

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/298922939>

Pizza: a source of unexpected food allergens – anaphylactic reaction to lupine flour in a pizza dough and in a gingerbread

Article in *Allergologie* · December 2004

CITATIONS

5

READS

42

3 authors, including:



Brunello Wüthrich
University Hospital Zürich

901 PUBLICATIONS 23,644 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Diana Mittag
Merus N.V.

40 PUBLICATIONS 1,684 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Erinnerungen eines Allergologen [View project](#)



Pensioniert [View project](#)

Die Pizza: eine Quelle von unerwarteten Allergenen – anaphylaktische Reaktion auf Lupinenmehl im Pizzateig und in einem Lebkuchen

B. Wüthrich, D. Mittag und B.K. Ballmer-Weber

Allergiestation, Dermatologische Klinik und Poliklinik, UniversitätsSpital, Zürich

Schlüsselwörter

Pizzaallergie – Lupine (Lupinus albus) – Erdnuß – Soja – Kreuzreaktionen – versteckte Allergene – Deklarationspflicht – Immunoblot – Inhibition

Key words

pizza allergy – lupine (Lupinus albus) – peanut – soy – cross-reactivity – hidden allergens – immunoblot – RAST inhibition

Die Pizza: eine Quelle von unerwarteten Allergenen – anaphylaktische Reaktion auf Lupinenmehl im Pizzateig und in einem Lebkuchen

Lupinenmehl (Lupinus albus), aus der Familie der Hülsenfrüchte (Leguminosae), findet heute eine weite Verwendung in der Nahrungsmittelindustrie, vor allem als Zusatz zu Getreidemehlen und als Emulgator. Wir stellen den Fallbericht eines Patienten mit hochgradiger Erdnußallergie vor, der nach Genuß einer "Take-away"-Pizza mit einem schweren Status asthmaticus reagierte, welcher eine Intubation auf der Intensivstation erforderte. Durch mehrere Nachfragen an den Großverteiler dieser "Take-away"-Pizza ergab sich, daß der Pizzateig mit Lupinenmehl angereichert war. Die Lupinensensibilisierung wurde im Pricktest und serologisch (CAP-Klasse 4; 44,30 kU/l) nachgewiesen. Eine Erdnußkontamination der Pizza wurde ausgeschlossen. Der IgE-Immunoblot zeigte Hauptbanden bei 20, 34, 60 und 62 kDa. Durch Inhibitionsexperimente mit Erdnußextrakt konnte eine partielle Inhibition der IgE-Bindung an Lupinenproteine beobachtet werden. Kurz nach dieser ersten Beobachtung wurde uns eine Patientin zugewiesen, welche nach Genuß eines Lebkuchens mit deklarierendem Zusatz von Lupinenmehl mit einem Quincke-Ödem des Gesichts und Abdominalschmerzen reagierte. Der Pricktest und der CAP mit Lupinenmehl waren positiv (CAP-Klasse 3; 7,59 kU/l). Die gleichzeitige Inkubation des Blotstreifens mit Patientenserum und Erdnußextrakt führte zu keiner Inhibition der IgE-Bindung an Lupinenextrakt. Allergische Reaktionen auf Lupinen kommen sowohl im Rahmen von Kreuzreaktionen auf andere Leguminosen wie Erdnüsse, Kichererbsen und weiße Bohnen vor, als auch als isolierte Sensibilisierungen. Aufgrund einer zunehmenden industriellen Verwendung sollte Lupinenmehl deshalb als allergenes Nahrungsmittel mit starkem Allergiepotential vermehrte Berücksichtigung finden. Nebst

Erdnuß- und Soja sollte auch Lupine in die Liste der obligatorisch zu deklarierenden Nahrungsmittel der EU und der Schweiz aufgenommen werden.

Pizza: a source of unexpected food allergens – anaphylactic reaction to lupine flour in a pizza dough and in a gingerbread

Lupine (Lupinus albus) belongs to the family of the legumes (Leguminosae) and, therefore, demonstrates strong cross-reactivity with peanuts, chickpeas and white beans. Due to the high protein and lipid content, lupine flour is extensively used in food industry. It is added to cereal flours and used as emulsifier. Concomitant with the increasing intake of lupine, a rising prevalence of allergic reactions after ingestion as well as inhalation of lupine flour has been observed. We here present a patient with known severe peanut allergy who reacted after eating a pizza with severe respiratory symptoms, which required an intubation in the emergency room. Our investigations revealed that the pizza dough used in this "take-away" pizza was enriched with lupine flour. The sensitization to lupine could be proven by means of the skin prick test (SPT) with native lupine flour and also serologically as 44.30 kU/l (class 4) of specific IgE antibodies were measured by means of CAP-FEIA to lupine seed (f335, Pharmacia Diagnostics). A peanut contamination of the pizza was excluded by the manufacturer as well as by analysis in an immunoassay. IgE binding to major proteins at 20, 34, 60 and 62 kDa was detected by means of immunoblotting. In inhibition experiments, IgE-binding to lupine proteins was partially inhibited by peanut extract. Shortly after that first observation of a lupine allergy, a patient was admitted to our clinic who experienced allergic reactions including edema in the face and abdominal pain after ingestion of gingerbread that was declared to contain lupine flour. Apart from a slight pollinosis in

