

# Hipersensibilidade ao trigo: formas de apresentação e proteínas alergénicas

## *Wheat hypersensitivity: clinical manifestations and allergenic proteins*

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (2): 133-140

Ana Teresa Silva, Cristina Santa Marta, Sara Prates, Mário Morais-Almeida, José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

### RESUMO

Os cereais constituem a base alimentar da maior parte dos habitantes a nível mundial, fornecendo cerca de metade das proteínas incluídas na dieta das diferentes populações; o trigo (*Triticum aestivum*), cereal pertencente à família das *Poaceae*, seguido do arroz e do milho, são os cereais mais consumidos. A prevalência das doenças alérgicas depende em grande parte da exposição a determinado alérgeno e, sendo o trigo um alimento de largo consumo, tal justifica o seu aparecimento na lista dos alimentos mais frequentemente envolvidos em quadros de hipersensibilidade alimentar. O contacto com farinha de trigo, quer por via inalatória quer por via digestiva, tem a capacidade de desencadear sintomas reprodutíveis que desaparecem quando se cumprem medidas estritas de evicção. As formas de apresentação clínica são variadas e a rentabilidade dos exames auxiliares de diagnóstico depende da sua adequação aos alérgenos envolvidos na etiopatogenia destas entidades clínicas.

**Palavras-chave:** trigo, alergia, manifestações clínicas, diagnóstico, gliadina

## ABSTRACT

*Cereal grains constitute the staple food for most of the world's population, providing approximately half of the world's supply of human dietary proteins; wheat (*Triticum aestivum*), cereal belonging to Poaceae family, followed by rice and corn, are the most consumed cereals. Allergy prevalence depends in a large scale to allergen exposure, wheat being among the foods responsible for the majority of food allergies. Wheat flour contact, either by ingestion either by inhalation route, had the capacity of eliciting reproducible symptoms, that disappear when strict eviction measures are performed. There are several different clinical manifestations of wheat hypersensitivity and the efficiency of diagnosis evaluation depends on the allergenic proteins responsible for these clinical entities.*

**Key-words:** *wheat, allergy, clinical manifestations, diagnosis, gliadin*

## INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade alimentar é definida como uma reacção adversa imunológica à ingestão de proteínas alimentares<sup>1</sup>. É um problema clínico mais frequente na infância do que nos adultos; 5 a 10% das crianças apresentam alergia clinicamente significativa a um ou mais alimentos, sendo a prevalência estimada para os adultos em cerca de 2%. Parece verificar-se nas últimas décadas um aumento gradual destas percentagens, tal como tem ocorrido com a generalidade das doenças alérgicas, sendo a prevenção primária a única medida capaz de contrariar esta tendência<sup>2</sup>.

Nos primeiros anos de vida, cerca de 90% das reacções alérgicas a alimentos estão dependentes do leite, do ovo, do peixe, dos frutos secos, dos cereais e das leguminosas, variando a importância clínica relativa de cada um dos alimentos com a população estudada, diferenciando assim aqueles que devem ser considerados os alergénios alimentares *major*<sup>2,3</sup>. No adulto, os alimentos mais frequentemente responsáveis por reacções de alergia são os frutos secos, os mariscos e o peixe, os vegetais e os frutos frescos<sup>4</sup>.

Pelas suas características próprias e pela frequência com que é consumido, o trigo encontra-se no grupo de alimentos que, em conjunto, são responsáveis pela maioria de reacções alérgicas alimentares, especialmente na criança<sup>2-5</sup>.

A generalidade dos indivíduos sensibiliza-se durante o primeiro ano de vida, evoluindo para a tolerância imunológica cerca de 1 a 3 anos mais tarde<sup>5</sup>.

Os cereais constituem a base alimentar da maior parte dos habitantes a nível mundial, fornecendo cerca de metade das proteínas incluídas na dieta das diferentes populações. O trigo, seguido do arroz e do milho, são os cereais mais consumidos, em conjunto com a cevada, o centeio e a aveia. A farinha de trigo é utilizada em grande quantidade na indústria de panificação e pastelaria, na produção de massas alimentícias e como agente espessante em diferentes confeccções culinárias<sup>6</sup>.

