Check Point Threat Extraction secured this document
Get Original

Profily IgE mediované senzibilizace na luštěniny a jejich klinické projevy

The profiles of IgE-mediated sensitization to legumes and their clinical manifestations

MARTIN LIŠKA

Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Luštěniny jsou významnými potravinovými alergeny. K jejich hlavním alergenním složkám patří *seed storage proteiny* a PR-10 proteiny. Rozhodli jsme se prozkoumat senzibilizační profily specifických IgE protilátek na jednotlivé luštěniny u velkého souboru pacientů vyšetřených pomocí multiplexu ALEX®. Současně jsme sledovali anamnestický výskyt a charakter klinických reakcí na luštěniny a také senzibilizaci a klinické reakce na zkříženě reagující alergeny, konkrétně ořechy, semena a PR-10 proteiny. Vyšetřeno bylo celkem 685 pacientů. Téměř čtvrtina z nich (24 %) byla senzibilizována na některou z luštěnin. Mezi nimi převažovala senzibilizace na arašídy (*n* = 122) a sóju (*n* = 98), s velkým odstupem za nimi následovala čočka a příbuzné luštěniny (*n* = 11). Z anamnéze udávali pacienti nejčastěji klinické reakce na arašídy (*n* = 17), nicméně sóju (4 pacienti) v tomto případě předstihly právě čočka a její příbuzné luštěniny (celkem 11 pacientů). V klinických reakcích převažovaly reakce systémové, jejichž podkladem byla nejčastěji senzibilizace na *seed storage proteiny*. Čočka a příbuzné luštěniny sice nepatří mezi přední původce alergických reakcí na potraviny, avšak v našich podmínkách podle všeho významem předstihují sóju a měla by jim proto být věnována větší pozornost.

Klíčová slova: potravinová alergie, luštěniny, seed storage proteiny, zkřížená reaktivita

SUMMARY

Legumes are important food allergens. Their major allergenic components are seed storage proteins and PR-10 proteins. We decided to investigate the sensitization profiles of specific IgE antibodies to distinct legumes in a large group of patients examined by multiplex system ALEX®. We also studied the history of clinical reactions to legumes in sensitized patients and possible cross-reactivity to other allergens, i.e., tree nuts, seeds, or PR-10 proteins. Our study group included 689 patients; almost a quarter of them (24%) was sensitized to some legume. Sensitization to peanuts (*n* = 122) and soybean (*n* = 98) prevailed, being followed by sensitization to lentil and the relative legumes. A positive history of clinical reactions was most frequently to peanuts (17 patients); however, clinical reactions to lentil and the relative legumes prevailed (11 patients) over that induced by soybean (4 patients). The clinical reactions were predominantly systemic, mainly due to sensitization to seed storage proteins. Though lentil and the relative legumes are not considered to be prominent food allergens, their importance is significantly higher in our country compared to soybean, and thus we should pay increased attention to them.

Keywords: food allergy, legumes, seed storage proteins, cross-reactivity

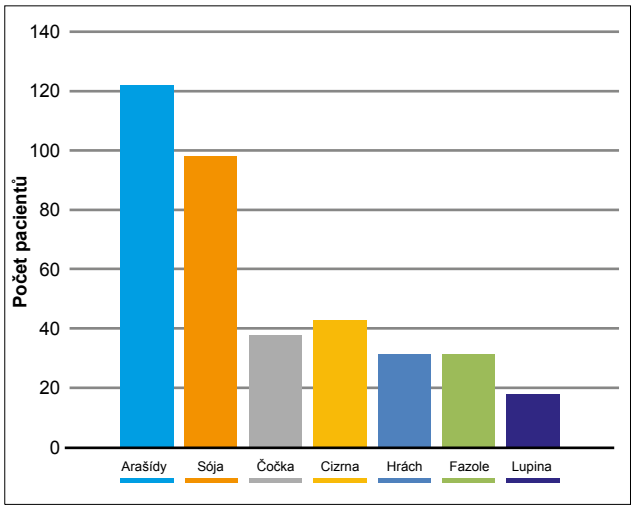
Úvod

Luštěniny tvoří odedávna významnou součást našeho jídelníčku pro jejich nesporné výživové přednosti, jakými jsou vysoký obsah bílkovin, vitaminů a dalších živin. Z těchto důvodů jsou oblíbené mezi vyznavači zdravé výživy a vegetariány, příznivý glykemický index z nich činí vhodnou stravu např. pro diabetiky.