Manuskript-Eingang
Received for publication
11. November 2004

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
29. November 2004

childhood, the patient had no history of allergic reactions and no history of food allergy at all. She revealed a positive reaction to lupine flour in skin prick test and was positive for specific IgE against lupine flour in CAP-FEIA (class 3; 7.59 kU/l). Contrary to the first case, the IgE binding to lupine flour was not inhibited by peanut extract. On the basis of our observations in the two patients and further cases described in the literature, we conclude that allergic reactions to lupine can be mediated by cross-reacting IgE antibodies to peanut, chickpea and white beans or may occur due to an isolated sensitization as well. Because of the increasing use of lupine flour in the food industry and its high allergenic properties, lupine flour should be regarded as a highly allergenic food. Similar to peanut and soy, lupine should be added to the list of allergenic foods of the EU and Swiss Food Regulation that have to be mandatory declared.

Einleitung

Das Rezept der originalen neapolitanischen Pizza war recht einfach: Teig aus Weizenmehl, Tomaten (sogenannte Pelati), Mozzarella (ein Frischkäse, der ursprünglich nur aus Büffelmilch hergestellt wurde), Salz, Pfeffer und andere Gewürze, vor allem Oregano [1, 2]. Nach und nach wurden neue Ingredienzien zugesetzt wie Sardellen, Schinken, Pilze, Miesmuschel, usw. Aufgrund der breiten Variationen der Rezepte und der industriellen Herstellung kann Pizza sogenannte versteckte, häufig nicht deklarierte und damit für den Patienten unerwartete Zutaten enthalten. Die Identifikation des verantwortlichen Allergens bei allergischer Reaktion nach Pizzagenuß stellt deshalb für den Allergologen immer wieder eine diagnostische Herausforderung dar [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Wir berichten nun über einen Patienten mit bekannter Erdnußallergie, der nach Genuß einer Pizza eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelte, welche eine Intensivbehandlung in der Notfallstation mit Intubation erforderte. Kurz nach der erfolgten Abklärung dieses Falles wurde eine Patientin – ohne vorhergehende Episoden von Nahrungsmittelallergie – beobachtet, welche nach Genuß eines Lebkuchens mit Quincke-Ödem und Abdominalschmerzen reagierte. Aufgrund der Zutatenliste konnte das auslösende Allergen sofort identifiziert werden.

Kasuistik

Fall 1

Jetziges Leiden

Ein 24-jähriger angehender Jurist erlitt innerhalb einer halben Stunde nach Genuß einer Pizza eine Schwellung der Lippen und ein Engegefühl im Hals. In der Folge trat eine rasch zunehmende respiratorische Verschlechterung ein, so daß die Notfallambulanz gerufen wurde. Inzwischen kam es zu einer progredienten Rötung des gesamten Integuments. Der Notfallarzt verabreichte Steroide und Antihistaminika i.v. und Adrenalin s.c. und wies den Patienten in die medizinische Intensivstation ein. Dort erfolgte eine sofortige Intubation. Nach Gabe von Bronchodilatoren per inhalationem, Steroiden und Antihistaminika intravenös, konnte der Patient nach einigen Stunden extubiert werden. Der Peakflow verbesserte sich von 490 ml auf 650 ml.

Allergologische Anamnese

In der Kindheit litt der Patient an einer Pollinose (Februar bis August) und an einer Pferdehaarallergie. In den letzten Jahren trat Asthma nur bei Kälteexposition und Anstrengung auf; bezüglich Pollenallergie war der Patient kaum mehr symptomatisch.

Seit dem Schulalter ist eine Erdnußallergie bekannt, wobei die letzte Reaktion zwei Jahre vor dem aktuellen Ereignis auftrat. Damals manifestierten sich ein Angioödem der Lippen, eine generalisierte Urtikaria und massive Dyspnoe nach einem kleinen Stück Schokolade. Der Patient trug keine Notfallmedikation bei sich und führte auch keine regelmäßige Asthmatherapie durch. Alternativ unterzog er sich einer Fußreflexzonenmassage und hielt eine milchfreie Diät ein, da er dadurch eine Besserung des Asthmas verzeichnete.

