

Lipid transfer protein allergy: A review of current controversies

Riccardo Asero, Valerio Pravettoni, Enrico Scala, Danilo Villalta

Clin Exp Allergy. 2022;52:222–230.

Abstract

La sensibilizzazione alla lipid transfer protein (LTP), la più frequente causa di allergia alimentare nel sud Europa, presenta ancora parecchi aspetti controversi ma anche stimolanti. Alcuni di questi includono il grado di cross-reattività tra LTP che derivano da fonti botanicamente distanti, il ruolo di alcuni cofattori, i risultati clinici, le differenze geografiche e l'identificazione del sensibilizzante primario in differenti aree. Questa review cerca di analizzare e commentare questi aspetti punto per punto proponendo alcune ipotesi interpretative con lo scopo finale di stimolare pensieri critici e stimolare la discussione scientifica su questo argomento da parte dei lettori.

Riassunto

Le non-specific Lipid Transfer Protein (nsLTP) rappresentano la più frequente causa di allergia alimentare primaria negli adulti dell'area mediterranea; sono piccole molecole con proprietà biochimiche coinvolte nella difesa delle piante contro funghi e batteri, molto conservate e caratterizzate da una struttura secondaria stabile e compatta, che conferisce loro una elevata resistenza alla proteolisi gastrointestinale, ai cambiamenti di pH ed alle alte temperature. In base al peso molecolare sono state ad oggi descritte due sottofamiglie, denominate nsLTP1 (9 kDa) e nsLTP2 (7 kDa). Le nsLTPs in grado di evocare una risposta IgE appartengono, nella maggioranza dei casi, alla sottofamiglia nsLTP1.

Considerate inizialmente tipiche delle rosacee, queste molecole sono poi state identificate in varie fonti polliniche e in alimenti vegetali non correlati dal punto di vista botanico. La lista dei cibi contenenti LTP è aumentata nel tempo per cui questa proteina è considerata adesso come uno dei più tipici esempi di panallergene.

Gli autori premettono che data la pubblicazione di recenti lavori sull'argomento (di cui sono anche coautori), hanno focalizzato la loro attenzione particolarmente sui vari aspetti controversi e sulle domande senza risposta che avvolgono questo tipo particolare di allergia alimentare.

Tra gli argomenti controversi sono compresi :

- La sensibilizzazione primaria (probabilmente Pru p 3, Can n3, LTP dei pollini)
- La via di sensibilizzazione (gastrointestinale, aerea o cutanea)
- I cofattori protettivi (la cosensibilizzazione a altri panallergeni vegetali)
- I cofattori aggravanti (esercizio fisico, FANS)
- Le cause di endemicità

- La gerarchia nella progressione da vegetali correlati a vegetali lontani dal punto di vista tassonomico
- La progressione dalla sensibilizzazione all'allergia sintomatica.

Per tutti questi punti si discutono le situazioni più importanti e le cause più probabili.

Dal punto di vista clinico, la sensibilizzazione a LTP presenta una grande variabilità: dall'orticaria (e anche orticaria da contatto) alla sindrome orale allergica all'anafilassi mentre talvolta il riscontro della sensibilizzazione è casuale durante la diagnostica allergologica. In genere più elevato è il livello di IgE specifiche maggiore è la possibilità di reazioni gravi all'ingestione dell'alimento scatenante, anche se non è la regola e pazienti sensibilizzati e all'inizio tolleranti possono poi presentare reazioni a differenti alimenti, particolarmente alle rosacee.

Molto spesso nei pazienti sensibilizzati è necessario un **cofattore** per lo più lo sforzo: infatti l'allergia a LTP è la causa più importante di anafilassi cibo dipendente indotta da esercizio fisico (FDEIA). Un altro cofattore importante è l'assunzione di FANS, come dimostrato da svariate ricerche. Recentemente è stato dimostrato che nelle reazioni di ipersensibilità dipendente da alimenti indotta da FANS (FDNIH) LTP e gliadina sono i maggiori fattori di rischio. In questa ottica si dovrebbe sempre sospettare una FDNIH con inclusione di test allergologici agli alimenti nel workup diagnostico nei pazienti con una storia clinica di ipersensibilità a FANS.

L'outcome dell'allergia alle LTP è anche fortemente influenzato da **fattori protettivi** quali la sensibilizzazione a altri panallergeni vegetali quali PR-10/profiline.