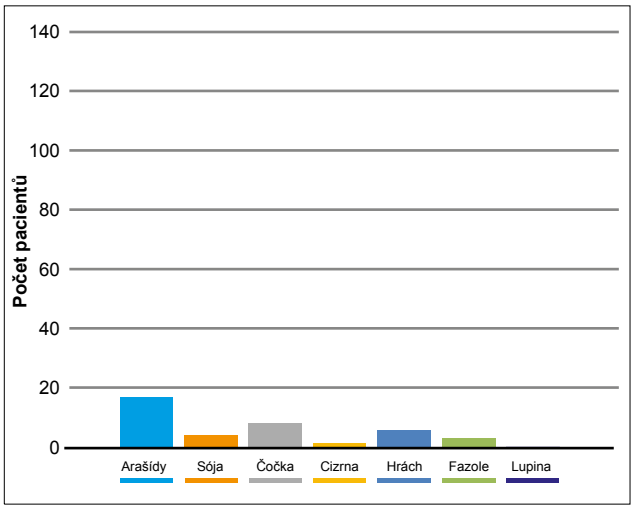
Luštěniny, zejména arašídy a sója, současně patří celosvětově mezi významné vyvolavatele alergických reakcí. Podle práce Bělohlávkové a kol. (1) byly arašídy zodpovědné za 6,3 % a ostatní luštěniny za 3,5 % alergických reakcí v souboru 1 747 pacientů s potravinovou alergií, kteří pocházeli z celé ČR. Podle evropské metaanalýzy (2) činila samotnými pacienty udávaná (*self-reported*) prevalence alergie na arašídy za celý život 0,4 % (95 % CI 0,3–0,6), okamžitá (opět *self-reported*) prevalence téže alergie 1,7 % (95 % CI 1,5–1,8) a pozitivita orálních provokačních testů s arašídy 0,2 % (95 % CI 0,2–0,3). U sóji je v téže práci udávána úhrnná okamžitá prevalence (*overall pooled point prevalence*) samotnými pacienty udávaných alergických reakcí na tuto potravinu 1,5 % (95 % CI 1,2–1,8), pozitivita orálních provokačních testů 0,3 % (95 % CI 0,1–0,4). Podle jiné metaanalýzy (3) činila prevalence alergie na sóju (*self-reported*) v obecné populaci 0,2 % (95 % CI 0,0–0,3).

K hlavním alergenům luštěnin patří zásobní bílkoviny semene (*seed storage proteins*), mezi nimi hlavně 7S a 11S globuliny a zejména 2S albuminy (pozn. autora: 7S, 11S a 2S jsou sedimentační koeficienty, které patří mezi vyvolavatele nejtěžších, nezřídka systémových alergických reakcí). Tyto bílkoviny se vyznačují značnou odolností vůči působení tepla a dalších fyzikálních či chemických vlivů. Podobné bílkoviny se kromě toho vyskytují i v jiných známých alergenech, jakými jsou ořechy nebo semena, a mohou tedy být zdrojem zkřížené reaktivity. Dalšími důležitými alergeny luštěnin jsou v našich zeměpisných podmínkách PR-10 proteiny (pozn. autora: z angl. *pathogenesis-related proteins*, tedy bílkoviny vytvářené rostlinou v případě napadení patogenem) zkříženě reagující s hlavním alergenem pylu břízy (Bet v 1), které jsou naopak citlivější na tepelné zpracování a bývají zdrojem lehčích, spíše lokálních reakcí. Méně významná je u nás senzibilizace na další alergenové skupiny, např. lipid transfer proteiny (LTPs), oleosiny či profiliny (4).

