

Wheat allergy – clinical implications and management

Adriana Muntean, Corina Bocșan, Diana Deleanu

First published: 25 martie 2019

DOI: 10.26416/Aler.3.1.2019.2269

Abstract

Grain allergies are common food allergies, that are typically but not only seen in individuals with other associated food allergies. The immunologic responses to grain proteins can be IgE and/or non-IgE mediated. Wheat allergy is the most common of the cereal grain allergies. It usually begins in early childhood and is outgrown by adolescence, although some retain it beyond the teenage years. Immunoglobulin E (IgE)-mediated wheat allergy is reported to affect 0.2 to 1.3 percent of children in Europe and 0.4 percent of children in the United States. The onset of wheat allergy in adulthood is typically not seen, unless it is related to an occupational exposure. Epidemiologic data for the other grains is largely missing. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food-triggered reactions generally occur immediately, within minutes to two hours after ingestion. These reactions can present with skin, oropharyngeal, upper and lower respiratory tract, gastrointestinal tract, and/or cardiovascular signs and symptoms. The reactions can vary from mild cutaneous reactions to life-threatening anaphylaxis. Positive diagnose is based on determining the plasmatic level of specific IgE and performing skin prick test for wheat, methods that have poor specificity and sensitivity in predicting oral food challenge test outcomes. The gold standard test remains oral food challenge (OFC) test for wheat. Most of the studies have proven its utility, even in children with high levels of wheat specific IgE. The diagnose of non-IgE mediated reactions is based on clinical presentation and plasmatic levels of specific antibodies, other than IgE. The management of grain allergy does not differ from that of other food allergies. It requires instructions on avoidance and treatment of reactions in the event of accidental exposure. It includes education about grain alternatives. It also includes monitoring for nutritional issues and for the resolution of the allergy. Preliminary data on specific oral tolerance induction to wheat through oral desensitization protocols have shown some promise in children, but it is still considered an experimental therapy.

Rezumat

Alergia la cereale este printre cele mai comune forme de alergie alimentară. Răspunsurile imunologice induse de proteinele din cereale pot fi IgE și/sau non-IgE mediate. Alergia la grâu este cea mai frecventă alergie la cereale. De obicei debutează în copilărie și poate să dispară în adolescență, deși la unii pacienți persistă și la vârsta adultă. Alergia la grâu IgE-mediată afectează 0,2–1,3% dintre copii în Europa și 0,4% dintre copii în Statele Unite. Debutul alergiei la grâu la vârsta adultă este mai rar întâlnit decât la copil și este frecvent legat de expunerea profesională. Datele epidemiologice pentru celelalte cereale asemănătoare grâului lipsesc în mare măsură. Reacțiile IgE-mediate apar, în general, imediat, în decurs de câteva minute până la două ore după ingestie. Aceste reacții au localizare la nivelul pielii, în zona

orofaringiană, la nivelul tractului respirator superior și inferior sau la nivelul tractului gastrointestinal, dar pot să determine și simptome cardiovasculare. Reacțiile pot varia ca intensitate, de la reacții cutanate ușoare la anafilaxie severă. Diagnosticul se bazează pe dozarea nivelului seric al IgE și pe testul cutanat prick pentru grâu, care au specificitate și sensibilitate scăzute. Standardul de aur în diagnosticul alergiei la grâu este testul de provocare orală. Majoritatea studiilor au demonstrat utilitatea sa, chiar și la copiii cu niveluri ridicate de IgE specifice la grâu. În cazul reacțiilor non-IgE mediate, diagnosticul se bazează pe tabloul clinic și dozarea serică a unor anticorpi specifici. Gestionarea alergiilor la cereale nu diferă de cea a altor alergii alimentare. Pacientul trebuie să primească instrucțiuni privind evitarea alergenilor și tratarea reacțiilor în caz de expunere accidentală. Trebuie găsite și oferite variante alternative de cereale care pot fi consumate în siguranță, iar posibilele probleme nutriționale vor fi monitorizate. Inducerea toleranței orale specifice la grâu prin protocoalele de desensibilizare pe cale orală au arătat rezultate promițătoare la copii cu reacții IgE-mediate, dar încă este considerată o terapie experimentală.