Die damalige allergologische Abklärung nach dem Schokoladezwischenfall ergab bei der Pricktestung mit Inhalationsallergenen (Solu-Prick ALK, Horsholm, DK) eine polyvalente Sensibilisierung auf Pollen, Pferdehaar und verschiedene Schimmelpilze. Prick-Prick-Teste mit nativen Nahrungsmitteln waren stark positiv (++) für Karotte, Apfel und Sojasprossen. Auf diese Nahrungs-

mittel reagierte der Patient anamnestisch mit einem oralen Allergiesyndrom. Der Hauttest mit Kuhmilchextrakt (Stallergènes Lab., Antony, France) verlief negativ. Serologisch zeigte sich eine starke Erhöhung des Gesamt-IgE (CAP-FEIA, Pharmacia Diagnostics) auf $> 2\,000$ kU/l und massiv erhöhtes spezifisches IgE auf Erdnuß (> 100 kU/l). Ebenso wurden erhöhte spezifische IgE-Antikörper gegen Haselnuß, Cashewnuß, Mandel, Baumnüsse, Pistazie, Pinienkerne und Pecannuß (alle CAP-Klasse 3) gefunden. Die CAP-Untersuchung auf Milch verlief negativ. Das ECP war mit $42,70$ mg/l erhöht, die Lungenfunktion: spastisch-obstruktiv mit Normalisierung nach Salbutamolinhalation. Der Zwischenfall wurde auf eine mögliche Erdnußkontamination zurückgeführt. Der Patient erhielt ein Notfallset mit EpiPen und die Empfehlung, topische Kortikosteroide zu inhalieren.

Die Suche nach der Ursache des Zwischenfalls nach dem Pizzagenuß

Die spezielle Anamnese anlässlich der nachfolgenden Abklärung auf der Allergiestation ergab, daß der Patient eine Pizza „Prosciutto e funghi“ in der „Take-away“-Abteilung eines Großverteilers gekauft hatte und diese kurz vor Auftreten der allergischen Reaktion konsumiert hat. Immer wieder hatte er in dieser Filiale eine tiefgefrorene gleichnamige Pizza gekauft und jeweils gut toleriert, so daß er sich in Sicherheit wähnte. Die Prick-Prick-Testung mit Bestandteilen der asservierten Take-away-Pizza ergab eine stark positive Sofortreaktion mit dem Teig, während Mozzarella, Champignons, Schinken, Tomaten, Petersilie und Oregano negativ ausfielen. Mehl-, Malz- (Stallergènes, Antony, France) und -Amylaseextrakte (eigene Herstellung) sowohl im Prick- als auch im Intrakutantest negativ. Der CAP auf Erdnuß war mit $2\,394$ kU/l massiv erhöht.

Aufgrund dieser Konstellation und in Kenntnis eines analogen Falles [8] wurde zunächst an eine Kontamination der Pizza mit Erdnuß gedacht und eine Analyse des Pizzamehls auf Erdnußspuren im Kantonalen Laboratorium Zürich veranlaßt (Methode siehe [9]). Eine wesentlich Verunreinigung des Pizzateigs mit Erdnuß konnte dabei nicht festgestellt werden (Dr. G. Schächli, KLZ; Resultate

nicht gezeigt). Gleichzeitig erfolgte eine Anfrage an den Großverteiler bezüglich Möglichkeit einer Erdnußkontamination während der Herstellung und nach der genauen Zusammensetzung des Pizzateigs. Die Antwort der Leiterin Kundenforum des Großverteilers lautete:

„Der Pizzaofen wird ausschließlich für Pizzas verwendet und nicht für Feingebäck. Wir können uns den Auslöser der Allergie nicht erklären. Seit Jahren verkaufen unsere Filialen diese Pizzen – in der betreffenden Filiale ungefähr 700 Stück pro Tag. Bis anhin hörten wir noch nie von einer solchen Beeinträchtigung der Gesundheit. Die beschriebenen Auswirkungen erstaunen uns in höchstem Maße“.

Folgende Zutaten waren in der Pizza „Prosciutto e Funghi“ enthalten: Pizzateig (Firma A); Spezialdunst (Firma B); Polpchefine (Tomatensauce mit Salz und handelsfertige Gewürzmischung); Mozzarella gerieben; Vorderschinken; Champignons; Olivenöl; Petersilie und Würzmischung Pizza (Origano, Pfeffer, Salz, Paprika).

Da das Mehl für den Pizzateig von einem Lieferanten aus der italienischsprachigen Schweiz geliefert wurde, mußte dieser noch bezüglich der genauen Zusammensetzung des Mehls und um Überlassung der verschiedenen Zutaten kontaktiert werden.

Die Zusammensetzung des Pizzateigs aus dem Tessin war die folgende: Weizenmehl, Hartweizengrieß, Wasser, Olivenöl, Lupinenmehl (1.539 g), Kochsalz, Hefe und Mehlbehandlungsmittel (Ascorbinsäure).

Die darauf durchgeführte Hauttestung mit Lupinenmehl (in Phosphatpuffer aufgeschwemmt) zeigte nun eine sehr stark positive Sofortreaktion (Abb. 1). Der CAP mit Lupinensamen (f 335) (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) war mit $44,30$ kU/l (CAP-Klasse 4) stark erhöht, so daß das Vorliegen einer Lupinenmehlallergie nachgewiesen werden konnte. Die früher mehrfach konsumierte tiefgefrorene Pizza enthielt, gemäß den verbindlichen Packungsangaben, kein Lupinenmehl als Zutat.

