

Reactividad cruzada de las legumbres

M.D. Ibáñez, M. Martínez, J.J. Sánchez* y E. Fernández-Caldas**

Servicio de Alergia del Hospital Niño Jesús, Madrid. * Departamento de Medicina Preventiva Universidad Autónoma de Madrid. ** C.B.F. Leti S.A. Madrid.

RESUMEN

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas que pertenecen al orden Fabales. Su principal característica distintiva es su fruto (legumbre, semillas contenidas en vainas). Este orden botánico está formado por tres familias: *Mimosaceae*, *Caesalpinaceae* y *Papilionaceae* o *Fabacea*. La familia *Papilionaceae* incluye las especies alergénicas más importantes:

Lens culinaris (lenteja), *Cicer arietinum* (garbanzo), *Pisum sativum* (guisante), *Arachis hypogea* (cahuete), *Phaseolus vulgaris* (judía) y *Glycine max* (soja).

Las leguminosas constituyen un ingrediente importante de la dieta mediterránea. En los niños españoles, la sensibilidad a las leguminosas representa la quinta alergia alimentaria más prevalente. Las lentejas y los garbanzos son la causa más frecuente de reacciones alérgicas a las leguminosas en los niños

españoles. Las leguminosas también pueden estar implicadas en síntomas alérgicos graves.

Las diferentes leguminosas tienen proteínas estructuralmente homólogas, pero no son igual de alérgicas, por lo que resulta difícil distinguir la reactividad cruzada *in vitro* e *in vivo*. Hemos demostrado mediante pruebas cutáneas y CAP que la mayoría de los pacientes están sensibilizados a más de una especie. Asimismo, hemos demostrado una gran reactividad cruzada entre la lenteja, el garbanzo, la judía y el cacahuete mediante inhibición por ELISA (inhibición máxima > 50%). A diferencia de la población anglosajona, este fenómeno implica sensibilización clínica en muchos niños españoles. La mayoría de nuestros pacientes habían tenido síntomas con más de una leguminosa (mediana de tres leguminosas). Treinta y nueve pacientes se expusieron (en régimen abierto o simple ciego) a dos o más leguminosas y 32 (82%) reaccionaron a dos o más de ellas: el 43,5% a 3, el 25,6% a 2 y el 13% a 4. El 73% de los pacientes expuestos a lentejas y judías tuvieron una reacción positiva a ambas, el 69,4% a la lenteja y el garbanzo, el 60% al garbanzo y el 64,3% a la lenteja, el garbanzo y la judía simultáneamente. La alergia al cacahuete se puede asociar a alergia a la lenteja, el garbanzo y la judía, pero con menos frecuencia. Por el contrario, los niños alérgicos a otras leguminosas toleraron bien la judía blanca y la judía verde y la soja.

En nuestro estudio, el 82% de los niños alérgicos a las leguminosas presentaban sensibilización al polen. La judía y el guisante son las leguminosas con más reactividad cruzada *in vitro* con *Lolium perenne*, *Olea europea* y *Betula alba*. Esta reactividad cruzada podría obedecer a determinantes antigénicos comunes o a la coexistencia de alergia al polen y a las leguminosas. Parece menos probable la implicación de panalergenos.

Es importante subrayar que a pesar de una evidente reactividad cruzada clínica e inmunológica, el diagnóstico de la alergia a las leguminosas no debe basarse exclusivamente en pruebas de IgE específicas. La decisión de suprimir una leguminosa de la dieta debe basarse en una prueba de provocación alimentaria oral positiva.

Palabras clave: Leguminosas. Lenteja. Garbanzo. Guisante. Cacahuete. Judía. Soja. Reactividad cruzada. Polen. Alergia alimentaria.

Legume cross-reactivity

SUMMARY

Legumes are dicotyledonous plants belonging to the Fabales order. The main distinctive characteristic

of which is their fruit (legumen, seeds contained in pods). This botanical order is formed by three families: *Mimosaceae*, *Caesalpinaceae* and *Papilionaceae* or *Fabaceae*. The *Papilionaceae* family includes the most important allergenic species: *Lens culinaris* (lentil), *Cicer arietinum* (chick-pea), *Pisum sativum* (pea), *Arachis hypogea* (peanut), *Phaseolus vulgaris* (bean) y *Glycine max* (soy).

Legumes are an important ingredient in the Mediterranean diet. Among Spanish children, sensitivity to legumes is the fifth most prevalent food allergy. Lentil and chick-pea are the most frequent cause of allergic reactions to legumes in Spanish children. Legumes could be involved in severe allergic symptoms.

The different legumes have structurally homologous proteins, but they are not all equally allergenic, thus making it difficult to distinguish *in vitro* and *in vivo* cross-reactivity. We have demonstrated by skin tests and CAP that most of the patients are sensitised to more than one species. We have demonstrated a great degree of cross-reactivity among lentil, chick-pea, pea and peanut by ELISA inhibition (> 50% max. inhibition). Unlike the Anglo-Saxons population, this phenomenon implies clinical sensitisation for many Spanish children. The majority of our patients have had symptoms with more than one legume (median 3 legumes). Thirty-nine patients were challenged (open or simple blind) with two or more legumes and 32 (82%) reacted to two or more legumes: 43,5% to 3, 25,6% to 2, 13% to 4 legumes. Seventy three per cent of the patients challenged with lentil and pea had positive challenge to both, 69,4% to lentil and chick-pea, 60% to chick-pea and 64,3% to lentil, chick-pea and pea simultaneously. Peanut allergy can be associated to allergy to lentil, chick-pea and pea but less frequently. Contrarily, white bean and overall green bean and soy are well tolerated by children allergic to other legumes.

In our study, 82% of the children allergic to legumes had a sensitisation to pollen. Pea and bean are the legumes with more *in vitro* cross-reactivity with *Lolium perenne*, *Olea europea* and *Betula alba*. This cross-reactivity could be because of common antigenic determinants or due to the coexistence of pollen and legume allergy. Panallergens implication seems to be less probable.

It is important to emphasize that in spite of an evident clinical and immunological cross-reactivity, the diagnosis of legume allergy should not be based only on specific IgE tests. The decision to eliminate one legume from the diet should be based on a positive oral food challenge.

Key words: Legumes. Lentil. Chick-pea. Pea. Peanut. Bean. Soy. Cross reactivity. Pollen. Food allergy.

