

*U.O. di Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia, Allergologia e Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona*

### INTRODUZIONE

L'allergia IgE-mediata al lattice di gomma è stata per la prima volta descritta nel 1927. La storia moderna inizia nel 1979 con la segnalazione di una casalinga con orticaria immediata da contatto con guanti di gomma. Nel 1984 sono stati riportati i primi casi di anafilassi intraoperatoria, da contatto con guanti in lattice. A queste sono seguite altre segnalazioni di anafilassi da contatto con presidi medico-chirurgici (in corso di cateterismo, esplorazioni ginecologiche, trattamenti odontoiatrici ecc.), nonché da altro materiale in lattice (condom, giocattoli, attrezzatura subacquea ecc.). Tra il 1988-93 l'FDA ha ricevuto più di 1100 segnalazioni di reazioni allergiche, tra cui 15 casi di morte in corso di clisma opaco; eccezionali i casi di decessi indipendenti da procedure medico-chirurgiche<sup>1-3</sup>.

Le cause più probabili della aumentata prevalenza di allergia al lattice di gomma, riscontrata soprattutto negli anni '90, sono riportate nella Tabella 1.

Le manifestazioni cliniche sono quelle tipiche di una allergia IgE-mediata, ovvero orticaria da contatto, orticaria generalizzata e/o angioedema, rino-congiuntivite, asma (tosse, sibilo, costrizione toracica) e anafilassi<sup>1-3</sup>.

L'esposizione all'allergene può avvenire per via cutanea, percutanea, mucosale (mucosa orale, vaginale, rettale), sistemica o inalatoria, quest'ultima legata alla dispersione aerea di particelle di lattice adsorbite a particelle di amido di mais. La diversa localizzazione dei sintomi sembra essere influenzata dalla via di esposizione, dal grado di sensibilizzazione e dal tipo di allergene implicato nonché da differenze intrinseche individuali nella sensibilità dei diversi organi bersaglio<sup>4</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E STORIA NATURALE

La prevalenza di sensibilizzazione nella popolazione generale è del 3,3-18,6% (a seconda della popolazione studiata e del tipo di test diagnostico utilizzato), del 3-17%

negli operatori sanitari altamente esposti e del 10-68% nei bambini affetti da spina bifida<sup>4-8</sup>.

Una allergia clinicamente significativa si riscontra tuttavia in circa l'1% della popolazione generale e nel 15-32% dei bambini affetti da spina bifida<sup>5</sup>. La prevalenza di asma occupazionale negli operatori sanitari varia a seconda degli studi (2,5-22%), mentre è stata stimata intorno al 9% negli operai di industrie di bambole e nel 6% degli operai di industrie della gomma<sup>6,7</sup>.

I gruppi ad alto rischio finora identificati sono pertanto rappresentati dai pazienti con anamnesi di anafilassi intraoperatoria, grave reazione allergica associata a procedure dentali e/o ginecologiche o ripetuti e precoci interventi chirurgici (tipicamente i portatori di spina bifida)<sup>8</sup>, dai soggetti con esposizione occupazionale per utilizzo di guanti di lattice o altri tipi di esposizione (es. aerogena)<sup>6</sup>, da soggetti con allergia verso alcuni alimenti cross-reattivi con il lattice (es. banana, kiwi, avocado, castagna)<sup>2-4</sup>.

La presenza di atopia (elevato livello di IgE o *skin test* positivi verso allergeni da inalazione) e di dermatite delle mani, soprattutto se a carattere progressivo, rappresentano altri importanti fattori di rischio<sup>9</sup>.

Altre categorie a rischio sono state individuate nei giardinieri, lavoratori in industria tessile, parrucchieri, alimentaristi, operai edili e verniciatori, addetti alle pulizie<sup>10,11</sup>. Si ritiene pertanto che si possa verificare uno "spostamento" della prevalenza della allergia al lattice dagli operatori sanitari ad altre categorie; sembra inoltre che essa stia incrementando in Taiwan, Portogallo e Polonia ed è prevista un'altra possibile epidemia in alcuni paesi in cui è in atto una rivoluzione tecnologica, come Cina e India<sup>11</sup>.

La storia naturale di questa malattia in ambito occupazionale ha evidenziato, persistendo l'esposizione, un incremento progressivo della prevalenza di sensibilizzazione e della successiva comparsa di manifestazioni cliniche non solo in relazione alla durata della esposizione, ma anche alla entità della esposizione (guanti in lattice ad elevato contenuto proteico, con polvere).

#### Tabella 1

Possibili cause di aumentata prevalenza di allergia al lattice di gomma

1. Introduzione delle norme universali di prevenzione delle malattie virali ha indotto:
  - a. aumento esposizione diretta
  - b. aumento esposizione indiretta (aerodispersione degli allergeni negli ambienti sanitari)
  - c. utilizzo indiscriminato dei guanti, anche per mansioni per le quali non sono necessari
2. Modificazioni nei processi di manifatturazione dei guanti:
  - a. utilizzo di lattice "giovane"
  - b. ridotta estrazione delle proteine allergeniche dai prodotti
  - c. possibile effetto adiuvante della contaminazione da parte di endotossine
  - d. possibile effetto adiuvante della polvere di amido mais
3. Nuove vie di sensibilizzazione

## IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DEGLI ALLERGENI

Nella allergia IgE-mediata, la reazione di ipersensibilità è diretta verso componenti proteiche presenti nei materiali in lattice, in particolare nei guanti<sup>12</sup>.

Il lattice della gomma è costituito da una miscela di sostanze che contiene il 33% di cis-1,4 poliisoprene, di per sé non allergizzante e responsabile delle proprietà fisiche del lattice, il 2% di resine, il 65% di acqua e il 2-3% di proteine con peso molecolare compreso tra 2 e 200 kD.

Al momento attuale 13 proteine sono state identificate come allergeni del lattice ed hanno ricevuto nomenclatura internazionale (Hev b 1-13) (Tab. 2)<sup>13</sup>. Tuttavia, la funzione biologica non è stata ancora determinata per gli tutti allergeni. La maggior parte di essi è stata prodotta anche in forma ricombinante, con epitopi per le IgE del tutto simili a quelli degli allergeni naturali, con l'eccezione dell'Hev b 2, a motivo della sua struttura carboidratica<sup>14</sup>.

L'utilizzo di allergeni naturali e/o ricombinanti ha consentito di determinare profili di sensibilizzazione differenziati a seconda dei diversi gruppi di pazienti allergici e di valutare il potenziale allergenico di vari tipi di guanti. Nei bambini con anomalie congenite prevale una reattività verso Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5, negli operatori sanitari verso Hev b 5, Hev b 6.02 e con minore frequenza verso Hev b 2, Hev b 4 e Hev b 7, nei lavoratori dell'industria della gomma prevalentemente verso Hev b 6<sup>11,15</sup>.