O trigo (*Triticum aestivum*) – Quadro 1 – pertence à subfamília *Festucoideae*<sup>7</sup> e, à semelhança de outros cereais, é composto por proteínas de quatro tipos, consoante o seu comportamento perante distintos solventes: **albuminas** (solúveis em água), **globulinas** (solúveis em soluções salinas), **gliadinas** (solúveis em

álcool) e **gluteninas** (solúveis em meio ácido ou alcalino)<sup>6</sup> Enquanto as albuminas e as globulinas são proteínas de estrutura com funções enzimáticas, como a alfa, a beta amilase e os seus inibidores, as gliadinas e as gluteninas (em conjunto constituem o glúten ou prolaminas) são as proteínas de armazenamento dos grãos de trigo e conferem à farinha de trigo a viscoelasticidade suficiente para que se transforme em pão<sup>8</sup>. Relativamente às gliadinas, é ainda possível agrupá-las em diferentes tipos consoante a sua mobilidade electroforética ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\omega$ ). As prolaminas do trigo (extremamente ricas em prolina e glutamina) apresentam grande homologia sequencial e de estrutura, quer entre si, quer com as homónimas do centeio e da cevada<sup>6,8</sup>.

Tal como proposto pela Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica na última caracterização das doenças alérgicas<sup>1</sup>, a alergia ao trigo representará uma reacção adversa imunológica durante ou após a exposição ao mesmo. As diferenças entre a capacidade alergizante de cada fracção proteica, as vias de sensibilização e a resposta específica de cada órgão, que justificam a variedade de manifestações clínicas, ainda não são bem conhecidas. Tem sido proposto contudo que as albuminas e as globulinas são as proteínas mais relevantes nas reacções de hipersensibilidade mediadas por anticorpos específicos da classe IgE<sup>5</sup>. Assim exemplificando, a sensibilização à farinha de trigo por via inalatória é seguida de quadros de asma do padeiro, enquanto a sensibilização por via digestiva, por ingestão, estará na origem de quadros de alergia alimentar (IgE-mediada ou não IgE-mediada), podendo ainda relacionar-se com quadros de anafilaxia alimentar induzida pelo exercício<sup>9</sup>.

Neste trabalho revimos sumariamente as manifestações clínicas de hipersensibilidade associadas à exposição ao trigo, relacionando-as com as diferentes fracções proteicas alergénicas deste cereal, visando a identificação e indicação dos testes de diagnóstico com maior sensibilidade e especificidade, isto é, eficiência. Não é nosso propósito aprofundar aspectos clínicos,

**Quadro 1.** Relação taxonómica entre cereais e gramíneas da família *Poaceae* (Adaptado da ref. 7)

Subfamília	(Tribo) Espécie	Nome comum
<i>Festucoideae</i>	( <i>Triticeae</i> ) <i>Triticum aestivum</i>	Trigo
	<i>Hordeum leporinum</i>	Cevada
	<i>Secale cereale</i>	Centeio
	( <i>Avenae</i> ) <i>Avena sativa</i>	Aveia
<i>Agrostideae</i>	<i>Phleum pratense</i>	Erva timótea
	( <i>Festuceae</i> ) <i>Lolium perenne</i>	Lólio
	<i>Poa pratensis</i>	Espiguilhas
	<i>Dactylis glomerata</i>	Gramma
	<i>Festuca pratensis</i>	Festuca
<i>Eragrostoideae</i>	( <i>Chlorodeae</i> ) <i>Cynodon dactylon</i>	Gramma comum
<i>Oryzoideae</i>	( <i>Oryzeae</i> ) <i>Oryza sativa</i>	Arroz
<i>Panicoideae</i>	( <i>Tripsaceae</i> ) <i>Zea mays</i>	Milho
	<i>Saccharum officinarum</i>	Cana-de-açúcar

sendo estes comuns a outros agentes etiopatogénicos.

Assim, abordam-se os quadros envolvendo mecanismos de hipersensibilidade imediata ou IgE-mediados (urticária, angioedema, asma, anafilaxia), os quadros com componente de hipersensibilidade imediata e retardada (síndrome de eczema / dermatite atópica) e a anafilaxia induzida pelo exercício e dependente da ingestão de alimentos (AIEDA), constituindo uma forma particular de anafilaxia induzida pelo exercício, na qual é essencial a ingestão de um determinado tipo de alimento para que ocorram manifestações clínicas, sendo o trigo um dos alimentos mais frequentemente envolvidos neste tipo de reacções<sup>10</sup>.

