

반복적인 아나필락시스를 경험한 36세 여성의 증례: Lipid transfer protein 증후군

강재빈, 황윤하

부산성모병원 소아청소년과

A case report of recurrent anaphylaxis in a 36-year-old female: Lipid transfer protein syndrome

Jae Been Kang, Yoon Ha Hwang

Department of Pediatrics, Busan Saint Mary's Hospital, Busan, Korea

Lipid transfer protein (LTP) is a widely cross-reacting allergen in vegetables, fruits, nuts, or cereals. The amino acids sequence of LTP shows high structural similarity in various foods and thus acts as a pan-allergen. LTP syndrome is a new term for the pattern of clinical symptoms and natural course of allergy caused by LTP antigens. It is frequently reported by peaches mainly in the Mediterranean region, and reports in East Asia are rare. Therefore, this case report introduces a 36-year-old female Asian who experienced recurrent anaphylaxis and oral allergy syndrome, and finally diagnosed with LTP syndrome. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:109-112)

Keywords: LTP syndrome, Anaphylaxis, Peach allergy, ImmunoCap ISAC

서 론

구강알레르기증후군(oral allergy syndrome, OAS)은 식물성 식품과 꽃가루 항원이 교차반응을 일으켜 발생하는 알레르기로 성인에서 발생하는 가장 흔한 식품 알레르기로 OAS는 꽃가루알레르기 환자에서 과일, 채소 또는 견과류를 섭취하였을 때 주로 접촉 부위인 입술, 구강, 인두부위에 가려움증이나 홍반, 두드러기, 혈관 부종 등의 증상이 나타나는 질환으로 꽃가루-식품알레르기 증후군(pollen-food allergy syndrome)이라고 불리기도 한다.¹ OAS의 원인 알레르겐은 열이나 소화효소에 불안정하여 섭취 후 빠른 시간 내에 비활성화되므로 증상이 구강 및 인두에 국한되고 저절로 호전되지만 일부 환자에서는 아나필락시스와 같은 전신 증상을 일으킬 수 있다.² 특히 복숭아 알레르기가 있는 환자에서 아나필락시스의 발생은 복숭아의 lipid transfer protein (LTP)의 감작에 의해 일어날 수 있으며, 이에 대한 추가적 평가가 필요하다.

LTP는 pathogenesis-related (PR)-14으로 분류되는 장미과 과일의 주요 항원이며 식물 전반에 걸쳐 널리 분포되어 있는 단백질이다.³

LTP의 아미노산 배열은 여러 가지 과일과 야채, 곡물, 견과류에서 35%에서 95% 사이의 높은 구조적 유사성을 나타내며 이로 인해 범 알레르겐(pan-allergen)으로 작용한다.⁴ LTP는 열이나 소화효소에 의한 변화가 적어 조리나 가공에 의해 항원성이 약해지지 않고 중증 증상을 유발할 수 있다. LTP 증후군은 LTP 항원에 의한 알레르기의 임상 증상과 자연 경과의 패턴을 일컫는 새로운 용어이다. 이제까지는 주로 지중해 지역에서 복숭아에 의해 자주 보고되었으며 동아시아의 보고는 드물었다.⁵ 저자들은 36세 한국인 여성에게서 복숭아를 포함한 과일, 야채에 대하여 반복되는 피부발진과 호흡 곤란 등의 아나필락시스를 보이는 LTP 증후군 증례를 경험하였기에 LTP 증후군의 특성에 대해 고찰하고 향후 비슷한 사례의 환자들에게 정보를 제공하고자 이 증례를 보고하는 바이다.

증 례

36세 여성이 반복적인 아나필락시스를 경험하여 검사를 위해 본 병원에 내원하였다. 어릴 때부터 복숭아를 만지면 피부 가려움증

Correspondence to: Yoon Ha Hwang  <https://orcid.org/0000-0002-6508-8168>
Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, 25-14 Yongho-ro 232beon-gil, Nam-gu, Busan 48575, Korea
Tel: +82-51-933-7127, Fax: +82-51-932-8600, Email: jbkang1029@naver.com
Received: October 27, 2020 Revised: December 7, 2020 Accepted: December 7, 2020