In Anbetracht der lebensbedrohlichen Reaktion mit Status asthmaticus und Intubation verweigerte der Patient, begreiflicherweise, die Durchführung einer doppelblinden, plazebokontrollierten oralen Provokationstestung (DBPCFC).



Abb. 1. Positive Pricktestung mit Lupinenmehl.

Diagnose

Schwere anaphylaktische Reaktion mit Status asthmaticus nach Konsum von lupinenmehlhaltiger Pizza bei hochgradiger Erdnußallergie.

Erweiterte immunologische Untersuchungen

Für die Proteinextraktion wurden 4 g Lupinenmehl in 25 ml PBS (phosphate buffered saline, pH 7,2) suspendiert und für 4 h bei 4 °C gerührt. Danach wurden unlösliche Bestandteile durch Zentrifugieren abgetrennt, und der Überstand wurde nacheinander durch Membranen von 0,45 und 0,1 µm Porengröße filtriert. Der Proteingehalt wurde nach Bradford [10, 11] mit einem Reagens der Firma Pierce (Rockford, USA) bestimmt.

Die Elektrophorese wurde entsprechend dem diskontinuierlichen System von Laemmli [12] mit 15% Acrylamidtrenngel und 4% Sammelgel durchgeführt; 25 µg Lupinenprotein je cm Gel wurden für die Elektrophorese bei 150 V eingesetzt. Nach der SDS-Page wurden die Proteine mittels Tank Blotting [13] auf eine Nitrozellulosemembran transferiert. Verbliebene freie Bindungsstellen wurden durch Inkubation mit 0,3% Tween 20 in TBS (tris-buffered saline, pH 7,6) blockiert. Circa 3 mm dicke Streifen der Membran wurden jeweils mit 90 µl Patientenserum verdünnt in 510 µl Inkubationspuffer (TBS, 0,05% Tween 20, 0,1% Rinderserumalbumin)

min) über Nacht inkubiert. Danach wurden die Streifen mit Waschpuffer (TBS, 0,05% Tween 20) gewaschen und zum Nachweis gebundener erdnußspezifischer IgE-Antikörper mit 1 : 750 verdünnten Maus-anti-human-IgE-Antikörpern, die mit alkalischer Phosphatase konjugiert sind (BD Pharmingen, San Diego, USA), inkubiert. Nach einem weiteren Waschschrift wurde der Streifen mit einem Substrat (NBT (4-Nitro-Tetrazolium-Chloridblau) und BCIP (5-Brom-4-Chlor-3-Indolyl-Phosphat)), das von alkalischer Phosphatase zu einem Farbstoff umgesetzt wird, inkubiert (Bio-Rad, München, Deutschland). Zur Charakterisierung der Banden wird ein Molekulargewichtsmarker (SeebbluePlus2, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) mitgeführt und die im Gel zurückgelegte Laufstrecke des betreffenden Antigens mit der Laufstrecke des Markers verglichen.

Wie aus der Abbildung 2 hervorgeht, konnten – neben einer Vielzahl weiterer Banden – Hauptbanden bei 20 kD, 34 kD und 60 bzw. 62 kD nachgewiesen werden (Abb. 2).

Die Kreuzreaktivität der IgE-Antikörper des Patienten gegen Lupinen- und Erdnußproteine wurde mittels Immunoblotinhibition untersucht. Dazu wurde während der Inkubation des Patientensersums mit dem Blotstreifen zusätzlich Erdnußextrakt als Inhibitor zugesetzt. Im Fall 1 konnten die Bindung an alle Banden größer 36 kD nahezu vollständig, und die Bindung an die Hauptbanden bei 20 und 34 kD teilweise mit dem Erdnußextrakt inhibiert werden. Dieses Ergebnis zeigt, daß die IgE-Antikörper dieses Patienten mit Lupinen- und Erdnußproteinen kreuzreagieren (Abb. 2).

Fall 2

Jetziges Leiden und allergologische Anamnese

Zwei Minuten nach Genuß eines “runden braunen Lebkuchens” reagierte die 27-jährige Journalistik-Studentin mit einem Quincke-Ödem des Gesichts und Abdominalschmerzen. In der Notfallambulanz erhielt sie Steroide und Antihistaminika i.v.