Citam-se ainda os quadros com predomínio de reacções de hipersensibilidade retardada (doença celíaca), bem como alguns casos mais atípicos, classicamente não associados a fenómenos alérgicos, onde a maior eficiência, nomeadamente em termos de sensi-

bilidade, de alguns testes diagnósticos permitiu um repensar recente sobre a sua etiologia.

## APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E CARACTERIZAÇÃO ALERGÉNICA

As reacções de hipersensibilidade imediata subsequentes à ingestão de trigo são características dos grupos etários pediátricos. Tipicamente ocorrem durante a primeira hora após a ingestão do mesmo e incluem manifestações cutâneas e/ou gastrintestinais e/ou respiratórias (asma, rinite), tendo como manifestação temida, embora rara, a anafilaxia; em geral as queixas são transitórias, sendo excepcionais os casos que se estendem à idade adulta.

Na nossa experiência clínica, em idade pediátrica, a urticária induzida pelo trigo ocorre com uma frequência superior à da exacerbação de dermatite atópica relacionada com este alergénio, ocorrendo inclusive predomínio desta manifestação em crianças com SEDA<sup>11</sup>.

Ao contrário do que se verifica relativamente a outras alergias alimentares frequentes, IgE mediadas, como ao leite e ao ovo, onde a identificação de alergénios está bem caracterizada<sup>12,13</sup>, permitindo a obtenção de extractos diagnósticos de grande sensibilidade, no que ao trigo diz respeito a realidade não é semelhante, existindo até recentemente escassa produção científica<sup>6</sup>.

Como citado, as albuminas e as globulinas parecem ser as proteínas mais envolvidas nos processos de hipersensibilidade imediata ao trigo, tendo sido encontrados doseamentos de IgE específica (sIgE) para as referidas proteínas no soro de crianças com alergia ao trigo e em doentes com asma do padeiro, mas não em indivíduos com doença celíaca<sup>7</sup>.

Posteriormente<sup>5</sup>, foram identificados alergénios de trigo com peso molecular de 15kd, a partir de amostras de soro de doentes com reacções alérgicas bem documentadas após a ingestão deste cereal. Esta informação está de acordo com dados obtidos em populações de

doentes com asma do padeiro, onde através de técnicas de *imunoblot* se identificaram IgE específicas para alergénios de 15, 17 e 47kd, a maioria dos quais da família dos inibidores da alfa-amilase<sup>14</sup>. Outro grupo<sup>15</sup>, identificou uma proteína de 16kd, uma unidade glicosilada do inibidor da alfa-amilase, como importante alergénio na etiopatogenia da asma do padeiro. Nesta sequência, o inibidor da alfa-amilase foi reconhecido como alergénio capaz de sensibilizar indivíduos tanto por via inalatória como digestiva<sup>5</sup>.

Embora a maioria das reacções IgE-mediadas tenha por base proteínas solúveis em soluções neutras, o envolvimento de IgE específica dirigida para fracções insolúveis parece não ser desprezível<sup>16</sup>. Assim, a gliadina, classicamente associada a quadros de doença celíaca, neste caso com envolvimento de anticorpos de isotipos IgA e IgG, foi também identificada como sendo a principal responsável no desencadear de quadros de anafilaxia alimentar induzida pelo exercício, ao implicar a produção de anticorpos IgE contra esta proteína<sup>17</sup>.

Durante a última reunião anual da EAACI, foram apresentados 7 casos de crianças tailandesas com história de 2 a 10 reacções anafiláticas num ano após ingestão de alimento contaminado com trigo; os testes cutâneos (TC) efectuados com ómega-5 gliadina e o doseamento sérico de IgE específica para a referida proteína foram positivos em todas as crianças e negativos em todos os indivíduos do grupo-controlo<sup>18</sup>.