© 2021 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

이 있었고 껍질을 제외한 과육만 먹었을 경우에는 증상이 없어 섭취에 문제가 없었는데, 23세 때 천도복숭아를 먹은 후 전신 발진, 가려움증, 안면홍조, 머리가 터질 것 같은 느낌의 두통과 함께 호흡 곤란 증상이 나타나 처음으로 아나필락시스를 경험하였고 응급실에서 전신 스테로이드제와 항히스타민제 주사, 산소 투여 후 호전되었다. 첫 증상 발생 이후 자두도 복숭아처럼 아나필락시스를 유발하여 회피하고 있으며 토마토와 사과도 입 주위에 발진을 일으키나 전신 증상을 나타내지는 않았다. 본래 음주는 안 하며, 음식 섭취력은 정확히 알 수 없으나 운동을 무리하게 한 경우 갑작스런 피부발진, 호흡곤란, 구토의 아나필락시스 증상을 몇 차례 반복적으로 경험하였다. 이때 원인 식품으로 추정할 수 있는 것은 없었다. 땅콩, 호두, 아몬드, 견과류를 먹으면 피부발진이 나타나는 경우가 있으며 때때로 호흡곤란이 발생하였다. 상추나 그외의 채소류에 대한 증상은 경험한 적이 없었다. 횡집에서 모듬회를 먹을 때마다 아나필락시스를 일으켰으며 평소 구운 생선은 특별한 문제가 없었다. 2018년 이후 자가 에피네프린(Jext)을 정기적으로 처방받고 있으며 실제 사용은 1회였다. 회사일로 무리한 후 복숭아 택배 상자를 열고 복숭아를 만진 것 만으로도 피부발진, 호흡곤란이 갑자기 나타나서 자가 에피네프린을 사용하였다. 이러한 증상에 대해 진단적으로 ImmunoCap (Thermo Fisher, Uppsala, Sweden) 검사를 시행하였다.

혈액검사 결과는 호산구 수 90/ μ L, 총 IgE 134.2 U/mL, *Dermatophagoides farina* (*D. farinae*) 18.5 kUA/L, birch 0 kUA/L, pine tree 0 kUA/L, crab 0 kUA/L, dog 0 kUA/L, cod fish 0 kUA/L, peanut Ara h 2 0 kUA/L, tomato 0.49 kUA/L, peach 5.84 kUA/L, peach-LTP 5.58 kUA/L, peach-PR-10 0 kUA/L, peach-profilin 0 kUA/L으로 확인되었고 알레르겐 특이 IgE (allergen-specific IgE, asIgE) 0.35 kUA/L 이상을 양성으로 간주하였다.

또한 ImmunoCap으로 확인할 수 없는 추가적인 성분 항원 검사 (component resolved diagnosis, CRD)를 실시하고 정확한 원인을 분석하기 위해 ImmunoCap Immuno Solid-Phase Allergen Chip (ISAC) (Thermo Fisher, Uppsala, Sweden)을 부가적으로 실시하였고 IgE에 대한 ISAC 표준 단위인 임위단위 ISU-E (ISAC standardized units for specific IgE)를 사용하였으며 asIgE 0.3 kUA/L 이상을 양성으로 간주하였다. 식물, 과일 채소 관련 알레르겐에 대해 양성반응을 보였던 항목은 Cor a 9 (Hazelnut) 0.67 kUA/L, Phl p 5 (Timothy) 0.38 kUA/L, Cor a 8 (Hazelnut, nsLTP) 0.67 kUA/L, Jug r 3 (Walnut, nsLTP) 0.75 kUA/L, Pru p 3 (Peach, nsLTP) 1.83 kUA/L, Art v 3 (Mugwort, nsLTP) 0.87 kUA/L, Pla a 3 (Plane tree, nsLTP) 0.34 kUA/L였으며, 식물류와 상관없이 알레르겐에 양성반응을 보였던 항목은 Der f 1 (*D. farinae*) 3.42 kUA/L, Der f 2 (*D. farinae*) 4.9 kUA/L, Der p 1 (*D. pteronyssinus*) 7.97 kUA/L, Der p 2 (*D. pteronyssinus*) 5.46 kUA/L (Table 1)으로 나타났다. 그외에 음성을

Table 1. ImmunoCap Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC) results, only positive results acknowledged