Introducere

Alergia la cereale este o alergie alimentară comună, care apare de obicei la persoanele cu diferite alte alergii alimentare. Răspunsurile imunologice induse de proteinele de grâu pot fi mediate prin imunoglobulina E (IgE) și/sau non-IgE mediate(1). Alergia alimentară la grâu este cea mai cunoscută dintre alergiile induse de cereale. Pe lângă alergia la grâu, include și alergii la alte cereale, cum ar fi secară, orz, ovăz, orez, porumb, sorg și mei, inclusiv quinoa, amarant și hrișcă(2). Se manifestă printr-o gamă largă de sindroame clinice, cum ar fi: exacerbările dermatitei atopice, anafilaxia indusă de efort fizic sau alți cofactori, astmul brutorilor. Există însă și alte manifestări parțial IgE sau non-IgE mediate, care includ esofagita eozinofilică (EoE) și boala celiacă.

Datele de epidemiologie sunt variabile, iar cele mai multe fac referire la alergia la grâu, aceasta fiind cea mai cunoscută și studiată. Alergiile induse de alte cereale sunt mai puțin frecvente, de aceea lucrarea va fi preponderent orientată asupra alergiei la grâu.

Un studiu efectuat într-o clinică ambulatorie pediatrică specializată în alergii alimentare relevă o prevalență a alergiei la grâu de 18% în populația pediatrică studiată(3). Alergia la grâu a fost printre cele mai frecvente cauze declanșatoare de anafilaxie, după lapte, arahide și alune de pădure. Într-un alt studiu, 37% dintre copii cu dermatită atopică aveau hipersensibilitate IgE mediată, cu manifestări relevante clinic; dintre ei, 13% aveau alergie la grâu(4). Deși sensibilizarea la ovăz a fost relativ frecvent observată la pacienții cu dermatită atopică, în special la cei care prezentau alergie la grâu, manifestările clinice induse de consumul de ovăz au fost rare. Într-un studiu la copii cu dermatită atopică, sensibilizarea cutanată a fost observată în 19% dintre cazuri, dar alergia la grâu confirmată prin teste de provocare orală la aliment (TPOA) a fost pozitivă în numai 16% dintre cazuri(5).

Într-un alt studiu care a inclus pacienți cu dermatită atopică și alergie la grâu, sensibilizarea la ovăz a fost observată în jumătate dintre cazurile cu alergie confirmată la grâu, dar alergia clinică la ovăz a fost confirmată în mai puțin de o treime dintre acestea. De asemenea, alergia la porumb a fost confirmată prin TPOA la doar 5 dintre cei 145 de copii (3%) cu dermatită atopică și sensibilizare la una sau mai multe cereale (grâu, orez, secară, orz)(6).

Manifestări clinice ale reacțiilor induse de grâu

Manifestările clinice ale reacțiilor de hipersensibilitate induse de proteinele din grâu pot fi extrem de complexe. Ele pot avea mecanism IgE și/sau non IgE mediat(1). Este dificil de diferențiat din stadiul de tablou clinic tipul de mecanism implicat, așa încât trebuie cunoscute testele diagnostice in vivo și in vitro, cele mai utile, care pot diferenția aceste mecanisme.

Manifestări clinice IgE-mediate. Alergia la grâu

Alergia la grâu se prezintă cel mai adesea ca o alergie alimentară tipică. De obicei îi afectează pe copiii mici și dispare până în adolescență, deși la unii pacienți rămâne și la vârsta adultă. Istoricul de reacții imediate, manifestate prin simptome alergice tipice (urticarie, angioedem, dermatită), susținut de teste pozitive pentru prezența IgE specifice, este suficient pentru a stabili un diagnostic prezumtiv de reacție IgE-mediată, respectiv alergie la grâu(1).