Protože se v praxi setkáváme poměrně často s alergickými reakcemi a senzibilizací nejen na zmíněné arašídy či sóju, ale i na další luštěniny, rozhodli jsme se situaci zmapovat podrobněji na souboru pacientů vyšetřených



Graf 1: *Senzibilizace na luštěniny u pacientů vyšetřených ALEX®*

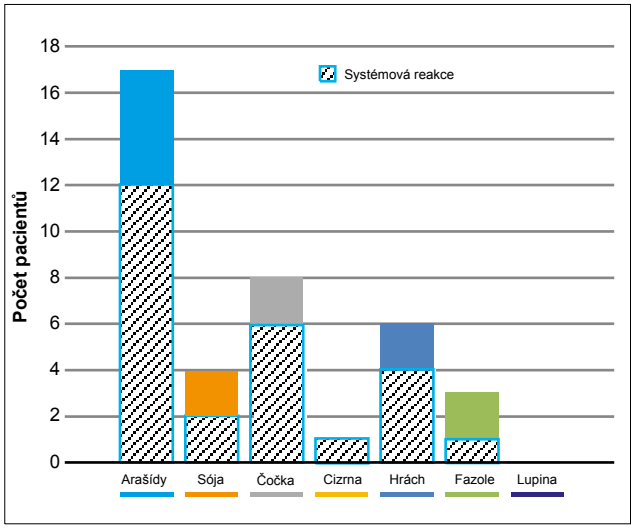


Graf 2: *Klinická reaktivita na luštěniny u pacientů vyšetřených ALEX®*

v našich ambulancích pomocí multiplexového systému ALEX®, sloužícího k detekci specifických IgE protilátek proti alergenovým komponentám.

Materiál a metodika

V letech 2017–2019 bylo pomocí biočipu ALEX® vyšetřeno na našem pracovišti 685 pacientů (274 mužů, 411 žen, věkový průměr 31 let) s podezřením na nějakou alergii. Mezi nimi byli vyhledáni ti, kteří měli pozitivní specifické IgE protilátky proti extraktu některé z luštěnin a/nebo jejím alergenním komponentám. Tyto profily senzibilizace a výše hladiny protilátek byly zaznamenány do tabulky MS Excel. Následně byly detailně prozkoumány zdravotní záznamy pozitivních pacientů se zaměřením na anamnézu alergických reakcí na luštěniny, jejich charakter a klinickou tíži, případně provedené provokační testy a podle toho byla jednotlivým pacientům u konkrétních alergenů přisouzena klinická reakce 1/0 (=ANO/NE), systémová a/nebo lokální reakce 1/0 (dtto). Současně byl stejným způsobem zaznamenán i výskyt klinických reakcí na možné zkříženě reagující alergeny, konkrétně ořechy, semena a pyl břízy.

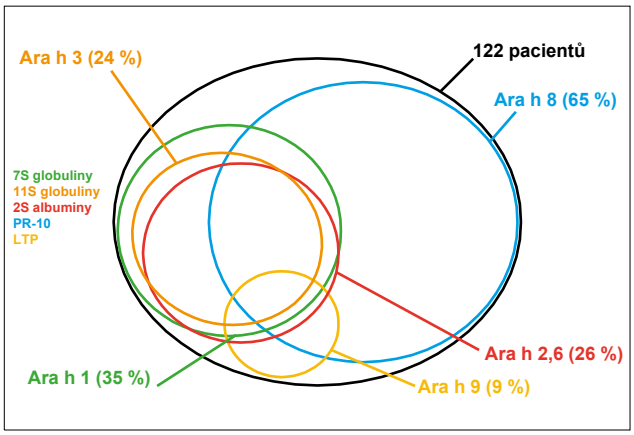


Graf 3: *Charakter alergických reakcí na luštěniny u pacientů vyšetřených ALEX®*

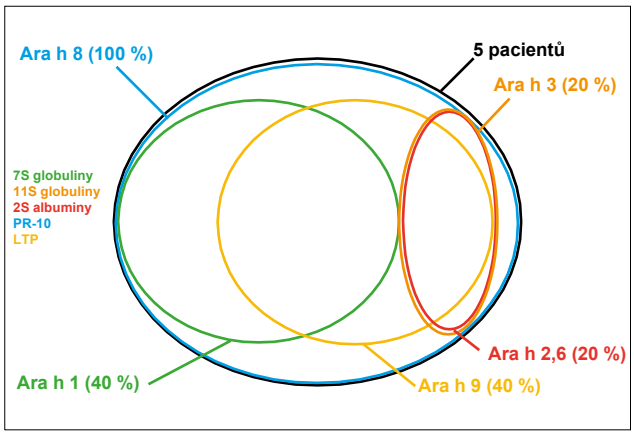
Všechny údaje byly vloženy do již zmíněné excelové tabulky a následně analyzovány. V případě arašídů a sóji, jejichž alergenové komponenty jsou v biočipu ALEX® zastoupeny, byla klinická reaktivita na tyto luštěniny vztahována přímo k alergenním komponentám. U ostatních luštěnin (čočka, cizrna, hrách, fazole, lupina), zastoupených v biočipu pouze extraktem, byly záznamy o klinických reakcích vztaženy k alergenním komponentám arašídů a/nebo sóji, jejichž alergeny jsou ostatním luštěninám nejpodobnější. Současně byl sledován výskyt koincidence klinických reakcí na potenciálně zkříženě reagující alergeny (ořechy, semena, pyl břízy).

