

Reactividad cruzada en frutas y vegetales

M. Fernández Rivas

Fundación Hospital Alcorcón. Unidad de Alergia. Alcorcón. Madrid.

RESUMEN

Los alimentos vegetales son la causa más frecuente de alergia a alimentos a partir de los 5 años de edad. Los más frecuentemente implicados son las frutas y frutos secos, seguidos en nuestro país de las legumbres y hortalizas frescas. En los pacientes alérgicos a frutas y hortalizas es muy frecuente encontrar sensibilizaciones múltiples a otros alimentos vegetales, de la misma familia o taxonómicamente no relacionados, aunque no todas ellas tienen expresión clínica. Además, más del 75% de estos pacientes son alérgicos a pólenes, variando el tipo de polen en relación con la aerobiología de la zona. La base de estas asociaciones de alimentos vegetales entre sí y con pólenes reside en que existen anticuerpos IgE frente a "panalergenos", lo que determina la reactividad cruzada. Los panalergenos son proteínas ampliamente extendidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo cual sus secuencias y estructuras están altamente conservadas. Los tres grupos mejor conocidos son los alergenos homólogos de *Bet v 1*, las profilinas y las proteínas transportadoras de lípidos (PTL).

Los alergenos homólogos de *Bet v 1* (alergeno mayor del polen de abedul) son un grupo de proteínas de defensa (PRP-10) de 17 kDa de peso molecular, que se comportan como alergenos mayores en los pacientes del Norte y Centro de Europa que presentan alergia a alimentos vegetales asociada con polinosis al abedul. En estos pacientes la sensibiliza-

ción primaria parece producirse por vía inhalatoria al exponerse al polen de abedul. La sintomatología característica asociada con la sensibilización a esta familia de alergenos es el Síndrome de Alergia Oral (SAO).

Las profilinas son proteínas altamente conservadas en todos los organismos eucarióticos, presentes en pólenes y en una gran variedad de alimentos vegetales. Tienen un peso molecular de 14 kDa, y presentan una alta homología en sus estructuras y una importante reactividad cruzada entre ellas. La presencia de IgE anti-profilina amplía el espectro de sensibilizaciones a alimentos vegetales detectadas mediante pruebas cutáneas y/o test *in vitro*, pero no está claro que se correlacione con la expresión clínica de la alergia a alimentos.

Las PTLs son los alergenos mayores implicados en la alergia a frutas rosáceas en pacientes del área mediterránea no sensibilizados a polen de abedul. Las PTLs son una familia de polipéptidos de 9kDa de peso molecular, ampliamente distribuidos en el reino vegetal, e implicados en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos (PRP-14). Son termoestables y resistentes a la digestión con pepsina, lo que las convierte en potentes alergenos alimentarios y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticaria, anafilaxia) en los pacientes alérgicos a rosáceas de nuestro área. Se han identificado también PTLs en otros alimentos vegetales y en pólenes, y se ha demostrado un notable grado de reactividad cruzada entre ellas, lo que puede explicar (junto a la profilina) la frecuencia de personas sensibilizadas a alimentos vegetales en el área mediterránea.

Palabras clave: Alergia alimentaria. Frutas. Hortalizas. Panalergenos, Profilinas. Proteínas transportadoras de lípidos. PTL. Síndrome de alergia oral.

Cross-reactivity between fruit and vegetables

SUMMARY

Vegetable foods are the most frequent cause of food allergy after the age of 5 years. The most commonly implicated foods are fruit and dried fruits, followed in Spain by legumes and fresh garden produce. In patients allergic to fruit and garden produce, multiple sensitizations to other vegetable products, whether from the same family or taxonomically unrelated, are frequent, although they do not always share the same clinical expression. Furthermore, more than 75% of these patients are allergic to pollen, the type of pollen varying in relation to the aerobiology of the area. The basis of these associations among vegetable foods and with pollens lies in the existence of IgE antibodies against "panallergens", which determines cross-reactivity. Panallergens are proteins that are spread throughout the vegetable kingdom and are implicated in important biological functions (generally defense) and consequently their sequences and structures are highly conserved. The three best-known groups are allergens homologous to *Bet v 1*, profilins, and lipid transfer proteins (LTP).

