

## Peculiarities of allergy to plant foods in South-Eastern Spain

### Peculiaridades de la alergia a los alimentos vegetales en el sureste de España

Araceli Castro-Jiménez,<sup>1</sup> Fernando Florido,<sup>2</sup> Filomena Alonso-Morales,<sup>1</sup> Alejandro Gratacós-Gómez,<sup>3</sup> Francisco Javier Alonso-Morales,<sup>4</sup> Elisa Gómez-Torrijos<sup>5</sup>

#### Abstract

Allergy to fruits and vegetables is the most common primary food allergy in Mediterranean countries, especially the lipid transfer proteins (LTPs) syndrome. This study is the first research that studies multiple clinical, allergological and therapeutics characteristics of allergies to plants in the South-East of Spain, and assessing whether these characteristics differ in emergency room or outpatient clinic. This is a prospective study of patients who consult for the first time for allergy to vegetables at Granada, Spain. We record demographic data, symptoms, allergological study and indicated therapy. The characteristics obtained agree with the current bibliographic except the higher prevalence than other areas of positive sensitization of Pru p 3, Cor a 9 and Ara h 9, which predisposes to severe allergic reactions. We conclude: Allergy to plant food in Granada is a more severe phenotype than other geographic areas from Spain, especially in young adults sensitized by different LTPs and pollinosis to olive pollen.

**Key words:** Anaphylaxis. Allergy to plant foods. Geographical variations. Lipid transfer proteins. Pollinosis

#### Resumen

La alergia a frutas y verduras es la alergia alimentaria más común en los países mediterráneos, especialmente el síndrome LTP (*lipid transfer proteins*). Este es el primer estudio que analiza múltiples características clínicas, alergológicas y terapéuticas de la alergia a vegetales en el sureste de España y que evalúa si difieren en urgencias o consultas externas. Se trata de un estudio prospectivo de pacientes que consultan por primera vez debido a alergia a verduras en Granada, España. Registramos datos demográficos, clínicos, alergológicos y tratamiento prescrito. Las características obtenidas concuerdan con las informadas en la bibliografía actual, excepto en la mayor prevalencia de Pru p 3, Cor a 9 y Ara h 9, que predisponen a reacciones alérgicas graves. La conclusión es que la alergia a vegetales en Granada es un fenotipo más grave que en otras áreas de España, especialmente en adultos jóvenes sensibilizados a diferentes proteínas de transferencia de lípidos y polinosis a polen del olivo.

**Palabras clave:** Anafilaxia. Alergia a vegetales. Variaciones geográficas. Proteínas de transferencia de lípidos. Polinosis

<sup>1</sup>Universidad de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>2</sup>Universidad de Granada, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>3</sup>Universidad de Castilla-La Mancha, Facultad de Medicina, Ciudad Real, España

<sup>4</sup>Universidad de Granada, Facultad de Ciencias, Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Granada, España

<sup>5</sup>Universidad de Castilla-La Mancha, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España

Correspondencia: Araceli Castro-Jiménez.  
aralicast82@hotmail.com

Recibido: 2021-08-23

Aceptado: 2021-11-01

DOI: 10.29262/ram.v69i1.962

## Introducción

El rápido incremento de la prevalencia de la alergia alimentaria en todo el mundo se ha denominado “segunda ola de la epidemia alérgica”.<sup>1</sup> La alergia a frutas y vegetales es más frecuente en adultos que en niños.<sup>2</sup> Interacciones genéticas-ambientales pueden modular la patogénesis de las enfermedades alérgicas, incluida la alergia alimentaria, e influir potencialmente en la respuesta de cada población a determinadas intervenciones. Actualmente existen dos tipos de alérgenos alimentarios: clase I, alérgenos cuya sensibilización se produce a través del tracto gastrointestinal por proteínas generalmente resistentes al calor y a la digestión (por su resistencia a las proteasas, debido a sus puentes disulfuro y su tamaño compacto); y clase II, alérgenos alimentarios por reactividad cruzada a sensibilización previa a un aeroalérgeno.<sup>3</sup>

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre alergia a vegetales, algunos aspectos locorregionales siguen siendo desconocidos, especialmente el síndrome LTP (*lipid transfer proteins*), alérgeno alimentario primario más común en los países mediterráneos.<sup>4</sup>

El principal objetivo de este trabajo fue estudiar las características demográficas, clínicas, alergológicas, comorbilidades, cofactores y prescripción terapéutica en pacientes con alergia a vegetales. Como objetivo secundario valoramos si los aspectos estudiados difieren entre ellos en cualquier aspecto tipológico clínico y alergénico, en función de la gravedad y del ámbito en el que consultan los pacientes (urgencias o consulta externa).

