

Sennep – eit viktig matallergen?

Sammendrag

Bakgrunn. Europaparlamentet og Europarådet har kome med nye reglar for merking av ingrediensane i mat. 12 matvarer som kan gje allergiske reaksjonar skal deklarerast særleg nøye. Mellom desse er sennep, som til no har vore lite påakta som matallergen i Noreg.

Material og metodar. Det vart gjort søk i Medline og eiga litteratursamling, supplert med manuelt søk av referanse-listene.

Resultat. Det første tilfellet av sennepsallergi vart kjent i 1980, og sidan har det kome ei lang rekkje kasuistikkar og pasientseriar. Svært mange av rapportane kjem frå visse område i Frankrike, og nokre få forskargrupper står bak fleirtalet av artiklane. Symptoma ved reaksjonar på sennep dekkjer heile spektret frå generell anafylaktisk reaksjon til pollen-matallergi-syndromet og andre lokale reaksjonar. Reaksjonane er gjerne sterke. Sennepsallergi er ofte funne hos små barn. Kryssreaksjonar anna enn mellom ulike senneps-sortar er ikkje vanleg og har ingen dokumenterte kliniske utslag. Allergena i sennep tolerer høg temperatur, og vert ikkje nemneverdig svekka ved matlaging.

Konklusjon. Når det no vert sett fokus på sennep som matallergen, vil det truleg snart vise seg om sennep har vore oversett som årsak til matallergi i Noreg. Matallergiregisteret vil vere ein nyttig redskap i denne samanhengen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Martinus Løvik

martinus.lovik@fhi.no

Avdeling for miljøimmunologi

Divisjon for miljømedisin

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

og

Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Dei nye merkereglane for mat i EU, som vart vedtekne i november 2003, skil ut 12 matvarer som skal ha spesielt strenge reglar for merking avdi dei kan gje alvorlege allergiske reaksjonar (1). Desse 12 er skaldyr, egg, fisk, peanøtter, soya, mjølk inkludert laktose, nøtter (mandel, hasselnøtt, valnøtt, cashewnøtt, pecannøtt, paranøtt, pistasie-nøtt, macadamianøtt og queenslandnøtt), selleri, sesamfrø, sennep og korn som inneheld gluten (kveite, rug, bygg, havre, spelt, kamut og krysningar av desse). Svoveldioksid og sulfitt over 10 mg/kg eller 10 mg/l er med på grunn av ikkje-allergisk overfølsomheit (1). Alle produkt som er laga av desse varene, er inkludert i merkereglane. Nokre av matvarene er kjende kjelder til allergi, andre er kanskje av meir regional betydning og mindre viktige matallergen i Noreg. Sennep er den av dei 12 matvarene som truleg er minst kjent som allergen her i landet.

Sennep

Sennepsplanten høyrer til krossblomfamilien (Cruciferae eller Brassicaceae). Til mat nyttar ein ofte ei blanding av frø frå to eller fleire artar av sennep, til dømes *Sinapis alba* (gul (kvit) sennep), *Brassica nigra* (svart sennep) og *Brassica juncea* (orientalsk sennep). Pulver av *Sinapis alba* er mest vanleg i Europa, medan orientalsk sennep (*Brassica juncea*) er vanlegast i USA og Japan.

Kor mykje sennep som vert brukt, avheng av lokale matskikkar. Franskmenne har nok det største forbruket i Europa (2). Det er stor skilnad mellom enkeltindivid med omsyn til bruken av sennep.

Sennep vert ofte nytta i «kremform» til kjøtmat, ikkje minst til gatekjøkkenmat. Det er viktig i høve til matallergi at sennep ofte er til stades som skjult allergen i mat der ein ikkje utan vidare ville vente å finne han, til dømes i sausar og dressingar. Både majones og ketchup kan vere tilsett sennep for å auke smaken. Sennep vert dessutan brukt i tradi-

sjonell medisin, mellom anna som appetittstimulerande middel, og som avføringsmiddel, slimløysande remedium og antiseptisk middel ved ulike lidningar i mage-tarm-kanalen og luftvegane og ved hudsjukdommar (2).

