

CARACTERIZACIÓN ALERGÉNICA Y POTENCIAL IMPORTANCIA DEL LUPINO EN ALERGIA ALIMENTARIA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Allergen characterization of lupine and its potential importance in food allergy: review article

M. Antonieta Guzmán M.¹, Lorena Jiusan L.¹, M. Natalia Salgado E.², M. Teresa Tagle C.², TM D. Suárez D.¹

RESUMEN

El lupino pertenece al género de las leguminosas, junto con el maní, las arvejas, las lentejas y los garbanzos. La harina de lupino ha sido ampliamente utilizada en algunos países por sus propiedades nutritivas y funcionales, destacando entre ellas su gran aporte proteico, adecuada proporción de fibras, carbohidratos y bajo contenido de grasa, constituyendo para algunos grupos la “nueva soja”. En relación al progresivo aumento en su consumo, han aumentado los reportes de reacciones adversas, destacando entre ellas las correspondientes a alergia alimentaria, que pueden ir desde el síndrome de alergia oral hasta la anafilaxia. Clínicamente la reacción cruzada más relevante se produciría con el consumo de maní y de almendra. En la actualidad existen pocos estudios acerca de la sensibilización a lupino en la población general, en la población atópica y conocemos parcialmente sus alérgenos. Ello, más la falta de incorporación de lupino en el etiquetado de los alimentos, son elementos que dificultan conocer el real impacto que este alérgeno alimentario emergente cumple en el desarrollo de alergias alimentarias.

Palabras claves: alergia alimentaria, lupino

ABSTRACT

Lupine belongs to the leguminous family, along with peanut, peas, chickpeas and lentils. Lupine flour has been widely used in some countries for its nutritional and functional properties, outstanding among them its great proteic value, appropriate proportion of fiber and carbohydrate content, and its low percentage of fat, thus it has been named by some as the “new soy bean”. As its consumption has increased, there has also been a raise in the report of adverse reactions, such as food allergy, that range from oral allergy syndrome to anaphylaxis. The most relevant clinical cross-reaction occurs with peanut and almond consumption. Now days there are few studies on general and on atopic population regarding lupine sensitization, furthermore, we hardly know its allergens. The lack of brand identification of lupine in foods is a relevant fact that makes even more difficult to have a realistic knowledge of this emerging food allergen and its role in the production of food allergies.

Key words: lupine, food allergy

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(1):8-14

INTRODUCCIÓN

Lupinus es un género botánico de leguminosas con alrededor de 450 especies originarias del Mediterráneo (*Lupinus albus*) y de América (*Lupinus mutabilis*). Las plantas de este género son llamadas en distintos países altramuz, chocho, lupín, lupino o tremosos (del portugués tremçoços).

Es miembro de la familia de las leguminosas junto con el maní, las arvejas, las lentejas y los garbanzos, entre otros¹.

El lupino puede contener alcaloides, que son tóxicos para el humano y producen el síndrome llamado por los agricultores “lupinismo”, que se manifiesta por síntomas neurológicos, hasta el paro respiratorio². Sin embargo, mediante cultivo selectivo, se desarrollaron los llamados “lupinos dulces”, que contienen muy poco alcaloide y son aptos para el consumo humano. El lupino dulce se cosecha principalmente en Australia y Francia, siendo Australia el principal productor a nivel mundial³.

La mayoría de las especies de lupinos dulces posee semillas con un gran aporte proteínico (36-48%), una buena proporción de fibras (15-18%), una adecuada cantidad de carbohidratos (5%) y una baja cantidad de grasas (3-7%). De ellas se extrae la harina de lupino, utilizada ampliamente hace siglos en la dieta mediterránea, y más recientemente en todo el mundo, gracias a sus propiedades nutritivas y funcionales⁴ y ha sido llamado la “nueva soja”

1. Servicio de Inmunología y Alergología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Programa de Formación de Especialistas en Inmunología Clínica, Escuela de Postgrado Universidad de Chile.

Correspondencia: María Antonieta Guzmán | m.antonieta.guzman@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

por su uso en aumento en grupos vegetarianos y naturistas que valoran el hecho de que no ha sido genéticamente modificado^{5,6}. Existen investigaciones sobre su capacidad para disminuir la glicemia⁷ y los niveles de colesterol⁸. Además es libre de gluten y lactosa⁹. También se usa en panadería y confitería por sus propiedades espesantes y emulsificantes¹⁰.

