



Viernes 25 de marzo de 2022

Seminario:

El extraño mundo de las alergias.

Alergia a LTP

Moderadora:

Teresa Cenarro Guerrero

Pediatra. CS Ruiseñores. Zaragoza. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

Ponente/monitora:

■ **Yolanda Aliaga Mazas**

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Aliaga Mazas Y. El extraño mundo de las alergias. Alergia a proteína LTP. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2022. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2022. p. 105-112.



El extraño mundo de las alergias. Alergia a proteína LTP

Yolanda Aliaga Mazas

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
yolaaliaga@hotmail.com*

RESUMEN

Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) son una familia de proteínas que se encuentra ampliamente distribuida en el reino vegetal. Actualmente son la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos de países del área Mediterránea, si bien cada vez existen más casos en el resto de Europa y también fuera de ella.

Pru p3, la LTP del melocotón, es el alérgeno más relevante en la alergia a frutas rosáceas en la población española, y suele ser el sensibilizante primario en la mayoría de los pacientes alérgicos a esta familia de alérgenos.

Aunque su presencia es más conocida y estudiada en las frutas rosáceas, las LTP se encuentran en múltiples alimentos como frutas, frutos secos, verduras, hortalizas, cereales además de en diferentes pólenes como el de platanero, olivo o artemisia.

La sintomatología de la alergia a las LTP es muy variable, desde urticaria de contacto o síndrome de alergia oral, hasta clínica sistémica como anafilaxia. En ocasiones los pacientes alérgicos a LTP presentan síntomas únicamente en presencia de cofactores como el ejercicio físico o la toma de antiinflamatorios.

La dieta de los pacientes alérgicos a esta familia de proteínas en ocasiones es difícil de llevar a cabo y ha de ser personalizada en función del perfil de sensibilización, la presencia o no de

cofactores y los alimentos tolerados habitualmente. Actualmente disponemos de un extracto purificado de Pru p3 para administración sublingual que ha demostrado eficacia y seguridad, si bien hacen falta estudios en población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es un importante problema de salud pública que afecta tanto a niños como adultos y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. Afecta a la calidad de vida y al bienestar psicológico de las personas que la padecen y sus cuidadores, y supone una importante carga social y económica en los países desarrollados¹.

Se estima que la alergia alimentaria afecta a un 1-3% de la población general, siendo más frecuente en niños menores de 3 años, en los que la prevalencia puede llegar al 8%².

En el estudio Alergológica 2015 la prevalencia de alergia alimentaria en España entre los pacientes que acudieron por primera vez a un alergólogo fue del 11,4%, observándose un incremento respecto a los estudios de Alergológica 1992 (3,6%) y 2005 (7,4%). Las frutas y frutos secos fueron globalmente los alimentos más frecuentemente implicados.

El **diagnóstico de la alergia alimentaria IgE mediada** se basa fundamentalmente en una historia clínica detallada y en la realización tanto de pruebas *in vivo* como pruebas *in vitro* que tratan de detectar la presencia de IgE específicas para un determinado alérgeno.

- **Pruebas *in vivo*:** Las pruebas cutáneas o prick test detectan la presencia de IgE específicas fijadas a la superficie del mastocito.
- **Pruebas *in vitro*:** Determinación en sangre de IgE específica libre en plasma.

La presencia de IgE específica frente a un determinado alérgeno únicamente indica la presencia de sensibili-

zación y solo en el caso en el que ese alimento produzca sintomatología en nuestro paciente hablaremos de alergia. De esta forma, la prueba de provocación oral sigue siendo el "Gold standard" para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria.