În general, la un pacient cu istoric de alergie la grâu inițial sunt efectuate testele cutanate cu un extract standardizat de grâu și/sau teste in vitro pentru decelarea IgE specifice pentru grâu. Concentrațiile mari ale IgE specifice la grâu și reacțiile cutanate mari la testarea prick se corelează cu o probabilitate crescută de reacție clinică după ingestia de grâu. Aceste constatări se bazează pe un număr limitat de studii clinice, iar valorile predictive pozitive pentru testele menționate pentru grâu sunt scăzute. În plus, aceste rezultate nu au valoare predictivă pentru gravitatea unei viitoare reacții. Eliminarea grâului din dietă, urmată de un TPO, poate ajuta la confirmarea diagnosticului în cazurile incerte(7). Atât nivelul IgE specifice pentru grâu, cât și mărimea testului prick cutanat pentru grâu au specificitate și sensibilitate slabe în estimarea rezultatelor TPO. Majoritatea studiilor au demonstrat că pacienții cu niveluri ridicate de IgE specifice la grâu (peste 20 KU/ml), chiar și copii, pot avea TPO negativ la grâu (adică sunt sensibilizați, dar nu reacționează clinic). Valoarea predictivă pozitivă scăzută a IgE specifice serice la grâu se datorează, în principal, reactivității încrucișate cu polenul de graminee, dar și reprezentării incomplete a proteinelor alergice din grâu în testele standardizate de diagnostic disponibile. Acestea nu includ toți alergenii derivați din cele trei fracțiuni de proteine de grâu care au solubilitate diferită(8).

Cele mai frecvente manifestări clinice ale alergiei IgE-mediate induse de grâu sunt prezentate în continuare.

Dermatita atopică (eczema atopică). Alergia alimentară este un factor etiopatogenic important într-un subgrup de pacienți, în primul rând sugari și copii, cu dermatită atopică. Grâul este al treilea alergen cel mai frecvent implicat (după ou și lapte) în exacerbările de boală, raportate la sugari și copii mici cu dermatită atopică moderată sau severă(4).

Astmul brutarilor. Astmul și/sau rinita alergică la făina de grâu inhalată este cauzată de sensibilizarea la mulți alergeni din grâu. Grâul este un alergen frecvent implicat în apariția rinitei și a astmului ocupațional. Pacienții cu astm bronșic tolerează adesea ingestia de grâu, iar manifestările apar doar la inhalarea alergenului, ceea ce poate întârzia recunoașterea bolii(9). Standardul de aur pentru diagnosticul pozitiv este testul de provocare bronșică cu făină de grâu și de secară. Este o metodă de diagnostic dificilă; se face doar în centrele de specialitate și poate fi periculoasă la pacienții cu astm sever. În astfel de situații, este recomandată combinarea a două teste diagnostice cu risc redus: IgE specifice la grâu și secară și testul cutanat efectuat cu extracte de făină integrală de grâu și secară(9).

Anafilaxia la grâu indusă de efort (wheat dependent exercise induced anaphylaxis – WDEIA). Este o formă rară de alergie la grâu, care este cel mai adesea cauzată de sensibilizarea la omega-5-gliadină. Din acest considerent a fost propus un termen mai precis, „alergie la omega-5-gliadină”(10). Acest tip de alergie la grâu se prezintă de obicei la adolescenți sau adulți, cu reacții severe de tipul anafilaxiei. Reacțiile apar

imprevizibil la unele ingerări de alimente cu grâu, dar nu la toate. Majoritatea pacienților au unul sau mai mulți cofactori care trebuie să fie prezenți pentru ca o reacție anafilactică să apară. Exercițiul fizic sau efortul fizic este cel mai frecvent cofactor, deși sunt descrise drept condiții favorizante și ingestia concomitentă de alcool sau de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). În unele cazuri, extrem de rar, reacțiile pot apărea în repaus, fără cofactori. Sensibilizarea la omega-5-gliadină este cel mai bine demonstrată prin dozarea IgE specifice, test disponibil în majoritatea laboratoarelor de specialitate(11).