INTRODUCCIÓN

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas del orden botánico Fabales (Leguminosae), caracterizadas por su fruto legumbre (semilla encerrada en vainas). El orden Fabales comprende tres familias: *Mimosaceae*, *Papilionaceae* y *Cesalpiniaceae*. Las principales especies responsables de las reacciones alérgicas pertenecen a la familia *Papilionaceae* y son las conocidas habitualmente como legumbres: *Lens culinaris* (lenteja), *Cicer arietinum* (garbanzo), *Pisum sativum* (guisante), *Arachis hipogea* (cacahuete), *Phaseolus vulgaris* (judías varias) y *Glycine max* (soja). Otras especies como *Larhyrus sativus* (almorta), *Vicia fava* (haba) y *Lupinus albus* (altramuz) causan alergia con menos frecuencia¹.

Las legumbres son ricas en proteínas de alto valor biológico, próximo al de la carne y el pescado. El contenido proteico de la semilla seca varía entre el 20 y el 35%. Su contenido en lípidos es bajo, excepto el cacahuete (49%), no contienen colesterol y su principal carbohidrato es el almidón². Son una fuente importante y barata de proteínas de origen vegetal por lo que forman parte fundamental de la dieta de muchos países. Las proteínas de las legumbres poseen propiedades emulgentes, por lo que se utilizan como estabilizantes, emulgentes o espesantes. La soja el cacahuete y el altramuz pueden encontrarse en múltiples alimentos manufacturados, en muchas ocasiones como alérgeno oculto³ y pueden ser fuente sensibilizante y causa de reacciones alérgicas graves.

Las leguminosas, además de alergia por ingestión, pueden ocasionar alergia ocupacional por exposición a gomas vegetales, algarrobo o soja. Además, la soja ha sido responsable de importantes epidemias de asma que tuvieron lugar en varios puertos españoles en la década de los 80^{4,5}. Lógicamente la alergia ocupacional desencadenada por leguminosas no es relevante en la población infantil.

En países anglosajones y en Japón el cacahuete y la soja son las legumbres más consumidas y las que más reacciones alérgicas producen. En EE.UU. el cacahuete es el principal alérgeno alimentario, estimándose entre el 0,6-1,3%, siendo el principal alérgeno alimentario en niños mayores y la principal causa de anafilaxia⁶. Sin embargo, en la zona mediterránea y en la India las especies de legumbres más consumidas y que con más frecuencia están implicadas en las reacciones alérgicas son la lenteja y el garbanzo⁷. En España la alergia a estas legumbres supone la quinta causa más frecuente de alergia a alimentos en

la población pediátrica⁸. Sin embargo, las publicaciones sobre este tipo de alergia son escasas.

Como muchos alimentos de origen vegetal, la implicación clínica de la reactividad cruzada entre las diferentes especies de legumbres aún no está bien establecida lo que puede influir en una inadecuada manipulación de la dieta de los niños.

En el Servicio de Alergia del Hospital Niño Jesús se está investigando la alergia a legumbres en los niños españoles. En este trabajo se exponen y se discuten algunos de los resultados de aspectos clínicos e inmunológicos de la alergia a legumbres más consumidas, con especial atención a la reactividad cruzada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En una serie de 55 niños alérgicos a las legumbres consumidas con más frecuencia en nuestra área, hemos detectado que los varones (80%) padecen más reacciones alérgicas a legumbres que las niñas (20%). La edad de los niños alérgicos a legumbres oscilaba entre 1,5 y 15 años (mediana 5 años) y más del 60% presentaron una reacción alérgica la primera vez que se expusieron a la legumbre implicada. La edad media del inicio de los síntomas con la lenteja fue de 15 meses y de 18 meses con el garbanzo. Los síntomas con guisante y cacahuete se iniciaron algo más tarde (media de 36 meses en ambos casos)^{7,9,10}. Otros autores españoles hallaron que la edad media de inicio de los síntomas de 22 niños alérgicos a lenteja era de 2,7 años¹¹. En la mayoría de los casos, la alergia a legumbres en nuestra población es superada tras un tiempo variable de dieta exenta del alimento, por lo que es un tipo de alergia frecuente en la infancia y menos frecuente en la edad adulta, exceptuando el cacahuete⁹.

Los síntomas cutáneos (urticaria/angioedema) son los que con más frecuencia habían presentado estos pacientes (60%), el 25% refirieron síntomas digestivos, el 20% síntomas de asma, el 11% de rinoconjuntivitis y el 8,4% habían presentado síntomas compatibles con anafilaxia. En las provocaciones orales controladas se presentaron síntomas cutáneos en el 39% de los casos, SAO en el 26,2%, rinitis y/o conjuntivitis en el 35,5%, asma en el 17,7%, digestivas en el 18% y anafilaxia en el 10%⁹. Llama la atención que en la alergia a legumbres son frecuentes los síntomas respiratorios, incluyendo rinitis y/o asma, según los datos obtenidos tanto por historia clínica (31%) como por la prueba de provocación (53,2%). Estos datos coinciden con los obtenidos tras provocación controlada en 24 niños alérgicos a lenteja¹⁰. En este estudio el 71% de los niños con provocación positiva presentaron clínica cutánea, 46% respirato-