Allergens homologous to *Bet v 1* (major birch pollen allergen) constitute a group of defense proteins (PR-10), with a molecular weight of 17 kDa, which behave as major allergens in patients from northern and central Europe with allergy to vegetables associated with birch pollen allergy. In these patients, the primary sensitization seems to be produced through the inhalation route on exposure to birch pollen. The symptomatology characteristically associated with sensitization to this family of allergens is oral allergy syndrome (OAS).

Profilins are highly conserved proteins in all eukaryotic organisms and are present in pollen and a wide variety of vegetable foods. They have a molecular weight of 14 kDa and present a high degree of structural homology as well as marked cross-reactivity among one another. The presence of anti-profilin IgE broadens the spectrum of sensitizations to vegetable foods detected through skin tests and/or *in vitro* tests but whether it correlates with the clinical expression of food allergy is unclear.

LTPs are the most commonly implicated allergens in allergy to Rosaceae fruits in patients from the Mediterranean area without birch pollen sensitiza-

tion. LTPs are a family of 9kDa polypeptides, widely found in the vegetable kingdom and implicated in cuticle formation and defense against pathogens (PR-14). They are thermostable and resistant to pepsin digestion, which makes them potent food allergens and explains the frequent development of systemic symptoms (urticaria, anaphylaxis) in patients allergic to Rosaceae fruits in Spain. LTPs have also been identified in other vegetable foods and in pollens and a marked degree of cross-reactivity among them has been demonstrated, which may explain (together with profilin) the frequency of individuals sensitized to vegetable foods in the Mediterranean area.

Key words: Food allergy. Fruit. Garden produce. Panallergens. Profilins. Lipid transfer proteins. LTP. Oral allergy syndrome

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los resultados del estudio epidemiológico Alergológica, la alergia a vegetales es la causa más frecuente de alergia a alimentos a partir de los 5 años de edad. Los alimentos vegetales más frecuentemente implicados son las frutas y frutos secos, seguidos en nuestro país de las legumbres y hortalizas frescas¹. En la figura 1 se recoge la prevalencia de alergia a alimentos en nuestro área. Los datos proceden de una muestra de 14.472 pacientes remitidos entre enero 1998 y mayo 2002 para estudio a la Unidad de Alergia de la Fundación Hospital Alcorcón (población de referencia 450.000 habitantes). Se diagnosticó alergia a alimentos en 720 pacientes (5%), siendo los más frecuentemente implicados las frutas frescas y los frutos secos. Dentro de las frutas, las que con mayor frecuencia producen reacciones alérgicas son las rosáceas, que incluyen frutas de amplio consumo como melocotón, manzana, pera, albaricoque, cereza, ciruela y fresa, entre otras.

En los pacientes alérgicos a frutas y hortalizas es muy frecuente encontrar sensibilizaciones amplias a otros alimentos vegetales, de la misma familia o taxonómicamente no relacionados, aunque no todas ellas tienen expresión clínica. Además, la alergia a estos alimentos se asocia con mucha frecuencia (generalmente en más del 75% de los casos) a alergia a pólenes, variando el tipo de polen con la aerobiología de la zona²⁻⁵.

La base de estas asociaciones de alimentos vegetales entre sí y con pólenes reside en que existen anticuerpos IgE con reactividad cruzada. En los años 90, gracias a la aplicación de técnicas de biología molecular, se han identificado una serie de alergenios responsables de la reactividad cruzada. Estos alergenios