Manifestări IgE și non-IgE mediate

Tulburări gastrointestinale induse de grâu: esofagita și gastroenterita eozinofilică. Grâul este, de asemenea, printre principalele alimente alergice, după lapte, implicate în esofagita eozinofilică (EoE). Aceasta este o afecțiune caracterizată prin inflamația eozinofilică prezentă în esofag, care afectează atât copii, cât și adulți(12). Alte cereale implicate în declanșarea simptomelor la pacienții cu EoE includ porumbul și orezul. Pacienții cu această afecțiune au simptome sugestive de reflux gastroesofagian, dar nu răspund la terapiile antireflux convenționale. Alte simptome includ tulburări de deglutiție, vărsături, dureri abdominale, disfagie, precum și afectarea stării de nutriție. Pacienții cu gastroenterită eozinofilică pot prezenta dureri abdominale, greață, vărsături, diaree sau scădere în greutate. Rolul alergiilor alimentare în gastroenterita eozinofilică este mai puțin clar decât în EoE(12).

Sindromul de enterocolită indusă de proteinele alimentare. Dintre cereale, ovăzul, orezul și, ocazional, grâul, orzul și porumbul sunt printre alimentele declanșatoare. Cel mai frecvent raportate alimente în declanșarea sindromului de enterocolită indusă de proteinele alimentare (food protein-induced enterocolitis syndrome – FPIES) sunt laptele de vacă și soia. Acest sindrom poate avea două modalități de prezentare. Prezentarea tipică, acută, se caracterizează prin vărsături severe și diaree, apărute în decurs de două până la patru ore după ingestia alergenului, ceea ce provoacă o deshidratare profundă, letargie și, uneori, șoc. Faza acută poate fi prima manifestare a FPIES sau poate apărea când alergenul este eliminat din dietă și apoi reintrodus. Expunerea cronică la alergenul incriminat poate să determine vărsături și diaree, deficit de creștere și hipoalbumemie(13).

Boala celiacă. Cunoscută și ca enteropatie glutenică, este o inflamație mediată imunologic a intestinului subțire, cauzată de sensibilitatea la glutenul alimentar, care apare la persoanele predispuse genetic. Cerealele care conțin proteine ce declanșează boala sunt grâul, orzul și secara. Pacienții au, de obicei, manifestări gastrointestinale, care pot include diaree cu scaune voluminoase, mirositoare, fluctuante, asociate cu distensie și durere abdominală, precum și pierderi în greutate datorate malabsorbției(14). Diagnosticul de boală celiacă se bazează pe determinarea anticorpilor antitransglutaminază tisulară și a anticorpilor antiigliadină, care au arătat o sensibilitate și specificitate ridicate(15).

Managementul alergiei la grâu este cel al simptomatologiei provocate de alergen. Abordarea cea mai directă în gestionarea oricărei alergii alimentare este evitarea completă a alergenului incriminat. Evitarea grâului este una dintre măsurile extrem de importante, în toate formele de manifestare induse de grâu(6,8,9,11,12). Cu toate acestea, eliminarea unui aliment comun, cum ar fi grâul, din dietă, poate fi dificilă, deoarece afectează calitatea vieții pacienților și reprezintă o provocare nutrițională.

Majoritatea pacienților cu astm bronșic și/sau rinită alergică tolerează aportul de grâu, dar au simptome când inhalează alergenii. Gestionarea alergiilor IgE-mediate la grâu se bazează pe evitarea atât a alimentelor, cât și a alergenilor inhalatori din grâu, pentru a evita apariția simptomelor(16). În mod obișnuit, la pacienții cu alergie la grâu, evitarea alergenului și schimbarea locului de muncă sunt principalele

măsuri terapeutice asociate tratamentului farmacologic necesar pentru controlul manifestărilor alergice. Acestea sunt măsuri restrictive, care pot afecta calitatea vieții pacienților.