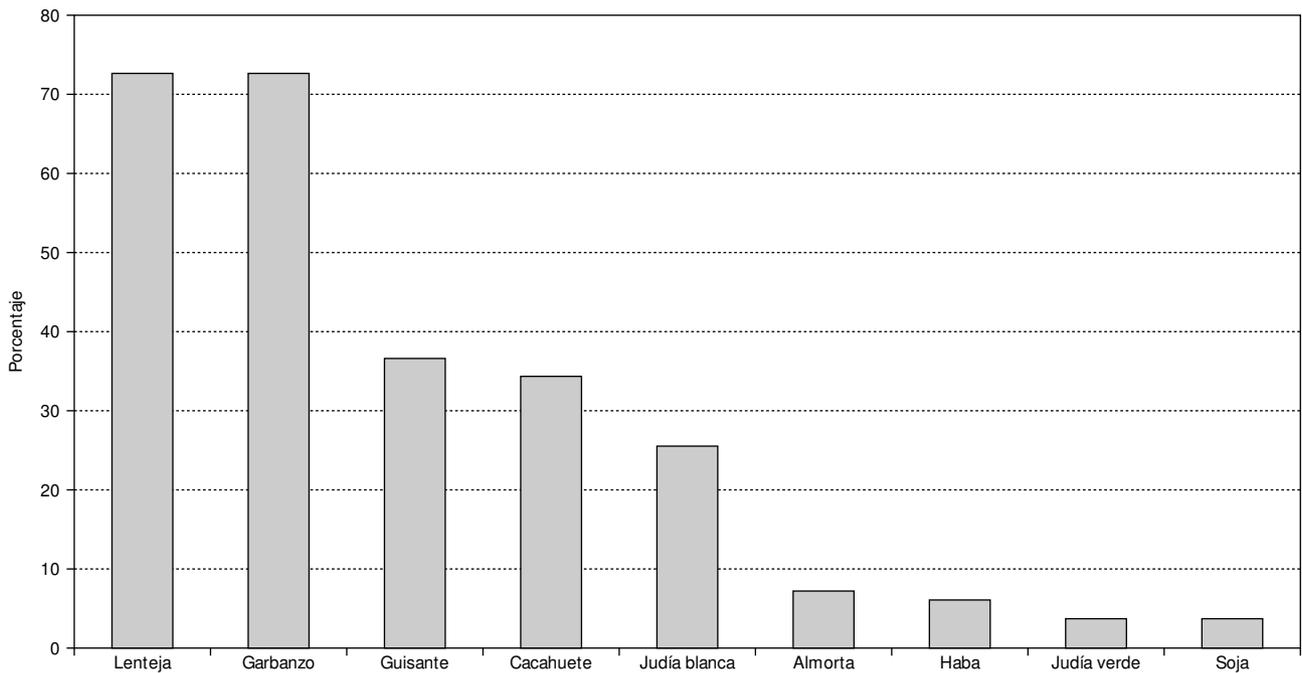


Figura 1.—Prevalencia clínica de alergia a legumbres por historia clínica.

ria y 21 % digestiva. Aunque la reacción anafiláctica ha sido descrita con más frecuencia por ingesta de cacahuete, también se han descrito casos causados por lenteja, garbanzo, altramuzy otras legumbres¹²⁻¹⁵.

En población americana, Bernhisel-Broadbent y Sampson¹⁶ realizaron provocaciones doble ciego, controladas con placebo con 5 legumbres (cacahuete, soja, guisante, judía blanca y judía verde) a 67 niños alérgicos a legumbres, la mayoría de ellos a cacahuete y soja. El 72 % de los síntomas observados fueron cutáneos, el 66 % digestivos y el 47 % respiratorios. En esta población americana, alergia a cacahuete se presenta con síntomas graves y la sensibilización habitualmente permanece durante toda la vida, mientras que la alergia a soja desencadena síntomas leves en la primera infancia y es superada con la edad¹⁷.

Aunque las reacciones alérgicas por legumbres se desencadenan en la mayoría de los casos por ingestión, también se pueden desencadenar por contacto o inhalación de vapores o polvo de harinas de legumbres¹⁸.

En nuestra serie, la mayoría de los niños habían presentado reacciones alérgicas con lenteja (72,7 %) y/o garbanzo (72,7 %), con guisante un 36 % de los niños y con cacahuete un 32,7 % (fig. 1). Un porcentaje alto de pacientes toleraban judía verde (90,9 %) y la judía blanca (60 %).

ALERGENOS DE LEGUMBRES

Las proteínas de las legumbres son globulinas (80 %) y albúminas. Las primeras son las principales proteínas de almacenamiento y comprenden las vicilinas y las leguminas. La mayoría de los alérgenos de legumbres son globulina¹⁹. Los alérgenos mayores del cacahuete son el Ara h1, Ara h2 y Ara h3, que corresponden a una vicilina, una conglutina y una gliadinina respectivamente. Hasta el momento estos son los únicos alérgenos del cacahuete con relevancia clínica conocida²⁰.

El Gly m Bd 30 kDa y el inhibidor de la tripsina de la soja han sido reconocidos como alérgenos importantes implicados en la dermatitis atópica y reacciones alérgicas inmediatas por ingestión de soja. Los alérgenos *Glm 1* de la cáscara de la soja han sido implicados en la epidemia de asma ocurrida en España en los años 80. Aunque algunos alérgenos, como el inhibidor de la tripsina están implicados en los dos tipos de alergia a soja, la mayoría de los alérgenos de la soja implicados en la clínica por ingestión son diferentes a los implicados en el asma por inhalación de soja. Por lo que es frecuente que los sujetos que presentan clínica por inhalación toleren la ingestión de soja^{4,21,22}.

Se ha estudiado la alergenidad de la lenteja y el garbanzo por inmunodetección, utilizando extractos crudos y hervidos, y sueros de niños cuya alergia clínica se confirmó mediante provocación oral contro-

lada^{10,11,23-25}. En un estudio realizado con sueros de pacientes alérgicos a lenteja detectamos aproximadamente 30 bandas en el extracto de lenteja, que unían IgE específica con un intervalo de pesos moleculares de aproximadamente entre 10 y 90 kDa. El 92 % de los sueros detectaron una banda de 53 kDa.¹⁰. Recientemente se han caracterizado dos tipos de alergenitos de las lentejas cocidas. Uno de ellos es un grupo de isoalergenitos de 12-16 kDa (Lec c1), que son variantes de γ -vicilinas, probablemente producto del procesamiento de un precursor de 50 kDa. Son reconocidos por el 65 % de los sueros de niños alérgicos a lenteja. Presentan homología con las vicilinas del guisante y con el alergenito Ara h1 de cacahuete, ambos de 50-60 kDa. El otro alergenito (Lec2) es una proteína biotinilada de 66 kDa. Se han descrito proteínas homólogas en el guisante y otras especies²⁴.

Martínez et al²³ detectaron en el extracto del garbanzo dos bandas proteicas, consideradas alergenitos mayores del garbanzo, con los sueros de 19 niños clínicamente alérgicos a garbanzo. Una banda de 62,4 kDa y otra de 18,6 kDa. Estas bandas son similares a los alergenitos del cacahuete Ara h1 y Ara h2, respectivamente.

En el extracto del guisante se han identificado tres bandas proteicas de 20, 14 y 11 kDa. reconocidas por los sueros de pacientes clínicamente sensibles a guisantes²⁶.

La de 11 kDa que es un componente de la albúmina del guisante ha sido secuenciada²⁷.

Se han detectado bandas proteicas entre 60-68 kDa. en el extracto de judía con el suero de un paciente que había sufrido una reacción anafiláctica por judía²⁸. En nuestro estudio, el suero del único paciente que estaba monosensibilizado a la judía blanca detectó una banda de 23 kDa⁹.

Se ha investigado la presencia de IgE específica a altramuze en el suero de pacientes alérgicos a cacahuete. Se detectaron bandas por inmunotransferencia de 21 y 35-55 kDa. que unían IgE²⁹.

Aunque la almorta se usa en la alimentación animal, se han descrito casos de alergia a esta legumbre. Nuestro grupo ha estudiado su alergenidad con sueros de 38 pacientes alérgicos a legumbres, cuatro de ellos a almorta. Por inmunotransferencia en el 60 % de los sueros se detectaron alergenitos con pesos moleculares de 50,9 y 27,7 kDa. Una proteína de 27,7 kDa. fue identificada únicamente por los sueros de los pacientes alérgicos a esta legumbre y no por el resto de los sueros³⁰.

REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE LEGUMBRES

Muchas plantas de origen vegetal, pertenecen a familias y especies botánicas estrechamente relacionadas y tienen proteínas de estructuras homólogas con una reactividad cruzada inmunológica *in vitro* demostrada. Sin embargo, no todas estas proteínas tienen la misma alergenidad, lo que implica que en muchas ocasiones no se pueda determinar el riesgo de padecer reacciones clínicas por reactividad cruzada en pacientes alérgicos a un alimento específico y decidir la dieta que debe seguirse.

Como las diferentes especies de legumbres tienen proteínas homólogas, es frecuente encontrar IgE específica a varias legumbres en individuos que son clínicamente alérgicos a alguna de ellas. En algunos estudios se ha detectado una gran reactividad cruzada entre diferentes especies de legumbres mediante pruebas cutáneas o técnica *in vitro* (RAST, RAST-inhibición, SDS-PAGE-inmunotransferencia).

Barnett et al³¹ demostraron que los individuos alérgicos a cacahuete tenían IgE específica a otras legumbres. Mediante RAST inhibición detectaron una reactividad cruzada significativa entre cacahuete, guisante, soja y garbanzo. Sus recomendaciones de eliminar otras legumbres de la dieta, basándose únicamente en estudios *in vitro*, han sido muy cuestionadas.

Bernhisel-Broadbent y Sampson²⁶, coincidiendo con los resultados de Barnett et al, detectaron que el suero de 49 de 62 (79 %) pacientes con pruebas cutáneas positivas a alguna legumbre (cacahuete, soja, judía, guisante, garbanzo o judía verde), presentaban una reactividad cruzada inmunológica detectada por inmunotransferencia e *immunodot blots*. En 23 de los 62 pacientes (37 %), el resultado fue positivo para las seis legumbres. Sin embargo, estos mismos investigadores¹⁶ detectaron una falta de relevancia clínica de la reactividad cruzada a legumbres en la población estudiada por ellos. Realizaron provocaciones abiertas o doble ciego controladas con placebo con las cinco legumbres, en 69 niños con al menos una prueba cutánea positiva a una de las cinco legumbres. Ochenta y siete por ciento tenían una prueba cutánea positiva a cacahuete y 43 % a soja. Ocurrieron 43 reacciones positivas en 41 pacientes (59 %). Sólo dos de los 31 (6,5 %) pacientes en los que la provocación fue positiva o tenían historia de anafilaxia con cacahuete, tuvieron reacción a soja. Otros ocho niños que reaccionaron a la provocación con soja, toleraron el cacahuete. No encontraron ninguna otra asociación de alergia legumbres en sus pacientes. Los autores concluyen que la eliminación de la dieta de todas las legumbres no está indicada aunque presenten múltiples *prick-tests* positivos a legumbres.

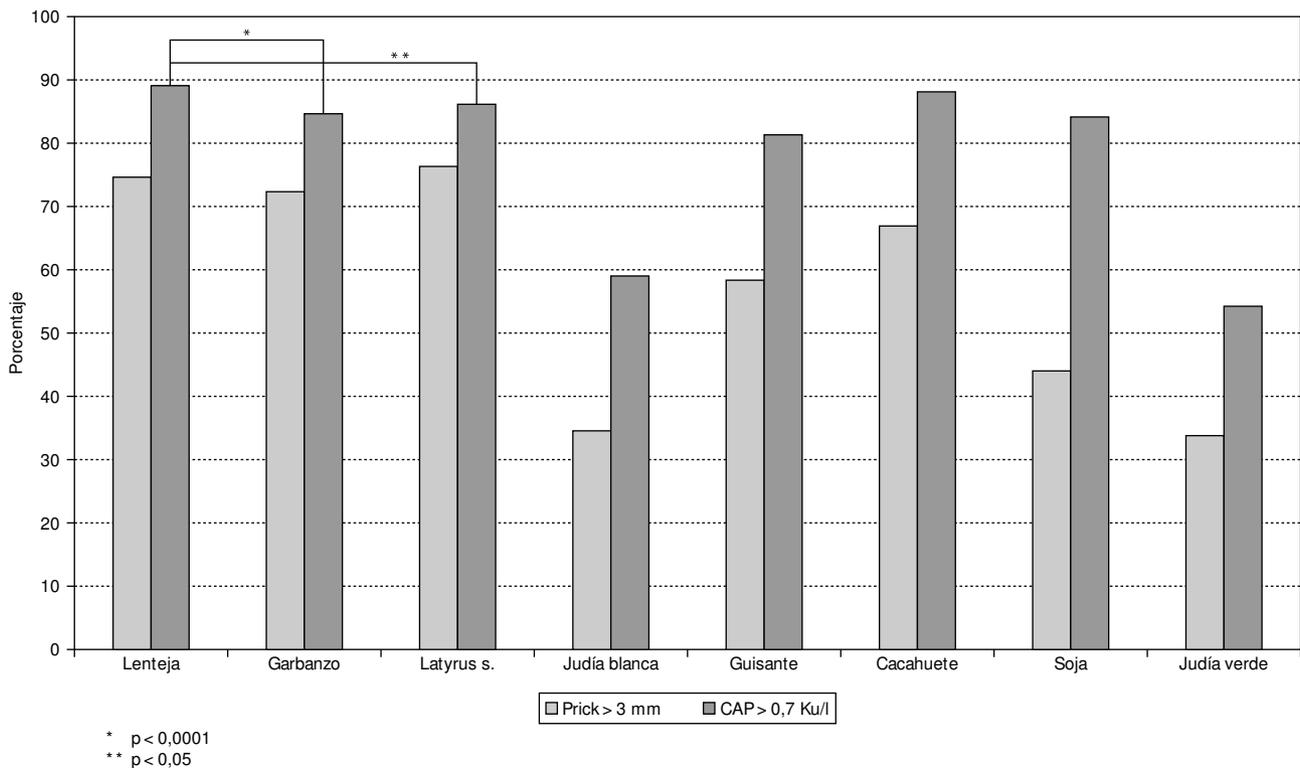


Figura 2.—Prevalencia de prueba cutánea y CAP positivo.

