

Alergia a los frutos secos

Milagros Lázaro Sastre¹, M^a Dolores Paloma Ibañez Sandín²

¹ Clínica Alergoasma, Salamanca. ² Sección de Alergia, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

Las reacciones alérgicas a los frutos secos son reacciones adversas debidas a un mecanismo inmunológico,¹ en general de hipersensibilidad inmediata, mediado por anticuerpos IgE específicos frente a esos alimentos. Bajo el término *frutos secos* se reúne a un grupo de semillas de plantas pertenecientes a familias botánicas diferentes que se consumen en su forma desecada. Se trata, por tanto, de alimentos que no muestran ninguna relación botánica, lo que no implica que no existan casos de reactividad cruzada entre ellos.

Como frutos secos conocemos principalmente la almendra (de la familia *Rosaceae*), la avellana (*Corylaceae*), la nuez (*Junlandaceae*), la castaña (*Fagaceae*), el piñón (*Pinaceae*), el pistacho (*Anacardiaceae*), la pipa de girasol (*Compositae*) y el cacahuete (*Leguminosae*). En los últimos años, ha aumentado en nuestro país el consumo de otros frutos secos procedentes de otros países, como la nuez de Brasil (*Lecythidaceae*) o el anacardo (*Anacardiaceae*). Se han descrito también reacciones a otros frutos secos, como la bellota (*Fagaceae*), que, aunque se utiliza para alimentación animal, en alguna ocasión se incluye en la dieta humana,² y la chufa (*Cyperaceae*), de la que se obtiene la horchata, de amplio consumo en España³ (tabla 1).

Los frutos secos son semillas de alto poder nutritivo y, por tanto, muy importantes en la alimentación humana. Se encuentran en productos de bollería y pastelería, helados, salsas, condimentos, etc.

En muchas ocasiones estos alimentos se comportan como lo que se ha denominado *alergenos ocultos*, es decir, sustancias con poder alergénico que forman parte de productos alimenticios y cuya presencia puede pasar inadvertida. En la actualidad, se dispone de sistemas sensibles de detección de frutos secos no declarados en alimentos o contaminantes de otros alimentos,⁴⁻⁷ que se podrían utilizar para aconsejar su evitación a las personas alérgicas.

Hoy en día, es frecuente el consumo de aceites obtenidos a partir de diversos frutos

secos. En general, los sujetos alérgicos a estos frutos toleran el consumo de sus aceites sin problemas, sobre todo los refinados; no obstante, se ha demostrado que los aceites que no están completamente refinados poseen alérgenos suficientes como para provocar reacciones adversas en sujetos alérgicos.⁸ Recientemente, se ha demostrado la presencia de cantidades mínimas (trazas) en el aceite refinado, por lo que en personas muy sensibles podrían reaccionar al consumir estos productos.⁹

TABLA 1
Relación de los frutos secos
más consumidos en nuestro país

Familia	Especie
• ANACARDIACEAE	Anacardo Pistacho
• COMPOSITAE	Semillas de girasol
• CORYLACEAE	Avellana
• CUCURBITACEAE	Semillas de calabaza
• FAGACEAE	Castaña Bellota
• JUGLANDACEAE	Nuez Nuez de pecán Nuez de Brasil
• LECYTHIDACEAE	Cacahuete
• LEGUMINOSEAE	Semillas de lino
• LINACEAE	Sésamo
• PEDALIACEAE	Piñón
• PINACEAE	Almendra
• ROSACEAE	

Epidemiología

Los frutos secos son alimentos que contienen alérgenos potentes capaces de desencadenar respuestas alérgicas de suficiente entidad clínica como para que no pasen inadvertidas al paciente y que éste busque atención médica. Por este motivo, se considera que en el mundo desarrollado constituyen una causa frecuente de alergia a alimentos en los niños y una de las primeras causas en los adultos, en estrecha competición con las frutas.

Diferentes estudios sugieren que en los niños de menor edad con frecuencia existe sensibilidad a un solo fruto seco, mientras que el adulto está sensibilizado a varios de estos alimentos, posiblemente debido a la exposición creciente y progresiva a los diferentes frutos secos con la edad.^{10,11} No obstante, la sensibilización a estos alimentos parece ser precoz, aunque la expresión clínica depende de la exposición, que, en el caso de los frutos secos, habitualmente es más tardía. Esta hipótesis se apoya en el resultado de un estudio que determina la IgE específica frente al cacahuete, la avellana y la nuez de Brasil en 731

pacientes. La proporción de sujetos con múltiples sensibilizaciones a frutos secos fue la misma entre los niños menores de tres años, los niños de tres a seis años y los adultos.¹⁰

En la lista de alimentos más alergénicos preparada por un grupo de expertos de la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) de las Naciones Unidas, los frutos secos se encuentran entre los alimentos especialmente alergénicos.¹²

Reino Unido y EE.UU. son los países en los que mejor se ha estudiado la prevalencia de la alergia a los frutos secos. En el primero de ellos, un estudio de cohortes encontró una prevalencia de IgE específica en niños menores de cuatro años del 1,1% para el cacahuete y del 0,16% para otros frutos secos.¹³ Alrededor de la mitad de los casos habían sufrido reacciones alérgicas con los frutos secos. Un estudio posterior confirmó estas mismas cifras.¹⁴ En un estudio reciente que valora el problema de la alergia a frutos secos en niños en edad escolar en el Reino Unido, el 54% de las escuelas que participaron en el estudio tenían al menos un niño alérgico, lo que suponía el 0,4% del total de las incluidas en el estudio.¹⁵ Un estudio realizado en EE.UU. observó una prevalencia de alergia a los frutos secos en una población general de niños y adultos del 1,1%.¹⁶ El 0,4% de los niños eran alérgicos al cacahuete y el 0,2% lo eran a otros frutos secos. Entre los adultos, el 0,7% referían alergia al cacahuete y también el 0,7% a otros frutos secos. Tomadas en conjunto, estas investigaciones indican que casi 1 de cada 150 niños tiene alergia a los frutos secos.