Sennepsallergi

Det første tilfellet av anafylaktisk reaksjon der sennep truleg var årsaka, vart kjent i 1980 (3). Seinare har det kome ei rekkje kasuistikkar og rapportar med pasientseriar frå Frankrike og Spania, og nokre få kasuistikkar frå Sverige, Finland og Italia. To undersøkingar med dobbeltblind placebokontrollert matprovokasjon frå Frankrike er publiserte (4, 5). Sennepsallergi er eit problem ikkje berre hos vaksne, det er òg kjent hos barn, og fleire av pasientseriane er pediatriske undersøkingar. I eitt materiale (6, 7) var åtte av 15 barn under tre år. Nokon vil her sjå ein parallell med peanøtt og sesamfrø når det gjeld allergisk reaksjon hos småbarn som, etter det ein veit, ikkje har fått matvara tidlegare. Det har vore hevda at spedbarnsmat i enkelte land har innehalde sennep, og at dette kunne vere grunnen til den tidlege allergien (6). Det vert ofte sagt at det er blitt meir sennepsallergi i Frankrike (6, 8), men dokumentasjonen for dette er mangelfull.

Symptoma ved reaksjon på sennep går over heile skalaen frå anafylaktisk sjokk til subjektive symptom: Opphovning av tunge og lepper, ansiktsødem, larynxødem, problem med å puste og svelge, astmasymptom, rhinokonjunktivitt, kvalme, urticaria og forverring av atopisk dermatitt. Nokre pasientar rapporterer symptom som ved pollen-matallergi-syndromet (oralt allergisyndrom).

Kor vanleg er sennepsallergi?

Geografisk sett kjem dei aller fleste rapportane om sennepsallergi frå delar av Frankrike og Spania, og det er nokre få forskarmiljø som står for ein stor del av rapportane. Ein kan derfor spørje om sennepsallergi hovudsakeleg er eit problem i Frankrike og Nord-



Hovudbodskap

- Sennep kan gi alvorlege allergiske reaksjonar, også hos barn
- Sennep er lite kjent som matallergen i Noreg
- Melding til Matallergiregisteret er viktig

Spania, kanskje på grunn av lokale tilhøve, eller om sennepsallergi er eit upåakta matallergiproblem elles i Europa. Mellom dei om lag 350 rapportane vi har fått inn til Nasjonalt meldesystem for alvorlege allergiske reaksjonar på mat sidan juli 2000, finn vi ingen der sennep peikar seg ut som sannsynleg årsak. Dette betyr sjølsagt likevel ikkje at sennep ikkje kan ha vore årsak til allergiske reaksjonar – årsaker ein ikkje mistenkjer, vert ofte ikkje oppdaga.

I «kjerneområda» i Frankrike kan det sjå ut som om sennepsallergi er mellom dei vanlegaste matallergiane, han svarar for om lag 1–7 % av matallergien. André og medarbeidarar (8) fann i eit pasientmateriale av både vaksne og barn at 11 % av allergireaksjonane på mat skuldast sennep – og 3 % av dei anafylaktiske reaksjonane. Forfatarane bygde då på sjukehistoria og måling av spesifikt IgE. Rancé og medarbeidarar fann at fem allergen stod for 82 % av matallergien: Egg 51,8 %, peanøtt 34,3 %, mjølk 11,6 %, sennep 8,9 % og torsk 7,1 % (9). Sennep stod i ein annan rapport for 6 % av reaksjonane ved labial og enkeltblind matprovokasjon. Sennep kom med eitt tilfelle inn som nummer 5 som årsak til anafylaktisk reaksjon, etter peanøtt (ni tilfelle), egg (åtte tilfelle), mjølk (fem tilfelle) og torsk (to tilfelle) (10).

Rancé & Duteau (4) gjorde ei undersøking av 163 barn i alderen 2–9 år med astma og matallergi – ein dobbeltblind placebo-kontrollert matprovokasjon. Det vart gjort i alt 385 provokasjonar. 250 (65 %) var positive, og sennep svara for 7 % av dei positive reaksjonane. Morisset og medarbeidarar (5) gjorde dobbeltblind placebokontrollert matprovokasjon med sennep hos 24 pasientar med positiv prikktest, dessutan enkeltblind matprovokasjon hos seks andre. Pasientane var i alderen 3–20 år. Sju av 30 provokasjonar var positive, noko som tyder at snaut 25 % av pasientane med positiv prikktest hadde klinisk allergi mot sennep. Styrken på prikktesten eller nivået av spesifikt IgE var i dette materialet ingen indikator på om pasientane ville reagere på matprovokasjon. Fordi dei vart rekrutterte frå ein sjukehuspoliklinikk, er det mogleg dei representerte eit selektert materiale med særleg sterke symptom.

Det er viktig å merkje seg at all informasjon om førekomsten av sennepsallergi kjem frå ymse pasientstudiar. Korkje når det gjeld førekomst av positiv prikktest eller spesifikt IgE mot sennep, førekomst av klinisk allergi mot sennep eller førekomsten av alvorlege kliniske matallergireaksjonar mot sennep, har vi data som byggjer på befolkningsundersøkingar.