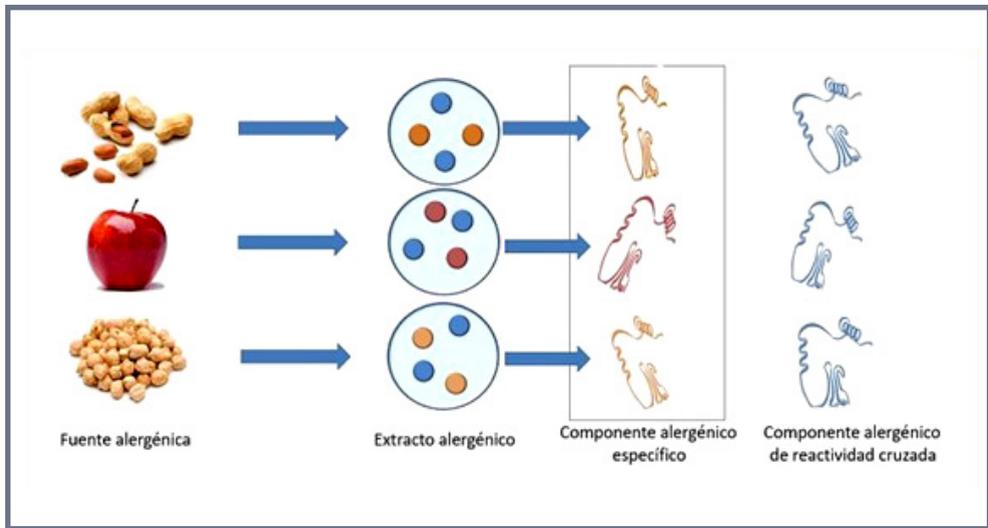
DIAGNÓSTICO MOLECULAR O POR COMPONENTES ALERGÉNICOS

Para hablar de diagnóstico molecular o por componentes, primero es importante diferenciar los siguientes conceptos (Figura 1):

- **Fuente alérgica:** tejido, partícula, alimento u organismo capaz de desencadenar una respuesta alérgica. Ejemplo: melocotón, cacahuete, ácaros del polvo, polen de gramíneas...
- **Extracto alérgico:** mezcla cruda no fraccionada de proteínas, polisacáridos y lípidos obtenida a partir de una fuente alérgica. Los extractos alérgicos completos suelen ser una solución acuosa, glicerizada o un liofilizado que se obtiene de la fuente alérgica y que van a emplearse con finalidad diagnóstica o terapéutica (extractos para inmunoterapia subcutánea y sublingual).
- **Componente alérgico/alérgeno:** molécula (proteína o glucoproteína) derivada de una fuente alérgica determinada que es identificada por anticuerpos específicos de clase IgE. Es decir, son aquellos componentes de una fuente alérgica capaces de desencadenar una respuesta alérgica. Estos componentes pueden obtenerse:
 - De la fuente natural: alérgenos nativos purificados.
 - Mediante técnicas de ADN-recombinante: alérgenos recombinantes.

Tradicionalmente el diagnóstico alergológico se ha realizado utilizando **extractos completos de fuentes alérgicas**. Estos extractos son una mezcla de proteínas, glucoproteínas y polisacáridos, que se obtienen de

Figura 1. Diferencia entre fuente alergénica, extracto alergénico y componente alergénico (específico de especie y de reactividad cruzada)



la fuente alergénica completa y en los que no todos los componentes van a ser capaces de desencadenar una reacción alérgica.

A finales de los años 80, la difusión de técnicas de ADN recombinante permitió la identificación y obtención de **alérgenos purificados** (naturales o recombinantes) y hoy en día muchas de las moléculas alergénicas más comunes han sido clonadas o purificadas, se conoce su estructura tridimensional y pueden ser producidas consistentemente.

Debido al creciente número de alérgenos identificados, se ha establecido una nomenclatura sistemática de alérgenos, aprobada por el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la Organización Mundial de la Salud (OMS/IUIS)³. El subcomité se ha encargado a su vez de desarrollar y mantener una base de datos completa de las proteínas alergénicas conocidas, a la que se puede acceder en www.allergen.org.