En Europa, un estudio alemán realizado en pacientes adultos señala a los frutos secos como la primera causa de reacciones alérgicas. La avellana producía el mayor número de pruebas cutáneas positivas.¹⁷ El cacahuete y otros frutos secos causaron las reacciones más graves entre los pacientes alérgicos a alimentos en una encuesta realizada en Suiza a través de Internet.¹⁸

En España no hay estudios sobre la prevalencia de alergia a los frutos secos. Sólo contamos con un estudio observacional realizado en todo nuestro territorio, en el que se encontró que los frutos secos constituyen una de las causas de alergia alimentaria más frecuente en niños entre 5 y 15 años, y la segunda en adultos.¹⁹ Los estudios realizados en áreas concretas del país también coinciden en señalar la importancia de los frutos secos en las reacciones alérgicas. Uno de ellos, realizado en las islas Canarias, encuentra el 1,6% de pacientes alérgicos a alimentos entre los que acuden a la consulta de alergia y los frutos secos eran la tercera causa de reacciones en estos pacientes.²⁰ Otro estudio realizado en el área de Madrid entre pacientes menores de 15 años incluye los frutos secos (avellana y semilla de girasol) entre las causas predominantes de alergia tras el huevo, el pescado y la leche de vaca, sobre todo en aquellos que presentaban sensibilizaciones a múltiples alimentos.²¹

El fruto seco concreto que provoca el mayor número de reacciones alérgicas varía en función de la zona geográfica considerada y depende en gran medida de la frecuencia de su consumo y de la polinosis más frecuente en cada una de esas zonas. En los países anglosajones, el cacahuete es el fruto seco más implicado en las reacciones alérgicas, probablemente debido a su elevado consumo. Varios trabajos confirman el incremento de la prevalencia de la alergia a este fruto seco en las últimas décadas.²²⁻²⁴ Sicherer y colaboradores estudian 122 niños con alergia a los frutos secos y observan que entre los 54 niños que presentan alergia a otros frutos secos diferentes del cacahuete, asociada o no a alergia a este último, la nuez, la almendra y la nuez pecana eran los principales responsables de reacciones alérgicas.²⁵

Por el contrario, en Europa esta característica la posee la avellana,²⁶ sobre todo en los pacientes con alergia al polen de abedul, debido a la reactividad cruzada entre sus alérgenos. En España es difícil asegurar qué fruto seco es el que provoca más reacciones alérgicas. Un estudio señala la almendra²⁷ y otro señala la nuez,²⁸ por citar dos ejemplos. La sensibilización a frutas frescas (sobre todo de la familia *Rosaceae*) aparece asociada a la alergia a frutos secos en muchas ocasiones,²⁹⁻³² coincidiendo con la sensibilización al polen en muchos casos.

En este grupo de alimentos, la forma de prepararlos y consumirlos, y probablemente otros parámetros desconocidos, influyen en las reacciones y en la diferencia en la prevalencia de reacciones entre los distintos países. Como ejemplo demostrativo está el hecho de que en China y en EE.UU. se consumen cantidades similares de cacahuets, pero la alergia a este fruto es excepcional en el primero.³³ La explicación puede estar en que se consumen de forma diferente en estos dos países. En China los cacahuets se frien o cuecen, mientras que en EE.UU. se consumen casi exclusivamente tostados.³⁴

Manifestaciones clínicas

Las reacciones alérgicas a los frutos secos pueden provocar desde síntomas de intensidad leve, como prurito oral o general, estornudos, lagrimeo o enrojecimiento cutáneo, hasta síntomas más intensos, como dolor abdominal, vómitos, diarrea, urticaria-angioedema e incluso disnea, mareo, hipotensión y shock. Los síntomas pueden desarrollarse desde pocos minutos hasta unas pocas horas después de la ingestión del fruto seco, como en el caso de otras reacciones alérgicas por alimentos. El ejercicio puede ser un factor asociado en algunos casos de reacciones alérgicas con frutos secos.^{35,36}

El síntoma más frecuente depende en gran medida del fruto seco y la presencia de otros factores, como otras enfermedades atópicas. En una serie de 62 pacientes con alergia a los frutos secos estudiada por Ewan,¹¹ el edema laríngeo, solo o asociado a angioedema facial, era el síntoma predominante, mientras que la presencia de hipotensión era rara. Sicherer y colaboradores¹⁶ realizaron una encuesta telefónica en la población general y los pacientes con alergia a los frutos secos referían mayoritariamente reacciones moderadas o graves (el 81% refirieron reacciones respiratorias o sistémicas multiorgánicas). Frente a esto, en el estudio realizado por Rancé y colaboradores³⁷ entre los niños alérgicos a frutos secos, los síntomas más frecuentes fueron la dermatitis atópica, seguida de la urticaria-angioedema.

El síndrome de alergia oral es especialmente frecuente en los pacientes con alergia a frutos secos y polinosis^{31,38} y, como ejemplo, tenemos la alergia a la avellana, en el centro de Europa, asociada en muchas ocasiones a la polinosis por abedul.³⁸ En general, este síndrome tiene carácter leve y remite de forma espontánea en pocos minutos. En el extremo contrario están las reacciones graves con shock anafiláctico e incluso la muerte. En varias series de reacciones graves por alimentos, la alergia al cacahuete se considera como un factor de riesgo para este tipo de reacciones.³⁹ La presencia de múltiples sensibilizaciones a alimentos o a alérgenos inhalados también supone un mayor riesgo para sufrir reacciones más graves.⁴⁰

La exposición a los frutos secos por vía inhalatoria, aunque no es frecuente, puede desencadenar reacciones en los pacientes alérgicos a los mismos, como se describe en una

revisión de 42 casos de pacientes alérgicos a estos alimentos que presentaron reacciones alérgicas mientras viajaban como pasajeros en líneas aéreas comerciales. En 14 casos la vía de exposición fue respiratoria, cuando los pasajeros que viajaban alrededor del paciente consumían estos alimentos.⁴⁰ En general, estas reacciones por inhalación fueron leves, aunque algunos requirieron la administración de adrenalina. Se trata de una situación excepcional que podría observarse también en los niños, aunque hasta ahora no se ha descrito este hecho, a pesar de que pueden estar expuestos a los alérgenos por esta vía en las cafeterías donde se utilizan los frutos secos como aperitivos.

Una de las características de los frutos secos es la potencia elevada de sus alérgenos y su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos,⁴¹ lo que implica que con frecuencia las reacciones sean intensas e inmediatas, y pueden conducir a la muerte del paciente.⁴² En muchas ocasiones, incluso se ha calculado en el 75% de los casos, estas reacciones graves se producen en niños ante el primer contacto conocido con el fruto seco.⁴³ Es probable que la exposición a pequeñas cantidades inadvertidas del alimento o la sensibilización por otras vías expliquen esta situación.