Anche Hev b 13 sembra rappresentare un importante

allergene sia nei bambini affetti da spina bifida che negli operatori sanitari<sup>16</sup>, sebbene non tutti gli autori siano concordi<sup>17</sup>.

La valutazione della distribuzione degli allergeni del lattice all'interno e all'esterno dei guanti ha evidenziato una maggiore concentrazione di Hev b 5 e Hev b 6.02 all'interno, mentre di Hev b 1 e Hev b 3 all'esterno, confermando una stretta relazione tra la diversa localizzazione degli allergeni, la via di sensibilizzazione in gruppi diversi di popolazioni a rischio e la conseguente selettività di risposta IgE specifica<sup>18</sup>.

Nella sindrome "lattice-frutta" si ritiene che la cross-reattività sia legata alla capacità delle IgE di riconoscere epitopi strutturalmente simili presenti in diverse proteine filogeneticamente correlate o che rappresentino strutture conservate nel corso della evoluzione. Gli allergeni cross-reattivi ritenuti responsabili di tale sindrome sono stati identificati nelle profiline (Hev b 8 e profilina di peperone, banana ed ananas), nelle patatine (Hev b 7 patatina-like e Sol t 1 della patata) e nelle proteine correlate alla patogenesi (PR), come PR-3 (eveina del lattice Hev b 6.02 e chitinasi di classe I che contengono un dominio terminale simile alla eveina, come quelle di banana ed avocado), PR-2 ( $\beta$ -1,3-glucanasi del lattice Hev b 2 e L-ascorbato perossidasi di peperone), PR-14 (*Lipid Transfer Proteins* o LTP)<sup>19-21</sup> (Tab. 2). Tuttavia il significato clinico di tutte queste cross-reattività non è ancora del tutto chiaro.

Un numero elevato di frutta e vegetali è stato correlato a tale sindrome. Tale correlazione è emersa esclusivamente da valutazioni cliniche e positività dei test cutanei

**Tabella 2**  
Allergeni del lattice

ALLERGENE	NOME	P.M. (kDa)	OPERATORI SANITARI <sup>a</sup>	SPINA BIFIDA <sup>a</sup>	CROSS-REATTIVITA' Entità molecolare/ sorgente allergene cross-reattivo
Hev b 1	Fattore di allungamento della gomma (REF)	14,6	minore	maggiore	
Hev b 2	$\beta$ -1,3-glucanasi	34-36	minore/maggiore <sup>b</sup>	minore/maggiore <sup>b</sup>	$\beta$ -1,3-glucanasi e proteine omologhe/peperone, olivo
Hev b 3	Piccola particella proteica della gomma	24	minore	maggiore	
Hev b 4	Componente complesso lutoide <i>microhelix</i>	100-115	minore/maggiore <sup>b</sup>	minore/maggiore <sup>b</sup>	
Hev b 5	Proteina acidica	16	maggiore	minore/maggiore <sup>b</sup>	Proteina acidica / patata pKIWI501 / kiwi
Hev b 6.01	Pro-eveina	20	maggiore	maggiore	Chitinasi classe I / banana, avocado
Hev b 6.02	Eveina	4,7	maggiore	maggiore	Chitinasi classe I / banana, avocado, castagna
Hev b 6.03	Frammento C-terminale	16	minore	minore	
Hev b 7	Patatina-like	42	minore	minore	Patatina / patata
Hev b 8	Profilina	14	minore	minore	Profiline / peperone, sedano, ananas, graminacee, betulla
Hev b 9	Enolasi	47,6	minore	-	
Hev b 10	Mn superossido dismutasi	26	minore	minore	
Hev b 11	Chitinasi classe I	33	minore	-	
Hev b 12	<i>Lipid Transfer Protein</i> (LTP)	9,3	minore	-	
Hev b 13	<i>Early nodule-specific protein</i>	43	minore/maggiore <sup>b</sup>	minore	Patatina / patata

<sup>a</sup>) Rilevanza dell'allergene

<sup>b</sup>) minore/maggiore: indica la presenza di dati conflittuali. Da Rif. 13

per alcuni alimenti (es. mela, carota, ciliegia, fragola, spinaci ecc.), da riscontro clinico, test cutanei positivi e dimostrazione della cross-reattività mediante tecniche di RAST-inibizione su estratti allergenici (es. pesca, fico, melone, ananas ecc.) ed infine da valutazione clinica e identificazione delle componenti cross-reattive mediante utilizzo di allergeni naturali o ricombinanti (es. avocado, banana, castagna, kiwi, frutta della passione, papaia, mango, pomodoro, papaia, sedano, pepe ecc.)<sup>22</sup>.

### INDAGINI DIAGNOSTICHE

La diagnosi di allergia al lattice si avvale di una anamnesi approfondita e di test *in vivo* e *in vitro*<sup>23,24</sup>. Una anamnesi molto accurata rimane uno strumento diagnostico essenziale, dal miglior rapporto costo-beneficio, anche se non riesce ad identificare tutti i pazienti che successivamente svilupperanno una reazione allergica. Inoltre presenta alcuni limiti a causa di altre patologie che possono simulare il problema (es. orticaria da pressione) o di altre possibili concomitanti cause di sintomatologia allergica (es. reazioni da allergia alimentare o da farmaci, esposizione ad allergeni o irritanti al di fuori dell'ambiente lavorativo).

I test cutanei e la ricerca di IgE specifiche su siero verso il lattice si sono finora basati sull'utilizzo di estratti che includono proteine sia allergeniche che non-allergeniche. La metodica *in vitro* inoltre non tiene conto della affinità delle IgE, della presenza nel siero di anticorpi bloccanti e di anticorpi cross-reattivi. Tutto ciò ha portato allo sviluppo di tecnologie aventi lo scopo di caratterizzare le proteine più rilevanti presenti nelle sorgenti allergeniche, purificare gli allergeni e di sintetizzarne alcuni in forma ricombinante<sup>25</sup>.

L'obiettivo è quello di realizzare, anche nella allergia al lattice, la cosiddetta *Component Resolved Diagnosis* (CRD) che si avvale di allergeni purificati e/o ricombinanti<sup>26</sup>.