Además de su uso en alimentación humana, la planta del lupino tiene valor en la fertilización de la tierra ya que tiene la capacidad de fijar nitrógeno en los suelos, y en la ganadería se utiliza para aumentar el aporte proteico en los alimentos de los animales¹¹.

Debido al cada vez mayor uso del lupino y sus productos como ingrediente en los alimentos, y a los reportes de reacciones alérgicas frente a su consumo, en el año 2006 el lupino se agregó al listado de ingredientes que deben ser declarados en las etiquetas de los alimentos, según la normativa Europea¹².

En Chile, el lupino se cultiva principalmente en la región de la Araucanía para consumo animal y humano. De acuerdo al Reglamento Sanitario de Alimentos Chileno, todos los ingredientes y aditivos contenidos en los productos alimenticios deben aparecer en la etiqueta; sin embargo, el lupino no está en la lista de aditivos utilizados en nuestro país, por lo tanto es imposible su rotulación en el etiquetado nutricional.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la literatura sobre el conocimiento actual del lupino como fuente de alergia alimentaria, caracterizando sus principales alérgenos, vías de sensibilización, presentación clínica y reacciones cruzadas.

ALÉRGENOS

La caracterización de las potenciales proteínas alérgicas en el lupino ha cobrado una importancia creciente³ en la medida en que se reconoce a esta leguminosa como un nuevo alimento causal de reacciones alérgicas.

Diferentes estudios ejemplifican cómo llegan a caracterizarse los alérgenos presentes en las diferentes especies de lupino y, en especial, en las de mayor uso agrícola (*Lupinus albus* o blanco, *Lupinus angustifolius* o azul de hoja angosta, *Lupinus luteus* o amarillo y *Lupinus mutabilis*).

Recientemente, el subcomité de nomenclatura alérgica de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS), nombró como Lup an 1 al primer alérgeno^{13,14} caracterizado en la especie *L. angustifolius*, que corresponde a una β conglutina.

Las semillas de lupino contienen globulinas y albúmina en una razón aproximada de 9:1, y sus proteínas de almacenamiento se han identificado y caracterizado a través de diferentes técnicas, tales como electroforesis de proteínas, inmunoblotting y espectrometría de masas.

Las globulinas son principalmente α y β conglutinas¹⁵ y en menor grado γ y δ conglutinas. La α conglutina es una proteína de tipo legumina y pertenece a la familia de proteínas hexaméricas 11S globulinas. Las β y γ conglutinas pertenecen a la familia de proteínas triméricas 7S globulinas. Todas ellas a su vez pertenecen a la superfamilia de las cupinas, que representan en su conjunto proteínas de almacenamiento y de defensa de las plantas. La β conglutina es la mayor proteína de almacenamiento en el lupino y es una globulina similar a la vicilina.

Por su parte, la δ conglutina pertenece a la familia de las 2S albúminas ricas en sulfuro, que están comprendidas en la superfamilia de las prolaminas, que representan proteínas de almacenamiento en los vegetales.

Las α , β , γ y δ conglutinas representan un 33%, 43,5%, 6% y 12,5% del total de proteínas presentes en las semillas de lupino¹⁶, respectivamente.

La β conglutina es la de mayor variación estructural, y se compone de más de 20 cadenas polipeptídicas, sin puentes disulfuros, con un amplio rango de pesos moleculares (15-65 kDa). Es similar a la β conglucina del poroto soja, la que tiene actividad hipocolesterolémica. La α conglutina contiene subunidades ácidas de mayor peso molecular (47-54 kDa) y subunidades básicas de menor peso molecular (20 kDa), unidas por dos puentes disulfuro¹⁷.

La γ conglutina consiste de péptidos de 30 y 17 kDa unidos por puentes disulfuro, y se ha demostrado que en ratas hiperglicémicas tiene capacidad hipoglicemiante. Por su parte, la δ conglutina está formada de dos cadenas polipeptídicas de 9 y 4 kDa, unidas por puentes disulfuro.