La edad media a la que suceden las primeras reacciones en los países anglosajones es muy baja e inferior para el cacahuete que para otros frutos secos (media de 24 meses para cacahuete y 62 meses para otros frutos secos),³¹ lo que demuestra la sensibilización precoz a estos alimentos. Esta temprana sensibilización se confirma en otro estudio realizado por Ewan,¹¹ en el que se indica que a la edad de tres años estaban sensibilizados el 55% de 62 pacientes alérgicos y el 92% a la edad de siete años.

La exposición accidental es común en este tipo de alergia y se suelen reproducir los síntomas de la primera reacción. Las reacciones fundamentalmente suceden en las escuelas, aunque el domicilio del paciente o el restaurante no carecen de riesgo. Incluso el contacto con mínimas cantidades del alérgeno desencadena reacciones, que curiosamente se han descrito después de que un niño que había comido nueces besara a otro alérgico a las mismas.¹⁸

La alergia a frutos secos no tiende a desaparecer a lo largo de la vida, a diferencia de lo que ocurre con la alergia a otros alimentos en niños.⁴⁴ Pero, de forma excepcional, algunos estudios de alergia al cacahuete observan la resolución del problema en determinados casos.^{13,45} A este respecto, se considera que cuando la alergia se establece en la infancia más temprana y persiste en niños mayores, la resolución es poco probable y, en realidad, lo que se observa con mayor frecuencia es la aparición de nuevas reacciones clínicas a otros frutos secos.

Los pacientes alérgicos a los frutos secos suelen ser sujetos con otras enfermedades alérgicas, lo que apunta a la influencia genética en el caso de esta sensibilización. Varios estudios han intentado determinar el impacto de la genética en esta sensibilización^{46,47} y los resultados indican que la influencia genética es significativa, aunque es preciso ampliar las investigaciones en este sentido.

Alergenos

En los últimos años, existe un considerable interés en la caracterización bioquímica e inmunológica de los alérgenos para su posible aplicación en la inmunoterapia, el diagnós-

tico clínico y el desarrollo de inmunoensayos. Además, los nuevos avances en la ingeniería genética de las plantas permiten alterar sus proteínas para generar cultivos hipoaeréuticos. Pero no sólo es importante identificar los alérgenos para una posible modificación en las plantas huésped, sino que se necesita información de la alérgenicidad de las proteínas antes de ser transferidas a otros huéspedes no relacionados para mejorarlos desde el punto de vista nutricional y del procesado. En este contexto, es fundamental obtener la mayor información sobre los alérgenos principales y secundarios.

Los alérgenos mejor estudiados son los del cacahuete. Hasta este momento se han caracterizado el Ara h 1, una glicoproteína de 63,5 kDa que pertenece a la familia de las vicilinas;⁴⁸ el Ara h 2, una glicoproteína de 17 kDa que es un miembro de la familia de las conglutinas;⁴⁹ el Ara h 3, que se ha identificado como un alérgeno de 14 kDa, con una secuencia muy similar a las glicininas,⁵⁰ al igual que el Ara h 4 de 37 kDa. El Ara h 5 es la profilina del cacahuete de 15 kDa⁵¹ y el Ara h 6 de 15 kDa y el Ara h 7 de 15,8 kDa son similares a las proteínas de la familia conglutina.⁵¹ También se ha identificado como alérgica una aglutinina del cacahuete de 31 kDa.⁵²

En la avellana, se ha identificado el alérgeno principal, denominado Cor a 1,⁵³ una proteína de 17 kDa homóloga al alérgeno principal del abedul Bet v 1, que es responsable de la elevada reactividad cruzada que existe entre ambos. También se ha identificado la profilina de la avellana conocida como Cor a 2. Recientemente se ha aislado, secuenciado y clonado el primer alérgeno de la avellana no relacionado con el polen, denominado Cor a 9.⁵⁴ En este fruto seco se ha determinado la presencia de Proteínas de Transferencia de Lípidos (PTL),⁵⁵ consideradas en la actualidad como un panalérgeno y que puede explicar la presencia de alergia a otros vegetales sin relación taxonómica con éste.

En la almendra se ha caracterizado como alérgeno la amandina o proteína de almacenamiento principal, una proteína del tipo legumina.^{56,57} Recientemente, se han encontrado dos nuevos alérgenos que se han identificado como albúmina 2S y conglutinina γ .⁵⁸

En la castaña se ha demostrado IgE específica frente a las PTL, aceptadas como un nuevo alérgeno, el Cas s 8, que determina la reactividad cruzada con algunos pólenes.⁵⁹ También se ha identificado un alérgeno de la familia de las quitinasas de clase I, conocido como Cas s 5, homólogo a otros alérgenos en el aguacate y la banana, e implicado en la reactividad cruzada entre éstos y el látex.⁶⁰

En el anacardo, se ha descrito el Ana o 1, proteína de la familia de las vicilinas, que es uno de los alérgenos principales.⁶¹

El pistacho es un fruto seco de la familia *Anacardiaceae*, a la que también pertenece el anacardo, con el que presenta bandas de pesos moleculares similares y con el que se ha demostrado reactividad cruzada en varios estudio *in vivo* e *in vitro*.⁶²⁻⁶⁴ En este fruto seco se han descrito PTL, que podrían justificar la reactividad cruzada con otros alimentos de origen vegetal.⁶⁵

En la nuez los estudios se han centrado en uno de los alérgenos principales, el Jug r 1, del que se ha descrito su epítipo lineal para la IgE.⁶⁶ Pertenece a la familia de las albúminas 2S. También se ha identificado y clonado el DNA complementario, que codifica una proteína del grupo de las vicilinas, el Jug r 2, que se comporta como un alérgeno principal de este fruto seco.⁶⁷

En la nuez de Brasil se ha estudiado ampliamente el alérgeno que pertenece al grupo de las albúminas 2S, el Ber e 1, debido a su elevado valor nutricional en animales por el

alto contenido en metionina y cisteína, y se ha utilizado en la ingeniería genética de la soja para mejorar su valor nutricional, aunque sin éxito debido a su capacidad de fijar IgE.⁶⁸ La globulina 12S de la nuez de Brasil también tiene capacidad de unión a la IgE.⁶⁹

En las semillas de girasol se han descrito varios alérgenos, algunos incluidos en el grupo de albúminas 2S SFA-8/SSA.⁷⁰