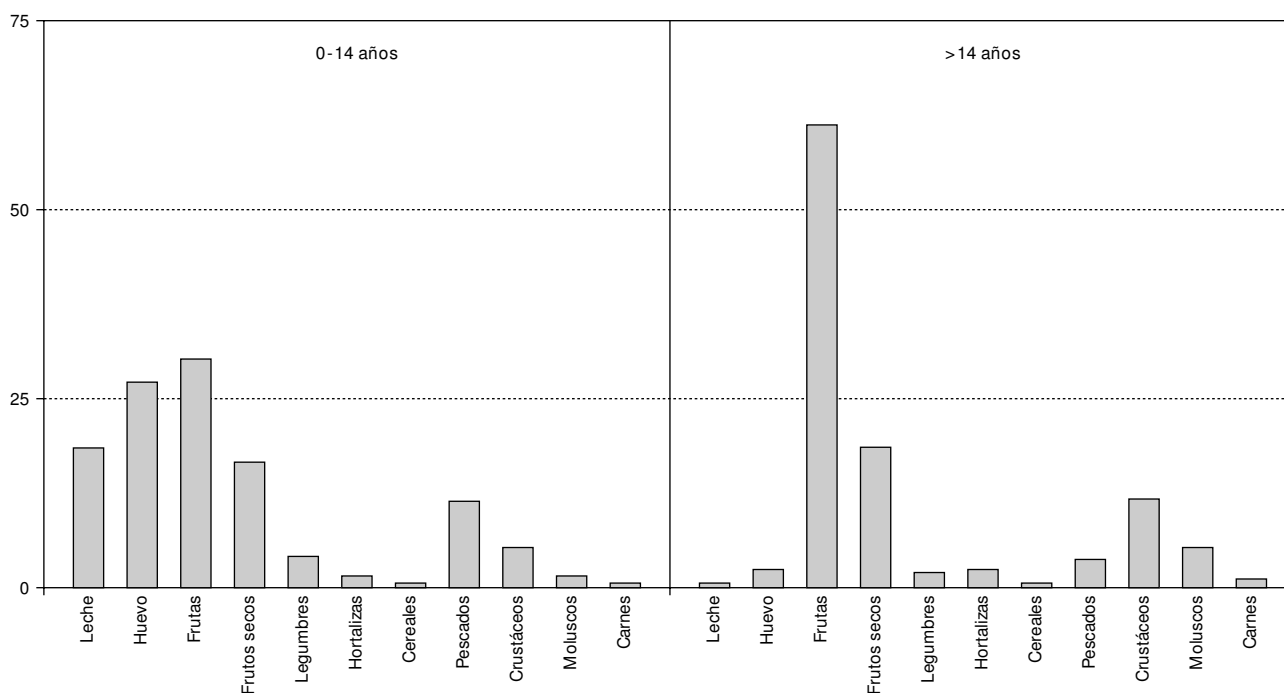


Figura 1.—Prevalencia de alergia a distintos alimentos en la población de la Fundación Hospital Alcorcón (Madrid).

son proteínas ampliamente extendidas en el reino vegetal, implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo que sus secuencias y estructuras están altamente conservadas, lo cual las convierte en “panalergenos”. Los tres grupos mejor conocidos, y a los que nos vamos a referir, son los alérgenos homólogos de *Bet v 1*, las profilinas y las proteínas transportadoras de lípidos (PTL). En los pacientes alérgicos a alimentos vegetales se detecta con frecuencia IgE dirigida frente a determinantes hidrocarbonados de glicoproteínas vegetales, aunque parece carecer de relevancia clínica (revisado en 6).

ALERGENOS HOMÓLOGOS DE BET V 1

En los países del Centro y Norte de Europa la alergia al polen de abedul se asocia frecuentemente (hasta en un 70 %) con alergia a rosáceas —principalmente manzana— y otros alimentos de origen vegetal³. La base inmunológica reside en que existen alérgenos homólogos al alérgeno mayor de abedul, *Bet v 1*, que pertenecen al grupo 10 de proteínas relacionadas con la patogénesis (PRP-10). Estas proteínas se producen en respuesta a agentes patógenos y condiciones de estrés⁷, y se supone que están implicadas en el transporte de esteroides⁸.

El *Bet v 1* ha sido clonado y secuenciado, y se dispone comercialmente de un alérgeno recombinante de

Bet v 1 (*rBet v1*) para determinación de IgE específica in vitro (CAP-FEIA, Pharmacia). El *Bet v 1* es un péptido de 159 aminoácidos y peso molecular (PM) de 17,4 kDa⁷. Presenta una alta homología (80-90 %) con los alérgenos mayores de avellano, aliso, castaño y carpe (árboles del orden *Fagales*)^{9,10}.