## Métodos

Estudio prospectivo mixto (observacional descriptivo y analítico) de una serie de casos que consultaron por primera vez por sospecha de alergia a vegetales,<sup>4,5</sup> entre enero y marzo de 2020, en hospitales públicos de Granada, España, tanto en consulta externa como urgencias, cuya población adscrita es de 602 230 habitantes.

Se incluyeron pacientes adultos  $\geq 18$  años con alergia a algún alimento vegetal (síntomas compatibles y sensibilización IgE mediada) que firmaron el consentimiento informado.

En una tabla de Excel se compilaron las siguientes características demográficas: edad, sexo, antecedentes personales de atopia (manifestaciones clínicas-cutáneas, respiratorias, digestivas, síndrome de alergia oral, anafilaxia y choque anafiláctico), estudio alergológico por determinación de IgE específica por ImmunoCAP (Thermo Fisher, Uppsala, Suecia, en el que se consideró IgE específica elevada  $> 0.34$  kU/L) a los alimentos implicados o recombinantes (kiwi, manzana, melocotón; rPru p 3 y rPru p 4, melón, plátano, avellana; rCor a 8, cacahuete; y rAra h 9, nuez, lechuga, tomate) y neumoaerógenos (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, ciprés, olivo, *Phleum* y *Salsola*). Además, se registraron las comorbilidades (rinoconjuntivitis o

asma, urticaria o angioedema, dermatitis atópica), cofactores (AINE [antiinflamatorio no esteroideo], ejercicio físico, estrés y menstruación) y tratamiento indicado (dieta de evitación, corticosteroides, antihistamínicos, adrenalina intramuscular o autoinyector).

## Estudio estadístico

Se determinaron medias y desviaciones estándar de las variables cuantitativas; así como frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas. Se compararon ambas variables, diferenciando las áreas de consulta (urgencias y consulta externa). Para las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia con la prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas se comparó la media con la t de Student; se consideraron significativas con  $p < 0.05$ .

Este estudio cuenta con la autorización del Comité Ético Provincial de Granada y siguió las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

## Resultados

Participaron 31 pacientes, nueve procedentes de consulta externa y 22 de urgencias, con una edad media de 34.5 años. Más de la mitad fue del sexo femenino; 71 % padecía atopia o tenía alguna comorbilidad; casi la totalidad refería reacciones alérgicas alimentarias previas con al menos un vegetal (90.3 %) y 22.5 % con más de un alimento. Casi la mitad de los pacientes presentaba síntomas cutáneos. Aproximadamente un tercio (35.4 %) tuvo anafilaxia y casi 10 %, choque anafiláctico (Cuadro 1).

Los principales cofactores fueron la ingesta previa de AINE (ibuprofeno, metamizol o paracetamol) y el ejercicio físico. La sensibilización alérgica más frecuente fue a manzana, melocotón, rAra h 2 y rPru p 3.

La sensibilización más frecuente a aeroalérgenos fue a rOle e 1 y la comorbilidad más prevalente fue la rinoconjuntivitis, en 58.1 % de los pacientes. Solo a un tercio de los pacientes se le prescribió epinefrina intramuscular en urgencias y autoinyector al alta, pero en la mayoría se indicó dieta para evitar alimentos implicados, antihistamínicos y corticosteroides sistémicos. Al comparar ambos grupos, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en edad, presencia de rinoconjuntivitis y sensibilización a *non-specific lipid-transfer proteins transfer* (nsLPT como rPru p 3, rCor a 8 y rAra h 9) en los pacientes evaluados en urgencias (Cuadro 2).

## Discusión

Actualmente nadie duda de las variaciones geográficas en la epidemiología de la alergia alimentaria, los factores de riesgo en diferentes poblaciones<sup>4</sup> y sus implicaciones en la práctica clínica.<sup>1</sup> Por este motivo, hemos presentamos el estudio realizado en el sureste de España.