### Test *in vivo*

#### a) Test cutanei

I test *in vivo* sono rappresentati dai *prick test*, che possono essere eseguiti con estratti commerciali o con estratti estemporanei di lattice, ottenuti lasciando incubare dei pezzi di guanto in soluzione fisiologica sterile per 30', da utilizzare successivamente con opportune diluizioni. Sarebbe auspicabile l'utilizzo del guanto che ha indotto la reazione allergica, a motivo del diverso contenuto allergenico dei vari prodotti. Il grado di sensibilità e specificità varia a seconda del tipo di estratto utilizzato<sup>27-29</sup>. Negli USA non sono ancora disponibili test diagnostici standardizzati riconosciuti da FDA. Uno studio multicentrico eseguito nel 1994 con un estratto non ammoniacato di lattice (Greer Laboratories)<sup>27</sup> è stato successivamente criticato e rivalutato, con riscontro di una sensibilità del 75% e specificità del 97%<sup>28</sup>. Pertanto tuttora negli USA i test vengono eseguiti con il materiale grezzo opportunamente diluito.

In Europa, sono commercialmente disponibili diversi estratti, come ad esempio Stallergenès (22 mcg/mL), Alk-Abellò (1, 10 e 100 HEP U), Lofarma (12,5 mcg/mL). Con l'utilizzo di un estratto standardizzato (Stallergenès), è stata documentata una sensibilità del 93% ed una specificità del 100%<sup>29</sup>.

La lettura del *prick test* deve tener conto del dato anamnestico e della non assoluta sensibilità del test. In corso di diagnostica cutanea sono state segnalate reazioni di tipo ritardato e reazioni sistemiche anche gravi, quest'ultime soprattutto in America con utilizzo di materiale grezzo<sup>30</sup>.

### CRD

L'utilizzo di test cutanei (*prick*) con una combinazione di allergeni ricombinanti del lattice (rHev b 5, rHev b 6 e rHev b 7) è stato confrontato in pazienti americani allergici con una preparazione non standardizzata di lattice naturale, evidenziando una sensibilità del 93% e una specificità del 100%<sup>31</sup>.

*Prick tests* con 7 proteine native purificate del lattice (Hev b 1, 2, 3, 4, 6.01, 7.01 e Hev b 13) e con l'allergene ricombinante Hev b 5 sono stati eseguiti in operatori sanitari allergici al lattice (diagnosi confermata da test cutanei con estratto non ammoniacato) e in operatori sanitari atopici non allergici al lattice. Secondo i risultati di questo studio, Hev b 2, 5 e 6.01 si sono confermati gli allergeni maggiori, mentre Hev b 13 sembra rappresentare un nuovo allergene maggiore in questa categoria di pazienti. La specificità del test cutaneo con i 7 allergeni è risultata del 100% e con Hev b 13 del 98%<sup>16</sup>.

Pertanto una diagnosi basata sulle componenti molecolari potrebbe essere attuata mediante test cutanei, a patto che si utilizzi un pannello sufficientemente ampio di allergeni purificati e ricombinanti con il quale poter identificare il maggior numero possibile di pazienti allergici.

#### b) Test di provocazione (cutaneo, bronchiale, nasale, congiuntivale)

Qualora si verifichi una discrepanza tra i risultati dei test cutanei e l'anamnesi oppure tra i test *in vitro* e l'anamnesi, si può utilizzare il test cosiddetto "test d'uso"<sup>32</sup>, con utilizzo dito di un guanto di lattice e, in caso negativo, di guanto intero. Anche in caso di corretta indicazione, il test deve essere effettuato con estrema cautela e in ambiente controllato, per la possibilità di reazioni allergiche anche gravi. Il perfezionamento e l'introduzione nella routine della CRD potrebbe portare ad un progressivo abbandono di tale procedura diagnostica.

Il test bronchiale viene generalmente eseguito per confermare la diagnosi di asma occupazionale; deve essere effettuato da personale esperto, in ambiente ospedaliero attrezzato al trattamento delle emergenze anafilattiche, con osservazione prolungata del paziente per il rischio di reazioni ritardate<sup>33</sup>. Il test di stimolazione nasale è stato proposto per la diagnosi di rinite occupazionale<sup>34</sup>.

Si tratta tuttavia di procedure non standardizzate, il cui ruolo e validità necessitano di ulteriori valutazioni<sup>33</sup>.

### Test *in vitro*

#### a) IgE specifiche su siero

I test *in vitro* per la ricerca su siero di IgE specifiche verso il lattice riconosciuti dalla FDA sono rappresentati dalle metodiche ImmunoCAP (Pharmacia-UpJohn, Uppsala, SW), DPC AlaSTAT (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Calif.) ed Hy-TEC (HYCOR Biomedical, Inc., Garden Grove, Calif.)<sup>28,35</sup>. La Tabella 3 riporta gli studi di confronto tra le tre metodiche.

In sintesi, la sensibilità di AlaSTAT e ImmunoCAP appare inferiore a quella di Hy-TEC, probabilmente a motivo di una ridotta rappresentazione dell'allergene Hev b 5 o di una sua denaturazione nei reagenti utilizzati nelle prime due metodiche<sup>28</sup>. Viceversa la specificità di Hy-TEC si dimostra inferiore a quella delle altre due metodiche. Per un approfondimento sulla loro efficienza, sensibilità, specificità si rimanda agli articoli specifici<sup>28,35</sup>.

Un recente studio con Immulite 2000 3gAllergy (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited, Llanberis UK) evidenzia una sua maggiore sensibilità rispetto, ad AlaSTAT e ImmunoCAP e una maggiore specificità in confronto ad Hy-TEC, soprattutto ad un cutoff  $\geq 0,10$  kU/L; tuttavia non riconosce un 15,5% di pazienti con test cutanei positivi<sup>36</sup>.

**CRD**

I pazienti realmente allergici al lattice dimostrano una selettività di risposta IgE verso Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 ed Hev b 6.02. Pertanto pannelli diagnostici contenenti tali allergeni, naturali o ricombinanti, consentono di identificare la maggior parte dei soggetti allergici al lattice<sup>37-39</sup>.

Kurup e coll.<sup>37</sup> hanno valutato operatori sanitari e bambini con spina bifida allergici, bambini con spina bifida non allergici e operatori sanitari non atopici, confrontando due metodiche ImmunoCAP, di cui una solo verso lattice e l'altra anche verso rHev b 5 con un'altra metodica *in vitro* "in-house" con 11 allergeni purificati del lattice (da Hev b 1 a Hev b 10), con Hev b 13 e con estratto grezzo di lattice.