Además, se han descrito otras proteínas con potencial alérgico presentes en el lupino:

- Factor de transferencia lipídica (LTP), que se han identificado en el lupino¹⁸ a raíz de la búsqueda de alimentos seguros para pacientes alérgicos a LTP.
- Proteína de tipo taumatina, que ha sido detectada en plantas de lupino sanas¹⁹, no sometidas a estrés. Esta proteína se ha identificado en las hojas, tallos y raíces, y tendría propiedades antifúngicas.
- Quitinasa III (denominada IF3), detectada en semillas, hojas y raíces de lupino²⁰. Esta proteína es inducida por estrés de la planta de lupino (infecciones, exposición a luz ultravioleta, tratamiento con ácido salicílico y heridas de la planta, entre otros agentes estresores) y su expresión disminuye en las plantas sanas. Se desconoce a la fecha si estas proteínas están además presentes en el polen del lupino. Se les reconocen propiedades antifúngicas.

- Proteína de tipo PR-10, identificadas en las hojas del lupino²¹. Se trata de proteínas de ubicación extracelular y asociadas al sistema vascular de las hojas, que son inducidas por factores estresores, sugiriendo también un rol defensivo para ellas.
- Otras proteínas con propiedades enzimáticas, como peroxidases.

Además, se han descrito proteínas de lupino de 14 kDa como alérgenos enmascarados en fuentes como sopas de pollo deshidratadas, caldos de pollo y galletas²².

La mayor parte de los alérgenos de las leguminosas presentan una importante resistencia a la desnaturalización térmica, química e incluso proteolítica^{17,23}, lo que también es extensivo a los alérgenos del lupino.

Estudios basados en espectrofotometría de masas han podido establecer la presencia de concentraciones del orden de 1 mg de lupino por kg de pastas o biscochos, cuando se investiga su presencia en posibles alimentos elaborados que contengan lupino¹⁷.

SENSIBILIZACIÓN ALERGÉNICA Y REACCIONES CLÍNICAS EN PACIENTES ALÉRGICOS AL LUPINO

En la literatura se han descrito reacciones adversas en relación a la ingestión, inhalación o contacto con lupino, correspondiendo sólo algunas de estas a reacciones alérgicas.

Dependiendo de la especie, el lupino puede contener alcaloides, de sabor amargo, siendo en su mayoría tóxicos. La intoxicación con este tipo de lupino se conoce en agricultura como “lupinismo” y se caracteriza por síntomas como fatiga, espasmos, disnea, somnolencia e incluso muerte por paro respiratorio². En humanos existen reportes de casos de síndrome anticolinérgico asociado a su ingestión^{24,25}.

En paralelo al creciente consumo de lupino, también los informes de reacciones alérgicas han aumentado, convirtiendo a este vegetal y sus derivados en un alérgeno emergente. La totalidad de estos informes describen reacciones IgE mediadas, tanto por la inhalación como por consumo.

En 1994 se publicó por primera vez una reacción alérgica por ingesta de lupino. Correspondía a un niño de cinco años con antecedente de alergia al maní que presentó urticaria y angioedema al consumir pasta que contenía harina de lupino²⁶.

Según una revisión realizada por Uta et al., hasta el 2009 se habían comunicado 151 casos de reacciones alérgicas con lupino, cuyo espectro clínico incluía asma/disnea (n=38), síndrome de alergia oral (n=30), urticaria generalizada (n=24), rinitis alérgica (n=24) angio-

edema (n=23), dolor abdominal (n=14), edema laríngeo (n=10), náuseas (n=9), conjuntivitis (n=8), shock anafiláctico (n=8), urticaria de contacto (n=1), flushing (n=4) y prurito generalizado y palmo plantar (n=4)⁴.

Con respecto a la sensibilización en la población general, son pocos los estudios que han evaluado este punto, no existiendo trabajos de este tipo en Chile. Reis A et al. determinaron la prevalencia de sensibilización a lupino en 1160 sujetos que consultaron a alergólogo en Lisboa, Portugal, y que tenían indicación de *prick test* a inhalantes o alimentos. Este grupo encontró un 4,1% de sensibilización²⁷, porcentaje similar al reportado por grupos europeos sobre sensibilización al maní²⁸.

En el Norte de Europa, un estudio realizado en 1522 pacientes evaluados por alergia alimentaria, encontró una prevalencia de sensibilización a lupino de 1,6%, lo que fue considerado como alta por los investigadores debido al bajo consumo de este vegetal en esa área²⁹.