En las semillas de sésamo, se han identificado cuatro alérgenos, dos de los cuales pertenecen a la familia de las proteínas de almacenamiento de las semillas.⁷¹

Reactividad cruzada

Los pacientes alérgicos a los frutos secos presentan sensibilización a otros alimentos o sustancias de origen vegetal. Este hecho puede deberse a la existencia de antígenos, a determinantes antigénicos comunes o a una hipersensibilidad coincidente a antígenos no relacionados. Consideramos las siguientes asociaciones:

- **Alergia a otros frutos secos.** El paciente que presenta una reacción alérgica a un fruto seco suele presentar reacciones con otros frutos secos.^{10,11,44} Así, algunos autores calculan en alrededor de un tercio la sensibilización al cacahuete y otros frutos secos si se considera una población atópica.⁴³ La cifra se reduce significativamente (2,4%) si se considera una población no seleccionada.¹⁶

Aunque esta reactividad múltiple puede aparecer desde el principio, a medida que se tiene contacto con las diferentes variedades de estos alimentos, se suman nuevas sensibilizaciones, aunque no siempre tienen relevancia clínica.

Los primeros estudios sobre la reactividad cruzada entre los alimentos demostraron la presencia de proteínas con reactividad cruzada en las plantas filogenéticamente similares, pero carecían de significado clínico en muchos casos. Posteriormente, se ha tratado de determinar la presencia de proteínas de estructura homóloga entre diferentes alimentos, como el cacahuete y otros frutos secos, aunque su presencia no indica que exista reactividad cruzada entre ellos. Así, el alérgeno principal del cacahuete, Ara h 1, y el de la nuez, Jur r 2, pertenecen a la familia de las vicilinas, pero no se encuentra reactividad cruzada significativa en los estudios de inhibición de la inmunodetección.⁶⁷ Sin embargo, en un estudio con sueros de dos pacientes alérgicos a la nuez, la inmunodetección se inhibió con un extracto de cacahuete, lo que sugiere la presencia de proteínas con reactividad cruzada. En un reciente estudio, mediante inhibición del ELISA, se ha conseguido demostrar IgE sérica con reactividad cruzada entre alérgenos del cacahuete, la almendra, la nuez de Brasil y la avellana. No se encontró reactividad cruzada entre el anacardo y el cacahuete.⁷²

Se han descrito asociaciones entre varios frutos secos, diferentes del cacahuete, sin que pueda hablarse de grupos de frutos secos que se asocien con más frecuencia, pero se ha demostrado la presencia de IgE con reactividad cruzada entre varios. Así, los estudios de inhibición de la inmunodetección utilizando fracciones de albúmina de la nuez y la avellana como inhibidores sugieren que existe reactividad cruzada entre ellas y la conglutina gamma de la almendra y, en menor medida, con la albúmina 2S de la almendra.⁵⁸ También se ha demostrado la existencia de una reactividad cruzada parcial entre la avellana y la nuez de macadamia.⁷³ Entre la avellana y las semillas de sésamo se han descri-

to varias proteínas con reactividad cruzada.⁷⁴ Los estudios de inhibición del RAST entre el pistacho y el anacardo también demuestran comunidad alergénica entre ellos.⁶² En otro estudio, los sujetos alérgicos a la nuez de Brasil tenían anticuerpos IgE frente al cacahuete, la avellana y la nuez.⁷⁵ Las proteínas de almacenamiento de las semillas se han descrito como alergénicas en muchos frutos secos y se ha detectado la presencia de reactividad cruzada entre ellas en pacientes con hipersensibilidad a algunos de estos alimentos.⁷⁶

• **Alergia a pólenes.** Es frecuente la existencia de alergia a diversos pólenes. Se ha descrito la asociación con el polen de artemisia,^{59,77} de abedul^{78,79} y, en menor medida, de gramíneas y otros árboles.²⁷ La mejor estudiada es la asociación de la alergia a la avellana y el polen de abedul. El 87% de los sujetos con alergia a la avellana procedentes del centro de Europa son alérgicos al polen de abedul⁸⁰ y el 55% de los alérgicos al polen de abedul lo son a la avellana.⁸¹ Este hecho se debe a la homología de sus alérgenos principales, como ya se ha comentado.

• **Alergia a otras sustancias de origen vegetal.** Principalmente es a alimentos vegetales y, en este caso, la lista de asociaciones es muy diversa. Al menos un alérgeno estable debe ser compartido por estos alimentos no relacionados, como las PTL.^{31,55} Es importante resaltar aquí la asociación descrita entre la alergia a la castaña y la alergia respiratoria y cutánea al látex, ya que poseen alérgenos identificados como quitinasas de clase I, también presentes en el aguacate y la banana.⁶⁰

Diagnóstico

Como en todas las enfermedades, el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de una reacción adversa por alimentos comienza con la historia clínica y la exploración física. El valor real de la historia clínica depende en gran medida de la forma de recoger los síntomas del paciente y la capacidad para diferenciar la reacción de hipersensibilidad provocada por el alimento de otras causas. En las reacciones agudas, la historia clínica puede llevar directamente al diagnóstico. Pero lo más frecuente es que no sea así, ya que en los estudios sobre alergia a alimentos menos del 50% de las reacciones alérgicas recogidas en la historia clínica se confirman con provocación oral doble ciego controlada con placebo.^{82,83} Siempre debe recogerse información sobre si existe un alimento sospechoso de haber producido la reacción, la cantidad de alimento que se ha ingerido, el tiempo desde la ingesta hasta el desarrollo de los síntomas, la descripción detallada de los mismos, si se han sufrido síntomas similares previamente cuando se ha tomado este alimento, si existen otros factores asociados (p.ej. el ejercicio) y el periodo de tiempo transcurrido desde la última reacción.

Las pruebas cutáneas del *prick* se consideran de elección para demostrar la presencia de IgE específica frente a los frutos secos.¹ Aunque un resultado negativo es un medio excelente para excluir la existencia de alergia, cuando es positiva sólo sugiere que la causa de la reacción clínica sea ese alimento. Por otro lado, esta prueba presenta algunas peculiaridades en el diagnóstico de alergia a alimentos por la falta de estandarización y la estabilidad parcialmente determinada de los extractos alergénicos disponibles.⁸⁴

Así, la realización de las pruebas cutáneas directamente con el alimento mediante la técnica del *prick-by-prick*⁸⁵ es el método diagnóstico de elección, teniendo en cuenta que para algunos frutos secos no se dispone de extractos comerciales adecuados.^{10,86} Se trata, en general, de extractos acuosos con el 50% de glicerina y el 0,4% de fenol, con una concentración de 5 ó 10 mg/ml.