Los componentes alergénicos se nombran utilizando las tres primeras letras del género de la fuente alérgé-

nica y la primera o las dos primeras letras del nombre de la especie, seguido de un número en cifras arábigas que refleja el orden en que el alérgeno se ha aislado y caracterizado. Ejemplos:

- Melocotón = *Prunus persica*. Componentes alergénicos del melocotón: Pru (*prunus*), p (*persica*), 1, 2, 3...: Pru p1, Pru p2, Pru p3, Pru p4, etc. Cada uno de estos componentes es una proteína diferente perteneciente a familias diferentes
- Cacahuete = *Arachis hipogea*. Componentes alergénicos del cacahuete: Ara (*Arachis*), h (*hipogea*), 1, 2, 3...: Ara h1, Ara h2, Ara h3, etc.

El empleo de estas proteínas con fines diagnósticos ha dado lugar a un nuevo concepto denominado "diagnóstico por componentes", que nos permite conocer de una forma precisa cuales son las moléculas responsables de desencadenar la reacción alérgica en nuestro paciente⁴.

Actualmente podemos determinar IgE específica frente a componentes alergénicos mediante técnicas:

- **Syngleplex:** Determinación de IgE específica frente a un determinado componente mediante InmunoCAP®
- **Multiplex:** Plataformas que permiten la detección simultánea de IgE específica frente a más de un centenar de componentes alergénicos en una pequeña muestra de suero. El sistema ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip System®) es un método de cuantificación múltiple de IgE específica frente a 112 componentes de 48 fuentes alergénicas diferentes.

Las principales aportaciones del diagnóstico molecular o por componentes son:

- Conocer de forma precisa el perfil de sensibilización del paciente
- Identificar aquellos pacientes que están sensibilizados a moléculas asociadas a una mayor gravedad clínica
- Poder diferenciar una sensibilización genuina a una determinada fuente alergénica de un fenómeno de reactividad cruzada.
- Adecuar y optimizar la intervención terapéutica para cada paciente. Es una herramienta fundamental a la hora de indicar correctamente un tratamiento de inmunoterapia, pero también ayuda a evitar dietas de evitación muy restrictivas en pacientes polisensibilizados a alimentos.

REACTIVIDAD CRUZADA

Cada vez es más habitual encontrar en nuestra práctica clínica diaria niños alérgicos a frutas, frutos secos, vegetales, etc., que presentan sensibilización a varios alimentos no pertenecientes a la misma familia, es decir, sin relación taxonómica de especie. Muchos de ellos a su vez presentan clínica de asma o rinoconjuntivitis alérgica por sensibilización a pólenes.

Dentro de los componentes alergénicos de una determinada fuente hay moléculas propias de la fuente alergénica que se identifican como marcadores de sensibilización genuina y moléculas de reactividad cruzada.

Estas últimas son componentes presentes en múltiples fuentes alergénicas diferentes, taxonómicamente relacionadas o no, y que, debido a su elevada homología, ya sea en su secuencia de aminoácidos o en su estructura tridimensional, presentan epítomos comunes que pueden ser reconocidos por una misma IgE.

Cuando la reactividad cruzada se produce entre especies sin relación taxonómica, esta se explica por la presencia de los llamados **panalérgenos**, nombre que reciben por su distribución ubicua en el reino vegetal o animal⁵.

Los más estudiados hasta el momento son las profilinas, las proteínas transportadoras de lípidos y las proteínas de tipo PR-10 u homólogos de Bet v 1.

También existen otros panalérgenos relevantes como las tropomiosinas (principales responsables del fenómeno de reactividad cruzada entre mariscos, ácaros y anisakis) y las parvalbúminas de los pescados.

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE LÍPIDOS

Las LTP son una familia de proteínas ampliamente distribuidas en el reino vegetal y altamente conservadas filogenéticamente que intervienen en funciones esenciales de las plantas como la formación de la cutícula y la defensa frente a patógenos.