În ceea ce privește tratamentul specific, există puține date referitoare la imunoterapia specifică la grâu. Dacă imunoterapia specifică are o indicație clară pentru bolile respiratorii alergice, în cazul alergiilor alimentare datele existente sunt mai puțin concludente. La pacienții cu alergie IgE-mediată la proteinele de grâu nu există imunoterapie specifică standardizată. Există însă puține cazuri raportate, rezolvate prin imunoterapie orală (oral immunotherapy – OIT). Cele mai multe date raportate legate de OIT la alimente sunt legate de lapte, arahide și ouă. Rezultatele publicate din studii clinice nu foarte ample privind OIT pentru lapte, ouă și arahide arată o rată de desensibilizare în 90% dintre cazuri. Desen-si-bi-lizarea dispare dacă alimentele nu sunt consumate zilnic, dar toleranța obținută ar putea fi ușor menținută în cazul alimentelor comune, cum ar fi laptele și ouăle(17). Limitarea majoră a utilizării pe scară largă a OIT se datorează preocupărilor privind siguranța acestei metode terapeutice; aproape 10% dintre pacienții tratați cu OIT au dezvoltat reacții sistemice care au necesitat administrarea de epinefrină(18).

Protocolul OIT cel mai frecvent utilizat se bazează pe ingestia alergenului într-un vehicul alimentar și se desfășoară în trei faze: 1) faza de escaladare – inițială, în prima zi a OIT, și constă în administrarea a 6-8 doze de alergen implicat; 2) faza de creștere a dozelor, realizată obligatoriu sub observație medicală, ce constă în escaladarea dozei la fiecare 1-2 săptămâni, până la atingerea dozei-țintă; 3) faza de menținere, caracterizată de administrarea zilnică a alimentului (de-a lungul mai multor ani sau pe tot parcursul vieții)(16). OIT este mai puțin indicată pentru alergiile la grâu. Preocuparea majoră a OIT pentru alergiile la grâu este siguranța acestei metode, deoarece grâul este unul dintre alimentele cel mai frecvent implicate în anafilaxia alimentară indusă de efort (FDEIA)(10,18).

OIT la grâu a fost utilizată în studii mici, atât pentru adulți, cât și pentru copii. În cazurile raportate de OIT la grâu, metoda a dovedit eficacitate similară cu OIT pentru lapte și ouă. Există studii care demonstrează eficacitatea imunoterapiei sublinguale și subcutanate, dar nu există un produs standardizat disponibil pentru utilizare clinică. Chiar dacă s-a raportat că imunoterapia subcutanată standard este eficientă în câteva cazuri de astm bronșic, FDA nu recomandă efectuarea sa cu extracte alimentare(19). Alegerea OIT ca variantă de management al pacienților cu alergie la grâu IgE-mediată se face în funcție de particularitățile clinice ale fiecărui caz(20).

Bibliografie

Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenahan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(5):410.

Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1118.

Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):133.

Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101(3):E8.

- Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007;62(11):1251-6.
- Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, Sampson HA. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(3):341.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1220-6.
- Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):433-9.
- Armentia A, Díaz-Perales A, Castrodeza J, Dueñas-Laita A, Palacin A, Fernández S. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):203.
- Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, Azzu V, Yong PFK, Kasternow B, et al. A Multi-center Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1892.
- Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C. Exercise Lowers Threshold and Increases Severity, but Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis Can Be Elicited at Rest. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):514.
- Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):145-9.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1.
- Schyum AC, Rumessen JJ. Serological testing for celiac disease in adults. *United European Gastroenterol J*. 2013;1:319–325.
- Sander I, Raulf-Heimsoth M, Duser M, Flagge A, Czuppon AB, Baur X. Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;112(4):378–385.
- Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):654–660
- Sato S, Utsunomiya T, Imai T et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *JACI*. 2015; 136: 1131-3.

Crivellaro M, Senna G, Marcer G, Passalacqua G. Immunological treatments for occupational allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):579–584.

Muntean IA, Bocsan IC, Deleanu D. Oral Immunotherapy to Wheat in Allergic Asthmatic Female: A Case Report. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018;17(3):291-294.