La combinazione di Hev b 2, 5, 6 e 13 ha consentito di identificare più dell'80% degli operatori sanitari allergici, mentre Hev b 6 associato ad Hev b 1 o Hev b 3 ha permesso di porre diagnosi in tutti i pazienti allergici affetti da spina bifida. L'ImmunoCAP ha confermato in modo molto accurato la diagnosi di allergia al lattice nei vari gruppi di pazienti studiati,

sebbene sia risultato positivo anche in alcuni controlli<sup>37</sup>.

Il profilo di sensibilizzazione in pazienti di diverse nazionalità allergici al lattice (tedesca, portoghese ed americana) sembra sovrapponibile<sup>40</sup>. La combinazione di rHev b 5, rHev b 6.01 e nHev b 13 valutati all'ImmunoCAP ha permesso di individuare il 100% degli operatori sanitari allergici al lattice e dell'80% di quelli allergici affetti da spina bifida. Solo l'8,3% dei sieri ha dimostrato risposta specifica verso i *Cross-reactive Carbohydrate Determinants* (CCD), sottolineando come quest'ultimi appaiono rivestire una scarsa rilevanza in pazienti con allergia al lattice clinicamente significativa<sup>40</sup>.

Infatti nella diagnosi di allergia al lattice uno dei problemi più rilevanti è rappresentato dal fatto che la presenza di IgE specifiche non è sempre clinicamente rilevante. Un test falsamente positivo per il lattice può essere infatti legato a proteine cross-reattive, come CCD o profiline panallergeni dei pollini di graminacee ed alberi, oppure a CCD del veleno di imenotteri<sup>41</sup>.

La presenza di IgE specifiche unicamente verso rHev b 8 (profilina del lattice) evidenziata mediante ImmunoCAP, potrebbe costituire un valido marcatore di sensibilizzazione asintomatica<sup>42,43</sup>. Su 7 pazienti atopici cuti e/o RAST positivi verso il lattice, con diagnosi dubbia di allergia al lattice, tutti erano allergici ai pollini di graminacee, monosensibili verso Hev b 8, negativi verso rHev b 1, 2, 3, 5, 6, 9, 11. Esperimenti di RAST-inibizione eseguiti in due diversi tipi di guanti hanno consentito di escludere in essi la presenza di Hev b 8. Lo studio sottolinea il valore aggiunto di una CRD con utilizzo di ricombinanti, confermato dalla possibilità di reinserire alcuni operatori sanitari nel loro ambito lavorativo o di eseguire procedure medico-chirurgiche in ambiente non *latex-safe*<sup>41,42</sup>.

Del tutto recentemente due studi<sup>41,44</sup> hanno confrontato la metodica ImmunoCAP FEIA con quella su *microar-*

**Tabella 3**

Test *in vitro* per la ricerca delle IgE specifiche verso il lattice approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA)

Metodo	Numero e tipologia dei soggetti studiati	Sensibilità diagnostica (%)	Specificità diagnostica (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)	Efficienza (%)
Pharmacia CAP System <sup>a</sup>	117 A+, 195 A-	75,2 (67-83)	90,8 (87-94)	83,0 (76-90)	85,9 (81-91)	84,9 (81-89)
Pharmacia CAP System	38 A+, 44 A-	97	84	NA	NA	NA
Pharmacia CAP System <sup>a</sup>	131 SPT+, 181 SPT-	76,3 (69-84)	96,7 (94-99)	94,3 (90-99)	85,0 (80-90)	88,1 (85-92)
Pharmacia CAP System <sup>b</sup>	83 allergici, 60 non allergici	79,5	90	91,7	76,1	NA
DPC AlaSTAT <sup>a</sup>	117 A+, 195 A-	78,6 (71-86)	95,4 (92-98)	91,1 (86-97)	91,1 (84-93)	89,1 (86-93)
DPC AlaSTAT RIA	38 A+, 44 A-	100	33	NA	NA	NA
DPC AlaSTAT <sup>a</sup>	131 SPT+, 181 SPT-	73,3 (66-80)	97,2 (95-99)	95,0 (91-99)	83,4 (78-88)	87,2 (83-91)
DPC AlaSTAT <sup>b</sup>	83 allergici, 60 non allergici	74,7	91,7	92,5	72,4	NA
Hycor HyTECH <sup>a</sup>	117 A+, 194 A-	89,8 (84-95)	67,5 (61-74)	62,5 (55-70)	91,6 (87-92)	79,5 (71-81)
Hycor HyTECH <sup>a</sup>	131 SPT+, 180 SPT-	91,6 (87-96)	73,3 (67-80)	71,4 (65-78)	92,3 (88-97)	81,0 (77-85)

A: anamnesi; NA: non applicabile; SPT: *skin prick test*

<sup>a</sup>) Risultati medi e livelli di confidenza 95% derivano dallo stesso studio in cui sono stati utilizzati l'anamnesi e il *prick test* (Greer) per qualificare i pazienti allergici e i controlli.

<sup>b</sup>) I risultati medi sono stati ottenuti utilizzando come positivo un valore cut-off di 0,35 kIU/L. I soggetti sono stati classificati come allergici al lattice o non allergici sulla base della anamnesi e di un *prick test* eseguito con estratto di lattice non standardizzato.