Como se ha referido, el paciente alérgico a un fruto seco puede presentar reacciones alérgicas con otros frutos secos,^{44,87} lo que aconseja realizar pruebas cutáneas con otros representantes del grupo, incluyendo siempre los de mayor consumo, como la almendra, la avellana, la nuez, la castaña, el piñón y la semilla de girasol, en el caso de nuestro país. No hay que olvidar incluir los alimentos que pertenecen a la misma familia botánica que el implicado en la reacción.²⁵

La evaluación de estos pacientes también incluye la realización de pruebas cutáneas con pólenes de árboles, de malezas y de gramíneas prevalentes en la zona, debido a la asociación frecuente de la alergia respiratoria por pólenes y a alimentos de origen vegetal.^{27,59,77} Cuando se sospeche alergia a la castaña, deben realizarse pruebas cutáneas con el látex.

En general, la determinación de IgE específica mediante RAST o CAP se considera menos sensible que las pruebas cutáneas, aunque puede ser útil sobre todo si no pueden realizarse por existir riesgo de reacción anafiláctica, intenso dermatografismo o dermatitis muy extensa.⁸⁶ En el caso de algunos frutos secos, como la avellana, esta prueba muestra una sensibilidad elevada, pero no ocurre lo mismo en otros casos.⁸⁶

En un estudio en 100 pacientes con síndrome de alergia oral a los que se realizó provocación oral abierta, 32 presentaron reacción con la avellana. Las pruebas cutáneas y el RAST mostraron un valor predictivo positivo y negativo bajo,⁸⁸ insuficiente para asegurar el diagnóstico de esta entidad. En otro estudio más reciente sobre alergia a la avellana, en el que se realizaron Provocaciones Orales Doble Ciego Controladas con Placebo (PODCCP), concluyen que la determinación de IgE específica y la prueba cutánea tienen una sensibilidad y valor predictivo positivo razonable, pero una especificidad y valor predictivo negativo bajos, por lo que no pueden confirmar el diagnóstico de alergia a este fruto seco.⁸⁰ Ambos estudios apoyan la necesidad de las pruebas de provocación en el diagnóstico de la alergia a los frutos secos.

Respecto a esta prueba de provocación oral, se tendrán en cuenta los criterios expresados en el artículo de opinión del Comité de Reacciones Adversas a Alimentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.⁸⁹ Hay que señalar que esta prueba confirma el diagnóstico de alergia al fruto seco implicado en la reacción del paciente y confirma o descarta la alergia a aquellos otros en los que se detecta IgE específica y se desconoce la tolerancia en el momento del estudio. Aunque no se realice esta prueba, el resultado positivo de la prueba cutánea en *prick*, de la IgE sérica específica o de ambas a un fruto seco que haya producido una reacción anafiláctica grave se considera suficiente para realizar el diagnóstico de alergia a este alimento.

La PODCCP se considera la prueba de referencia para confirmar el diagnóstico de alergia alimentaria, pero, debido a la dificultad en la realización en la práctica clínica diaria, se utiliza con más frecuencia la Provocación Oral Abierta (POA). En el caso de los frutos secos, la única manifestación clínica puede ser el síndrome de alergia oral; en estos casos, la POA es la prueba más indicada para reproducir la exposición al alimento.⁹⁰ En

general, se acepta que si la POA es negativa, excluye el diagnóstico de alergia y, si es positiva, habría que recurrir a la PODCCP, sobre todo en el caso de manifestaciones clínicas subjetivas o leves. También resulta muy útil en la práctica clínica la Provocación Oral Simple Ciego Controlada con Placebo (POSCCP). Si el resultado es negativo, debe realizarse una provocación oral abierta.

Como se ha comentado, los pacientes con alergia a alimentos presentan reacciones cruzadas con otros alimentos vegetales. Es el caso de los frutos secos, en los que se pueden detectar pruebas positivas, pero no siempre implican reactividad clínica. Así, la realización de estas pruebas de provocación se convierte en una herramienta imprescindible en los casos en que se desconoce la tolerancia.

Una vez confirmado el diagnóstico de alergia a los frutos secos, se considera útil realizar una evaluación periódica de estos pacientes por la posible, aunque infrecuente, tolerancia posterior descrita por algunos autores.^{13,45}

Tratamiento

Como en el caso de otras alergias alimentarias, el tratamiento de la alergia a los frutos secos consiste en una dieta de exclusión de los frutos secos responsables de la reacción. La aparente simplicidad de esta medida se complica por la ubicuidad de los frutos secos que se utilizan como ingredientes de otros alimentos, a veces en pequeñas cantidades no declaradas (que se introducen en el alimento por contaminación del equipo de fabricación, errores de los empleados o de los suministradores) o con etiquetado erróneo o poco claro.⁹¹ Como consecuencia, siguen produciéndose reacciones después del diagnóstico y en lugares considerados seguros. Las mejores estrategias para evitar estas reacciones se basan en proporcionar la información adecuada a los pacientes alérgicos o sus cuidadores, y en conseguir un etiquetado claro de los alimentos.¹⁸

El tratamiento de las reacciones inesperadas por la ingestión accidental consiste en la rápida administración de adrenalina, si la reacción es grave o existen antecedentes de reacciones graves. Es fundamental la educación del paciente, los padres o cuidadores, que deben reconocer los síntomas de la reacción y saber administrar el tratamiento de urgencia. Lamentablemente, no siempre se incide en este aspecto del tratamiento, como pone de manifiesto un estudio realizado en 101 familias a las que se indicó adrenalina como tratamiento de las reacciones alérgicas graves en sus hijos alérgicos. Sólo el 71% tenían este tratamiento disponible, en el 10% de los casos disponían del medicamento, pero caducado, y sólo el 32% de los participantes demostraron que sabían utilizar el dispositivo de administración de la adrenalina.⁹²

En muchos casos, los pacientes con alergia a uno de estos alimentos presentan múltiples pruebas cutáneas positivas a otros sin que implique reactividad clínica.¹¹ A menos que se realice una prueba de provocación para demostrar su tolerancia, algunos autores recomiendan evitar aquéllos en los que se demuestra la presencia de IgE específica.