El homólogo de *Bet v 1* en manzana, denominado *Mal d 1*, ha sido clonado y secuenciado: 159 aminoácidos y PM de 17,7kDa. Presenta una alta homología con *Bet v 1*: 65 % de identidad en la secuencia de aminoácidos y 56 % de identidad a nivel de ácidos nucleicos. Por estudios de inhibición cruzada se ha demostrado que *Bet v 1* y *Mal d 1* comparten epítomos IgE^{11,12}. En avellana (*Cor a 1*), pera (*Pir c 1*), albaricoque, cereza (*Pru av 1*), ciruela, apio (*Api g 1*), zanahoria (*Dau c 1*), perejil y patata se han identificado alérgenos homólogos a *Bet v 1*¹³⁻¹⁶.

Este grupo de alérgenos homólogos de *Bet v 1* están implicados en más del 90 % de los pacientes que presentan alergia a alimentos vegetales asociada con polinosis de abedul. La sensibilización primaria parece producirse por vía inhalatoria al exponerse al polen de abedul^{5,17}. La sensibilización a esta familia de alérgenos da lugar a una sintomatología que caracteriza el llamado Síndrome de Alergia Oral (SAO).

En las regiones en que no hay abedules, como es el Centro de España, se detecta sensibilización a *Bet v 1* en menos del 10 % de los alérgicos a frutas rosáceas¹⁸. Su trascendencia clínica es hasta ahora desconocida.

PROFILINAS

La profilina es una proteína altamente conservada en los organismos eucarióticos, que se une a la actina (profilactina) y al fosfatidil-inositol, estando probablemente implicada en la transmisión de señales y en la organización del citoesqueleto^{19,20}.

La profilina de abedul –*Bet v 2*– fue la primera identificada, clonada y secuenciada, y presenta un PM de 14 kDa²¹. En la actualidad se dispone comercialmente de profilina de abedul recombinante (*rBet v2*) para determinación de IgE específica *in vitro* (CAP-FEIA, Pharmacia). También se han identificado profilinas de pólenes de gramíneas y de artemisa, y se ha demostrado su presencia en una gran variedad de alimentos de origen vegetal^{19,22}. Las profilinas de abedul, gramíneas y artemisa presentan una alta homología en sus secuencias (en torno a un 80%), y tienen una antigenicidad y alergenicidad similares. Las profilinas son moléculas con PM entre 13-14 kDa²¹.

Se ha demostrado la implicación de la profilina en la alergia a apio (*Api g 2*) en pacientes alérgicos a pólenes de abedul y artemisa²³; en la alergia a avellana, manzana (*Mal d 2*) y otras rosáceas, apio y zanahoria en pacientes alérgicos al polen de abedul^{13,16}; y en la alergia a rosáceas y otras frutas en pacientes españoles alérgicos a pólenes de gramíneas y/o olivo^{18,24}.

En la alergia a alimentos vegetales en pacientes alérgicos al polen de abedul la profilina se comporta como un alérgeno menor¹³. Su trascendencia clínica no está aclarada. Se sabe que amplía el espectro de sensibilizaciones detectadas mediante pruebas cutáneas y/o test *in vitro*, pero no está claro que se correlacione con la expresión clínica de la alergia a alimentos²⁵.

Por el contrario, en la alergia a rosáceas asociada a polinosis (en su mayoría por polen de gramíneas) en pacientes de la zona Centro de España la profilina es un alérgeno importante^{18,26}. Estas personas también están sensibilizadas a PTLs, que son los alérgenos mayores de estas frutas en esta población. La relevancia clínica de la profilina, que de nuevo se comporta como un “segundo alérgeno”, no está elucidada.

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE LÍPIDOS (PTL)

Las PTLs han irrumpido en la alergia a alimentos en los últimos 4 años al ser identificadas como los alérgenos mayores de las frutas rosáceas (melocotón, manzana, cereza, albaricoque, ciruela) en pacientes de España e Italia²⁷⁻³³. La identificación de las PTLs ha permitido entender el patrón clínico de reactividad frente a estas frutas observado en pa-

cientes del área mediterránea no expuestos al polen de abedul.