Dados los antecedentes de alta tasa de sensibilización a lupino en pacientes alérgicos al maní, con valores que fluctúan entre 17-82%, y los más de veinte informes a la fecha de pacientes alérgicos al maní que han tenido reacción alérgica con alimentos elaborados con lupino, es que en un inicio se pensó que la sensibilización a lupino era casi exclusivamente secundaria a una sensibilización primaria a maní^{9,30-33}. Actualmente se ha podido certificar que la sensibilización *de novo* tiene igual relevancia que el mecanismo anteriormente descrito con una relación aproximada de 1:1³¹.

En la literatura se ha descrito sensibilización primaria a través de distintas vías: la oral, manifestada como alergia alimentaria en distintos grados de severidad, y la inhalatoria, manifestada como rinitis/asma y en algunos casos con síntomas secundarios a la ingestión, siendo lo más frecuente el síndrome de alergia oral.

SENSIBILIZACIÓN VÍA INHALATORIA

Si bien se han reportado casos “domiciliarios” de sensibilización primaria a través de esta vía, la mayor parte ha sido descrita en el contexto laboral.

Con el consumo creciente de lupino y sus productos, también ha aumentado la exposición laboral ya sea por la producción, transporte, procesamiento como por la manipulación del producto final. Su uso, ya sea en la industria alimentaria como agropecuaria, permite su inhalación y contacto directo. Por lo tanto, en sujetos susceptibles, puede ocurrir sensibilización primaria vía inhalatoria, describiéndose casos de rinoconjuntivitis, asma e incluso anafilaxia tras su inhalación. En estos pacientes sensibilizados vía inhalatoria, es frecuente que además referan síntomas con la ingestión de lupino, principalmente síndrome de alergia oral³⁴.

El primer reporte de rinitis y asma ocupacional por lupino lo realizaron Crespo et al. el año 2001³⁵.

A la fecha, el mayor estudio en el área se realizó a partir de cinco casos índice referidos a la Clínica Pulmonar Ocupacional en St. Vincent's Hospital, en Sydney³⁶, por sospecha de asma ocupacional secundaria a lupino. Estos cinco pacientes provenían de una compañía que estaba testeando el uso de lupino en sus productos. Todos ellos referían síntomas rinoconjuntivales y algunos asma. A partir de estos cinco casos índice, se les ofreció a todos los trabajadores de la compañía que tenían contacto con lupino realizarse el estudio; 53/54 trabajadores expuestos ingresaron al protocolo. En este trabajo se encontró una sensibilización al *prick* de 21% (11/53), sin diferencias significativas demográficas ni de atopia entre los grupos sensibilizado y los que no. Siete de estos 11 pacientes describieron tener síntomas en relación con la exposición, principalmente rinoconjuntivitis (5/7), asma ocupacional (1/7) y asma agravada por el trabajo (1/7). Tres de estos siete pacientes continuaron el estudio, demostrándose por medio de provocación la causalidad del lupino. En aquellos pacientes sensibilizados y sintomáticos, el tamaño de la pápula se correlacionó significativamente con la presencia de síntomas.

En este mismo trabajo se evaluó la cosensibilización con legumbres (lentejas, soja y maní), resultando la prevalencia significativamente mayor en los sensibilizados a lupino que en los que no lo estaban (4/11 *vs.* 1/42; $p=0,004$). Dos de estos cuatro pacientes eran sintomáticos con la ingesta de legumbres, pero con el antecedente de haber tenido estas molestias desde antes del inicio de la exposición laboral, por lo tanto, la real relevancia clínica de la cosensibilización no está del todo clara.

Al retirar a estos pacientes de sus trabajos, sus síntomas mejoraron, incluso aquellos secundarios a la ingesta de legumbres.

SENSIBILIZACIÓN ORAL

Según lo expuesto anteriormente, el lupino puede actuar como alérgeno alimentario Clase II (sensibilización primaria vía inhalatoria y síntomas tras su ingestión), pero también como alérgeno clase I.

Varios son los casos reportados de reacciones alérgicas alimentarias IgE mediadas tras la ingesta de lupino en pacientes sin antecedentes de atopia ni alergia al maní^{7,37,39}. Estos casos van desde síndrome de alergia oral hasta anafilaxia.

Por otra parte, existen varios casos de anafilaxia clasificadas como a alérgeno desconocido, en las cuales posteriormente se determinó que eran secundarias a una reacción alérgica a la ingesta de lupino descartándose otras causas⁴⁰⁻⁴².