Actualmente la alergia a las LTP es la causa más frecuente de alergia alimentaria en adultos de países del área mediterránea, así como la causa más frecuente de reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

Las LTP son proteínas de 90 a 95 aminoácidos y 9 kDa de peso que poseen una estructura muy compacta estabilizada por 4 puentes disulfuro. Estas caracterís-

ticas estructurales, les confieren una gran resistencia a la temperatura, pH ácido y digestión enzimática, por lo que se comportan como verdaderos alérgenos alimentarios, capaces de inducir sensibilización por vía digestiva^{6,7}.

Fueron descritas por primera vez a principios de los años 90, identificándose como los principales alérgenos de las frutas rosáceas en España e Italia.

Posteriormente se han identificado proteínas pertenecientes a la familia de las LTP en:

- Otras frutas: kiwi, naranja, mandarina, limón, plátano, mora, granada, etc.
- Frutos secos: avellana, nuez, semilla de girasol, castaña.
- Leguminosas: cacahuete, lenteja, alubias.
- Vegetales: tomate, lechuga, espárrago, apio, cebolla, zanahoria, brócoli, etc.
- Cereales: trigo, maíz, arroz, cebada, espelta.
- Pólenes: olivo, platanero, artemisa, parietaria.

Variaciones geográficas de la alergia a proteína LTP

Los alérgenos responsables de la alergia a alimentos vegetales varían según el área geográfica y esto es debido tanto a factores climáticos, hábitos alimenticios como a los pólenes predominantes de cada región.

La sensibilización y la alergia a las LTP es muy prevalente en adultos y niños del Sur de Europa, no obstante, incluso dentro de estos países existen marcadas diferencias de prevalencia según la región⁸. En el Norte y centro de Europa la alergia a alimentos de origen vegetal está asociada frecuentemente a las proteínas PR-10, análogas del polen de abedul, sin embargo, cada vez aparecen más casos publicados de alergia a LTP.

Alimentos desencadenantes de síntomas

El melocotón es el alimento que con más frecuencia actúa como desencadenante de reacciones, especialmente en el sur de Europa.

Pru p 3, la LTP del melocotón domina la respuesta inmune sobre otras LTP de otros alimentos y pólenes, siendo en la mayoría de los casos el **sensibilizador primario** y el que posteriormente dirige la respuesta inmune hacia el reconocimiento de otras LTP.

Hasta un 60% de los pacientes alérgicos a melocotón debutan antes de los 15 años. Posteriormente pueden aparecer reacciones con otros alimentos, siendo entre todas las LTP alérgicas descritas, la del melocotón, otras frutas rosáceas, frutos secos (nuez), cacahuete, lechuga y manzana las que con más frecuencia producen reactividad clínica.

El niño alérgico a proteínas LTP puede mostrar un perfil variable de sensibilización. Podemos encontrar niños con reconocimiento de un solo alimento (habitualmente el melocotón en países del área Mediterránea) hasta un gran número de alimentos vegetales no relacionados. En general, este fenómeno está relacionado con el nivel de IgE específica frente a Pru p 3.

Los pacientes que muestran niveles bajos de IgE específica frente a Pru p 3 no suelen reconocer las LTP de otras fuentes alérgicas y cuanto más elevados son estos niveles, mayor es el número de alimentos distintos del melocotón que reconocen⁹.

Este proceso parece seguir una secuencia bastante precisa y predecible, empezando por el melocotón y siguiendo con otras frutas rosáceas, pasando por los frutos secos (avellanas y nueces), el cacahuete y, con menos frecuencia otros alimentos vegetales.

Este comportamiento sugiere que (al menos en los países mediterráneos) Pru p 3 representa el principal sensibilizador que contiene los epítomos alérgicos más relevantes de las LTP mientras que las LTP de otras fuentes alérgicas muestran un número gra-

dualmente más limitado de epítomos y necesitan niveles más altos de IgE específica de Pru p 3 para ser reconocidas.