Se ha intentado la administración de inmunoterapia específica en el caso de la alergia al cacahuete,^{93,94} con resultado variable. En la práctica clínica diaria no se utiliza este tipo de tratamiento, porque en algunos casos se han observado reacciones graves con la administración. Se están investigando alternativas a la inmunoterapia clásica, como conseguir

mutaciones de los epítomos alergénicos principales que mantengan la capacidad de unirse a la IgE y en modelos murinos, a la administración oral y por inyección de plásmidos ADN que codifican las proteínas principales del cacahuete y, que pueden alterar la respuesta inmune hacia la tolerancia en vez de hacia la atopía. Se están ensayando también otras estrategias, como la inmunoterapia con péptidos, la vacunación con secuencias de ADN inmunoestimuladoras, la inmunoterapia con anti-IgE y la alteración de los alérgenos alimentarios mediante técnicas de ingeniería genética.⁹⁵ Leung y colaboradores⁹⁶ han demostrado que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE aumenta significativamente el umbral de tolerancia al cacahuete.

Por otro lado, en aquellos pacientes con sensibilización a alérgenos de pólenes y alimentos, la inmunoterapia específica con los primeros implica la resolución de la alergia alimentaria en algunos casos. Recientemente, se ha presentado un estudio en tres pacientes con alergia a pólenes y a alimentos de origen vegetal (la avellana en uno de los pacientes). Tras administrar inmunoterapia específica a polen de *Platanus acerifolia*, la provocación específica con el alimento, a los 12 meses de iniciar el tratamiento, fue negativa,⁹⁷ lo que abre una posibilidad entre los pacientes alérgicos al polen y alimentos.

Bibliografía

1. BRULINZEEL-KOOMEN C, ORTOLANI C, AAS K, BINDSLEV-JENSEN C, BJÖRKSTEN B, MONERET-VAUTRIN D ET AL. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-635.
2. VEGA A, DOMÍNGUEZ C, COSMES P, MARTÍNEZ A, BARTOLOMÉ B, MARTÍNEZ J, PALACIOS R. Anaphylactic reaction to ingestion of *Quercus ilex* acorn nut. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 28: 739-742.
3. GALINDO BONILLA PA, GÓMEZ TORRIJOS E, BORJA SEGADE J, FEO BRITO F, LOMBARDEIRO VEGA M. Allergy to tiger nut. *Allergy* 2002; 57: 1.083-1.084.
4. KOPPELMAN SJ, KNULST AC, KOERS WJ, PENNINGK AH, PEPELMAN H, VLOOSWIJK R, PIGMANS I, VAN DULJN G, HESSING M. Comparison of different immunochemical methods for the detection and quantification of hazelnut proteins in food products. *J Immunol Methods* 1999; 229: 107-120.
5. SCHEIBER B, WEISS W, RUEFF F, PREYBILLA B, GORG A. Detection of trace amounts of hidden allergens: hazelnut and almond proteins in chocolate. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 25; 756 (1-2): 229-237.
6. BLAIS BW, PHILLIPPE L. Detection of hazelnut proteins in foods by enzyme immunoassay using egg yolk antibodies. *J Food Prot* 2001; 64: 895-898.
7. HOLZHAUSER T, VIETHS S. Quantitative sandwich ELISA for determination of traces of hazelnut (*Corylus avellana*) protein in complex food matrixes. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 4.209-4.218.
8. TEUBER SS, BROWN RL, HAAPANEN LA. Allergenicity of gourmet nut oils processed by different methods. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 502-507.
9. ZITOUNI N, ERRAHALI Y, METCHE M, KANNY G, MONERET-VAUTRIN DA, NICOLAS JP, FREMONT S. Influence of refining steps on trace allergenic protein content in sunflower oil. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 962-967.
10. PUMPHREY RS, WILSON PB, FARAGHER EB, EDWARDS SR. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and brazil nut in 731 patients: similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1.256-1.259.

11. EWAN PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ* 1996; 312: 1.074-1.078.
12. Report of the FAO Technical Consultation on Food Allergies. Rome: Food Agricultural Organization of the United Nations; 1995. Nov.
13. TARIQ SM, STEVENS M, MATTHEWS S, RIDOUT S, TWISELTON R, HIDE DW. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *Br Med J* 1996; 313: 514-517.
14. EMMETT SE, ANGUS FJ, FRY JS, LEE PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy* 1999; 54: 380-385 (erratum 54: 891).
15. WATURA JC. Nut allergy in schoolchildren: a survey of schools in the Severn NHS Trust. *Arch Dis Child* 2002; 86: 240-244.
16. SICHERER SH, MUNOZ-FURLONG A, BURKS AW, SAMPSON HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 559-562.
17. SCHÄFER T, BÖHLER E, RUHDORFER S, WEIGL L, WESSNER D, HEINRICH J, FILIPIAK B, WICHMANN HE, RING J. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001; 56: 1.172-1.179.
18. EIGENMANN PA, ZAMORA SA. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2002; 57: 449-453.
19. Alergia a alimentos. En: SEAIC y ALK-Abelló, eds. *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Madrid: ALK-Abelló, 1995; 163-183.
20. CASTILLO R, DELGADO J, QUIRALTE J, BLANCO C, CARRILLO T. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol* 1996; 24: 93-97.
21. CRESPO JF, PASCUAL C, BURKS AW, HELM RM, ESTEBAN MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
22. GRUNDY J, BATEMAN BJ, GANT C, MATTHEWS SM, DEAN TP, ARSHAD SH. Peanut allergy in three year old children- a population based study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: suppl: s231. (Abstract).
23. SAMPSON HA. Managing peanut allergy. *BMJ* 1996; 312: 1.050-1.051.
24. CHIU L, SAMPSON HA, SICHERER SH. Estimation of the sensitization rate to peanut by prick skin test in the general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994 (NHANES III). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: suppl: s192. (Abstract).
25. SICHERER SH, SAMPSON HA. Peanut and tree nut allergy. *Current opinion in Pediatrics*. 2000; 12: 567-573.
26. ETESAMIFAR M, WÜTHRICH B. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien bei 383 Patienten unter Berücksichtigung des oralen Allergie-Syndroms. *Allergologie* 1998; 21: 451-457.
27. AMAT P, SANOSA J, LLUCH M, MALET A, GARCÍA PA. Dried fruit hypersensitivity and its correlation with pollen allergy. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 27-34.
28. HERNÁNDEZ J, GARCÍA SELLES FJ, PAGAN JA, NEGRO JM. Immediate hypersensitivity to fruits and vegetables and pollinosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1985; 13: 197-211.
29. FERNÁNDEZ-RIVAS M, VAN REE R, CUEVAS M. Allergy to rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 728-733.
30. RODRÍGUEZ J, CRESPO JF, LÓPEZ-RUBIO A, DE LA CRUZ-BERTOLO J, FERRANDO-VIVAS P, VIVES R, DAROCA P. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 183-189.
31. ASERO R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 377-383.
32. CUESTA HERRANZ J, LÁZARO M, FIGUEROA E, IGEA JM, UMPIÉRREZ A, DE LAS HERAS M. *Allergy*