Allergen component	Level of asIgE (ISU-E)	Allergen source
Cor a 9	0.67	Hazelnut
Phl p 5	0.38	Timothy
Cor a 8	0.67	Hazelnut (nsLTP)
Jug r 3	0.75	Walnut (nsLTP)
Pru p 3	1.83	Peach (nsLTP)
Art v 3	0.87	Mugwort (nsLTP)
Pla a 3	0.34	Plane tree (nsLTP)
Der f 1	3.42	<i>D. farinae</i>
Der f 2	4.90	<i>D. farinae</i>
Der p 1	7.97	<i>D. pteronyssinus</i>
Der p 2	5.46	<i>D. pteronyssinus</i>

asIgE (ISU-E) $\geq$ 0.3: positive.

asIgE, allergen-specific IgE; ISU-E, ISAC Standardized Units for specific IgE; *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*; *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*.

보였던 알레르겐 항목들은 Table 2에 결과를 표시하였다.

고 찰

LTP는 식물의 범알레르겐으로 다양한 식품에서 발견되며 9–10 kDa의 열과 소화효소에 안정한 단백질이다. Rosaceae family인 복숭아(Pru p 3), 사과(Mal d 3), 자두(Pru ar 3), Betulaceae family인 헤이즐넛(Cor a 8), Juglandaceae family인 월넛(Jug r 3), 땅콩, 참깨, 셀러리 등이 대표적인 LTP를 포함한 식품이다.^{4,6} 이 증례에서 복숭아, 자두, 견과류가 원인 식품으로 추정되며, 모듬회의 경우, 실제 식사 시 다양한 채소, 과일을 같이 섭취하는 경우가 많아, 원인 미상의 식품이 포함되어 있을 가능성이 있다.

LTP는 주로 과일의 과육보다 껍질에서 발견된다.^{7,8} 성숙도, 보관 상태, 품종에 따라 항원성이 변화하며, 열에 의한 변화가 적어 조리나 가공 시에도 항원성이 약해지지 않으므로, 무증상부터 경한 구강알레르기증후군, 생명을 위협하는 아나필락시스까지 다양한 증상을 나타낼 수 있다.⁹ 이 증례에서도 단순한 피부 발진으로부터 아나필락시스까지 증상을 나타내었다.

진단은 자세한 병력청취와 검사로 확인된 LTP의 감작, 임상 경과 등을 통해 LTP 증후군으로 진단할 수 있다.¹⁰ 일반적으로 시행하는 피부반응검사는 대부분 알레르겐 추출액을 사용하여 피부단자검사(skin prick test)로 시행하며, 성분 항원(allergen component) 별 감작 여부를 알기는 어렵다. ImmunoCap은 PR-10, Profilin, LTP 등 꽃가루-식품알레르기 증후군의 원인을 알아낼 수 있는 CRD가 가능하나, 배제 진단을 위한 다른 꽃가루의 감작 등을 알아내기에는 검사 항목수의 제한이 있다. ImmunoCap ISAC은 LTP 감작과 원인 추정에서 가장 변별도가 높은 검사이나, 아직 국내에는 정식