Las características demográficas y clínicas obtenidas coinciden con las informadas en la bibliografía actual.<sup>5,6,7</sup>

**Cuadro 1.** Características, demográficas y clínicas de pacientes con alergia a vegetales

Características	Media ± DE	p	Analítica basal (media ± DE)				
Edad	34.5 ± 15.2	0.036 <sup>†</sup>	Recuento de eosinófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )		0.18 ± 0.14 (*p = 8), NS		
Urgencias	30.2 ± 11.6						
Consulta externa	45.1 ± 18.5		Valor de IgE total (UI/mL)		07.71 ± 266.48 (*p = 7), NS		
	n		Alimentos implicados				
Sexo (masculino/femenino)	11/20		n	%			
Urgencias	6/16	NS	Frutas	19	61.2		
Consulta externa	5/4		Frutos secos	12	38.7		
Atopia familiar (sí/no)	11/20		Verduras	8	24.8		
Urgencias	10/12	NS	LTP	7	22.5		
Consulta externa	1/8						
Atopia personal (sí/no)	22/9						
Urgencias	18/4	NS					
Consulta externa	4/5						
Alergia alimentaria previa (sí/no)	28/3						
Urgencias	20/2	NS					
Consulta externa	8/1						
	Muestra general (N = 31)		Urgencias (n = 22)		Consulta externa (n = 9)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones clínicas</b>							
Cutáneas	14	45.2	8	36.3	6	66.6	NS
Respiratorias	3	9.7	2	9.1	1	11.1	NS
Síndrome de alergia oral	5	16.1	5	22.7	—	—	NS
Digestivas	4	12.9	3	13.6	1	11.1	NS
Anafilaxia	11	35.4	10	45.4	1	11.1	NS
Choque anafiláctico	1	9.7	2	9.2	1	11.1	NS
<b>Comorbilidades</b>							
Rinoconjuntivitis	18	58.1	16	72.7	2	22.2	0.017 <sup>†</sup>
Dermatitis atópica	3	9.7	2	9.1	1	11.1	NS
Asma	10	32.2	7	31.8	3	33.3	NS
Urticaria y angioedema	2	6.5	—	—	2	9.2	NS
<b>Cofactores</b>							
AINE	6	19.3	5	22.7	1	11.1	NS
Ejercicio físico	3	9.7	2	9.1	1	11.1	NS
Estrés	2	6.5	1	4.5	1	11.1	NS
Estrógenos (menstruación)	1	3.2	1	4.5	—	—	NS
<b>Prescripción médica</b>							
Dieta de evitación	28	90.3	20	90.9	8	88.8	NS
Antihistamínico + CE	26	83.8	18	81.8	8	88.8	NS
Adrenalina intramuscular	10	32.2	7	31.8	3	33.3	NS
Autoinyector adrenalina	12	38.7	8	36.3	4	44.4	NS

\*Pacientes o datos perdidos. <sup>†</sup>Prueba de Student. IgE = inmunoglobulina E, DE = desviación estándar, NS = no significativo, AINE = antiinflamatorios no esteroideos, CE = corticosteroide.