- to plant derived fresh fruits in a birch-ragweed-free area. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1.411-1.416.
33. BEYER K, MORROW E, LI X, BARDINA L, BANNON G, BURKS AW, SAMPSON HA. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1.077-1.081.
 34. SAMPSON HA. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1.294-1.299.
 35. MARTÍN MUÑOZ F, LÓPEZ CAZAMA JM, VILLAS F, CONTRERAS JT, DÍAZ JM, OJEDA JA. Exercise-induced anaphylactic reactions to hazelnut. *Allergy* 1994; 49: 314-316.
 36. KUTTING B, BREHLER R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2000; 55: 585-586.
 37. RANCE F, KANNY G, DUTAU G, MONERET-VAUTRIN DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-38.
 38. BURKS W. Current Understanding of Food Allergy. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 964: 1-12.
 39. FOUCARD T, MALMHEDEN YI. A study on severe food reactions in Sweden - is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999; 54: 261-265.
 40. SICHERER SH, FURLONG TJ, DESIMONE J, SAMPSON HA. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 186-189.
 41. BURKS AW, WILLIAMS LW, THRESHER W, CONNAUGHTON C, COCKRELL G, HELM RM. Allergenicity of peanut and soybean extracts altered by chemical or thermal denaturation in patients with atopic dermatitis and positive food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 889-897.
 42. SAMPSON HA, MENDENSON L, ROSEN JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
 43. SICHERER SH, BURKS AW, SAMPSON HS. Clinical features of acute reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998; 102: 6-12.
 44. OVERTON RL, ROBERTSON CM, BIRD G, SULLIVAN PB. A clinical study of nut allergy. *Ambul Child Health* 1998; 4: 289-294.
 45. HOURIHANE JO, ROBERTS SA, WARNER JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 1.271-1.275.
 46. HOURIHANE JO, DEAN TP, WARNER JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: result of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Br Med J* 1996; 313: 518-521.
 47. SICHERER SH, FURLONG TJ, MAES HH, DESNICK RJ, SAMPSON HA, GELB BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 53-56.
 48. BURKS AW, COCKRELL G, STANLEY JS, HELM RM, BANNON GA. Recombinant peanut allergen Ara h I expression and IgE binding in patients with peanut hypersensitivity. *J Clin Invest* 1995; 96: 1.715-1.721.
 49. BURKS AW, WILLIAMS LW, CONNAUGHTON C, COCKRELL G, O'BRIEN T, HELM RM. Identification and characterization of a second major peanut allergen, Ara h II, with use of sera of patients with atopic dermatitis and positive peanut challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 962-969.
 50. RABJOHN P, HELM EM, STANLEY JS, WEST CM, SAMPSON HA, BURKS AW, BANNON GA. Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3. *J Clin Invest* 1999; 103: 535-542.
 51. KLEBER-JANKE T, CRAMERI R, APPENZELLER U, SCHLAAK M, BECKER WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 265-274.
 52. BURKS AW, COCKRELL G, CONNAUGHTON C, GUIN J, ALLEN W, HELM RM. Identification of peanut agglutinin and soybean trypsin inhibitor as minor legume allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 143-149.
 53. HOFFMANN-SOMMERGRUBER K, VANEK-KREBITZ M, FERRIS R, O'RIORDAIN G, SUSANI M, HIRSCHWEHR R, EBNER C, AHORN H, KRAFT D, SCHEINER O, BREITENEDER H. Isolation and cloning of Bet

- v1-homologous food allergens from celeriac (*Api g 1*) and apple (*Mal d 1*). En: Sehon A, Hay Glass KT, Kraft D, eds. *Advances in experimental medicine and biology*. New York: Plenum Press, 1996; 219-224.
54. BEYER K, GRISHINA G, BARDINA L, GRISHIM A, SAMPSON HA. Identification of an 11s globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 517-523.
 55. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, AMATO S, CALDIRONI G, BAROCCI F, VAN REE R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57: 900-906.
 56. SATHE SK, WOLF WJ, ROUX KH, TEUBER SS, VENKATACHALAM M, SZE-TAO KW. Biochemical characterization of amandin, the major storage protein in almond (*Prunus dulcis* L). *J Agric Food Chem* 2002; 17: 50: 4.333-4.341.
 57. ROUX KH, TEUBER SS, ROBOTHAM JM, SATHE SK. Detection and stability of the major almond allergen in foods. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2.131-2.136.
 58. POLTRONIERI P, CAPPELLO MS, DOHMAE N, CONTI A, FORTUNATO D, PASTORELLO EA, ORTOLANI C, ZACHEO G. Identification and characterisation of the IgE-binding proteins 2S albumin and conglutin γ in almond (*Prunus dulcis*) seeds. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 97-104.
 59. GARCÍA-SELLÉS FJ, DÍAZ-PERALES A, SÁNCHEZ-MONGE R, ALCÁNTARA M, LOMBARDEO M, BARBER S, SALCEDO G, FERNÁNDEZ RIVAS M. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 115-122.
 60. DÍAZ-PERALES A, COLLADA C, BLANCO C, SÁNCHEZ-MONGUE R, CARRILLO T, ARAGONCILLO C, SALCEDO G. Class-I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 127-133.
 61. WANG F, ROBOTHAM JM, TEUBER SS, TAWDE P, SATHE SK, ROUX KH. Ana o 1, a cashew (*Anacardium occidentale*) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 160-166.
 62. FERNÁNDEZ C, FIANDOR A, MARTÍNEZ-GÁRATE A, MARTÍNEZ QUESADA J. Allergy to pistachio: crossreactivity between pistachio nut and other Anacardiaceae. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1.254-1.259.
 63. PARRA FM, CUEVAS M, LEZAUN A, ALONSO MD, BERISTAIN AM, LOSADA E. Pistachio nut hypersensitivity: identification of pistachio nut allergens. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 996-1.001.
 64. GARCÍA F, MONEO I, FERNÁNDEZ B, GARCÍA-MENAYA JM, BLANCO J, JUSTE S, GONZALO MA. Allergy to Anacardiaceae. Description of cashew and pistachio nut allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 173-177.
 65. ASERO R, MISTRELLO G, RONCAROLO D, DE VRIES SC, GAUTIER M-F, CIURANA CLF, VERBEEK E, MOHAMMADI T, KNUL-BRETTLOVA V, AKKERDAAS JH, BULDER I, AALBERSE RC, VAN REE R. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 20-32.
 66. ROBOTHAM JM, TEUBER SS, SATHE SK, ROUX KH. Linear IgE epitope mapping of the English walnut (*Juglans regia*) major food allergen, Jug r 1. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 143-149.
 67. TEUBER SS, JARVIS KC, DANDEKAR AM, PETERSON WR, ANSARI AA. Identification and cloning of a complementary DNA encoding a vicilin-like proprotein, Jug r 2, from English walnut kernel (*Juglans regia*), a major food allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1.311-1.320.
 68. PASTORELLO EA, POMPEI C, PRAVETTONI V, BRENNA O, FARIOLI L, TRAMBAIOLI C, CONTI A. Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy* 2001; 56 (supp 67): 45-47.
 69. BARTOLOMÉ B, MÉNDEZ JD, ARMENTIA A, VALLVERDÚ A, PALACIOS R. Allergens from Brazil nut: immunochemical characterization. *Allergol Immunopathol* 1997; 25: 135-144.
 70. KELLY JD, HLYWKA JJ, HEFLE SL. Identification of sunflower seed IgE-binding proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 19-24.