En base a estos antecedentes se han hecho varios estudios para demostrar sensibilización primaria a lupino vía oral, tanto en humanos como en modelos murinos. El 2005 Lifrani et al. demostraron que en ratones sensibilizados con maní, si bien podía existir reactividad cruzada con lupino en el estudio *in vitro*, clínicamente esto no era relevante³⁸.

Por otro lado, varios estudios han demostrado que la IgE de los pacientes monosensibilizados se unen a bandas proteicas distintas de las encontradas en pacientes cosensibilizados. Sin embargo, dado que no están del todo caracterizados los alérgenos mayores del lupino, aún no se pueden sacar conclusiones certeras de estos resultados^{9,31,32,43,44}.

A la fecha, los resultados de los estudios han sido un poco contradictorios, y han mostrado que la mayor capacidad de unión de IgE de estos pacientes se encuentra en una banda proteica de 43 kDa, probablemente correspondiente a la α conglutina y a otra de 13 kDa correspondiente a la δ conglutinina. Sin embargo, la β conglutina (38-65 kDa) pareciera tener un rol alérgico importante también^{15,45,46,52}.

POTENCIAL REACTIVIDAD CRUZADA CON OTRAS FUENTES ALIMENTARIAS

En teoría, podría esperarse una extensa reactividad cruzada entre diferentes Fabáceas, lo que en la práctica no ocurre⁴⁶. Existen varios estudios que incluyen la metodología de ELISA inhibición, que han investigado la presencia de reactividad cruzada entre alérgenos proteicos provenientes de diferentes leguminosas.

Los resultados indican que alérgenos presentes en el maní (y en menor grado en la almendra) son los que presentan una mayor reactividad cruzada clínica con los alérgenos del lupino^{29,47}. Tanto el lupino como el maní pertenecen a las familia de las leguminosas o Fabáceas, en cambio la almendra pertenece a la familia de las Rosáceas. Sin embargo, lupino y almendra pertenecen a la misma clase de plantas (Magnoliopsida) y por ello pueden contener proteínas homólogas, incluyendo panalergenos.

En cuanto a los resultados de estudios *in vitro*, un estudio demostró reactividad cruzada⁴⁶ entre lupino, maní, arvejas y poroto soja, con determinación de IgE contra fracciones proteicas de estos alimentos y RAST inhibición. Otros estudios han demostrado potencial reactividad cruzada entre diversas leguminosas como lentejas, garbanzos y diferentes tipos de porotos, incluyendo al poroto soja. También las semillas de girasol⁴⁸ tendrían una potencial reactividad cruzada con el lupino. En Europa, es frecuente que los pacientes alérgicos al lupino también hagan reacciones alérgicas con la ingesta de maní, soja y arveja⁴⁹.

Uno de los perfiles clínicos más comunes de alergia al lupino es el desencadenamiento de una reacción alérgica

ca luego de la ingestión de lupino en pacientes con historia previa de alergia al maní⁵⁰. Las reacciones son inmediatas, IgE mediadas, y van desde reacciones leves a anafilaxia sistémica. Se ha descrito que hasta un 68% de los pacientes alérgicos a maní⁴² presentan reacciones clínicas con la ingestión de lupino, sentándose así el concepto de que existe una alta reactividad clínica entre ambas leguminosas, y que entre el lupino y otras especies de esta familia la reactividad cruzada es menor. Las conglutininas serían las principales proteínas responsables de esta reactividad cruzada.

Por supuesto, existen muchos pacientes que están sensibilizados solamente a lupino o a maní, y otros que están co-sensibilizados a ambos. También se ha descrito cosensibilización²⁷ entre lupino y otras leguminosas, entre lupino y pólenes, y entre lupino y látex, con un significado clínico aún incierto.

En un estudio que comparó computacionalmente la secuenciación aminoacídica de proteínas del lupino y del maní, y que incluyó un modelamiento tridimensional de sus proteínas, se demostró una importante homología y similitud estructural de superficie entre Ara h 8 del maní y la proteína relacionada a la patogenicidad PR-10 del lupino blanco⁵¹. Otra importante homología se presentó entre Ara h 1 del maní y el precursor de la β conglutina del lupino.

Ballabio et al. publicaron recientemente un estudio en 12 pacientes pediátricos alérgicos al maní, con respecto a la sensibilización *in vitro* e *in vivo* a lupino. Este grupo encontró una alta reactividad cruzada siendo la B conglutinina la fracción que presentaba mayor reactividad cruzada y menor medida aunque igualmente significativa la fracción de la Y conglutinina. Sin embargo, en este trabajo no se evaluó la relevancia clínica de estos resultados encontrados⁵².