Als Kind litt die Patientin an einer Rhinokonjunktivitis pollinosa in den Monaten Mai bis Juli. Seit vielen Jahren hatte sie im Frühling kaum Beschwerden. Auch vor der jetzi-

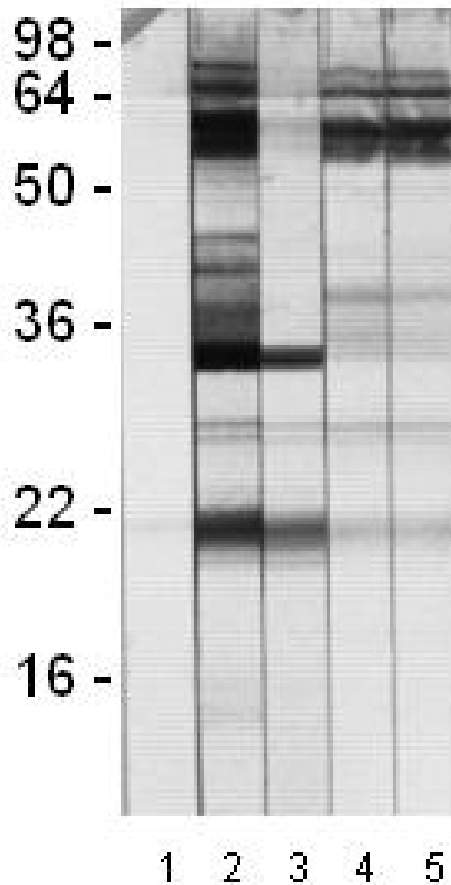


Abb. 2. Untersuchung der IgE-Reaktivität der Patientin gegen Proteine aus Lupinenextrakt. 1 = Pufferkontrolle; 2 = Serum Fall 1; 3 = Serum Fall 1 inhibiert mit Erdnußextrakt (100 µg Erdnußprotein); 4 = Serum Fall 2; 5 = Serum Fall 2 inhibiert mit Erdnußextrakt (100 µg Erdnußprotein).

gen Episode hatte sie nie Reaktionen in Zusammenhang mit Nahrungsmitteln erlitten; Erdnüsse und Nüsse wurden immer vertragen. Aus der Deklaration der Zutaten in der Packung ging hervor, daß neben Weizenmehl und verschiedenen Nüssen Süßlupinenmehl enthalten war.

Allergologische Abklärung

Im Atopie-Screening (Prick-Tests, ALK) zeigte sich nur eine Sensibilisierung auf Gräser- und Rogenpollen. Die Nahrungsmittelreihe (Stallergènes Lab.), inklusive Erdnuß, Soja, Haselnüsse und Mandeln war negativ. Der Prick-Test mit Lupinenmehl (in Phosphatpuffer aufgeschwemmt) war ++ positiv (8,5 mm), die Serologie (CAP, Pharmacia Diagnostics) zeigte folgende Ergebnisse: Gesamt-IgE 99 kU/l; Inhalations-Screen (Sx1)

24,3 kU/l, Lupine 7,59 kU/l; Soja 0,88 kU/l; Erdnuß 0,58 kU/l; Erbse < 0,35 kU/l.

Diagnose

Isolierte Nahrungsmittelallergie auf Lupinenmehl. Status nach Rhinoconjunctivitis pollinosa.

Beurteilung

Bei negativen Pricktestreaktionen auf Soja und Erdnuß und entsprechender Nahrungsmitteltoleranz handelt es sich in diesem Falle um eine primär ingestive Sensibilisierung auf Lupinenallergene mit serologisch schwacher, klinisch nicht relevanter Kreuzreaktivität mit Soja und Erdnuß.

Erweiterte immunologische Untersuchungen

Auch das Serum dieser Patientin wurde mittels Immunoblotinhibition wie unter Fall 1 beschrieben untersucht (Abb. 2). Es wurden ebenfalls IgE-Antikörper gegen die Proteine mit hohem Molekulargewicht über 50 kDa detektiert. Jedoch zeigte diese Patientin keine bzw. eine deutlich schwächere IgE-Bindung an die Proteine mit niedrigerem Molekulargewicht. Die gleichzeitige Inkubation des Blotstreifens mit Patientenserum und Erdnußextrakt führte im Unterschied zu Fall 1 in Fall 2 zu keiner Inhibition der IgE-Bindung an Lupinenextrakt. In diesem Fall konnten also keine IgE-Antikörper nachgewiesen werden, die mit Lupinen- und Erdnußproteinen kreuzreagieren.

Diskussion

Lupine (*Lupinus albus*) gehört zur Familie der Hülsenfrüchte (*Leguminosae* spp.) und ist – neben Soja und Erdnuß – die eiweißreichste und fettreichste Leguminose. Lupinenmehl findet deshalb einen vermehrten Einsatz in der Nahrungsmittelindustrie [14]. Es ist grundsätzlich einsetzbar, wie protein- und ölhaltige Mehle anderer Leguminosen, in Brot und Brötchen, Teigwaren, Durumnudeln, Marmeladen, Ketchups und Chutnies, in vegetarischen, fleisch- und wurstartigen Produkten oder zum Färben von Lebensmitteln. Ohne Hitzebehandlung ist es roh verzehrbar

und enthält ca. 12% Fett. Die Fettsäurezusammensetzung ist ähnlich wie bei Sojaöl. Das Lupinenmehl hat ein hohes Wasserbindungsvermögen, eine angenehm gelbe Farbe (Betakarotin), ist geschmacksneutral und besitzt eine überdurchschnittliche Aktivität als Emulgator, so daß es häufig auch mit emulsionswirksamen Lecithinen vermischt wird. Das allergische Potential von Lupinen aufgrund von Kreuzreaktivitäten mit Erdnußproteinen wurde bald erkannt [15, 16]. Parallel zur Zunahme des Lupinenmehleinsatzes sind entsprechend sowohl ingestive als auch inhalative allergische Reaktionen beschrieben worden.