Varjonen e colaboradores<sup>19</sup> estudaram a importância da IgE específica anti gliadina em doentes com SEDA e alergia ao trigo. Não só encontraram uma excelente correlação entre as positividade das provas de provocação TC e das sIgE para o glúten, como, através de técnicas de *imunoblot*, identificaram, por um lado, bandas de proteínas com pesos moleculares já associados a esta patologia e, por outro, bandas não previamente identificadas, correspondentes a pesos moleculares inferiores a 14kd, em soro de doentes com provas de provocação e TC positivos para a gliadina. Concluíram que TC para gliadina e sIgE para glúten são testes de rastreio impor-

tantes em caso de SEDA associada a hipersensibilidade ao trigo.

Palosuo e colaboradores, tendo identificado a gama-gliadina<sup>10</sup> e a ómega-5 gliadina<sup>20</sup> como alergénios *major* nos quadros de anafilaxia ao trigo induzida pelo exercício, e sendo escassa a informação no que diz respeito aos alergénios responsáveis por reacções de hipersensibilidade subsequentes à ingestão de trigo, tentaram identificar num grupo de crianças com alergia ao trigo na infância a presença de anticorpos IgE para ómega-5 gliadina. Estudaram 40 crianças com quadros clínicos de SEDA e/ou sintomas gastrintestinais e/ou respiratórios, tendo encontrado uma especificidade e um valor preditivo positivo de 100%, relativamente aos doseamentos de IgE para ómega-5 gliadina, no que diz respeito a reacções imediatas, sendo estas determinações negativas quando ocorriam apenas reacções retardadas (correlacionado com o resultado das provas de provocação controladas com placebo)<sup>21</sup>.

Recentemente, foi publicada a sequenciação molecular de sete epitopos da ómega-5 gliadina, abrindo novas perspectivas em termos de abordagem diagnóstica e intervenção terapêutica específica nestas doenças<sup>22</sup>.

A asma do padeiro é uma reacção que ocorre em resposta à inalação de farinhas, sob a forma de sintomas de dificuldade respiratória que traduzem hiperreactividade brônquica; habitualmente, a exposição ocorre no local de trabalho, constituindo uma doença ocupacional; estes doentes, em regra, não têm qualquer sintomatologia desencadeada pela ingestão de cereais, conhecendo-se com relativa profundidade os alergénios envolvidos (Quadro 2).

A doença celíaca constitui uma enteropatia não-IgE-mediada que se deve a uma reacção imunológica desencadeada pela fracção gliadina presente no trigo e em outros cereais. Caracteriza-se por induzir atrofia grave das vilosidades intestinais, condicionando quadros clínicos de malabsorção intestinal e atraso de crescimento nas crianças.

Simonato e colaboradores<sup>23</sup> estudaram 20 doentes

(10 atópicos e 10 não atópicos) com síndrome do cólon irritável associado à ingestão de trigo; os TC e os doseamentos séricos de IgE específica para o trigo foram positivos em todos os indivíduos atópicos e em apenas um dos não atópicos; 10/11 soros dos doentes com sIgE positiva e 2/9 soros respeitantes a doentes com sIgE negativa apresentaram *imunoblot* com banda na zona dos 16kd; 19/20 soros reconheceram proteínas correspondentes à fracção prolamina ou glúten (insolúvel em soluções neutras). Tal como vem sendo realçado ao longo deste trabalho, estes autores concluem que os extractos comerciais, e correspondente caracterização proteica, no que diz respeito ao trigo, deve ser aprofundada; neste estudo concluíram também que, nesta sequência, a prevalência de alergia alimentar associada à síndrome de cólon irritável estará a ser subestimada.

São assim várias as doenças que se relacionam com a exposição ao trigo, tendo já sido possível determinar alguma relação entre o perfil de manifestações clínicas e os principais alergénios implicados em cada uma delas (Quadro 2).

## EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Após uma anamnese cuidada para se confirmar a presença de qualquer destes diagnósticos, é útil a

**Quadro 2.** Alergénios identificados nas reacções de hipersensibilidade ao trigo<sup>5,9,10,21,24</sup>

Entidade clínica	Alergénios implicados
Alergia alimentar	Inibidor da $\alpha$ -amilase, $\omega$ -5 gliadina
AIEDA*	$\gamma$ -gliadina, $\alpha$ -gliadina, $\omega$ -5 gliadina
Asma do padeiro	Inibidor da $\alpha$ -amilase, peroxidase, prolamina insolúveis, $\omega$ -5 gliadina, $\gamma$ -gliadina
Doença celíaca	Gliadina

\*AIEDA = Anafilaxia Induzida pelo Exercício e Dependente da Ingestão de Alimentos

realização criteriosa de exames auxiliares de diagnóstico (Quadro 3).