Výsledky

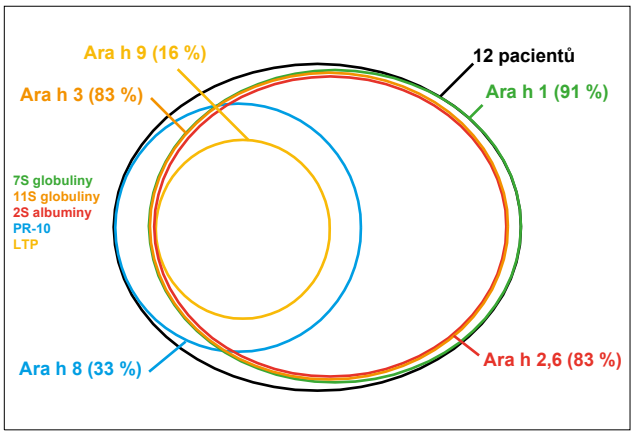
IgE mediovaná senzibilizace na některou z luštěnin byla prokázána u 163 pacientů (24 %). Podle očekávání byla nejčastější senzibilizace na arašídy ($n = 122$) a sóju ($n = 98$), s velkým odstupem následovaly ostatní luštěniny (graf 1). Při pohledu na podobný graf, zobrazující však klinické reakce na některou z luštěnin (celkem 26 pacientů) (graf 2), se situace výrazně změnila: na čelním místě zůstaly sice nadále arašídy ($n = 17$), ale sóju na dalších místech vystřídaly čočka ($n = 8$) a hrách ($n = 6$), kdežto sója zůstala v počtu klinických reakcí až za nimi ($n = 4$). Ve většině případů šlo o systémové



Obr. 1: *Profil IgE reaktivity u senzibilizace na arašídy*



Obr. 2: *Profil IgE reaktivity u lokálních reakcí (OAS) na arašídy*



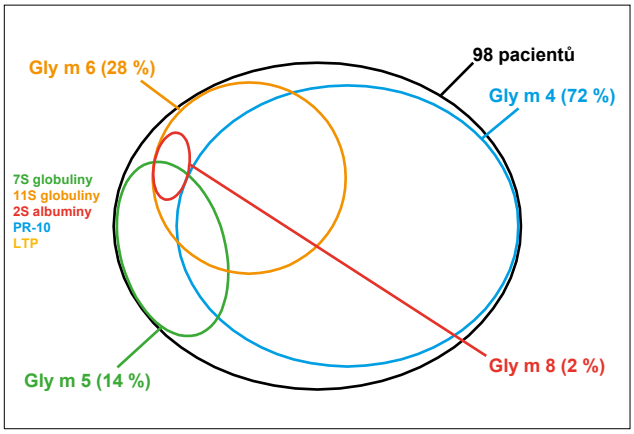
Obr. 3: *Profil IgE reaktivity u systémových reakcí na arašídy*

alergické reakce (graf 3) a významná část pacientů měla současně reakci na více než jednu luštěninu.