Vías de sensibilización a proteína LTP

Las LTP son consideradas como alérgenos alimentarios completos o de clase I, capaces de sensibilizar a través del tracto gastrointestinal¹⁰. Sus características bioquímicas y moleculares le confieren una elevada resistencia a la digestión enzimática, al pH ácido y al calor.

Sin embargo, aunque la sensibilización se produce en la mayoría de los casos por vía gastrointestinal, hay pruebas de que la sensibilización a través de la piel y vía inhalatoria pueden representar un mecanismo también relevante.

Manifestaciones clínicas y gravedad de la alergia a proteínas LTP

Los pacientes alérgicos a las proteínas LTP van a presentar una **gran variabilidad de manifestaciones clínicas**, pudiendo presentar desde urticaria de contacto con la piel de frutas de hueso hasta reacciones anafilácticas.

Aunque la alergia a LTP se relaciona con reacciones sistémicas, posiblemente la manifestación clínica más habitual sea el síndrome de alergia oral.

Es habitual encontrar pacientes asintomáticos que únicamente presentan clínica en presencia de cofactores.

Gravedad de la sintomatología:

- Algunos estudios publicados concluyen que los pacientes monosensibilizados a Pru p 3 pueden ser más propensos a experimentar síntomas graves, sin embargo, otros han demostrado que aquellos sensibilizados a más de cinco LTP diferentes (de alimentos o polen) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar reacciones sistémicas¹¹.

- Es habitual que los niños alérgicos a LTP presenten en presencia de cofactores reacciones más graves. Los principales son el ejercicio físico, la toma de AINES, alcohol...

- Además, algunos estudios sugieren que la cosensibilización a las proteínas PR10 o a las profilinas se relaciona con una menor gravedad de la sintomatología, siendo esta cosensibilización un factor protector.

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia IgE mediada a las LTP se basará inicialmente en la realización de una historia clínica detallada y esta será fundamental para seleccionar las pruebas complementarias a realizar:

1. Debemos de sospechar la presencia de una alergia a proteínas LTP siempre que un paciente acuda a nuestra consulta por haber presentado síntomas IgE mediados tras la ingesta de frutas rosáceas, frutos secos u otros alimentos vegetales.

A su vez cuando un niño haya presentado episodios de urticaria, angioedema o anafilaxia tras haber tomado un AINE deberemos investigar la posibilidad de que algún alimento esté implicado, actuando en este caso el AINE como cofactor y no como principal desencadenante de la reacción.

En la historia clínica debemos de recoger:

- Sintomatología que presentó nuestro paciente.
- Tiempo entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas (habitualmente en alergia IgE mediada será inferior a 2 horas).
- Alimento/s implicados en la reacción. Si el desencadenante fue una fruta rosácea preguntar si la fruta estaba pelada o no ya que la mayoría de los niños alérgicos a LTP van a tolerar la fruta pelada.

- Alimentos de origen vegetal que tolera y consume habitualmente, haciendo hincapié en la tolerancia a frutos secos.
- Presencia de cofactores.
- Preguntar por la presencia de síntomas de rinoconjuntivitis o asma.

2. Pruebas complementarias:

- **Pruebas cutáneas:** actualmente se dispone de extracto purificado de Pru p 3 para la realización de pruebas cutáneas (ALK Abelló). Realizaremos pruebas cutáneas con los extractos de los alimentos implicados y es recomendable realizar test cutáneos a frutos secos. Si además el paciente presenta clínica de asma o rinoconjuntivitis realizaremos batería de neumalérgenos.
- **Determinación de IgE específica en suero:** disponemos de Pru p3 recombinante para la determinación de IgE específica in vitro (ImmunoCap-ThermoScientific®).