Tabla I

Inhibición (máx %) de la unión de IgE a los extracto de legumbres por otras legumbres

Inhibidor	Fase sólida			
	Lenteja	Garbanzo	Guisante	Judía blanca
Lenteja	97,9	91,1	87,7	74,3
Garbanzo	75,9	93,5	80,8	77,2
Guisante	80,4	85,1	80,1	81,6
Judía blanca	49,0	41,5	64,5	69,9
Cacahuete	72,4	73,1	79,1	75,8

En un amplio trabajo realizado en nuestro Servicio, se aplicó un protocolo diagnóstico a 66 niños alérgicos a una o varias legumbres⁷, que incluía pruebas cutáneas por *prick* y determinación de IgE específica mediante CAP frente a lenteja, garbanzo, guisante, judía blanca, cacahuete, soja y almorta (*Lathyrus sativa*). Se incluyeron lenteja, garbanzo y guisante por ser las legumbres que con más frecuencia producen alergia en nuestro medio, la soja y cacahuete por la importancia que tienen en otros países y la almorta porque aunque es una legumbre poco consumida por el hombre, en la zona centro de España se sigue

utilizando en forma de harina para elaborar algunos platos culinarios. La frecuencia más alta de sensibilización con resultados positivos con *prick* y CAP, se obtuvo con lenteja, garbanzo y almorta. Esta población de niños no consumía almorta por lo que la alta prevalencia de sensibilización a esta legumbre se debe atribuir a que tiene una alta reactividad cruzada con la lenteja. De hecho se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la sensibilización a lenteja y *Lathyrus sativa*. También se encontró una asociación estadística de sensibilización entre lenteja y garbanzo (fig. 2).

Los estudios de reactividad cruzada entre las legumbres más importantes en la dieta mediterránea son escasos. Mediante ELISA-inhibición con sueros de los niños alérgicos a legumbres del Hospital Niño Jesús, se ha comprobado que existe una importante reactividad cruzada entre legumbres⁹. Entre la lenteja, garbanzo y guisante se alcanzaron unas inhibiciones de IgE superiores al 80%. Sin embargo, las inhibiciones conseguidas por el cacahuete y sobre todo, la judía blanca, cuando la fase sólida eran las otras legumbres, fueron muy inferiores (tabla I). Estos ensayos demuestran que entre las legumbres consumidas con más frecuencia en el área mediterránea, existe una importante reactividad cruzada *in vitro* entre la lenteja, garbanzo y guisante. Sin em-

bargo, el cacahuete y sobre todo la judía blanca, son las que menos alergenicidad comparten con las otras legumbres como se puede apreciar en la figura 3 que muestra gráficamente la inhibición de unión de IgE específica a garbanzo por el resto de las legumbres.

Por los estudios mencionados hemos podido demostrar que existe reactividad cruzada *in vitro* entre las diferentes legumbres, aunque de diferente intensidad, dependiendo de las diferentes especies. Sin embargo, como pasa en la mayoría de las ocasiones cuando se habla de reactividad cruzada, lo más importante para el paciente es la implicación clínica de estos hallazgos.

En nuestra serie de 55 niños, 42 (76,4%), referían síntomas con 2 ó más legumbres. Sólo 13 niños tenían síntomas con una sola legumbre, 7 con cacahuete, 4 con lenteja, 1 con almorta y 1 con judía blanca. La media de legumbres implicada por niño fue de 3 (entre 1 y 5) (fig. 4).

Se realizaron 154 provocaciones orales controladas abiertas o simple ciego en 52 niños sensibilizados a legumbres: 39 con lenteja, 39 con garbanzo, 32 con guisante, 18 con judía blanca, 15 con cacahuete, 4 con judía verde, 4 con haba, 2 con soja y 1 con almorta. De ellas, ciento siete (69,5%) resultaron positivas. A 39 niños se les realizó la prueba de provocación con 2 o más legumbres. Sólo en 7 casos (18%) se obtuvo un resultado positivo con una única legumbre: en 5 casos con lenteja, en 1 con garbanzo y en otro con guisante. El resto de los niños, 32 (82%), tuvieron resultados positivos con 2 o más legumbres: 17 (43,5%) con 3, 10 (25,6%) con 2 y 5 (13%) con 4 legumbres (fig. 5). Veintidós de los 30 niños (22/30) sometidos a la provocación con lenteja y guisante tuvieron una reacción positiva con las dos legumbres, lo que suponía una asociación del 73,3% de los casos, la asociación entre lenteja y garbanzo fue del 69,4% (25/36) (tabla II). La lenteja, el garbanzo y el guisante se asociaron en el 64,3% (18/28) de los casos (fig. 6). La provocación con lenteja, garbanzo, guisante y cacahuete fue positiva en 3 casos y con lenteja, garbanzo, guisante y judía blanca en 2 casos.

Estos resultados demuestran que la reactividad cruzada entre las diferentes legumbres más consumidas en nuestro medio, da lugar a que los niños españoles presentan frecuentemente manifestaciones clínicas de alergia a dos o más legumbres.

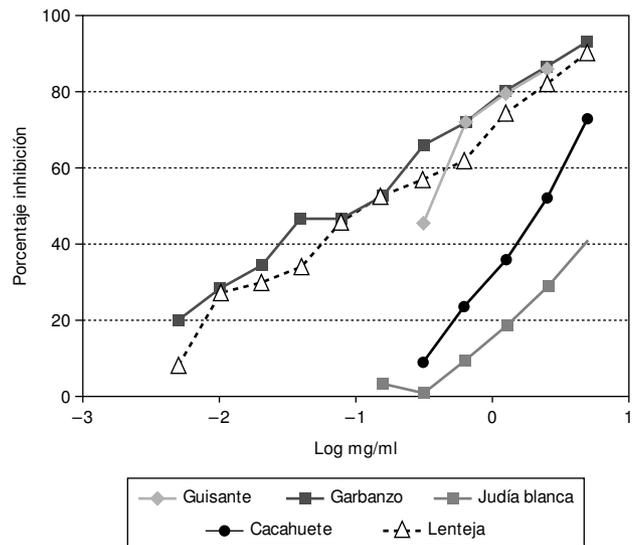


Figura 3.—Inhibición de la unión de IgE al extracto de garbanzo por otras legumbres.

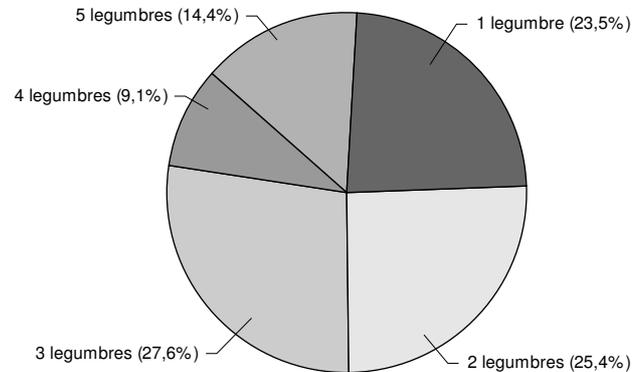


Figura 4.—Frecuencia de número de legumbres implicadas por niño como causante de síntomas alérgicos.