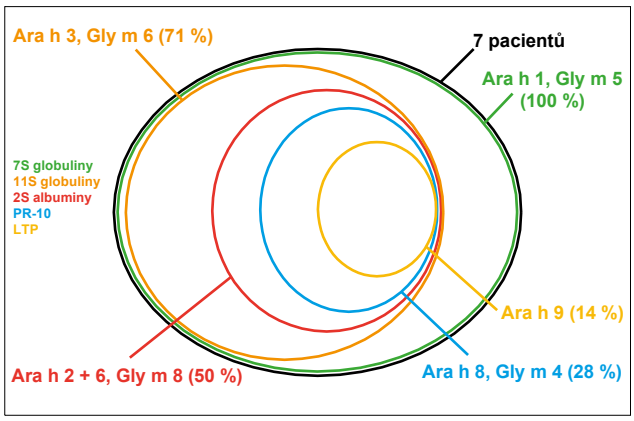
Pokud se podíváme na profil senzibilizací na jednotlivé alergenní molekuly arašídů (obr. 1), je zřejmé, že převažuje senzibilizace na PR-10 protein Ara h 8, zatímco senzibilizace na *seed storage proteiny* tvoří zhruba jednu třetinu. Dominance senzibilizace na PR-10 proteiny se zvětšila u lokálních reakcí na arašídy typu orálního alergického syndromu (OAS) (obr. 2), kdežto u pacientů se systémovými reakcemi na arašídy jasně dominují *seed storage proteiny*, mezi nimiž je více než u ostatních luštěnin zastoupena senzibilizace na 2S albuminy (obr. 3). V téměř polovině případů byla zjištěna koincidence klinických reakcí na arašídy a ořechy, častá byla ovšem i koincidence reaktivity na jiné luštěniny či semena.

Jak bylo již řečeno, častá senzibilizace na sóju kontrastovala s nízkým počtem pacientů se skutečnými klinickými reakcemi ($n = 4$). I u nich byla častá současná klinická reaktivita na jiné luštěniny (arašídy 2 pacienti, jeden z nich současně reagoval i na semena). V profilu senzibilizací dominoval také u sóji PR-10 protein (Gly m 4) (obr. 4), který převažoval i u pacientů skutečně klinicky reagujících na sóju (všichni 4 pacienti), z nichž jeden byl současně senzibilizován na 11S globulin (Gly m 6). Systémové a lokální alergické reakce byly v případě sóji půl na půl.

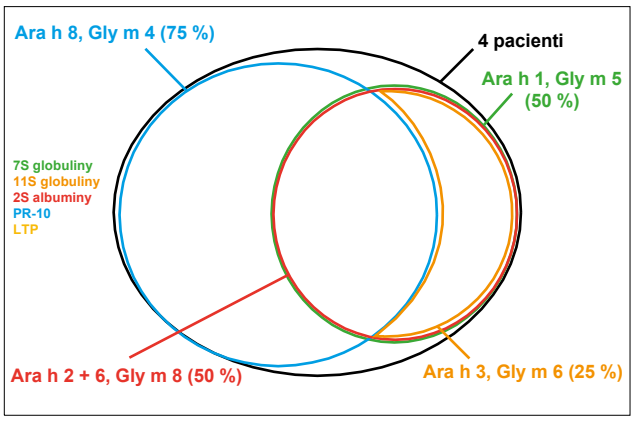
Pokud jde o klinickou reaktivitu na čočku a příbuzné luštěniny (hrách, fazole, cizrna) – celkem 11 pacientů –, alergické reakce na čočku ($n = 8$) se z velké části vyskytovaly současně s reakcemi na hrách ($n = 6$). Dohromady klinicky reagovalo na alespoň některou z obou luštěnin 9 z 11 pacientů. Ve výskytu alergických reakcí na čočce příbuzné luštěniny docházelo k značnému překryvu. V profilu IgE senzibilizace byly u těchto alergiků významně méně zastoupeny PR-10 proteiny (29 %). Naproti tomu byla u nich, ve srovnání s ostatními luštěninami, podstatně více zastoupena IgE senzibilizace na 7S globuliny (81 % pacientů) a 11S globuliny (54 % pacientů). Tento podíl ještě výrazně stoupl u pacientů se systémovými alergickými



Obr. 4: *Profil IgE reaktivity u senzibilizace na sóju*



Obr. 5: *Profil IgE reaktivity u systémových reakcí na čočku a příbuzné luštěniny*



Obr. 6: *Profil IgE reaktivity u lokálních reakcí (OAS) na čočku a příbuzné luštěniny*

reakcemi (7 pacientů) na tyto luštěniny (7S globuliny 100 % (!), 11S globuliny 71 %) (obr. 5), zatímco u méně častých lokálních reakcí typu OAS (4 pacienti) opět dominovala IgE senzibilizace na PR-10 proteiny (75%) (obr. 6). Současná klinická reaktivita na čočce příbuzné luštěniny a ořechy byla méně častá než u ostatních luštěnin (4 z 11 pacientů).