71. BEYER K, BARDINA L, GRISHINA G, SAMPSON HA. Identification of sesame seed allergens by 2-dimensional proteomics and Edman sequencing: seed storage proteins as common food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 154-159.
72. DE LEON M, GLASPOLE I, DREW A, ROLLAND J, O'HEHIR R, SUPHIOGLU C. Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanut and tree nuts. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1.273-1.280.
73. SUTHERLAND M, O'HEHIR R, CZARNY D, SUPHIOGLU C. Macadamia nut anaphylaxis: demonstration of specific IgE reactivity and partial cross-reactivity with hazelnut. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 889-890.
74. VOCKS E, BORGA A, SZLISKA C. Common allergenic structures in hazelnut, rye grain, sesame seeds, kiwi, and poppy seeds. *Allergy* 1993; 48: 168-172.
75. ARSHAD SH, MALMBERG E, KRAPF K, HIDE DW. Clinical and immunological characteristics of Brazil nut allergy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 373-376.
76. TEUBER SS, PETERSON WR. Systemic allergic reaction to coconut (*Cocos nucifera*) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: New coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1.180-1.185.
77. GARCÍA ORTIZ JC, COSMES PM, LÓPEZ ASUNSOLO A. Allergy to foods in patients monosensitized to *Artemisia* pollen. *Allergy* 1996; 51: 927-931.
78. DE GROOT H, DE JONG NW, VUIJK MH, GERTH VAN WIJK R. Birch pollinosis and atopy caused by apple, peach, and hazelnut; comparison of three extraction procedures with two apple strains. *Allergy* 1996; 51: 712-718.
79. PASTORELLO EA, ISPANO M, PRAVETTONI V, FARIOLI L, INCORVAIA C, ANSALONI R, ROTONDO F, VIGANÒ G, ORTOLANI C. Cross-reacting allergens in clinical syndromes. En: Wüthrich B, Ortolani C (eds): *Highlights in Food Allergy*. Monogr Allergy. Basel, Karger, 1996; 32: 57-62.
80. ORTOLANI C, BALLMER-WEBER BK, HANSEN KS, ISPANO M, WÜTHRICH B, BINDSLEV-JENSEN C, ANSALONI R, VANNUCCI L, PRAVETTONI V, SCIBILIA J, POULSEN LK, PASTORELLO EA. Hazelnut allergy: A double-blind, placebo controlled food challenge multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 577-581.
81. ERIKSSON N. Birch pollen associated with food hypersensitivity. En: Siwert N, Bohj R, eds. *Nordic aerobiology*. Stockholm: Almquist and Wiksell; 1986: 66-69.
82. BOCK SA, LEE WY, REMIGIO LK, MAY CD. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 327-334.
83. SAMPSON HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 473-480.
84. YUNGINGER J. Food antigens. In: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, editors. *Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives*. Boston, MA: Blackwell Scientific, 1991: 36-51.
85. DREBORG S, FOUCARD T. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-172.
86. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO EA, ANSALONI R, MAGRI GC. Comparison of result of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 683-690.
87. CRESPO JF, PASCUAL C, VALLECILLO A, ESTEBAN MM. Sensitization to inhalant allergens in children diagnosed with food hypersensitivity. *Allergy Proc* 1995; 16:89-92.
88. ORTOLANI C, PASTORELLO E, FARIOLI L, ISPANO M, PRAVETTONI V, BERTI C, INCORVAIA C, ZANNUSSI C. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993; 71: 470-476.
89. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 2: 50-62.

90. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO E, BIGI A, ANSALONI R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988; 61: 47-52.
91. VIERK K, FALCI K, WOLYNIAC C, KLONTZ KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1.022-1.026.
92. SICHERER SH, FORMAN JA, NOONE SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000; 105: 359-362.
93. OPPENHEIMER JJ; NELSON HS, BOCK SA, CHRISTENSEN F, LEUNG DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262.
94. NELSON HS, LAHR J, RULE R, BOCK SA, LEUNG D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanut by immunotherapy with injection of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-751.
95. WILD LG, LEHRER SB. Immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Rep* 2001; 1: 48-53.
96. LEUNG DY, SAMPSON HA, YUNGINGER JW, BURKS AW JR, SCHNEIDER LC, WORTEL CH, DAVIS FM, HYUN JD, SHANAHAN WR JR. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003 13; 348 (11): 986-993.
97. ALONSO R, ENRIQUE E, SAN MIGUEL-MONCÍN MM, BARTRA J, FERNÁNDEZ PARRA B, CISTERÓ-BAHIMA A. Anafilaxia por alimentos de origen vegetal. Tratamiento con inmunoterapia: a propósito de tres casos. *Alergol Inmunol Clin*; 2002; 17 (2): 328 (Abstract).