Por otra parte, el presentar alergia clínica a una legumbre, no implica que sea aconsejable indicar la evitación de todas las otras legumbres⁴² que son bien toleradas por el paciente, ni tampoco indicar la evitación de todas las que sean positivas en un *prick test*, pero sí estar atento a la evolución de la sintomatología con legumbres que han sido previamente toleradas, ya que pueden aparecer nuevas alergias a otras leguminosas.

Respecto a la almendra, en un grupo de pacientes que presentaban anafilaxia severa con este alimento, se identificaron fracciones proteicas de 30 y de 45 kDa que presentaban una homología del 60% con la 7S globulina del poroto soja y la γ conglutina de la semilla del lupino, respectivamente⁵³.

EFECTOS DEL PROCESAMIENTO

La alergenidad del lupino puede variar según el grado de cocción y calentamiento de sus semillas, y puede disminuir con el tratamiento térmico por autoclave.⁽⁴⁴⁾

Sería interesante efectuar estudios comparativos que puedan medir la unión de IgE específicas a alérgenos del lupino en preparaciones con distintos grados de procesamiento.

La traducción clínica de estos estudios está por demostrarse, incluyendo la asociación de la gravedad de las reacciones alérgicas al lupino con el grado de procesamiento de este alimento.

CONCLUSIÓN

La harina de lupino ha sido ampliamente utilizada en algunos países por sus propiedades nutritivas y funcionales, destacando entre ellas su gran aporte proteico, adecuada proporción de fibras, carbohidratos y bajo contenido graso, constituyendo para algunos grupos la "nueva soja". En relación al progresivo aumento en su consumo, han aumentado los reportes de reacciones adversas, destacando entre ellas las correspondientes a alergia alimentaria, que pueden ir desde el síndrome de alergia oral hasta la anafilaxia. Clínicamente la reacción cruzada más relevante se produciría con el consumo de maní y de almendra. En la actualidad existen pocos estudios a cerca de la sensibilización a lupino en la población general, en la población atópica y conocemos parcialmente sus alérgenos.