Allergena i sennep

Sennep inneheld i tillegg til allergene protein fleire substansar som kan irritere eller gi allergilignande reaksjonar. Eit døme er capsaicin, som gir frigjering av substans P,

som igjen gir IgE-uavhengig mastcelledegranulering og slik kan etterlikne allergiske reaksjonar.

Dei viktigste allergena i sennep er godt karakteriserte. Allergenet Sin a 1 i gul (kvit) sennep var det første matallergen som vart klona og framstilt med molekylærbiologisk teknikk (11, 12). Sin a 1 er samansett av to polypeptid med 39 og 88 aminosyrer, og peptidkjedene er bundne saman av ei disulfidbru. Allergenet vert danna ved proteolytisk spaltning av eit prekursosprotein. Allergenet Bra j 1 i orientalsk sennep har struktur svært lik Sin a 1 (13). Serum frå sennepsallergikarar har spesifikt IgE som bind både Sin a 1 og Bra j 1, og dei to allergena konkurrerer om bindinga. Det er ingen haldepunkt for å tru at ulike sennepsartar har ulike allergenisitet. Sin a 1 og Bra j 1 er dei to einaste sennepsallergena som er karakterisert til no. Begge er lagringsprotein i sennepsfrøet, og er 2S-albumin, slik som fleire andre viktige matallergen. Desse proteina finst etter måten i stor mengde i frø og nøtter, og representerer vanleg over 10 % av den totale proteinmengda i frø. Matallergen er jo ikkje uvanlege protein – matallergena er tvert imot ofte dei vanlegaste proteina i matvara.

Kryssreaksjon mellom sennep, andre matvarer og pollen

Sennep høyrer til krossblomfamilien saman med grønsaker som hodekål, blomkål, kina-kål, rosenkål, brokkoli, nepe, kålrot og reddik og forvekstar som raps. Serologisk er det ein viss kryssreaksjon mellom sennep og raps. Dersom rapsprotein i framtida vert brukt meir til mat, til dømes i vegetarburgarar, kan denne kryssreaksjonen kanskje få kliniske følgjer. Kryssreaksjon mellom sennep og grønsaker i krossblomfamilien ser elles knapt ut til å førekomme. Eit tilfelle av anafylaktisk sjokk på grunn av kål hos ein multiallergikar kan godt ha hatt andre årsaker enn sennepsallergi. I eit materiale av 29 pasientar med sannsynleg sennepsallergi var det berre ein som hadde positiv prikktest mot hodekål og blomkål og hadde lette symptom etter å ha ete slik mat (14). Rancé og medarbeidarar fann at av 36 barn som testa positivt mot sennep, var det berre eitt som testa positivt mot reddik, og dette barnet hadde ikkje klinisk reddikallergi (7). To pasientar med anafylaktisk reaksjon på sennep var prikktestnegative mot fleire kålartar (15). Kryssreaksjon mellom sennep og grønsaker i krossblomfamilien er derfor ikkje noko problem.

Det er rapportert serologisk kryssreaksjon mellom paranøtt og sennep. Vidare, i serum frå ein pasient som hadde hatt anafylaktisk reaksjon mot solsikke, kunne spesifikt IgE mot ei rekke solsikkeallergen fjernast ved å inkubere serumet med sennepsekstrakt (16). Både når det gjeld paranøtt og solsikke kan lagringsprotein av typen 2S-albumin kanskje vere årsak til serologisk kryssreaksjon med sennep, utan at vi veit om dette betyr noe klinisk.

Endeleg har nokre forfatarar funne samanheng mellom sennepsallergi og pollenallergi. Sensibilisering mot burot vart funnen å vere vanlegare hos personar med sennepsallergi enn hos dei med pollenallergi (14). Ein signifikant samvariasjon mellom sensibilisering mot sennep og mot pollen frå plantefamilien Compositae er rapportert (17). Leanizbarrutia og medarbeidarar (18) fann at testpositivitet mot sennep var mykje vanlegare hos pasientar med allergi mot graspollen enn hos pasientar med middallergi.

Det er derfor mogleg at kryssreaksjon mot ulike pollen kan føre til utslag ved testing mot sennep, slik at vi får ein «falskt» høg førekomst av testpositivitet mot sennep. Kanskje kan slik kryssreaktivitet også gje pollen-matallergi-syndromet.

Kva skjer med allergenet ved matlagning?