**Cuadro 2.** Características alergológicas (sensibilizaciones alérgicas) de pacientes con alergia a vegetales

Sensibilizaciones	Media ± DE	Pacientes sensibilizados						p
		Grupo general		Urgencias		Consulta externa		
		n/N	%	n/N	%	n/N	%	
<b>Alimentos</b>								
IgEs a kiwi	1.18 ± 2.55	6/21	28.57	5/15	33.33	1/6	16.66	NS
IgEs a manzana	4.42 ± 10.4	15/22	68.18	13/16	81.25	2/6	33.33	NS
IgEs a melocotón	5.87 ± 13.91	13/22	59.09	12/15	80	1/7	14.28	0.007 <sup>†</sup>
IgEs a melocotón Pru p 3 (LTP)	3.81 ± 7.58	14/25	56	13/17	76.47	1/8	12.5	0.007 <sup>†</sup>
IgEs a melocotón Pru p 4	0.16 ± 0.65	2/24	8.33	2/16	12.5	—	—	NS
IgEs a melón	0.17 ± 0.25	4/22	18.18	4/16	25	—	—	NS
IgEs a plátano	1.38 ± 5.37	4/21	19.04	3/15	20	1/6	16.66	NS
IgEs a avellana Cor a 8 (LTP)	1.13 ± 2.38	9/23	39.13	9/17	52.94	—	—	0.048 <sup>†</sup>
IgEs a cacahuete	1.66 ± 4.03	11/23	47.82	9/17	52.94	2/6	33.33	NS
IgEs a cacahuete Ara h 9 (LTP)	3.47 ± 6.48	13/23	56.52	13/17	76.47	—	—	0.002 <sup>†</sup>
IgEs a nuez	0.42 ± 1.11	6/22	27.27	6/16	37.5	—	—	NS
IgEs lechuga	0.28 ± 0.54	5/21	23.81	5/15	33.33	—	—	NS
IgEs a tomate	0.61 ± 1.10	8/21	38.09	7/15	46.67	1/6	16.66	NS
<b>Neumoalérgenos</b>								
IgEs ciprés Cup a 1	3.87 ± 9.09	6/21	28.57	4/15	26.66	2/6	33.33	NS
IgEs olivo Ole e 1	14.98 ± 31.17	8/23	34.78	6/16	37.5	2/7	28.57	NS
IgEs olivo Ole e 7 (LTP)	6.93 ± 21.03	7/23	30.43	6/15	40	1/8	12.5	NS
IgEs olivo Ole e 9	6.23 ± 16.48	4/22	18.18	3/14	21.42	1/8	12.5	NS
IgEs hierba timotea (rphl 12)	0.28 ± 0.84	2/21	9.52	1/14	7.14	1/7	14.28	NS
IgEs hierba timotea (rphl 5b)	3.16 ± 14.70	2/22	9.09	2/16	12.5	—	—	NS
IgEs salsola (Sal k 1)	0.41 ± 1.15	3/19	15.78	3/13	23.07	—	—	NS

<sup>†</sup>Prueba exacta de Fisher (valores recodificados cualitativamente: recuento de eosinófilos elevado > 0.55 × 10<sup>3</sup>/μL, no elevada < 0.35 KU/L, elevada > 0.35 KU/L).

DE = desviación estándar, IgEs = inmunoglobulina E específica, NS = no significativo.

A diferencia de otros análisis, el cofactor más común fueron los AINE (ibuprofeno, metamizol o paracetamol) y no el ejercicio físico, aun cuando la edad media fue de 34 años. La presencia de cofactores podría amplificar o intensificar los síntomas de los pacientes,<sup>3,4,7,8</sup> lo que podría explicar que la anafilaxia fuera la manifestación clínica más frecuente en las reacciones alérgicas a vegetales en nuestros pacientes.

Las sensibilizaciones alérgicas a alimentos vegetales más prevalentes en esta zona geográfica (LTP de cacahuete, avellana y melocotón) son similares a las registradas en otras áreas mediterráneas, excepto la mayor prevalencia de Ara h 9, al compararlas con los hallazgos de otros estudios publicados.<sup>5,9</sup> La reactividad cruzada entre nsLTP de dichos alimentos refiere de forma concomitante reacciones alérgicas a más de un alimento de origen vegetal (síndrome LTP) que contenga

estas proteínas estructuralmente parecidas, debido a que estas nsLTP actúan como alérgenos clase I (cuya sensibilización primaria se produce por vía digestiva). Por otro lado, podría haber reactividad cruzada entre nsLTP de pólenes con nsLTP de alimentos (síndrome polen-frutas), en el caso de que actuaran como alérgenos clase II; es decir, la sensibilización se produciría por nsLTP presente en el polen, generando manifestaciones clínicas con la ingestión de los alimentos que lleven la proteína estructuralmente parecida, nsLTP alimentario.<sup>3</sup>

Tradicionalmente, el mayor riesgo de desarrollar alergia a vegetales se ha relacionado con la última, es decir, por la sensibilización a ciertos alérgenos de pólenes (alérgenos clase II).<sup>3</sup> En nuestros pacientes, la alta exposición y posterior sensibilización al polen de olivo,<sup>2,3,4,6,9</sup> cuya polinización ocurre en mayo-junio, podría haber influido en la alta prevalencia de

esta polinosis, con posibilidad de inestabilidad en vía bronquial.<sup>8</sup> Sin embargo, la sensibilización a LTP encontrada, hasta en 76 % de los pacientes que acudieron de manera urgente, se debió a Pru p 3, Cor a 8 y Ara h 9, alérgenos clase I que predisponen a reacciones alérgicas más graves,<sup>4,6,9</sup> en lugar de a Ole e 7, LTP de olivo que suele actuar como alérgeno clase 2 en nuestra zona.