Klinickou reaktivitu na lupinu neuváděl žádný z pacientů.

Diskuse

O tom, že arašíd a sója patří mezi významné potravinové alergeny, jistě není pochyb. Arašíd se vzhledem k svému velkému alergennímu potenciálu a rozšířené konzumaci „prosadil" po celém světě. Je však jasné, že výskyt alergie na něj významně ovlivňují, kromě genetických předpokladů, také stravovací zvyklosti konkrétní populace (5) a doba zavedení do jídelníčku (6). Není překvapením, že i v našich podmínkách patří mezi přední potraviny vyvolávající alergické reakce (1). V rámci naší studie bylo na arašíd senzibilizováno téměř 18 % vyšetřených subjektů a klinické reakce na něj udávalo 2,5 % ze všech.

Zdá se však, že poněkud jiná je v České republice situace u ostatních luštěnin. Jakkoli sója obsadila v našem souboru (v souladu s informacemi ze světové odborné literatury) mezi luštěninami hned druhé místo v senzibilizacích, v počtu udávaných klinických reakcí ji jasně předstihla čočka a jí příbuzné luštěniny (hrách, fazole, cizrna), které byly dohromady zodpovědné za téměř trojnásobek alergických reakcí v porovnání se sójou (4 vs. 11). Důvod této skutečnosti je zřejmý při bližším pohledu na profil senzibilizací na sóju. V našem souboru jasně převažovala monosenzibilizace na PR-10 protein Gly m 4, který se, podobně jako Ara h 8 arašídů, nejčastěji pojí s bezpříznakovým průběhem nebo jen s lehkými lokálními příznaky typu OAS. Gly m 4 sóji se strukturou nejvíce podobá Ara h 8 arašídů a oba alergeny jsou, více než PR-10 proteiny ostatních luštěnin, složením blízké hlavnímu alergenu pylu břízy (Bet v 1) (7). Vzhledem k vysokému výskytu senzibilizace na pyl břízy v naší populaci je proto v ČR častá i senzibilizace na PR-10 protein sóji, ale výskyt klinických reakcí na sóju je podstatně nižší. U čočky a jí příbuzných luštěnin se naproti tomu v senzibilizaci více uplatňují *seed storage proteiny*, které mají naopak blíže k závažnějším systémovým alergickým reakcím.

Systémové alergické reakce převažovaly v našem souboru nad lokálními prakticky u všech luštěnin (viz graf 3), což je v souladu s dřívějšími pozorováními (8, 9). Podkladem těchto systémových reakcí byla senzibilizace právě na zmíněné *seed storage proteiny*. Přestože se tyto senzibilizace do značné míry překrývaly, jejich spektrum se u jednotlivých luštěnin lišilo. U arašídů převažovaly systémové reakce na podkladě senzibilizace na 2S albuminy (Ara h 2, Ara h 6), čímž jsou arašídy z alergologického hlediska blízké ořechům, za které jsou koncekonců často (a mylně) považovány. U sóji je situace rozmanitější: systémové reakce zde mohou vyvolávat nejen různé *seed storage proteiny*, ale také PR-10 proteiny (10), což je v souladu s našimi nálezy. Zajímavý byl profil senzibilizace pacientů s klinickými reakcemi na čočku a jí příbuzné luštěniny, kde se, podle všeho, dominantně prosadily 11S a zejména pak 7S globuliny. Úmyslně uvádím „podle všeho", protože konkrétní bílkoviny, které reakce vyvolaly, jsme bohužel nemohli přímo odhalit, neboť komerčně dostupné diagnostické kity pro stanovení specifických IgE proti těmto komponentám nejsou k dispozici. O alergologickém významu 7S a 11S globulinů řazených do superrodiny kupinů není sporu (11, 12). Strukturně – a tedy i zkříženou reaktivitou – mají k sobě blíže 7S a 11S globuliny čočky a jí příbuzných luštěnin, naopak podobným bílkovinám arašídů, sóji či ořechů jsou vzdálenější (8, 9, 13). Čočka a jí příbuzné luštěniny proto vystupují v rámci potravinových alergenů jako relativně samostatná skupina.