Der erste Fall einer Nahrungsmittelallergie auf Lupine wurde vor 10 Jahren publiziert und betraf ein fünfjähriges Mädchen mit bekannter Erdnußallergie [17]. Es handelte sich um eine generalisierte Urtikaria mit Quincke-Ödem nach Genuß von Spaghetti, welche mit Lupinenmehl angereichert waren. Es folgte die Beschreibung eines Falls von Kontakturtikaria bzw. oralem Allergiesyndrom (OAS) bei einem Jugendlichen mit Pollenallergie, jedoch mit isolierter Nahrungsmittelsensibilisierung auf Lupine [18]. Nach dem Kuß seiner Freundin, welche kurz vorher Lupinensamen gegessen hatte, verspürte er einen leichten perioralen Juckreiz. Drei weitere Fälle von OAS nach Genuß von Lupinensamen wurden nur als Abstrakt publiziert [19]. Matheu und Mitarbeiter berichteten in der Folge über eine anaphylaktische Reaktion auf Lupine bei einer erwachsenen Patientin [20]. Serologisch bestanden Kreuzreaktivitäten mit anderen Leguminosen; eine Inhibition der IgE-Reaktivität gegen Erdnuß mit Lupine als solide Phase betrug 62%. Offene orale Provokationen mit Erdnüssen und grünen Bohnen waren negativ, mit Erbsen jedoch positiv.

Bei ihren Untersuchungen über die Allergenität von verschiedenen handelsüblichen Lupinenmehlsorten, stießen Leduc und Mitarbeiter auf den Fall eines Kindes ohne bekannte Nahrungsmittelallergie, jedoch mit einer klinisch nicht relevanten Erdnußsensibilisierung, welches nach einem Biß in eine Pizza, welche die Mutter zu Hause selbst zubereitete, mit einem schweren anaphylaktischem Schock reagierte [21]. Das Weizenmehl wurde kommerziell mit Lupinenmehl angereichert. Der Pricktest mit Lupinenmehl

war positiv, die SDS-PAGE zeigte eine starke IgE-Reaktivität bei 20 und 34 kDa sowie gegen Proteine mit höherem Molekulargewicht. Im Immunoblot ließ sich die IgE-Reaktivität gegen Lupinenextrakt mit Erdnußextrakt teilweise inhibieren. Es zeigte sich, daß das Pizzamehl einen nicht deklarierten Anteil von 2,8% Lupinenmehl enthielt.

Ein weiterer Fall von ingestiver Lupinenallergie wurde kürzlich bei einem sonst gesunden achtjährigen Knaben mitgeteilt [22]. Nach Genuß einer käuflichen Waffel aus Lupinenmehl, Hühnerei und Zucker traten Rhinorrhoe, Tränensekretion, Gesichtsschwellung und Atemnot auf. Die Symptome reagierten prompt auf die intravenöse Applikation von Clemastin und Prednisolon. Bei positivem Pricktest mit einem kommerziellen Erdnußextrakt (ALK) und negativen Reaktionen auf Hühnerei und verschiedene Nüsse, waren ein Prick-Prick-Test mit stark verdünntem Lupinenmehl (aufgeschwemmt in Kochsalzlösung) stark positiv. Die Gesamt-IgE betrugen 1 237 kU/l, der CAP (Pharmacia Diagnostics) war auf Lupinen und Erdnuß mit 20,8 kU/l bzw. > 100 kU/l erhöht bis stark erhöht. Erstaunlich war bei diesem Fall, daß die massive Sensibilisierung auf Erdnüsse klinisch nicht relevant war, sich jedoch die Kreuzsensibilisierung gegen Lupinen klinisch manifestierte.

Der erste Fall von respiratorischen Symptomen nach Lupinenmehlstaubinhalation wurde von Novembre und Mitarbeitern bei einem Kind beschrieben [23]. Crespo und Mitarbeiter untersuchten sieben Arbeiter des Laboratoriums des National Institute of Agricultural Research in Madrid, welche beruflich mit Lupinenmehlstaub exponiert waren [24]. Drei waren mit Lupinenmehlextrakt im Pricktest positiv, zwei wiesen im CAP spezifische IgE auf Lupinensamen auf, und zwei hatten im kontrollierten inhalativen Provokationstest mit Lupinenmehlextrakt rhinookuläre und bronchiale Symptome entwickelt. In diesen beiden Probanden waren auch DPPCFC mit Lupinen positiv, nicht jedoch mit Erdnuß, Erbsen, Bohnen und Soja, obwohl serologisch Kreuzreaktivitäten bestanden. Ein weiterer Fall von Inhalationsallergie auf Lupinenmehl betraf eine 30-jährige Laborantin mit Rhinokonjunktivitis und Lidödem nach entsprechender Exposition [25]. Klinisch bestand keine Erdnußallergie,