Da Rif. 28 e 35

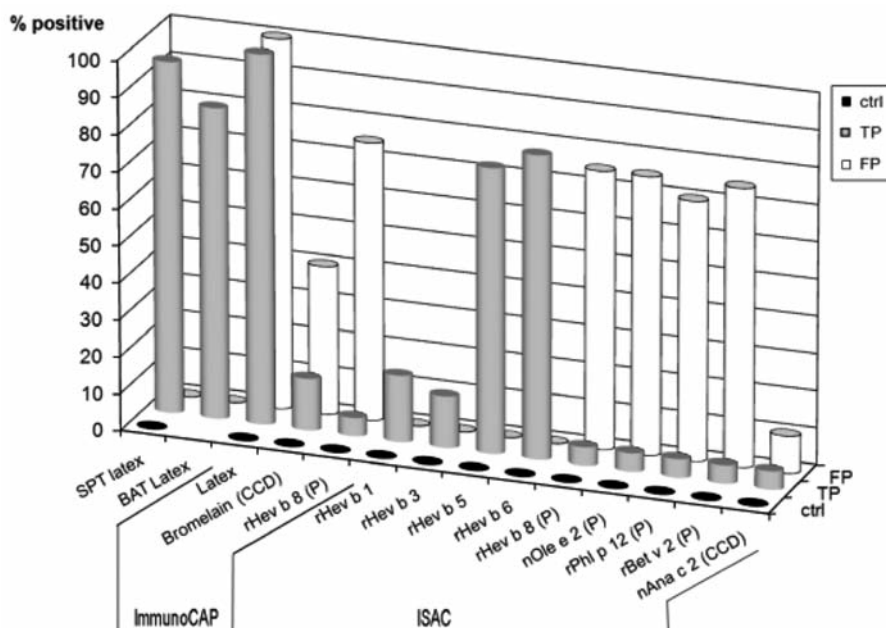


ray (ISAC, Phadia AB, Uppsala, SW) nel tentativo di realizzare una CRD. La tecnica su *microarray* consente di analizzare contemporaneamente, in una piccola quantità di sangue, la presenza di IgE specifiche verso molteplici allergeni, inclusi alcuni del lattice. Nello studio di Ebo<sup>41</sup> il *microarray* ha valutato la presenza di IgE specifiche verso rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.02, rHev b 8, alcune profiline dei pollini (nOle e 2, rPhl p 12, rBet v 2) e nAna c 2; quest'ultimo allergene rappresenta la bromelina purificata dell'ananas ed è usata come indicatore dei CCD. Con questa metodica sono stati valutati 22 pazienti allergici al lattice con anamnesi certa e test diagnostici (*prick* e IgE specifiche) positivi, 20 soggetti asintomatici sensibilizzati al lattice con esposizione frequente all'allergene, test cutanei negativi ma presenza di IgE specifiche (cosiddetti falsi positivi), ed infine un gruppo di controllo di 26 soggetti. Il *microarray* è risultato negativo in tutti i controlli e positivo verso almeno uno degli allergeni maggiori in tutti i pazienti allergici (Fig. 1). Nei soggetti sensibilizzati asintomatici, risultati prevalentemente sensibilizzati ai pollini di graminacee, ha dato esito negativo verso rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5 e rHev b 6.02, ma positivo in 3/4 dei casi verso profiline (rHev b 8, nOle e 2, rBet v 2) (Fig 1). Al contempo i soggetti sensibilizzati asintomatici non avevano livelli evidenti di IgE verso nAna c 2 (CCD)<sup>41</sup>. L'ImmunoCAP è stato eseguito in 13 pazienti allergici e in 11 soggetti sensibilizzati ma asintomatici con utilizzo di rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 6.02, rHev b 8, rHev b 9, rHev b 11, bromelina e HRP (perossidasi di rafano). L'ImmunoCAP è risultato negativo in 10/11 controlli e positivo per almeno uno degli allergeni maggiori in tutti i pazienti allergici. Una differenza statisticamente significa-

tiva è stata osservata nel livello di IgE specifiche verso Hev b 8 tra allergici e asintomatici sensibilizzati. A differenza del *microarray*, l'ImmunoCAP è stato in grado di evidenziare la presenza di sensibilizzazione verso i CCD, come dimostrato dai livelli di IgE specifiche verso bromelina e HRP (Fig. 1). Gli autori hanno pertanto concluso che sia il metodo ImmunoCAP che il *microarray* consentono una CRD nella allergia al lattice<sup>41</sup>. Per ciò che attiene la possibilità di discriminare tra allergia vera e sensibilizzazione asintomatica, mentre entrambe le metodiche individuano la presenza di sensibilizzazione verso le profiline, il *microarray* conferma una notevole cross-reattività tra le profiline delle varie piante, suggerendo l'utilizzo di una sola profilina a scopo diagnostico. Tuttavia solo ImmunoCAP riesce ad identificare anche la presenza di IgE specifiche verso i CCD (Fig. 1), conferendo a tale metodica per il momento una maggiore affidabilità in tale contesto. La ragione di tale discrepanza non è ancora stata ben definita; è ipotizzabile che la differenza di riconoscimento dei CCD tra le due metodiche possa riflettere una diversa presentazione degli epitopi carboidrati<sup>45</sup>.

Nello studio di Ott<sup>44</sup> entrambe le metodiche utilizzate (*microarray* e ImmunoCAP FEIA) consentivano di testare la risposta anticorpale specifica verso gli stessi 8 allergeni ricombinanti del lattice (rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.02, rHev b 8, rHev b 9, rHev b 10, rHev b 11). Sono stati valutati 52 adulti allergici al lattice di gomma, mentre il gruppo di controllo era rappresentato da 50 pazienti adulti allergici al veleno di imenotteri. Entrambe le metodiche hanno fornito risultati negativi nel gruppo di controllo, risultando pertanto dotate di una specificità molto elevata. Il *microarray* ha individuato in ogni paziente la presenza di

**Figura 1**  
Percentuale di *skin prick test* (SPT) e IgE specifiche mediante *microarray* ISAC ed ImmunoCAP tradizionale in soggetti di controllo (CTRL), pazienti allergici (TP) e soggetti sensibilizzati al lattice asintomatici (falso positivo: FP)<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Percentuale di positività al BAT nei TP e FP. Profiline (P): lattice (Hev b 8), olivo (Ole e 2), graminacee (Phl p 12), betulla (Bet v 2). Le proteine ricombinanti sono precedute da "r".

nAna c 2 rappresenta la bromelina purificata dell'ananas (*Ananas comosus*) ed è usata come indicatore per i *Cross-reactive Carbohydrate Determinants* (CCD). Da Rif. 41

almeno due sensibilizzazioni, con maggiore percentuale verso rHev b 6.02 (69%), rHev b 5 (44%) ed rHev b 11 (33%) (Tab. 4). Le IgE specifiche verso rHev b 11 sono state identificate nei pazienti che erano sensibilizzati anche verso rHev b 6.02, per omologia di circa il 60% di una sequenza aminoacidica di rHev b 6.02 con il dominio che lega la chitina di rHev b 11. Il *microarray* è risultato negativo per rHev b 9 e rHev b 10, confermando la irrilevanza di questi allergeni nella diagnosi di allergia al latte<sup>35,38</sup>. Il metodo ImmunoCAP ha identificato la presenza di IgE specifiche verso l'estratto del latte nel 98% dei pazienti allergici (51/52), ma in nessuno dei controlli. Anche con ImmunoCAP la maggior percentuale di sensibilizzazione è stata individuata verso rHev b 6.02 (52%), rHev b 5 (50%) ed rHev b 11 (29%) (Tab. 4). La percentuale di sensibilizzazione verso rHev b 8 è risultata significativamente inferiore con ImmunoCAP (15%) rispetto al *microarray* (31%). Gli autori hanno attribuito tale risultato ad una maggiore sensibilità analitica della seconda metodica, come già dimostrato per rBet v 2<sup>44</sup>. Nel complesso, il livello di correlazione tra le due metodiche per singolo allergene ricombinante è risultato elevato, soprattutto verso rHev b 6.02, rHev b 5 e rHev b 11. Considerando globalmente tutti gli allergeni, è emersa una specificità delle due metodiche sovrapponibile (98%), una sensibilità dell'ImmunoCAP dell'87% e del *microarray* dell'81%. Tuttavia la CRD, indipendentemente dalla metodica utilizzata, non ha raggiunto la sensibilità diagnostica dell'ImmunoCAP verso l'estratto del latte che è risultata del 98%<sup>44</sup>. Ciò potrebbe essere legato al fatto che le sequenze lineari degli epitopi delle proteine ricombinanti che non hanno subito una completa trasformazione post-trascrizionale potrebbero interferire con la capacità delle IgE di legarsi alle stesse molecole<sup>46</sup>. Peraltro per entrambe le metodiche non sono ancora disponibili altri allergeni ricombinanti del latte, come Hev b 2 e Hev b 13<sup>17</sup>, necessari per stabilire una corretta diagnosi in casi particolari<sup>40</sup>.