Os testes cutâneos por picada (*prick*) podem ser realizados com extractos comerciais ou com a farinha em natureza; são considerados positivos quando o diâmetro médio da pápula é igual ou superior a 3 mm ou 7 mm<sup>2</sup>; o valor preditivo positivo é máximo no primeiro ano de vida, altura em que a possibilidade de ter havido desenvolvimento de tolerância é ainda reduzida, diminuindo o valor preditivo deste teste com a idade. Actualmente, no estudo da patologia por sensibilização ao trigo, devem ser também usados extractos de gliadina e, se possível, ómega-5 gliadina.

A realização de testes em *patch* com farinha de trigo parece aumentar a probabilidade de detecção precoce de alergia ao trigo em crianças com dermatite atópica, tal como verificado em algumas séries<sup>25-27</sup>.

Para os quatro primeiros diagnósticos (Quadro 3), o estudo laboratorial permite identificar IgE específicas contra fracções da farinha de trigo, sendo que nos casos de doença celíaca são anticorpos da classe IgA e IgG anti-gliadina os que têm maior sensibilidade para o diagnóstico.

Para documentar o diagnóstico de asma do padeiro, doença ocupacional, é de grande valor a monitorização

do débito expiratório máximo instantâneo e a realização de espirometrias no local de trabalho e sua comparação com outras realizadas em condições basais, nomeadamente em períodos de não exposição; as provas de provocação brônquica podem estar igualmente indicadas. No que respeita à AIEDA, esta poderá ser confirmada após reprodução das condições necessárias ao aparecimento de sintomas, o que poderá passar pela realização de uma prova de esforço, embora esta possa envolver alguns riscos. Para se estabelecer o diagnóstico definitivo de doença celíaca é indispensável, até ao momento, a obtenção de uma biópsia jejunal e o seu estudo histológico.

Por fim, é importante realçar que, de todas as provas, a de provocação alimentar, aberta ou em ocultação, é a que tem maior rentabilidade no diagnóstico de alergia alimentar<sup>27</sup>.

## MEDIDAS DE EVICÇÃO

Uma vez confirmada a presença de hipersensibilidade ao trigo, recomenda-se que o indivíduo cumpra rigorosas medidas de evicção deste cereal e também de todos os

**Quadro 3.** Exames auxiliares de diagnóstico indicados no estudo das reacções de hipersensibilidade ao trigo

Entidade clínica	Métodos auxiliares de diagnóstico						
	<i>Prick</i>	<i>Patch</i>	PPA	PFR	Prova esforço	Histologia (biópsia)	Laboratório imunologia
Alergia alimentar IgE mediada	X		X				X
SEDA	X	X	X				X
AIEDA	X		X		X		X
Asma do padeiro	X			X			X
Doença celíaca						X	X

SEDA-Síndrome de Eczema / Dermatite Atópica; AIEDA- Anafilaxia Induzida pelo Exercício e Dependente da ingestão de Alimentos; *prick* - teste cutâneo por picada; *patch* - teste cutâneo em oclusão; PPA- Prova de Provocação Alimentar; PFR- Provas Funcionais Respiratórias.

que com ele têm reactividade cruzada (exs.: centeio, cevada); no entanto, embora os doentes com alergia alimentar ao trigo tenham reactividade cruzada *in vitro* com outros cereais numa percentagem relativamente elevada, pode não ser concordante com os resultados das provas de provocação alimentar; assim, considera-se que a evicção de cereais taxonomicamente relacionados deverá ser orientada após a realização de provas de provocação específicas<sup>7</sup>.

Em termos práticos, quando se pretende fazer uma dieta de evicção total ao trigo recomenda-se o consumo de alimentos que contenham no rótulo da embalagem o símbolo de ausência de glúten. Ainda assim, os doentes deverão ser instruídos quanto à leitura atenta e sistemática dos rótulos para que se possam evitar ingestões acidentais, que poderão ser graves. No entanto, a contaminação de alguns alimentos com proteínas de trigo pode ser suficiente para o desencadear de sintomas graves, não sendo neste caso preveníveis<sup>28</sup>.