Rekombinant sennepsallergen Sin a 1 er funne å vere svært resistent mot enzymatisk nedbryting med trypsin, og naturleg sennepsallergen synest sameleis å vere lite påverkeleg av proteolytiske enzym, sterke syrer eller basar og høg temperatur (15, 18, 19). Allergenisiteten til sennep vert derfor ikkje nemneverdig redusert ved tillaging av maten.

Kor lite sennepsallergen kan gje allergireaksjon?

Fleire kasuistikkar tyder på at svært små mengder sennep er nok til å gje sterk allergireaksjon. I forsøk med dobbeltblind placebokontrollert matprovokasjon fann Rancé at den lavaste dosa som gav reaksjon var 1 mg male sennepsfrø (referert i artikkelen til Taylor og medarbeidarar (20)), medan Morisset og medarbeidarar (5) i eit liknande forsøk fann ein pasient som reagerte på ein dose som svara til 13,5 mg sennepsfrø.

Konklusjon

Sennepsallergi kan vere årsak til alvorlege matallergireaksjonar, og i Frankrike hevdar dei at sennep er mellom dei viktigaste årsakene til matallergi.

Det aller meste av dokumentasjonen om sennepsallergi kjem frå eit avgrensa geografisk område og frå nokre få kliniske miljø, og det er derfor framleis noe usikkert kor viktig sennepsallergi er i andre område av Europa og i Noreg.

Det er likevel naudsynt å vere merksam på sennep som mogleg årsak ved alvorlege allergiske reaksjonar på mat, og dessutan ved gjentatte episodar med mageproblem etter inntak av mat.

Det nasjonale matallergiregisteret vi har i Noreg (21), gjer at vi her i landet stiller sterkare enn dei fleste land når det gjeld å få oversikt over matallergiproblem som dette. Difor er det viktig at mistenkte tilfelle av sennepsallergi vert melde.

Litteratur

1. EU-direktiv 2003/13/EC. Annex IIIa. Official J European Union 25.11.2003. Brussel: EU, 2003.
2. Rancé F. Les allergies alimentaires actuelles de l'enfant. *Allerg Immunol (Paris)* 2000; 32: 366–76.
3. Panconesi E, Sertoli A, Fabri P et al. Anaphylactic shock from mustard after ingestion of pizza. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 294–5.
4. Rancé F, Dutau G. Asthme et allergies alimentaires: à propos de 163 observations pédiatriques. *Arch Pédiatr* 2002; 9 (suppl 3): 402–7.
5. Morisset M, Moneret-Vautrin D-A, Maadi F et al. Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy* 2003; 58: 295–9.
6. Rancé F, Abbal M, Dutau G. Mustard allergy in children. *Allergy* 2000; 55: 496–500.
7. Rancé F, Abbal M, Dutau G. Mustard allergy in children. *Pediatr Pulmonol* 2001; suppl 23: 44–5.
8. André F, André C, Colin L et al. Role of new allergens and of allergens consumption in the incidence of food sensitizations in France. *Toxicology* 1994; 93: 77–83.
9. Rancé F, Kanny G, Dutau G et al. Allergènes alimentaires de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1999; 6 (suppl 1): 61–6.
10. Rancé F, Kanny G, Dutau G et al. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33–8.
11. González de la Peña MA, Villalba M, García-López JL et al. Cloning and expression of the major allergen from yellow mustard seeds, Sin a 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190: 648–53.
12. González de la Peña MA, Monsalve RI, Batanero E et al. Expression in *Escherichia coli* of Sin a 1, the major allergen from mustard. *Eur J Biochem* 1996; 237: 827–32.
13. González de la Peña MA, Menéndez-Arias L, Monsalve RI et al. Isolation and characterization of a major allergen from oriental mustard seeds, Bra j 1. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 96: 263–70.
14. Caballero T, San-Martín MS, Padial MA et al. Clinical characteristics of patients with mustard hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 166–71.
15. Leanizbarrutia I, Muñoz D, Bernaola G et al. Reacción anafiláctica tras ingesta de salsa de mostaza. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1988; 3: 79–83.
16. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Allergenic similarities of 2S albumins. *Allergy* 2002; 57: 62–3.
17. Caballero T, Martín-Esteban M, García-Ara C et al. Relationship between pollinosis and fruit or vegetable sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 218–22.
18. Leanizbarrutia I, Muñoz D, Bernaola G et al. Sensibilizaciones cutáneas a mostaza. Frecuencia e implicación clínica. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1988; 3: 113–9.
19. Domínguez J, Cuevas M, Urena V et al. Purification and characterization of an allergen of mustard seed. *Ann Allergy* 1990; 64: 352–7.
20. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 24–30.
21. Matallergiregisteret. www.fhi.no.