In conclusione, sulla base dei dati attualmente disponi-

bili, è possibile eseguire una CRD *in vitro* nella allergia al latte con utilizzo di un pannello ampio di allergeni naturali e soprattutto ricombinanti, che consente di identificare la maggior parte dei soggetti allergici al latte e la presenza di una sensibilizzazione asintomatica. Sebbene molto promettente ed indicata nei bambini a motivo della modesta quantità di sangue necessaria alla sua effettuazione, al momento attuale la metodica del *microarray* non dimostra una superiorità diagnostica rispetto ad ImmunoCAP.

Infine, a differenza di altri settori della allergologia in cui la CRD appare in grado di identificare il pannello di sensibilizzazione correlato ad una maggiore gravità di reazione allergica<sup>47</sup>, questo non sembra al momento applicabile al latte<sup>44</sup>.

### CRD e sindrome latte-frutta

L'utilizzo di uno spettro più ampio di ricombinanti del latte e di vegetali potrebbe essere utile per valutare la cross-reattività ed identificare, con metodiche non rischiose, i pazienti realmente allergici o a rischio per allergia a frutta e latte<sup>48</sup>.

In effetti il 21-58% dei pazienti allergici al latte riferisce di essere allergico agli alimenti, ma probabilmente si tratta di una sovrastima dal momento che la diagnosi non è mai stata confermata dal *challenge* orale.

In questo contesto la metodica su *microarray* potrebbe in futuro assumere un ruolo significativo in virtù della sua capacità di testare contemporaneamente una vasta gamma di allergeni. Infatti il pannello potrebbe essere implementato inserendo allergeni naturali o ricombinanti marcatori di sensibilizzazione crociata, come le chitinasi di classe I (omologhe ad Hev b 6) della castagna (Cas s 5) e banana (Mus a 1), la proteina patatina-like della patata (Sol t 1) omologa ad Hev b 7 oppure la glucanasi-beta del polline dell'olivo (Ole e 9) omologa ad Hev b 2<sup>49-52</sup>.

### b) Test di attivazione di basofili (BAT)

Il test valuta, mediante citometria a flusso, l'espressio-

**Tabella 4**

Confronto tra ImmunoCAP FEIA e *microarray*: pannello di riconoscimento delle sIgE verso allergeni ricombinanti del latte in pazienti allergici

Allergene	ImmunoCAP FEIA		n (%)	<i>microarray</i>	ImmunoCAP FEIA vs <i>microarray</i>
	n (%)	Media (DS [intervallo]) sIgE, KU <sub>A</sub> /L			
rHev b 1	8 (15)	0,3 (0,9 [0,39-5,19])	12 (23)	974,9 (3364,9 [1218-22401])	0,82 (0,7-0,89) <sup>a</sup>
rHev b 3	4 (8)	0,1 (0,5 [0,5-2,86])	1 (2)	8704	0,64 (0,44-0,78) <sup>a</sup>
rHev b 5	26 (50)	6,1 (14,1 [0,55-80,5])	23 (44)	28260	0,56 (0,33-0,72) <sup>a</sup>
rHev b 6.02	27 (52)	5,4 (27,6 [0,48-67,9])	36 (69)	57028,3 [1226-256482]) 54260	0,59 (0,34-0,74) <sup>a</sup>
rHev b 8	8 (15)	0,3 (1 [0,4-5,24])	16 (31)	(84668 [1329-275360]) 3124,6	0,35 (0,08-0,57) <sup>b</sup>
rHev b 9	5 (10)	0,2 (0,7 [0,43-4,02])	0	(9906,7 [1077-45590]) -	-
rHev b 10	1 (2)	4,02	0	-	-
rHev b 11	15 (29)	0,31(0,6 [0,36-36,5])	17 (33)	8163,1(32602,2 [1058-225055])	0,98 (0,97-0,99) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> P < 0,001; <sup>b</sup> P < 0,05. Da Rif. 44

ne dei marcatori di attivazione (es. CD63, CD203c) espressi sulla membrana dei basofili dopo stimolo *in vitro* con l'allergene sospetto.

L'applicazione del BAT nella allergia al lattice è stata descritta per la prima volta da Ebo, il quale ha evidenziato la sua considerevole sensibilità e specificità nonché la possibilità di discriminare tra sensibilizzazione e allergia clinicamente significativa<sup>53</sup>.

Questa ultima caratteristica è stata del tutto recentemente ridimensionata dallo stesso autore in un studio nel quale il BAT con utilizzo di estratto di lattice è stato confrontato al metodo ImmunoCAP con uso di ricombinanti e al *microarray*<sup>41</sup>. Una attivazione dei basofili è stata infatti documentata anche in soggetti sensibilizzati asintomatici, in particolare in quelli sensibilizzati alla profilina, laddove le cellule erano state stimolate con elevate concentrazioni di estratto.

Dagli studi attualmente disponibili in letteratura con utilizzo di estratto di lattice emerge una sensibilità variabile del BAT tra l'80 e il 93% e una specificità compresa tra il 92 e il 100%<sup>54</sup>.

Il test deve essere tuttavia eseguito in laboratori specializzati per le possibili e molteplici variabili tecniche correlate alla metodica stessa<sup>55</sup>.