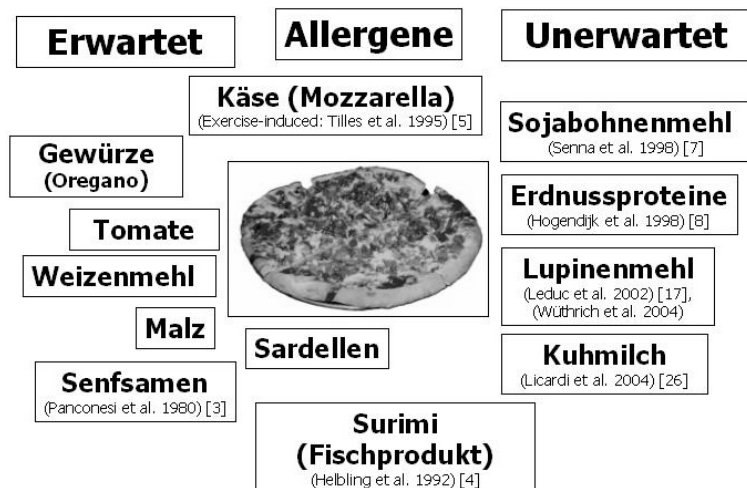


Abb. 3. Pizzaallergie: erwartete und unerwartete Allergene.

bei positivem CAP-Test mit Lupinen (5,2 kU/l) und Erdnuß (1,5 kU/l). Ein IgE-Immunoblot mit Lupinenextrakt ergab IgE-reaktive Banden bei 34, 60, 64 und 71 kDa, schwächer bei 20 und 24 kDa. Die IgE-Reaktivität im Immunoblot mit Lupinenextrakt konnte ganz mit Erdnußextrakt inhibiert werden, ein Hinweis dafür, daß bei dieser Patientin die Allergene, die die Inhalationsallergie auf Lupinenmehl vermittelten, nicht relevant waren für eine ingestive Allergie gegen Erdnüsse.

Unsere immunologischen Untersuchungen in den beiden vorliegenden Fällen zeigten zwei unterschiedliche mögliche Ursachen für eine allergische Reaktion gegen Lupinenmehl auf. In Fall 1 konnte die Bindung von IgE-Antikörpern an Lupinenproteine überwiegend mit Erdnußextrakt inhibiert werden. Dies deutet auf eine Kreuzreaktion zwischen Erdnuß und Lupine hin, die durch spezifische IgE-Antikörper gegen Erdnuß vermittelt wird. Entsprechend litt dieser Patient auch anamnestisch primär unter einer Erdnußallergie, bevor sich die Lupinenallergie manifestierte. Im Fall 2 wurde hingegen keine Inhibition der IgE-Bindung an Lupine mit Erdnuß beobachtet. Die Sensibilisierung gegen Lupine tritt hier unabhängig von einer Sensibilisierung gegen Erdnuß auf.

Aufgrund unserer beiden Beobachtungen und der in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse kommen sowohl allergische Reaktionen durch Lupinen infolge der Kreuzreaktivität vor allem mit Erdnüssen, Kichererbsen und weißen Bohnen, als auch isolierte Sensibili-

sierungen vor. Lupinenmehl sollte deshalb wegen seiner zunehmend industriellen Verwendung als Nahrungsmittelallergen mit starkem Allergiepotential vermehrte Berücksichtigung finden.

Bei der Abklärung von allergischen Reaktionen nach Genuß einer Pizza sollten nicht nur erwartete Allergene wie Käse, Weizen, Tomaten, Sardellen, Meeresfrüchte, Gewürze, Senf, Malz, usw. getestet werden, sondern auch versteckte Allergene wie Soja, Erdnuß, Lupinen und Kuhmilch [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 17, 26] (Abb. 3).

Neben Erdnuß- und Soja, welche in der Hitliste der letalen und lebensbedrohenden lebensmittelallergischen Reaktionen einen Spitzenplatz einnehmen [27, 28], sollten unbedingt auch Lupinen in der Liste der obligatorisch zu deklarierenden Nahrungsmittel der EU [29] und der Schweiz [30, 31] aufgenommen werden.