En Chile no existen estudios de prevalencia o reportes de caso de alergia a lupino. Aparentemente su consumo es aún bajo en nuestro país, aunque sabemos que se cultiva principalmente en la región de la Araucanía tanto para consumo animal como humano. De acuerdo al Reglamento Sanitario de Alimentos Chileno, todos los ingredientes y aditivos contenidos en los productos alimenticios deben aparecer en la etiqueta, sin embargo, el lupino no está en la lista de aditivos utilizados en nuestro país, por lo tanto es imposible su rotulación en el etiquetado nutricional. Esto dificulta conocer el real impacto que este alérgeno alimentario emergente cumple en la producción de las alergias alimentarias en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballester D, Yanez E, García R et al. Chemical composition, nutritive value, and toxicological evaluation of two species of sweet lupine (*Lupinus albus* and *Lupinus luteus*). *J Agric Food Chem* 1980; 28:402-5.
- Márquez RL, Gutiérrez-Rave M, Miranda FI. Acute poisoning by lupine seed debittering water. *Vet. Hum. Toxicol.* 1991; 33: 265-267
- Campbell CP, Jackson AS, Johnson AR, Thomas PS, et al. Occupational sensitization to lupin in the workplace: Occupational asthma, rhinitis, and work-aggravated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1133-9.
- Uta Jappe and Stefan Vieths. Lupine, a source of new as well as hidden food allergens. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54: 113-126
- Holden L, Sletten G, Lindvik H, Faeste C, Dooper M. Characterization of IgE-binding to lupin, peanut and almond with sera from lupin-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 267-276
- Hall, R. S., Johnson, S. K., Baxter, A. L., Ball, M. J., Lupin kernel fibre-enriched foods beneficially modify serum lipids in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 325-333.
- Magni, C., Sessa, F., Accardo, E., Vanoni, M. et al., Conglutin gamma, a lupin seed protein, binds insulin in vitro and reduces plasma glucose levels of hyperglycemic rats. *J. Nutr. Biochem.* 2004; 15: 646-650
- Rotiroti, G., Skypala, I., Senna, G., Passalacqua, G., Anaphylaxis due to lupine flour in a celiac patient. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17: 204-205.
- Drakos, A., Doxastakis, G., Kiosseoglou, V., Functional effects of lupin proteins in omnivorous *zestá correcto?* meat and emulsion gels. *Food Chem.* 2007; 100: 650-655
- Peeters KA, Koppelman SJ, Penninks AH, Lebens A, et al. Clinical relevance of sensitization to lupine in peanut sensitized adults. *Allergy* 2009; 64: 549-555.
- Stock, H. G., Diepenbrock, W., *Agronomische Arten.passe landwirtschaftlicher Nutzpflanzen - Bedeutung und Anbauverfahren wichtiger landwirtschaftlicher Fruchtarten in Kurzfassung.* Shaker Verlag Aachen 1999; 60-62.
- Commission Directive 2006/142/EC of 22 December 2006 amending Directive 2000/13/EC listing the ingredients which must under all circumstances appear on the labelling of foodstuffs. *Off. J. Union* 2006, L368, 110
- Smith P, Goggin D, Mir G, Cameron E, Colinet H. et al. Characterization of allergenic proteins in lupin seeds and the relationship between peanut and lupin allergens. *Proceedings 12th International Lupin Conference, 14-18 Sept 2008, Fremantle, Western Australia.* P. 459-462. ISBN 0-86476-153-8
- Goggin D, Mir G, Smith W, Stuckey M, Smith P. Proteomic analysis of lupin seed proteins to identify conglutin β as an allergen, *Lup an 1.* *J Agric Food Chem* 2008; 56: 6370-6377
- Dooper M, Holden L, Faeste C, Thompson K, Egaas E. Monoclonal antibodies against the candidate lupin allergens alpha-conglutin and beta-conglutin. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 143 (1): 49-58
- Guillamon E, Rodriguez J, Burbano C, Muzquiz M, Pedrosa M, et al. Characterization of lupin major allergens (*Lupinus albus* L.). *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 1668-1676
- Mattarozzi M, Bignardi C, Elvirí L, Careri M. Rapid shotgun proteomic liquid chromatography- electrospray ionization-tandem mass spectrometry-based method for the lupin (*Lupinus albus* L.) multi-allergen determination in foods. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 5841-5846
- Asero R, Mistrello G, Rocarolo D, Amato S. Detection of some safe plant-derived foods for LTP-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 57-63
- Regalado AP, Ricardo C. Study of the intercellular fluid of healthy *Lupinus albus* organs. *Plant Physiol* 1996; 110: 227-232
- Regalado AP, Pinheiro C, Vidal S, Chaves I, Ricardo C, Rodrigues-Pousada C. The *Lupinus albus* class-III chitinase gene, IF3, is constitutively expressed in vegetative organs and developing sedes. *Planta* 2000; 210: 543-550
- Pinto MP, Ricardo C. *Lupinus albus* L. pathogenesis-related proteins that show similarity to PR-10 proteins. *Plant Physiol* 1995; 109: 1345-1351
- Rojas-Hijazo C, Garcés MM, Caballero ML, Alloza P, Moneo I. Unsuspected lupin allergens hidden in food. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141 (1): 47-50
- Lalles JP, Peltre G. Biochemical features of grain legume allergens in humans and animals. *Nutr Rev* 1996; 54 (4 Pt 1): 101-107
- Di Grande A, Paradiso R, Amico S, Fulco G, Fantauzza B, Noto P. Anticholinergic toxicity associated with lupin seed ingestion: case report. *Eur J Emerg Med.* 2004 Apr; 11 (2): 119-20.
- Hefle, S. L., Lemanske, R. F., Jr., Bush, R. K., Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *J. Allergy Clin. Immunol* 1994; 94: 167-172.
- Reis AM, Fernandes NP, Marques SL et al. Lupine sensitisation in a population of 1,160 subjects. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2007; 35:162-3
- Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G; Allergo-Vigilance Network. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4,737 subjects – an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Allergol Immunol (Paris)* 2005; 37: 54-58
- Moneret-Vautrin, D. A., Guerin, L., Kanny, G., Flabbee, J. et al. Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *J. Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 883-888
- Hietta N, Hasan T, Mäkinen-Kiljunen S, Lammintausta K. Lupin allergy and lupin sensitization among patients with suspected food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 2333-2337.
- Shaw J, Roberts G, Grimshaw K, White S, Hourihane J. Lupin allergy in peanut-allergic children and teenagers. *Allergy* 2008; 63: 370-373
- Peeters, K. A., Nordlee, J. A., Penninks, A. H., Chen, L. et al., Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 647-653
- Gayraud, J., Mairesse, M., Fontaine, J. F., Thillay, A. et al., The prevalence of sensitization to lupin flour in France and Belgium: a prospective study in 5,366 patients, by the Allergy Vigilance Network. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol* 2009; 41: 17-22
- Campbell and D. H. Yate. Lupin allergy: a hidden killer at home, a menace at work; occupational disease due to lupin allergy. *Clin Exp Allergy*; 40: 1467-1472
- Crespo JF, Rodriguez J, Vives R et al. Occupational IgE-mediated allergy after exposure to lupine seed flour. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:295-297
- Campbell C, Jackson A, Thomas PS, Yates DH. Occupational asthma due to inhalation of lupin dust: a new cause of occupational asthma in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1133-1139
- Smith, W. B., Gillis, D., Kette, F. E. Lupin: a new hidden food allergen. *Med. J Aust* 2004; 181: 219-220
- Lifrani A, Dubarry, M, Rautureau M, Aattouri N. et al. Peanut-lupine antibody cross-reactivity is not associated to cross-allergenicity in peanut-sensitized mouse strains. *Int. Immunopharmacol* 2005; 5: 1427-1435
- Quaresma RR, Viscu R, Martins L, Tomaz E, Inacio F. Allergic primary sensitization to lupine seed *Allergy* 2007; 62: 1473-1474
- De las Marinas, D, Cojocariu Z., Escudero R, Pardo N., San, M. L. Anaphylaxis induced by lupine as a hidden allergen. *J Investig. Allergol. Clin Immunol* 2007; 17: 283-284
- Brennecke, S., Becker, W. M., Lepp, U., Jappe, U., Anaphylactic reaction to lupine flour. *J. Dtsch Dermatol. Ges* 2007; 5: 774-776
- Sanz ML, de las Marinas MD, Gamboa PM. Lupin allergy: a hidden killer at home, a menace at work. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1461-66
- Bernhisel-Broadbent, J., Taylor, S., Sampson, H., Crossallergenicity in the legume botanical family with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 701-709
- Dooper M, Plassen C, Holden L, Lindvik H, Faeste CK. Immunoglobulin E cross-reactivity between lupine conglutinins and peanut allergens in serum of lupine allergic individuals. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 283-291