### BAT e CRD

In uno studio su bambini allergici al lattice sia plurioperati (ma non affetti da malformazioni) che non, il BAT è stato confrontato con il metodo ImmunoCAP utilizzando sia l'estratto di lattice che alcuni ricombinanti<sup>56</sup>. Il BAT è risultato positivo in 22/23 pazienti verso l'estratto intero di lattice e in 20/23 bambini verso rHev b 5, rHev b 6.01 e verso l'allergene naturale nHev b 6.02; negli stessi pazienti l'ImmunoCAP verso il lattice ha confermato l'allergia in tutti, in 21/23 pazienti usando i ricombinanti rHev b 1, rHev b 2, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 6.02, rHev b 8, rHev b 9, rHev b 11. La concordanza tra BAT e CAP è risultata del 95,6% verso l'estratto di lattice, del 73,9% per rHev b 5, del 52,2% per rHev b 6.01, del 65,2% per Hev b 6.02 (56). Gli autori concludono che entrambe queste metodiche potrebbero essere utilizzate come test *in vitro* di prima linea nella allergia al lattice di gomma. In realtà, dal momento che il BAT non sembra offrire una migliore efficienza diagnostica dell'ImmunoCAP, quest'ultimo andrebbe preferito a motivo della sua maggiore semplicità e rapidità di esecuzione.

### PREVENZIONE

L'unica misura che può consentire la prevenzione di gravi reazioni allergiche IgE-mediate da lattice di gomma è costituita dall'evitare il contatto con qualunque tipo di materiali in lattice, situazione non sempre realizzabile, data l'ubiquarietà di tale allergene. I guanti in lattice possono esse-

re sostituiti da guanti costituiti da polimeri sintetici o elastomeri (come isoprene, neoprene, stirene-butadiene ecc.) o da altro materiale (come silicone, vinile, nitrile ecc.)<sup>25,30</sup>. Numerosi studi indicano che l'utilizzo di guanti di lattice a basso contenuto proteico e privi di polvere rappresenta una efficace misura di prevenzione, in quanto è in grado di ridurre il rischio di sensibilizzazione e successiva comparsa di asma occupazionale negli operatori sanitari<sup>57</sup>.

Procedure atte ad evitare il contatto con i materiali in lattice dovrebbero pertanto essere realizzate fin dalla nascita per i bambini ad alto rischio<sup>58</sup>, nelle attività lavorative dove non sia indispensabile l'utilizzo, nei pazienti con riconosciuti fattori di rischio ed anamnesi suggestiva, nei pazienti con sensibilizzazione pre-clinica e in quelli con allergia al lattice diagnosticata<sup>30,59,60</sup>.

### Gestione dei pazienti sulla base di una "Diagnosi basata sul componente molecolare"

Le sale operatorie costituiscono ambienti ad intensa esposizione per il personale medico-paramedico e per i pazienti allergici, sia per la massiccia dispersione area delle particelle di lattice derivante dai guanti, sia per la presenza di molteplici altri prodotti in lattice. Al momento attuale l'allergia al lattice di gomma si rende responsabile di circa il 12% delle reazioni anafilattiche intraoperatorie<sup>61</sup>; tale ridotta incidenza rispetto a quella registrata all'inizio degli anni 90 (intorno al 20%) è sicuramente legata ad una maggiore conoscenza del problema e quindi all'attuazione di una attiva politica di individuazione dei pazienti ad alto rischio nonché ad una più ampia applicazione di misure di prevenzione.

Sia i pazienti allergici al lattice che quelli sensibilizzati ma asintomatici debbono essere operati in ambienti idonei, cosiddetti *latex-safe*. Una diagnosi più corretta, basata sui componenti molecolari, può essere di fondamentale importanza per valutare il rischio correlato alla presenza di sensibilizzazione e ridurre il relativo costo di procedure medico-chirurgiche<sup>42,43</sup>. Infatti pazienti con anamnesi negativa per allergia al lattice, ma risultati cuti o RAST positivi ad una valutazione allergologica eseguita in previsione di intervento chirurgico sono risultati monosensibili ad Hev b 8 (ImmunoCAP) e non hanno risposto al *challenge* con guanto di lattice, rispetto ad un gruppo di controllo costituito da pazienti realmente allergici. L'assenza di rilevanza clinica della monosensibilizzazione verso tale profilina è stata confermata dalla effettuazione di interventi chirurgici in questi pazienti in ambienti non latex-safe<sup>43</sup>.

### PROSPETTIVE FUTURE

La Tabella 5 riporta un elenco delle possibili prospettive future.

#### Tabella 5

Allergia al lattice: prospettive future

- Miglioramento delle tecniche diagnostiche (CRD)
- Produzione di nuovi materiali a basso contenuto proteico
- Individuazione della soglia di sensibilizzazione
- Immunoterapia con ricombinanti ipoallergenici o con peptidi contenenti epitopi per le cellule T
- Terapia con Anti-IgE

Sul versante della immunoterapia specifica, gli studi sulla via sottocutanea hanno dato risultati clinici confortanti, ma l'elevata incidenza di reazioni sistemiche ne ha per il momento impedito la commercializzazione<sup>11</sup>.

Più sicuro appare l'utilizzo della via sublinguale, per la quale sono stati effettuati alcuni studi in doppio cieco controllato contro placebo sia negli adulti che nei bambini. Tuttavia le recenti Linee Guida WAO (World Allergy Organization) sottolineano la necessità di ulteriori conferme prima di un suo utilizzo nella pratica clinica<sup>62</sup>.