Las PTLs son una familia de polipéptidos altamente conservados que presentan un PM de 9 kDa, y que están ampliamente distribuidos en el reino vegetal³⁴. Están implicadas en la formación de la cutícula y en la defensa frente a patógenos (grupo 14 de PRP), y se localizan fundamentalmente en las cubiertas exteriores de los vegetales^{34,35}, lo que justifica la mayor alergenicidad de la piel de las rosáceas³⁶. Además, son termoestables³⁷ y resistentes a la digestión con pepsina³⁸, lo que las convierte en potentes alérgenos alimentarios, y explica la frecuente aparición de clínica sistémica (urticarias generalizadas, anafilaxias) en los pacientes alérgicos a rosáceas de nuestra área^{26,39}.

Sin embargo, las PTLs no son proteínas específicas de esta familia de frutas. Se han identificado en otras fuentes vegetales (cereales, avellana, castaña, espárrago, uva, entre otras) y en pólenes de algunas plantas (parietaria, artemisa, plátano)^{30,34,35,41-45}. Se ha demostrado un notable grado de reactividad cruzada entre diferentes PTLs^{30,37}, lo que puede explicar (junto a la profilina) las extensas sensibilizaciones a alimentos vegetales en pacientes del área mediterránea.

Teniendo en cuenta las características de esta familia de proteínas es fácil comprender que se comporten como verdaderos alérgenos alimentarios, produciéndose la sensibilización por vía oral. Son, además, los únicos alérgenos identificados en los pacientes alérgicos a rosáceas sin polinosis asociada³⁹.