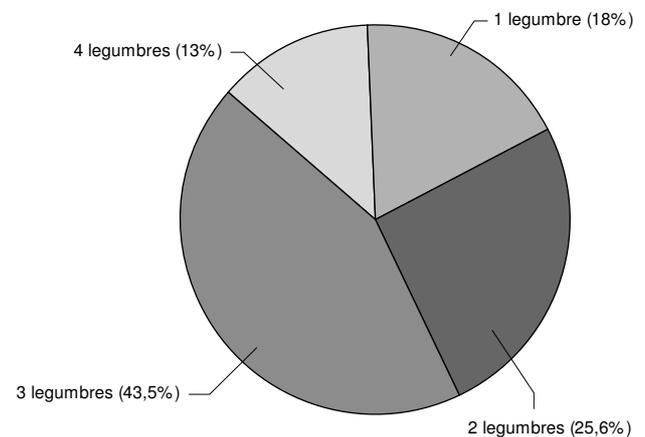


Figura 5.—Resultados positivos de las provocaciones orales controladas, en los niños que fueron provocados con dos o más legumbres.

Tabla II
Frecuencia de asociación entre legumbres, observadas en las provocaciones orales

	Lenteja	Garbanzo	Judía blanca	Guisante	Soja	Judía verde	Cacahuete	Haba
Lenteja	–	25/36 (69,4%)	4/16 (25%)	22/30 (73,3%)	–	–	4/8 (50%)	1/3 (33,3%)
Garbanzo		–	4/15 (26,7%)	18/30 (60%)	–	–	3/8 (37,5%)	–
Judía blanca			–	3/13 (23,1%)	–	–	–	–
Guisante				–	–	–	4/7 (57%)	1/3 (33,3%)
Soja					–	–	–	–
Judía verde						–	–	–
Cacahuete							–	1/2 (50%)

Número de niños con provocación positiva a las dos legumbres/n.º total de niños provocados con las dos legumbres.

REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE LEGUMBRES Y PÓLENES

La existencia de reactividad cruzada entre pólenes y alimentos de origen vegetal es frecuente³²⁻³⁵. En este fenómeno de reactividad cruzada entre pó-

lenes y alimentos vegetales se han implicado diferentes estructuras. Las proteínas relacionadas con la patogénesis (proteínas PR) del guisante y de la judía presentan cierta homología con el Bet v1 (44% y 55% respectivamente)³⁶⁻³⁷. Se ha demostrado que la unión de la IgE a la profilina del polen de *Lolium pe-*

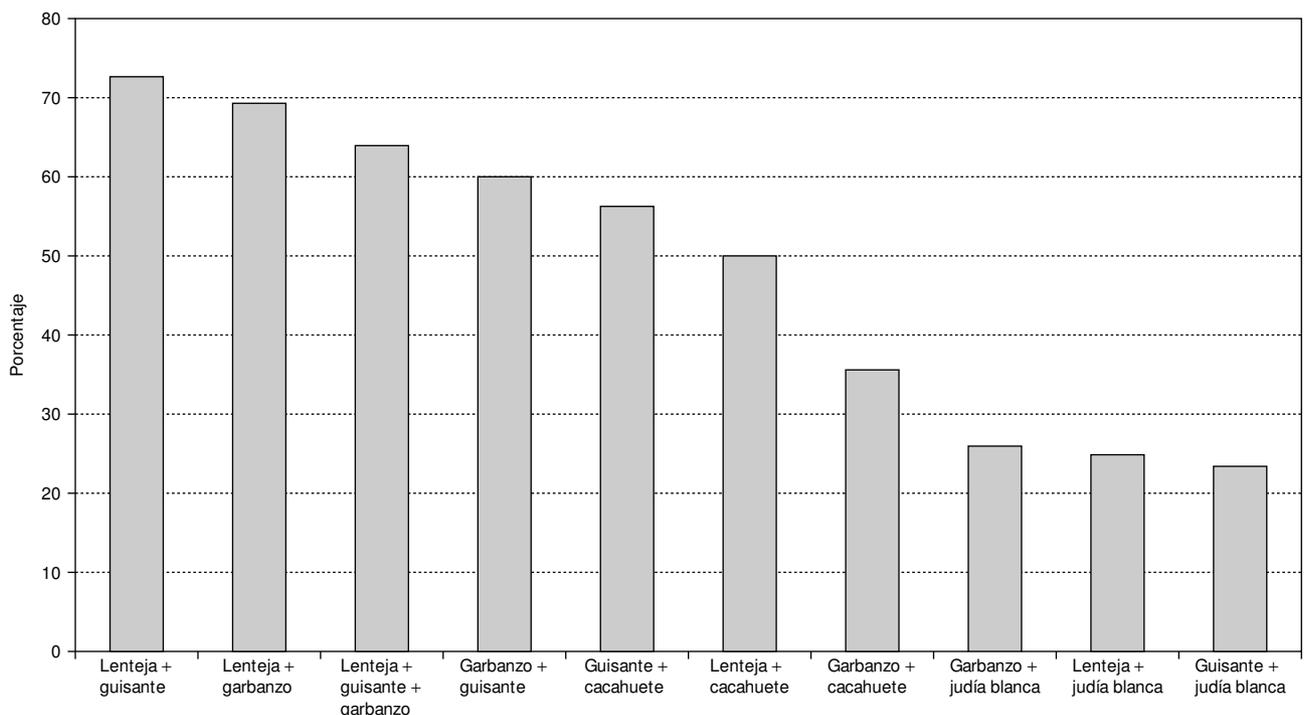


Figura 6.—Asociación entre legumbres por provocación.

renne puede ser inhibida por el guisante y la soja³⁸. Una proteína de 35 kDa. identificada en el polen de abedul posee homología con la reductasa de isoflavonas (IFR) del guisante y la del garbanzo. Estas proteínas, como en el caso de las proteínas PR, podrían estar relacionadas con la "defensa" de las plantas³⁹. Se ha demostrado una reducción importante de la unión de la IgE por inmunotransferencia con cacahuate si se incubaba con el alérgeno mayor de la artemisia Art v 1 de 60 kDa⁴⁰. A este alérgeno se le ha implicado en los mecanismos de reactividad cruzada entre pólenes y alimentos de origen vegetal. Hernández et al⁴¹ mediante estudios de RAST-inhibición demostraron reactividad cruzada entre cacahuate y guisante y *Lolium perenne*, *Olea europea*, *Artemisia vulgaris* y *Parietaria officinalis*.

En un estudio realizado en población infantil española, se encontró una asociación significativa entre pólenes y alimentos vegetales. El 80% de los niños sensibilizados a legumbres lo estaban también a pólenes⁴².