Table 2. ImmunoCap Immuno Solid- phase Allergen Chip (ISAC) negative results

Allergen component	Level of asIgE (ISU-E)	Allergen component	Level of asIgE (ISU-E)	Allergen component	Level of asIgE (ISU-E)	Allergen component	Level of asIgE (ISU-E)
Gal d 1	0	Tri a aA_Tl	0	Can f 2	0	Pen m 1	0
Gal d 2	0	Act d 1	0	Can f 5	0	Bos d 6	0
Gal d 3	0	Act d 5	0	Can f 4	0	Can f 3	0
Gal d 5	0	Bet v 4	0	Can f 6	0	Equ c 3	0
Bos d 4	0	Phl p 7	0	Equ c 1	0	Fel d 2	0
Bos d 5	0	Cyn d 1	0	Mus m 1	0	alpha gal	0
Bos d 8	0	Phl p 1	0	Alt a 1	0	Ara h 9	0
Bos d lact	0	Phl p 2	0	Alt a 6	0	Ole e 7	0
Gad c 1	0	Phl p 4	0	Asp f 1	0	Bet v 1	0
Pen m 2	0	Phl p 6	0	Asp f 3	0	Cor a 1.0101	0
Pen m 4	0	Phl p 11	0	Asp f 6	0	Cor a 1.0401	0
Ana o 2	0	Aln g 1	0	Cla h 8	0	Mal d 1	0
Ber e 1	0	Cry j 1	0	Blot t 5	0	Pru p 1	0
Jug r 1	0	Cup a 1	0	Lep d 2	0	Gly m 4	0
Ses i 1	0	Ole e 1	0	Der p 23	0	Ara h 8	0
Cor a 14	0	Ole e 9	0	Bla g 1	0	Act d 8	0
Ano o 3	0	Pla a 1	0	Bla g 2	0	Api g 1	0
Ara h 1	0	Amb a 1	0	Bla g 5	0	Act d 2	0
Ara h 2	0	Art v 1	0	Ani s 1	0	Bet v 2	0
Ara h 3	0	Che a 1	0	Hev b 1	0	Hev b 8	0
Ara h 6	0	Par j 2	0	Hev b 3	0	Mer a 1	0
Gly m 5	0	Pla l 1	0	Hev b 5	0	Phl p 12	0
Gly m 6	0	Sal k 1	0	Hev b 6.01	0	MUXF3	0
Fag e 2	0	Fel d 1	0	Ani s 3	0	-	-
Tri a 14	0	Fel d 4	0	Bla g 7	0	-	-
Tri a 19.0101	0	Can f 1	0	Der p 10	0	-	-

asIgE (ISU-E) <0.3: negative.

asIgE, allergen-specific IgE; ISU-E, ISAC Standardized Units for specific IgE.

으로 검사할 수 없다.

LTP 증후군은 반응을 일으키는 원인 식품에 따라 복숭아나 사과에 대해 반응하거나(Pru p 3가 marker), 헤이즐넛이나 호두에 반응하는(Art v 3가 marker) 형 등으로 분류하기도 한다.^{11,12} 후자의 경우 쑥 감작과 연관되어 있으나, 이 증례에서는 전혀 감작을 보이지 않았기 때문에 Pru p 3 marker형으로 추정하였다. 이 증례는 LTP 수치는 그렇게 높지 않으나, 수치만으로 증상의 중증 여부를 예측하기는 어렵다고 알려져 있다.¹³ 기존의 연구들에 의하면 LTP 증후군을 일으키는 대표적인 원인 식품은 복숭아, 상추, 호두, 헤이즐넛, 땅콩, 콩 등이었다.⁶ 이 증례에서는 복숭아, 자두, 땅콩, 견과류, 토마토, 사과가 원인 식품으로 보이며, 이는 일반적 LTP 증후군의 원인군과 중복되는 부분이 많다. 증상의 발생과 중증도 여부에는 보조 요인도 중요하다고 알려져 있으며 증상 발생의 40%에서는 보조 요인이 공존한다고 보고된다.¹⁰ 보조 요인은 주로 약물, 알코올, 운동 등이며, 작용 기전에 대하여 아직 불분명한 점이 많다.

Lambert 등¹⁴은 운동이나 약물 등이 점막의 투과성을 변화시켜, 항원 흡수를 촉진시키는 것이 아닐까 추측하고 있다. 이 증례는 운동이나 피로 등이 보조 요인으로 작용하고 있으며, 음주 및 약물(nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 복용력은 없었다.

LTP 증후군의 관리는 우선 응급 상황에 대한 자가 에피네프린 주사의 처방 및 교육이 필요하다. 특히 예상치 못한 원인이나 보조 요인에 의해 나타날 수 있으므로, 응급주사는 반드시 필요하며 휴대하고 있어야 한다. 감작 식품의 섭취를 피하는 것도 중요하다. LTP의 광범위한 교차반응으로 인해, 이전에 안전했던 식품도 증상을 나타낼 수 있다. 과일이나 채소 성분이 포함된 화장품이나 건강식품, 주스에서도 존재할 수 있으며 맥주에서의 보고도 있다.¹⁵ 보통 LTP syndrome 환자의 1/3은 과육에는 반응하지 않는다고 알려져 있으나, 보조 요인의 여부에 따라 증상이 나타날 수 있다. 우선은 껍질이 있는 과일은 피하는 것이 좋다. LTP 증후군 환자에서 안전한 과일에 대한 조사를 시행한 한 연구에서 당근, 감자, 바나나, 멜론