Literatur

- [1] Campiglio R., R. Bonazzina, G. Cortona, C. Nava: Allergic pathology in a prepared pizza production department. *Med. Lav.* 74, 272-276 (1983).
- [2] Cantani A.: Allergy to pizza; an uncommon and multifaceted allergy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 3, 235-236 (1999).
- [3] Panconesi E., A. Sertoli, P. Fabbri, S. Giorgini, P. Spallanzani: Anaphylactic shock from mustard after ingestion of pizza. *Contact Dermatitis* 6, 294-295 (1980).
- [4] Helbling A., M. Lopez, S.B. Lehrer: Fish allergy: Is it a real problem with Surimi-based products? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 99, 452-455 (1992).
- [5] Tilles S., A. Schocket, H. Milgrom: Exercise-induced anaphylaxis related to specific foods. *J. Pediatr.* 127, 1134-1137 (1995).
- [6] Steinman H.A.: Hidden allergens in foods. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98, 241-250 (1996).
- [7] Senna G.E., M. Crivellaro, P. Bonadonna, A. Dama, P. Mezzelani, G. Passalacqua: Pizza, an unsuspected source of soybean allergen exposure. *Allergy* 53, 1106-1107 (1998).
- [8] Hogendijk S., P.A. Eigenmann, C. Hauser: Le problème des allergènes alimentaires cachés: deux cas d'anaphylaxie aux protéines de la cacahuète dissimulées dans une sauce pizza. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 128, 1134-1137 (1998).
- [9] Schüppli G., V. Konrad, D. Imhof, R. Etter, B. Wüthrich: Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measures. *Allergy* 56, 1216-1220 (2001).
- [10] Bradford M.M.: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72, 248-254 (1976).

- [11] Zor T., Z. Selinger: Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. *Anal. Biochem.* 236, 302-308 (1996).
- [12] Towbin H., T. Staehelin, J. Gordon: Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 4350-4354 (1979).
- [13] Laemmli U.K.: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of the bacteriophage T4. *Nature* 227, 680-685 (1970).
- [14] Petterson D.S.: Composition and food uses of lupins. In: Gladstone J.S., C.A. Atkins, J. Hamblin: *Lupins as crop plants: biology, production and utilization*. CAS International, London 1998, 353-384.
- [15] Petterson D.S., G.B. Crosbie: Potential of lupins as food allergens for humans. *Food Australia* 42, 266-268 (1990).
- [16] Moneret-Vautrin D.A., L. Guerin, G. Kanny, F. Flabbe, S. Fremont, S. Morisset: Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 883-888 (1999).
- [17] Hefle S.L., R.F. Lemanske, R.K. Bush: Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J. Allergy Clin. Immunol.* 94, 167-172 (1994).
- [18] Gutierrez D., A. Conde, S. Duran, J. Delgado, P. Guardia, R. Martinez, A. Garcia-Cubillana, J. Gonzales, J. Conde: Contact urticaria to lupine. *Contact Dermatitis* 36, 311 (1997).
- [19] Romano C., A. Ferrara, S. Tarallo: Allergic reactions to lupine seeds (*Lupinus albus*). *Allergy* 52 (Suppl. 37), 113-114 (1997).
- [20] Matheu V., M. De Barrio, Z. Sierra, M.T. Gracia-Bara, P. Tornero, M.L. Baeza: Lupine-induced anaphylaxis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83, 406-408 (1999).
- [21] Leduc V., D.A. Moneret-Vautrin, L. Guerin: Allergénicité de la farine de lupin. *Allergie et Immunologie* 34, 213-220 (2002).
- [22] Wassenberg J., M. Hofer: Lupine anaphylaxis: a new food allergy in children. *Swiss Med. Wkly.* 134 (Suppl. 140), S11 (2004).
- [23] Novembre E., M. Moriondo, R. Bernardini, C. Azzari, M.F. Rossi, A. Vierucci: Lupin allergy in a child. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 1214-1216 (1999).
- [24] Crespo J.F., J. Rodriguez, R. Vives, J.M. James, M. Rreano, P. Dsroca, C. Burbano, M. Muzquiz: Occupational IgE-mediated allergy after exposure to lupine seed flour. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 295-297 (2001).
- [25] Parisot L., C. Aparicio, D.A. Moneret-Vautrin, L. Guerin: Allergy to lupine flour. *Allergy* 56, 918-919 (2001).
- [26] Licardi G., F. De Falco, J.A. Gilder, M. D'Amato, G. D'Amato: Severe systemic allergic reaction induced by accidental skin contact with cow milk in a 16-year-old boy. A case report. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 14, 168-171 (2004).
- [27] Wüthrich B.: Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 10, 59-65 (2000).
- [28] Wüthrich B.: Lethal or life-threatening food anaphylaxis. Notes from the "Lay Press". *ACI Int.* 15, 175-180 (2003).
- [29] *Directive of the European Parliament and of the Council of 10 November 2003: Amending Directive 2000/13 EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs.* OJ L308 of 25.11.2003, 15.
- [30] <http://www.admin.ch/ch/d/as/2004/457.pdf>
Schweizerischer Bundesrat. Lebensmittelverordnung (LMV) – Änderung per 15. Dezember 2003.
- [31] Wüthrich B.: Die neue schweizerische Lebensmittelverordnung (LMV). *Allergologie* 27, 431-432 (2004).

Prof. Dr. med. B. Wüthrich
 Facharzt FMH für Allergologie und Dermatologie
 Spital Zollikerberg
 Trichtenhauserstrasse 20
 CH-8125 Zollikerberg
 e-mail: wuethric@unizh.ch
 e-mail: bs.wuethrich@bluewin.ch