No está claro el papel que la exposición a determinados pólenes del área mediterránea, que contienen PTLs, pudiera tener en el desarrollo de alergia a alimentos vegetales. El alérgeno mayor de parietaria (Par j 1) es una PTL, pero no se ha establecido hasta ahora un patrón claro de asociación de alergia a este polen con alimentos vegetales⁴⁴. Sin embargo, hemos observado en pacientes alérgicos a melocotón, que presentan IgE específica frente a su alérgeno mayor, Pru p 3 (una PTL), que la sensibilización a la PTL de artemisa amplía el patrón de sensibilizaciones a otros alimentos vegetales taxonómicamente no relacionados (castaña)⁴³. Recientemente, se ha observado en España una clara asociación entre la alergia al polen de plátano y la alergia a alimentos de origen vegetal que estaría en relación con PTLs^{46,47}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alergia alimentaria. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló S.A., editores. Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid, 1995;163-83
2. Fernández Rivas M. Alergia a frutas y polinosis. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996;11:15-28.
3. Eriksson NE. Food hypersensitivity reported by patients with asthma and hay fever. Allergy 1978;33:189-96.
4. Hernández J, García Sellés FJ, Pagán JA, Negro JM. Hiper-sensibilidad inmediata a frutas y verduras y polinosis. Allergol Immunopathol 1985;13:197-211.
5. Ortolani C, Ispano M, Pastorello EA, et al. The oral allergy syndrome. Ann Allergy 1988;61:47-52.
6. Rodríguez R, Villalba M. Reacciones cruzadas entre alergen- os: implicación de los carbohidratos. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1997;12:269-81.
7. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen, Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. EMBO J 1989;8:1935-8.
8. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, et al. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. J Mol Biol 2003;325:123-33.
9. Valenta R, Breiteneder H, Pettenburger K, et al. Homology of the major birch pollen allergen, Bet v 1, with the major pollen allergens of alder, hazel and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. J Allergy Clin Immunol 1991;87:677-82.
10. Hirschwahr R, Jäger S, Horak F, et al. Allergens from birch pollen and pollen of the European chestnut share common epitopes. Clin Exp Allergy 1993;23:755-61.
11. Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, Laimer da Camara M, et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. Biophys Res Comm 1995;214:538-51.
12. Ebner C, Birkner T, Valenta R, et al. Common epitopes of birch pollen and apples. Studies by Western and Northern blot. J Allergy Clin Immunol 1991;88:588-94.
13. Ebner C, Hirschwahr R, Bauer L, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (bich profilin). J Allergy Clin Immunol 1995;95:962-9.
14. Wen J, Vanek-Krebitz M, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The potential of Bet v 1 homologues, a nuclear multigene family, as phylogenetic markers of flowering plants. Mol Phylogenet Evol 1997;8:317-33.
15. Yamamoto M, Satomi T, Oeda K. A major root protein of carrots with homology to intracellular pathogenesis-related (PR) proteins and pollen allergens. Plant Cell Physiol 1997;38: 1080-6.
16. Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L, et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. J Allergy Clin Immunol 1994;94:699-707.
17. Jarolim E, Rumpold H, Endler AT, et al. IgE and IgG antibodies of patients with allergy to birch pollen as tools to define the allergen profile of *Betula verrucosa*. Allergy 1989;44:385-95.
18. van Ree R, Fernández Rivas M, Cuevas M, et al. Pollen related allergy to peach and apple: an important role for profilin. J Allergy Clin Immunol 1995;95:726-34.
19. Valenta R, Duchène M, Ebner C, et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. J Exp Med 1992;175:377-85.
20. Machesky LM, Pollard TD. Profilin as a potential mediator of membrane-cytoskeleton communication. Trends Cell Biol 1993;3:381-5.
21. Valenta R, Duchène M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. Science 1991;253:557-60.
22. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a crossreactive allergen in pollen and vegetable foods. Int Arch Allergy Immunol 1992;98:97-104.
23. Vallier P, Dechamp C, Valenta R, et al. Purification and characterization of an allergen from celery immunochemically related to an allergen present in several other plant species. Identification as profilin. Clin Exp Allergy 1992;22:774-82.
24. Dashner A, Fernández Crespo J, Pascual CY. Specific IgE to recombinant vegetal panallergen (*rBet v 2*) and fruit allergy in pollinic patients. Allergy 1998;53:614-8.
25. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. J Allergy Clin Immunol 2002;110:435-42.
26. Fernández Rivas M, van Ree R, Martínez M, Cuevas M. Alergia a Rosáceas. Características clínicas y alergenicos implicados. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996;11(Extr. 2):50-9.
27. Leonart R, Cisteró A, Carreira J, et al. Food allergy: identification of the major IgE binding component of peach (*Prunus persica*). Ann Allergy 1992;69:128-30.
28. Sánchez-Monge R, Lombardero M, García-Sellés FJ, et al. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. J Allergy Clin Immunol 1999;103:514-9.
29. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. J Allergy Clin Immunol 1999;103:520-6.
30. Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, et al. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. Clin Exp Allergy 2000;30:1403-10.
31. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1099-106.
32. Pastorello EA, Purello D'Ambrosio F, Pravettoni V, et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot. J Allergy Clin Immunol 2000;105:371-7.
33. Scheurer S, Pastorello EA, Wangorsch A, et al. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:724-31.
34. Kader JC. Lipid transfer proteins: a puzzling family of plant proteins. Trends Plant Sci 1997;2:66-70.
35. García Olmedo F, Molina A, Segura A, Moreno M. The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. Trends Microbiol 1995;3:72-4.
36. Fernández Rivas M, van Ree R, Cuevas M. Allergy to *Rosaceae* fruits without related pollinosis. J Allergy Clin Immunol 1997;100:728-33.
37. Brenna O, Pompei C, Ortolani C, et al. Technological processes to decrease the allergenicity of peach juice and nectar. J Agric Food Chem 2000;48:493-7.
38. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. 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.
39. Fernández Rivas M, Cuevas M. Peels of *Rosaceae* fruits have a higher allergenicity than pulps. Clin Exp Allergy 1999;29: 1239-47.
40. Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reactions, is a lipid transfer protein. J Allergy Clin Immunol 2000;106:744-51.
41. Díaz-Perales A, Tabar AI, Sánchez-Monge R, et al. Characterization of asparagus allergens: a relevant role for lipid transfer proteins. J Allergy Clin Immunol 2002;110:790-6.

42. Pastorello EA, Vieths S, Pravettoni V, et al. Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:563-70.
43. García-Sellés FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: An in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:115-22.
44. Bonura A, Amoroso S, Locorotondo G, et al. Hypoallergenic variants of the *Parietaria judaica* major allergen Par j 1: a member of the non-specific lipid transfer protein plant family. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:32-40.
45. Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:310-7.
46. Enrique E, Cisteró-Bahima A, Bartolomé B, et al. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy* 2002;57:351-6.
47. Miralles JC, Caravaca F, Guillén F, et al. Cross-reactivity between *Platanus* pollen and vegetables. *Allergy* 2002;57:146-9.