Při pohledu na uvedená fakta se vnucuje pocit, že z hlediska diagnostiky potravinových alergií jsou čočka a jí příbuzné luštěniny neprávem opomíjeny, a to nejen z hlediska absence jejich alergenových komponent v dostupných multiplexech, ale k dispozici není ani singleplexová diagnostika jednotlivých alergenních složek, ba dokonce ani návody na orální provokace (14). Možnost vyšetření specifických IgE protilátek alespoň proti hlavním alergenům (Len c 1, Pis s 1) (11,12) by z tohoto pohledu byla určitě žádoucí.

Závěr

Naše poznatky o potravinové alergii narůstají tak, jak narůstá její význam. Řada aspektů diagnostiky potravinové alergie prošla prudkým rozvojem, např. dvojitě zaslepené, placebem kontrolované provokační testy, diagnostika pomocí alergenových komponent, multiplexy. Na narůstající význam a povědomí o potravinové alergii zareagovaly sdělovací prostředky nebo např. i legislativa kodifikací povinnosti označovat přítomnost alergenů v potravinách. To vše bylo učiněno zcela správně, ale dle mého soudu se poněkud pozapomnělo na skupinu potravinových alergenů, jež mají v našich podmínkách větší význam než řada jiných potravinových alergenů, které je nutno na etiketách potravin uvádět, např. sója, lupina nebo siřičitany. Těmito alergeny jsou čočka a jí příbuzné luštěniny, které vyvolávají nezanedbatelný počet alergických reakcí systémového charakteru, jak jsme se o tom právě přesvědčili.

Prohlášení o střetu zájmů

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

1. Bělohlávková S, Kopelentová E, Štádler J, et al. Registr potravinových alergií DAFALL – konečné výsledky sledování. Alergie 2021; (Suppl 1):6-15.
2. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69:992-1007.

3. Katz Y,Gutierrez-Castrellon P, Gea Gonález M, et al. A comprehensive review of sensitization and allergy to soy-based products. Clin Rev Allergy Immunol 2014; 46(3):272-81, https://doi.org/0.1007/s12016-013-8404-9
4. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to peanut, soybean, and other Legumes: Recent advances in allergen characterization, stability to processing and IgE cross-reactivity. Mol Nutr Food Res 2018; 62(1), https://doi.org/10.1002/mnfr.201700446. Epub 2017 Nov 3.
5. du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:984-91.
6. du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015; 372:803-13.
7. Chruszcz M, KapingidzaI AB, DolamoreI C, et al. A robust method for the estimation and visualization of IgE cross-reactivity likelihood between allergens belonging to the same protein family. PLoS ONE 13(11): e0208276, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208276
8. Martínez San Ireneo M, Ibáñez MD, Sánchez JJ, et al. Clinical features of legume allergy in children from a Mediterranean area. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101(2):179-84. [PubMed: 18727474].
9. Andreae DA, Grishina G, Sackesen C, et al. High similarity between lentil and other lentillike-proteins (dal) complicates recommendations on avoidance in lentil allergic patients. J Allergy Clin Immunol Pract Sep-Oct 2015; 3(5):808-10.e2, https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015. 05. 010. Epub 2015 Jul 26
10. Bernedera M, Bublina M, Hoffmann-SommergruberaK, et al. Allergen chip diagnosis forsSoy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe Food-allergic reactions tosSoy. Int Arch Allergy Immunol 2013; 161(3):229-233, https://doi.org/10.1159/000345970
11. Vereda A, Andreae DA, Lin J, et al. Identiifcationof IgE sequen - tial epitopes of lentil (Len c 1) by peptide microarray immunoassay. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(3):596-601.e1, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.023
12. Sanchez-Monge R, Lopez-Torrejo'n G, Pascualw GY, et al. Vicilin and convicilin are potential major allergens from pea. Clin Exp Allergy 2004; 34:1747-1753.
13. Bar-El Dadon S, Pascual CY, Eshel D, et al. Vicilin and the basic subunit of legumin are putative chickpea allergens. Food Chemistry 2013; 138:13-18.
14. Bělohlávková S, Kopelentová E, Šetinová I, et al. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami. Alergie 2018; (Suppl 1):1-37.

MUDr. Martin Liška, Ph.D.
Ústav imunologie a alergologie
FN Pzeň-Lochotín
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: liska@fnplzen.cz

Obdrženo: 19. 2. 2021
Revidováno: 30. 4. 2021
Přijato k tisku: 6. 5. 2021