Mediante ELISA-inhibición estudiamos la reactividad cruzada entre legumbres y pólenes (*Lolium perenne*, *Olea europea*, *Artemisia vulgaris*, *Betula alba*). La IgE específica a lenteja y a garbanzo fue escasamente inhibida por estos pólenes. Sin embargo, la IgE específica a guisante y judía blanca fue inhibida en más del 50% por los cuatro pólenes (tabla III). Estos resultados sugieren la existencia de reactividad cruzada entre el guisante y la judía blanca y los cuatro pólenes utilizados. La reactividad cruzada de los pólenes con la lenteja fue menor y prácticamente nula con el garbanzo⁹. Llama la atención la reactividad cruzada de algunas de las legumbres más consumidas en nuestro medio con el polen de *Betula alba*, árbol que prácticamente no se encuentra en la zona centro de la península Ibérica, región de donde procede nuestra población. Esta reactividad cruzada podría estar en relación con la existencia de panalergenos en pólenes y diversos alérgenos vegetales, o ser la consecuencia de que algunos alérgenos de los pólenes y las legumbres compartan determinantes antigénicos con capacidad de fijar IgE. Se ha propuesto que los carbohidratos presentes en los epítomos alérgicos de la glicoproteínas de pólenes y alimentos de origen vegetal podrían ser los responsables de este fenómeno *in vitro* de la reactividad cruzada entre vegetales⁴³.

Mediante inmunodetección, en el conjunto de sueros de nuestros pacientes alérgicos a lenteja, garbanzo y guisante, se detectaron bandas proteicas en el extracto de *Lolium perenne*, con mayor intensidad en la banda de 39-32 kDa. En el extracto de *Olea europea* los pesos moleculares de las proteínas que unieron IgE estaban comprendidos entre 40-77 kDa, sin que ninguna mostrara una fuerte intensidad. No

Tabla III
Inhibición (máx %) de la unión de IgE a los extracto de legumbres por pólenes

Inhibidor	Fase sólida			
	Lenteja	Garbanzo	Guisante	Judía blanca
<i>Lolium</i>	36,6	21,5	61,2	57,1
Olivo	36,9	27,1	57,7	63,7
Artemisa	32,0	1,7	62,9	60,2
<i>Betula</i>	13,2	2,5	69,9	55,1

se detectaron proteínas en los extractos de *Artemisia vulgaris* y *Betula alba*. Ninguna de estas proteínas tenía un peso molecular similar a las reconocidas de una forma predominante en los extractos de legumbres.

La IgE del total de sueros de pacientes con clínica de alergia a judía blanca se unió a proteínas en los extractos de *Lolium perenne*, *Olea europea* y *Betula alba*. En el extracto de *Lolium perenne*, se detectó, con mayor intensidad una proteína de unos 55 kDa. En el extracto de *Olea europea* se detectó una única banda de 72 kDa. En el extracto de *Betula alba* se produjo una unión de IgE no específica, a bandas de 69, 67 y 44 kDa. Ninguno de los tres pacientes cuyo suero estaba en esta mezcla, estaba sensibilizado al polen de abedul. En el extracto de *Artemisia vulgaris* no se detectaron proteínas con capacidad de unir IgE.

Ninguno de los componentes proteicos detectados en los extractos de pólenes por el suero de nuestros pacientes estaba en el rango de pesos moleculares de los alérgenos reconocidos actualmente como panalergenos, como son la profilinas (12-14 kDa)^{38,44}, las proteínas homólogas al Bet v1 o proteínas relacionadas con la patogénesis⁴⁵. Las proteínas transportadoras de lípidos de unos 10 kDa⁴⁶ y el alérgeno mayor de la artemisia, Art v1, de 60 kDa⁴⁰, aunque los pacientes alérgicos a la judía blanca detectaron, en el extracto de polen de *Betula alba* proteínas de 67-69 kDa.

No parece probable que la reactividad encontrada en la inmunodetección frente a los extractos de pólenes con el suero de nuestros pacientes alérgicos a legumbres se pueda atribuir a la existencia de panalergenos. Es posible que pueda deberse a un reconocimiento de determinantes antigénicos comunes entre estos pólenes y las legumbres, o a la detección de alérgenos propios de estos pólenes, ya que la mayoría de los pacientes alérgicos a legumbres lo era también a pólenes.

El 82% de los niños alérgicos a legumbres incluidos en este estudio, estaban sensibilizados a pólenes. Esta sensibilización a pólenes era significati-

vamente más frecuente en los niños mayores de 3 años, lo que sugiere que la alergia a legumbres se produce antes que la sensibilización a pólenes. Además, algunos niños menores de 3 años estaban sensibilizados a pólenes sin manifestación clínica. Estos datos parecen indicar que la reactividad cruzada encontrada entre pólenes y legumbres podría corresponderse con la existencia de determinantes antigénicos comunes, que en algunos casos no tendrían relevancia clínica.

CONCLUSIONES

La alergia a legumbres es común en la población infantil española. La lenteja y el garbanzo seguidas del guisante son las legumbres que con más frecuencia producen alergia en esta población. En muchas ocasiones la alergia a legumbres se manifiesta con reacciones alérgicas graves.

Se han descrito proteínas homólogas comunes entre las diferentes especies de legumbres. Mediante pruebas cutáneas y CAP hemos detectado que la mayoría de los pacientes están sensibilizados a más de una legumbre. Además, por inhibición de la unión de IgE específica, hemos demostrado que existe una gran reactividad cruzada inmunológica entre lenteja, garbanzo, guisante y cacahuete que se traduce, al contrario que en otras poblaciones como la anglosajona, en la clínica. La mayoría de nuestros pacientes habían presentado síntomas con más de una legumbre (media 3 legumbres). Mediante provocación oral controlada abierta o simple ciego pudimos demostrar que es frecuente que los pacientes presenten alergia clínica a dos o más legumbres (82%). En una proporción alta de pacientes se asocia la alergia a lenteja y garbanzo, a lenteja y guisante e incluso la alergia clínica a lenteja, garbanzo y guisante. La alergia a cacahuete se asocia, aunque con menos frecuencia, con la alergia clínica a lenteja, garbanzo y guisante. Por el contrario, la judía blanca y sobre todo la judía verde y la soja son bien toleradas por los niños alérgicos al resto de las legumbres.

En nuestro estudio, el 82% de los niños alérgicos a legumbres estaban sensibilizados a pólenes. Existe una cierta reactividad cruzada entre legumbres y pólenes que se podría atribuir a la existencia de determinantes antigénicos comunes o a la coexistencia de la alergia a pólenes y legumbres, más que a la presencia de panalergenos.