La sensibilizzazione e l'allergia a LTP prevalgono senza dubbio nelle nazioni del sud Europa anche se vi sono variazioni a livello delle nazioni stesse con aumento delle sensibilizzazioni da nord a sud. La sensibilizzazione diminuisce nettamente al di là delle Alpi con lieve grado di sensibilizzazione in Europa e scarsissimo nel resto del mondo con rare eccezioni.

Il processo di sensibilizzazione alle LTP segue una via piuttosto precisa di tipo gerarchico da un singolo frutto (come la pesca) al progressivo riconoscimento di un sempre maggior numero di molecole inizialmente botanicamente correlate (come LTP di altre rosacee) fino a vegetali lontani tassonomicamente. Recentemente sono reperibili per la diagnostica in vitro molecole di nsLTP addizionali che mostrano un peso molecolare sia di 7 che di 9 kDa che rendono possibile studiare nuovi profili di riconoscimento. Dai dati attualmente a disposizione, si deve essere molto cauti nel definire una data molecola come causa di sensibilizzazione in alcuni pazienti.

La questione che ancora rimane aperta è la **via di sensibilizzazione** alle LTP. Benchè sia postulato che la sensibilizzazione avvenga per lo più per via gastrointestinale, vi sono evidenze di sensibilizzazione attraverso la cute e che anche le vie aeree possano rappresentare un meccanismo rilevante nell'allergia alle LTP.

Commento

Lo scopo finale di questo articolo così completo e entusiasmante, sarebbe quello, come detto nell'abstract, di stimolare idee critiche e discussioni scientifiche sul complesso mondo delle LTP. In realtà gli autori sono andati molto oltre questi intenti e ci hanno anche aperto importanti punti di lettura applicabili al mondo della pratica allergologica sull'allergia alimentare che vede coinvolte le LTP. La sensibilizzazione alle LTP è un argomento non facile che implica una pratica allergologica complessa da parte del medico e un impatto pesante sulla qualità di vita del paziente con scelte dietetiche difficili: dieta ristretta, dieta allargata in base alla clinica, ricerca di una via di mezzo.

Le LTP ci accompagnano dalla nostra comparsa sulla terra dato che loro sono presenti da circa 450 milioni di anni come meccanismo di difesa delle piante primordiali e hanno avuto lunghi tempi per evolversi e per essere presenti in ceppi botanici filogeneticamente molto lontani e quindi causa dei nostri problemi diagnostici attuali.

La vasta distribuzione delle LTP presenti in molti alimenti di origine vegetale insensibili a calore e digestione e che possono causare un largo ventaglio di sintomi senza sapere quale sarà lo step successivo può portare l'allergologo a notevoli dubbi sul trattamento del paziente sensibilizzato a LTP.

Da questo articolo che spazia tra le vaste conoscenze e le incognite (da dove viene la sensibilizzazione? come evolve?) di questa classe di proteine possiamo però trarre alcune suggestioni pratiche: l'importanza dei cofattori e l'importanza della sensibilizzazione ad altri panallergeni.

Quindi in pazienti con allergia alimentare primaria anche lieve a frutta contenente LTP dobbiamo, a parte il monitoraggio dei sintomi e una dieta idonea la meno invasiva possibile (utile ricordare di assumere solo frutta sbucciata possibilmente da altri), allertare il paziente sull'importanza dei cofattori.

In pazienti con sintomi anche lievi di tipo allergico dopo sforzo va quindi indagata la sensibilizzazione a LTP non dimenticando che oltre a $\omega 5$ gliadina anche altre molecole del grano e LTP di altri alimenti possono scatenare anafilassi da sforzo.

Nei pazienti con intolleranza ai FANS è utile valutare l'eventuale sensibilizzazione a LTP per non rischiare di scatenare una FDNIH.

La buona notizia, se si può dire parlando di allergia alimentare, viene dal fatto che maggiore è la sensibilizzazione a altri panallergeni minore è la possibile gravità clinica all'ingestione di alimenti contenenti LTP a cui il soggetto è allergico.

Purtroppo l'anamnesi (che già ci aiuta molto) e gli skin prick test non ci permettono una diagnostica completa ma in questo campo ci aiuta sempre più il laboratorio con la possibilità di rilevare e dosare gli allergeni sensibilizzanti, di valutarne il rischio potenziale e di considerare la presenza di panallergeni e di allergeni cross-reattivi.

Forse queste sono procedure adottate o pensate dagli allergologi sul campo ma leggerle così ben spiegate e supportate scientificamente ci aiuta nei nostri ragionamenti e nelle nostre scelte diagnostiche e dietetiche per migliorare la qualità di vita dei pazienti.