Dos doentes com alergia alimentar ao trigo só uma pequena percentagem apresenta sensibilização e manifestações clínicas respiratórias quando exposto a pólenes de gramíneas, tal como os doentes com polinose só excepcionalmente não toleram a ingestão de cereais<sup>7</sup>.

## PREVENÇÃO

Como regra geral, a identificação de grupos de risco é essencial para que se possam implementar medidas de prevenção primária. No entanto, e até ao momento, não foi ainda possível definir quais as crianças em risco de desenvolver alergia ao trigo, pelo que estas medidas não podem ser aplicadas. O mesmo não se passa na prevenção desta sensibilização no contexto de patologia ocupacional.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A expressão clínica da alergia ao trigo tem vindo a aumentar nos últimos anos na nossa prática clínica, sendo previsível que se mantenha esta tendência.

As formas de manifestação clínica são variadas, diferindo consoante a população estudada, incluindo o grupo etário, pelo que é muito importante conhecer o perfil de apresentação alérgica em cada país ou região.

Entre os exames complementares, os testes cutâneos e/ou as determinações de IgE específica com utilização de extractos mais sensíveis e com maior especificidade (ex.omega-5 gliadina) devem ser incluídos na investigação etiopatogénica dos quadros de hipersensibilidade ao trigo, em que a mediação por IgE específica seja provável. São necessários mais trabalhos para consolidar este conhecimento.

### Contacto:

Cristina Santa Marta  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital de Dona Estefânia  
Rua Jacinta Marto  
1169-045 Lisboa  
Telefone: +351919601015  
Fax: +351213126654  
E-mail: csantamarta@netcabo.pt

## BIBLIOGRAFIA

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for Allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
2. Hasan Arshad S. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy. *Allergy* 2001;56(Suppl.67):113-6.
3. Morais-Almeida M, Prates S, Pargana E, et al. Alergia alimentar em crianças numa consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999;7:167-71.
4. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Murphy R, Wood R, Sampson HA. Symposium: Pediatric Food Allergy. *Pediatrics* 2003;111:1591-4.
5. James JM, Sixbey JP, Helm RM, Bannon GA, Burks AW. Wheat a-amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization; *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:239-44.



6. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205-9.
7. 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;96:341-51.
8. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot* 2002;53:947-58.
9. Armentia A, Rodriguez R, Callejo A, et al. Allergy after ingestion or inhalation of cereals involves similar allergens in different ages. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1216-22.
10. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:912-17.
11. Urticaria induced by wheat in children. Silva A, Santa-Marta C, Prates S, Pires G, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. *Allergy* 2004;59 (Suppl.): 296 (abstract).
12. Wal JM. Cow's milk allergens. *Allergy* 1998;53:1013-22.
13. Burks W, Helm R, Stanley S, Bannon GA. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:243-8.
14. Pfeil T, Schwabl U, Ulmer WT, Konig W. Western blot analysis of water-soluble wheat flour (*Triticum vulgare*) allergens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:224-31.
15. Sanchez-Monge R, Gomez L, Barber D, Lopez-Otin C, Armentia A, Salcedo G. Wheat and barley allergens associated with baker's asthma. Glycosylated subunits of the alpha-amylase-inhibitor family have enhanced IgE-binding capacity. *Biochem J* 1992;281(Pt 2):401-5.
16. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, et al. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1120-9.
17. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997;27:162-6.
18. Daengsuwan T, Palosuo K, Vichyanond P, Reunala T. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2004;59 (Suppl.):296 (abstract).
19. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE - indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:386-91.
20. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:466-73.
21. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. Wheat w-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:634-8.
22. Matsuo H, Morita E, Tatham AS, et al. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem* 2004;279: 12135-40.
23. Simonato B, De Lazzari F, Pasini G, et al A. IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1771-8.
24. Smith TA, Parker G, Hussain T. Respiratory symptoms and wheat flour exposure: a study of flour millers. *Occup Med* 2000;50:25-9.
25. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851-6.
26. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 548-53.
27. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2001;91: 1044-9.
28. Matsumoto T, Miyazaki T. Systemic urticaria in an infant after ingestion of processed food that contained a trace quantity of wheat. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:98-100.