은 안전한 것으로 알려졌다.¹⁶

2009년에 발표된 한 연구에서 LTP 증후군에 대한 면역 치료의 효과를 보고하고 있으나, 아직 임상적인 자료의 부족으로 인해 상품화되지 않았다.¹⁷ 최근에는 전기영동을 통해 LTP와 가까운 band로 검출된 gibberellins-regulated protein (GRP)이 전신 증상을 보이는 증례에서 원인 항원으로 보고되고 있다. GRP는 LTP와 유사한 항원으로 과일의 과육에 많이 분포하므로, 우리나라와 같이 과일 껍질을 잘 먹지 않는 문화군에서는 더 중요한 원인 항원이 될 수 있지만 아직 실험적으로만 항원 감작 여부를 확인할 수 있다.^{18,19}

결론적으로 우리는 복숭아, 자두, 토마토, 사과, 땅콩, 견과류를 포함하여 확인되지 않은 원인까지 식품 알레르기를 일으킬 수 있는 LTP 증후군을 경험하였다. LTP 증후군은 드문 식품 알레르기, 기존에 널리 알려진 OAS와 달리 구강주위나 피부에만 국한된 알레르기 반응이 아닌 다양한 식품에 대해 아나필락시스 반응이 나타날 때 의심해 볼 필요가 있으며 추가검사를 고려해 보아야 한다. 수치가 낮아도 중증의 임상 증상을 보일 수 있으며, 약물, 알코올, 운동 등 보조 요인에 의해 증상이 변화할 수 있어 반드시 자가 에피네프린 주사의 처방 및 응급 상황에 대한 교육이 필요하다.

REFERENCES

- Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:101-8.
- Tuft L, Blumstein GI. Studies in food allergy: II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy* 1942;13:574-82.
- Sels J, Mathys J, Coninck B, Cammue B, Bolle M. Plant pathogenesis-related (PR) proteins: a focus on PR peptides. *Plant Physiol Biochem* 2008;46:941-50.
- Asero R, Allergologia A. In patients with LTP syndrome food-specific IgE show a predictable hierarchical order. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:142-6.
- Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber B, Beyer K, Enrique E, Knulst A, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70:1079-90.
- Pastorello E, Robiono A. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:356-62.
- Zuidmeer L, Van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:269-73.
- Marzban G, Puehringer H, Dey R, Brynda S, Ma Y, Martinelli A, et al. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits. *Plant Sci* 2005;169:387-94.
- Richard C, Ldeuc V, Battais F. Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen – structural and functional features, and allergenicity. *J Agric Food Chem* 2006;54:5098-104.
- Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Viella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.
- Garcia-Selles F, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, Alcantara M, Lombardero M, Barber D, 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.
- Fernandez-Rivas M, Benito C, Gonzalez-Mancebo E, Dolores M. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:675-81.
- Asero R, Arena A, Cecchi L, Conte ME, Crivellaro M, Emiliani F, et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:149-54.
- Lambert G, Boylan M, Laventure J, Bull A, Lanspa S. Effect of Aspirin and Ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med* 2007;28:722-6.
- Murakami-Yamaguchi Y, Hirose J, Kizu K, Okazaki F, Fujii W, Narita H. Quality control system for beer developed with monoclonal antibodies specific to barley lipid transfer protein. *Antibodies* 2012;1:259-72.
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Detection of some safe plant-derived foods for LTP-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:57-63.
- Pereira C, Bartolome B, Asturias J, Ibarrola I, Tavares B, Loureiro G, et al. Specific sublingual immunotherapy with peach LTP (PRU p 3). One year treatment: a case report. *Cases J* 2009;2:6553.
- Tuppo L, Alessandri C, Pomponi D, Picone D, Tamburrini M, Ferrara R, et al. Peamaclein--a new peach allergenic protein: similarities, differences and misleading features compared to Pru p 3. *Clin Exp Allergy* 2013;43:128-40.
- Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Yamaguchi Y, Honjoh T, et al. Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:175-7.e3.