44. Alvarez-Alvarez J, Guillamon E, Crespo J., Cuadrado C. et al., Effect of extrusion, boiling, autoclaving and microwave heating on lupine allergenicity. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1294–1298
45. Klos, P., Poręba, E., Springer, E., Lampart-Szczapa, E. and Józefiak, A. G. (2010), Identification of a Specific IgE-Binding Protein from Narrow-Leafed Lupin (*L. Angustifolius*) Seeds. *J Food Science* 75; H39–H43 doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01440.x
46. Barnett D, Bonham B, Howden ME. Allergenic cross-reactions among legume foods - an in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79 (3): 433-438
47. 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 (5 Pt 1): 969-978
48. Egorov TA, Odintsova TI, Musolyamov AKh, Fido R, Tatham AS, Shewry PR. Disulphide structure of a sunflower seed albumin: conserved and variant disulphide bonds in the cereal prolamine superfamily. *FEBS Lett* 1996; 396 (2-3): 285-288
49. Radcliffe M, Scadding G, Brown H. Lupin flour anaphylaxis. *Lancet* 2005; 365 (9467): 1360
50. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L. Allergenicity of lupin flour. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34 (6): 213-217
51. Guarneri F, Guarneri C, Benvega S. Identification of potentially cross-reactive peanut-lupin proteins by computer-assisted search for amino acid sequence homology. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138 (4): 273-277
52. Ballabio C, Peñas E, Uberti F, Fiocchi A, Duranti M, Magni C, Restani P. Characterization of the sensitization profile to lupin in peanut-allergic children and assessment of cross-reactivity risk. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24: 270-275
53. Poltronieri P, Cappello MS, Dohmae N, Conti A, Fortunato D, Pastorello EA et al. Identification and characterisation of the IgE-binding proteins 2S Albumin and Conglutin gamma in Almond (*Prunus dulcis*) Seeds. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128 (2): 97-104