Por último, hay que resaltar que a pesar de que existe una reactividad cruzada inmunológica y clínica, el diagnóstico de alergia a legumbres no se debe basar únicamente en la determinación de IgE específica. La decisión de eliminar una legumbre de la dieta

se debe basar, en la mayoría de los casos, en una provocación positiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M, Ibáñez MD, Fernández-Caldas E. Hypersensitivity to members of the botanical order Fabales (legumes). *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:187-99.
2. Mataix J, Salido GM. Importancia de las legumbres en la nutrición humana. Fundación Española de la Nutrición, Escuela de Nutrición de la Universidad de Granada Publicaciones: Serie Informes n.º 1, 1985.
3. Steinman HA. Hidden allergens in foods. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:241-50.
4. Aceves M, Grimalt JO, Sunyer J, Anto JM, Reed CE. Identificación of soybean dust as an epidemic asthma agent in urban areas by molecular marker and RAST analysis of aerosols. *J Allergy Clinical Immunol* 1991;88:124-34.
5. Navarro C, Márquez M, Hernando L, Galván F, Zapatero L, Caravaca F. Epidemic asthma in Cartagena, Spain, and its association with soybean sensitivity. *Epidemiology* 1993;4(1):76-9.
6. Sicherer SH, Muñoz-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;103:559-62.
7. Ibáñez MD, Martínez M, Fernández-Caldas E, Sánchez JJ, Marañón F, Alonso E, et al. Allergy to legumes. Clinical and immunological studies. *Cadernos de Inmunoalergología Pediátrica* 1997;12(2):57-8.
8. Alergia a alimentos. En: *Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló. S.A. Madrid 1995.
9. Martínez San Ireneo M. Estudio clínico-epidemiológico de la sensibilización a legumbres, identificación y caracterización de los alérgenos principales de diferentes legumbres. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 2001.
10. Ibáñez MD, Martínez M, Marañón F, Fernández-Caldas E, Alonso E, Laso MT. Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (*Lens culinaris*) extracts in lentil sensitive children and controls. *Allergy* 1999;54:1209-14.
11. Pascual CY, Fernández-Crespo J, Sánchez-Pastor S, Padial A, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, et al. Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:154-8.
12. Matheu V, de Barrio M, Sierra Z, Gracia-Bara MT, Tornero P, Baeza ML. Lupine-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:406-8.
13. Niphadkar PV, Patil SP, Bapat MM. Chickpea-induced anaphylaxis. *Allergy* 1997;52:115-6.
14. Kalogeromitros D, Armenaka M, Galatas Y, Capellou O, Katsarou A. Anaphylaxis induced by lentils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:480-2.
15. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *New Engl J Med* 1992;327:380-4.
16. Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clinical Immunol* 1989;83:435-40.
17. Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. *Allergy* 2000;55:515-21.
18. Martínez M, Ibáñez MD, Sánchez JJ. Alergia a legumbres: Aspectos clínicos, diagnósticos y pronósticos. *Allergol e Inmunol Clin* 2002;16(Extr. 2):111-5.
19. Breitereder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:27-36.

20. Burks AW, Sampson HA, Bannon GA. Peanut allergens. *Allergy* 1998;53:725-30.
21. Bush RK, Schoekenstein D, Meier-Davis S, Balmes J, Rempel D, Soybean flour asthma: Detection of allergens by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:251-5.
22. Eigenmann PA, Burks AW, Bannon GA, Sampson HA. Identification of unique peanut and soy allergens in sera adsorbed with cross-reacting antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:969-78.
23. Martínez M, Ibáñez MD, Fernández-Caldas E, Marañón F, Rosales MJ, Laso MT. Specific IgE levels to *Cicer arietinum* (chick pea) in tolerant and notolerant children: Evaluation of boiled and raw extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121: 137-43.
24. Sanchez-Monge R, Pascual CY, Díaz-Perales A, Fernández Crespo J, Martín-Esteban M, Salcedo G. Isolation and characterization of relevant allergens from boiled lentils. *J Allergy Cxlin Immunol* 2000;106:955-61.
25. Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. Chickpea: A major food allergens in the Indian subcontinent and its clinical and immunochemical correlation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:140-5.
26. Bernhisei-Broadbent J, Taylor S, Sampson HA. Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II Laboratory correlates. *Allergy Clin Immunol* 1989;84:701-9.
27. Gatehouse JA, Gilroy J, Hoque MS, Croy RR. Purification, properties and amino acid sequence of a low M_r, abundant seed protein from pea (*Pisum sativum* L.). *Biochem J* 1985; 225:239-47.
28. Zacharisen MC, Kurup V. Anaphylaxis to beans. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:556-7.
29. Hefle SL, Lemanske RF, Bush RK. Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:167-72.
30. Martínez M, Ibáñez MD, Elices A, Marañón F, Fernández-Caldas E, Laso MT. Alergenicidad de la almorta (*Lathyrus sativus*). *Rev Esp Alergol Immunol* 1998;13:282-6.
31. Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume food. An in vitro study. *J Allergy Clinical Immunol* 1987;79:433-8.
32. de Martino M, Novembre E, Cozza G, de Marco A, Bonaza P, Vieruchi A. Sensitivity to tomato and peanut allergens in children monosensitized to grass pollen. *Allergy* 1988;43: 206-13.
33. Eriksson NE, Formgren H, Srenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy* 1982;37:437-43.
34. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988;61(2):41-6.
35. García JC, Cosmes P, López-Asunsolo A. Allergy to foods in patients monosensitized to Artemisia pollen. *Allergy* 1996;51: 927-31.
36. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, Scheiner O, Breitenbach M. 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.
37. Walter MH, Liu JW, Grand C, Lamb CJ, Hess D. Bean pathogenesis related (PR) proteins deduced from elicitor-induced transcripts are members of a ubiquitous new class of conserved PR proteins including pollen allergens. *Mol Gen Genet* 1990;222:353-60.
38. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P, Ferrreira F, Tejkl M, Edelmann H, Kraft D, Scheiner O. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992;175:377-85.
39. Vieths S, Frank E, Scheurer S, Meyer HE, Hrazdina G, Haustein D. Characterization of a new IgE-binding 35-kDa protein from birch pollen with cross-reacting homologues in various plant foods. *Scand J Immunol* 1998;47:263-72.
40. Heiss S, Fischer S, Müller WD, Weber B, Hirschwahr R, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R. Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food. *J Allergy Clinical Immunol* 1996;98:938-47.
41. Hernández J, García FJ, Pagán JA, Negro JM. Hipersensibilidad mediada a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol* 1985;13:197-211.
42. Crespo JP, Pascual C, Vallecillo A, Esteban MM. Sensibilización a los alergenitos inhalados en niños diagnosticados de hipersensibilidad a alimentos. *Allergy Proc (Edición Española)* 1995;5:34-7.
43. Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:356-64.
44. van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:97-104.
45. Ebner C, Hirschwahr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.
46. Sánchez-Monge R, Lombardero M, García FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:514-9.