3. La prueba de exposición controlada constituye el Gold estándar para el diagnóstico de alergia alimentaria. Es habitual en niños alérgicos a LTP encontrar pruebas cutáneas positivas a múltiples alimentos vegetales sin embargo muchos de ellos tolerarán un gran número de alimentos y en muchas ocasiones también las frutas rosáceas peladas. Sin embargo, debemos tener presente que:

- La cantidad de proteína LTP puede ser muy variable de una pieza de fruta a otra (en función de cómo se haya cultivado, almacenado, grado de madurez...) y por lo tanto una prueba de exposición controlada negativa no garantiza al cien por cien que nuestro paciente siempre la tolere.
- La prueba de exposición se realiza en condiciones basales, de forma controlada y en ausencia de cofactores.

Tratamiento del niño alérgico a proteínas LTP

El tratamiento clásico de la alergia alimentaria ha consistido en llevar a cabo una dieta de evitación de los alimentos a los que el paciente es alérgico. Sin embargo, la dieta de evitación en ocasiones no es fácil de llevar a cabo ni asegura la ausencia de reacciones.

No existen estudios que analicen el impacto de la dieta de evitación en la evolución natural de la alergia a proteínas transportadoras de lípidos ni cuál es la probabilidad de adquirir una tolerancia espontánea de estos alimentos.

El manejo terapéutico de los niños alérgicos a LTP todavía es más complicado, no solo debido a la heterogeneidad de los pacientes, sino también debido a la estabilidad de los alérgenos LTP, la variabilidad del contenido de LTP de los alimentos y el efecto de los cofactores.

Es por ello por lo que las recomendaciones dietéticas deberán ser **individualizadas para cada paciente** en función de su perfil de sensibilización y reconocimiento, según las reacciones que haya presentado, la presencia o no de cofactores implicados y los alimentos consumidos y tolerados habitualmente¹².

La educación del paciente y de sus cuidadores es de suma importancia, de forma que hay que instruir tanto en el manejo de las reacciones como en la evitación de cofactores.

Desde el año 2011 disponemos en España un extracto de melocotón cuantificado en Pru p 3 para administración sublingual en pacientes alérgicos a LTP. A pesar de no contar con estudios en población infantil, sí existen estudios sobre su seguridad, eficacia y cambios inmunológicos incluso en pacientes con antecedente de reacciones graves^{13,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20:6.
2. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer I, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
3. Pomes A, Davies JM, Gadermaier G. WHO/IUIS allergen nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol.* 2018;100:3-13.
4. Steering Committee Authors, Review Panel Members. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13:100091.
5. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:1.
6. Marrion D, Douliéz J, Gautier M, Elmorjani, K. Plant Lipid Transfer Proteins: Relationship between Allergenicity and Structural, Biological and Technological Properties. En: Mills E, Shewry P (eds.). *Plantfoodallergens.* Oxford, UK: Blackwell Science Ltd.; 2004. p. 57-69.
7. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:326-35.
8. Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi I, Díaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin TranslAllergy.* 2021 18;11:e12010.
9. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Relationship between peach lipid transfer protein specific IgE levels and hypersensitivity to non-Rosaceae vegetable foods in patients allergic to lipid transfer protein. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:268-72.
10. Tordesillas I, Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, Murua-García A, Palacín A, Varela J, Konieczna P, et al. Transport of Pru p 3 across gastrointestinal epithelium - an essential step toward the induction of food allergy? *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1374-83.
11. Scala E, Till SJ, Asero R, Abeni D, Guerra EC, Pirrotta I, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy.* 2015;70:933-43.
12. Skypala IJ, Bartra J, Ebo DG, Antje Faber M, Fernández-Rivas M, Gómez F, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy.* 2021;76:2433-46.
13. Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, Díaz de Durana MD, García BE, González-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy.* 2009;64:876-83.
14. Gómez F, Bogas G, González M, Campo P, Salas M, Díaz-Perales A, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:339-50.