Como describen otros autores,<sup>9</sup> pensamos que la alergia a vegetales (LTP) en nuestros pacientes podría estar relacionada con varias posibilidades: sensibilización primaria a LTP en ausencia de polinosis, sensibilización primaria a LTP de polen y cosensibilización a LTP de polen y vegetales. Por tanto, la sensibilización primaria tendría un papel etiopatogénico en el sureste de España, superior al descrito en otras áreas geográficas,<sup>6,7,8,9</sup> en las que la sensibilización secundaria es la más prevalente.

En cuanto al tratamiento, la indicación de adrenalina fue menor a la deseada. Abogamos por una mayor difusión del conocimiento sobre la anafilaxia en el resto del personal sanitario,<sup>3</sup> ya que un mal manejo puede empeorar el pronóstico de los pacientes debido al retardo en el reconocimiento de los síntomas de anafilaxia y el uso de la medicación adecuada (adrenalina) que frene precozmente el cuadro.

Con nuestros resultados se identificó que los pacientes evaluados con alergia a vegetales en urgencias respecto a los de consulta externa presentaron más sensibilizaciones a diferentes LTP y reacciones más graves a pesar de ser más jóvenes, lo que podría implicar un plan de prevención secundaria.

Este estudio tiene limitaciones como el reducido número de pacientes debido al estado de alarma decretado en España por la pandemia de COVID-19. Son necesarios estudios con más pacientes para confirmar los resultados.

## Conclusiones

La alergia a alimentos vegetales en el sureste de España es un fenotipo más grave que en otras áreas geográficas del país, especialmente en los adultos jóvenes sensibilizados a diferentes LTP y con polinosis previa a polen de olivo. Este hecho, unido a la infrautilización de adrenalina en casos de anafilaxia, puede oscurecer el pronóstico de los pacientes.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Hospital Universitario Virgen de las Nieves y del Hospital Clínico San Cecilio, en Granada, España.

## Declaración de ética

Los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito y el protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético Provincial de Granada.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Fuentes de financiamiento

No se recibieron subvenciones para este estudio de agencias del sector público, comercial o entidades sin fines de lucro.

## Referencias

1. Tham EH, Leung DYM. How different parts of the world provide new insights into food allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):290-299. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.290
2. Skypala LJ, Cecchi L, Shamji MH, Scala E, Till S. Lipid transfer protein allergy in the United Kingdom: characterization and comparison with a matched Italian cohort. *Allergy.* 2019;74(7):1340-1351. DOI: 10.1111/all.13747
3. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(4):359-365. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.022
4. Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):6-12. DOI: 10.1111/cea.13053
5. Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(4):156-162. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.57
6. Sánchez-López J, Gázquez V, Rubira N, Valdesoiro L, Guilarte M, García-Moral A, et al. Food allergy in Catalonia: clinical manifestations and its association with airborne allergens. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):48-54. DOI: 10.1016/j.aller.2016.06.004
7. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica [Internet]. España: Alergológica 2015: factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. En: *Alergológica 2015; 2017.* Disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/alergologica-2015.html>
8. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01193
9. Rial MJ, Sastre J. Food allergies caused by allergenic lipid transfer proteins: what is behind the geographic restriction? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(11):56. DOI: 10.1007/s11882-018-0810-x

## ORCID

Araceli Castro-Jiménez, 0000-0002-0398-950X; Fernando Florido, 0000-0002-6383-8826; Filomena Alonso-Morales, 0000-0003-0205-9682; Alejandro Gratacós Gómez, 0000-0002-9456-5760; Francisco Javier Alonso-Morales, 0000-0002-7547-0205; Elisa Gómez-Torrijos, 0000-0002-4532-2498