Indubbiamente una diagnosi più accurata basata sui componenti molecolari può consentire una migliore definizione del profilo di sensibilizzazione dei pazienti e di allestire conseguentemente una immunoterapia preparata su misura per il singolo paziente (*patient-tailored immunotherapy*)<sup>63</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Slater JE.** Latex Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:139-49
2. **Poley GE , Slater JE.** Latex Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1054-62
3. **Hepner DL, Castells MC.** Latex allergy: an update. *Anesth Analg* 2003;96:1219-29
4. **Kurup VP and Fink JN.** The spectrum of immunologic sensitisation in latex allergy. *Allergy* 2001;56:2-12
5. **Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F.** Allergia al lattice di gomma. In "Anafilassi in ambiente ospedaliero". Edizioni Minerva Medica. Eds F Bonifazi, P Pietropaoli, MB Bilò, L Antonicelli, 1997:18-33
6. **Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, et al.** Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:447-54
7. **Bilò MB, Bonifazi F.** Occupational allergy to latex: the magnitude of the problem and its management. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:2,130-35
8. **Cremer R, Lorbacher M, Hering F, et al.** Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:194-8
9. **Moneret-Vautrin D-A, Beaudouin E, Widmer S, et al.** Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92: 668-77
10. **Valks R, Conde-Salazar L, Cuevas M.** Allergic contact urticaria from natural rubber latex in healthcare and non-healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2004;50:222-4
11. **Rolland JM, O'Hehir RE.** Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008;38:898-912
12. **Wagner S, Breiteneder H.** Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:90-7
13. WHO/IUSI Committee List [<http://www.allergen.org>]
14. **Raulf-Heimsoth M, Rozynek P, Lundberg M et al.** Use of recombinant latex allergy. In: Bienenstock JB, Ring J, Togias AGT, eds. *Allergy Frontiers and Futures. Proceedings of the 24th Symposium of the Collegium Interanazionale Allergologicum (Suppl 1, 2004 of Allergy & Clinical Immunology International – Journal of World Allergy Organization; Hogrefe & Huber, 2004)*
15. **Yeang HY.** Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:99-104
16. **Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al.** In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:610-6
17. **Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, et al.** Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1502-11
18. **Peixinho C, Tavares-Ratado P, Tomás MR, et al.** Latex allergy: new insights to explain different sensitization profiles in different risk groups. *Br J Dermatol.* 2008;159:132-6
19. **Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al.** Class I chitinases are major panallergens responsible for the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:507-13
20. **Salcedo G, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R.** The role of plant panallergens in sensitization to natural rubber latex. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:177-83
21. **Wagner S, Breiteneder H.** The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002;30:935-40. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:47-53
22. **Wagner S, Breiteneder H.** The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002;30:935-40
23. **Turjanmaa K.** Diagnosis of latex allergy. *Allergy* 2001;56:810-2
24. **Hamilton RG, Peterson EL, Ownby DR.** Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S47-56
25. **Turjanmaa K, Alenius H, Reunala T, Palosuo T.** Recent developments in latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:407-12
26. **Wohrl S, Vigl K, Zehetmayer S, et al.** The performance of a component-based allergen in clinical practice. *Allergy* 2006;61:633-9
27. **Hamilton RG, Adkinson N, Force MLSTST.** Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:482-90
28. **Hamilton RG, Peterson EL, Ownby DR.** Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S47-56
29. **Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, et al.** Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a



- natural rubber latex extract. *Allergy* 1997 ;52:41-50
30. Task Force on Allergic reactions to Latex. Committee Report *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:16-8
  31. **Yip L, Hickey V, Wagner B, et al.** Skin prick test reactivity to recombinant latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;12:292-9
  32. **Hamilton RG, Adkinson NF Jr.** Validation of the latex glove provocation procedure in latex-allergic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:266-72
  33. **Jamart J.** Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:542-7
  34. **Unsel M, Mete N, Ardeniz O, et al.** The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2009;64:862-7
  35. **Ebo DG, Stevens WJ, Bridts C, et al.** Clinical laboratory assessment of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1414
  36. **Biagini RE, MacKenzie BA, Sammons DL, et al.** Latex specific IgE: performance characteristics of the IMMULITE 2000 3gAllergy assay compared with skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:196-202
  37. **Kurup VP, Sussman GL, Yeang HY, et al.** Specific IgE response to purified and recombinant allergens in latex allergy. *Clin Mol Allergy* 2005 ;10(3):1-9.
  38. **Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, et al.** Patterns of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:55-9
  39. **Mari A, Scala E, D'Ambrosio C et al.** Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143:135-43
  40. **Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, et al.** Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*).*Clin Exp Allergy*. 2007;37:1657-67
  41. **Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al.** Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* 2010;40:348-58
  42. **Antonicelli L, Micucci C, Mistrello G, et al.** Improving latex-allergy diagnosis: the clinical role of Hev b8-specific IgE. *Allergy* 2008;63:620-1
  43. **Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, Asero R.** Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41:112-6
  44. **Ott H, Schröder C, Raulf-Heimsoth M, et al.** Microarrays of recombinant *Hevea brasiliensis* proteins: a novel tool for the component-resolved diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:129-38
  45. **Jappe U, Hoffmann M, Hubsch-Muller C, et al.** Cross-reactive carbohydrate determinants and *in vitro* allergy diagnosis: comparison of three conceptually different automated allergen-specific IgE detection systems. *Abstract Book Collegium Internationale Allergologica*, 66. 2008.
  46. **Yeang HY, Arif SA, Yusof F, Sunderasan E.** Allergenic proteins of natural rubber latex. *Methods* 2002;27:32-45
  47. **Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al.** Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:452-8
  48. **Blanco C.** Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:47-53
  49. **Seppälä U, Palosuo T, Seppälä U, et al.** IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b 7, and to patatin of potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy* 2000;55:266-73
  50. **Schmidt MH, Raulf-Heimsoth M, Posch A.** Evaluation of patatin as a major cross-reactive allergen in latex-induced potato allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:613-8
  51. **Raulf-Heimsoth M, Kespohl S, Crespo JF, et al.** Natural rubber latex and chestnut allergy: cross-reactivity or co-sensitization? *Allergy*. 2007;62:1277-81
  52. **Barre A, Culierrier R, Granier C, et al.** Mapping of IgE-binding epitopes on the major latex allergen Hev b 2 and the cross-reacting 1,3beta-glucanase fruit allergens as a molecular basis for the latex-fruit syndrome. *Mol Immunol* 2009;46:1595-604
  53. **Ebo DG, Lechkar B, Schuerwegh AJ, et al.** Validation of a two-color flow cytometric assay detecting *in vitro* basophil activation for the diagnosis of IgE-mediated natural rubber latex allergy. *Allergy* 2002;57:706-12
  54. **Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, et al.** Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61: 1028-39
  55. **Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM, et al.** The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy* 2009;64:1319-26
  56. **Sanz ML, García-Avilés MC, Tabar AI, et al.** Basophil Activation Test and specific IgE measurements using a panel of recombinant natural rubber latex allergens to determine the latex allergen sensitization profile in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:148-56
  57. **Vandenplas O, Larbanois A, Vanassche F, et al.** Latex-induced occupational asthma: time trend in incidence and relationship with hospital glove policies. *Allergy* 2009;64:415-20
  58. **Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al.** Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. *J Pediatr* 2002;140:370-2
  59. **Cullinan P, Brown R, Field A, et al.** British Society of Allergy and Clinical Immunology. Latex allergy. A posi-

tion paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy 2003;33:1484-99

60. **Joint Task Force on Practice Parameters.** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523
61. **Laxenaire MC, Mertes PM and Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques.** Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth 2001;87:549-58
62. **Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al.** Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy 2009;64 Suppl 91:1-59
63. **Valenta R, Twaroch T, Swoboda I.** Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area. J Invest Allergol Clin Immunol. 2007;17:36-40

*Per corrispondenza:*

Dott.ssa M. Beatrice Bilò  
U.O. di Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna  
Immunologia, Allergologia e Malattie Respiratorie,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Ospedali Riuniti di Ancona  
Via Conca 71 - 60126 Ancona  
Tel.: 071 5963804 - Fax: 071 5963253  
e-mail: b.bilo@ospedaliriuniti.marche.it