



CASO CLÍNICO

Sensibilización a múltiples alérgenos vegetales en un panadero

Raphaëlle Bazire, Francisco Vega, Carlos Blanco
Servicio de Alergia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

INTRODUCCIÓN

La patología ocupacional desarrollada en el ámbito de la panadería ha sufrido cambios en los últimos años debido al uso de nuevas harinas y semillas, lo que ha permitido la aparición de nuevos alérgenos como desencadenantes de cuadros de hipersensibilidad. El asma causada por alergia a proteínas de cereales es uno de las más frecuentes entre las asmas ocupacionales y de las mejor estudiadas.

Las profesiones más afectadas por el asma inducida por cereales son las de panadero (10-15%), trabajadores en pastelerías, granjeros, y manipuladores de cereales¹.

A continuación, describimos un caso clínico particular de alergia ocupacional en panadería, en el que están implicados alérgenos procedentes de diferentes alimentos. Además, el paciente presenta episodios de anafilaxia tras ingesta de semillas y cerveza, en las que están implicados alérgenos similares.

CASO

Anamnesis y exploración física

Varón de 43 años, natural de Ecuador que reside en España desde el 2004, sin antecedentes de atopia.

Desde ese mismo año comienza a trabajar en un horno de panadería, sin presentar ningún tipo de sintomatología. A partir del cuarto año (2008), refiere síntomas oculonasales y disnea sibilante al manipular harina de trigo, harina multicereales y harina con pipas de girasol, tolerando su ingesta.

Al preguntarle por la intensidad de los síntomas en función del tiempo, el paciente refiere que los síntomas aparecen a los 30 minutos de iniciar la jornada laboral y los relaciona claramente con los periodos de trabajo, estando asintomático durante las vacaciones.

Asimismo, refiere que desde 2010 ha presentado episodios de prurito orofaríngeo, rinoconjuntivitis y disnea con sibilancias que relaciona con la ingesta de mostaza, semillas de sésamo y cerveza con alcohol. Refiere tolerar la cerveza sin alcohol. Nunca ha comido pipas de girasol.

**Tabla I.** Resultados de pruebas cutánea en prick-test

Pruebas cutáneas		
Prick-test	Pólenes, acaros (domésticos y almacenamiento), hongos, epitelios de animales, cereales, levaduras	Negativo
	Sésamo, mostaza	Positivo
Prick-prick	Harina de trigo, harina con pipas de girasol, harina multicereales, pipas de girasol, cerveza con alcohol	Positivo
	Cerveza sin alcohol	Negativo

Exploración física:

- Auscultación cardiopulmonar: sin alteraciones.
- Rinoscopia anterior: sin alteraciones.
- No lesiones cutáneas.

Estudio alergológico**Estudio alergológico “in vivo”**

1. Se realizan pruebas cutáneas en prick-test con baterías comerciales de inhalantes, cereales, levaduras y semillas, así como con productos de panadería aportados por el paciente (harina de trigo, harina con pipas de girasol, harina multicereales, pipas de girasol, cerveza con alcohol Mahou® y cerveza sin alcohol Finkbrau®). Se realizan pruebas cutáneas con dichos productos en controles no atópicos y son negativas. Los resultados se recogen en la Tabla I.
2. Las pruebas respiratorias se realizaron en periodo de baja laboral, siendo la espirometría con broncodilatación normal y la FeNO elevada, con un valor de 116 ppm.
3. El paciente realizó un registro de pico-flujo durante el periodo laboral y vacacional, presentando una variabilidad diaria del 27% en el trabajo y estabilidad de los registros durante vacaciones (Fig. 1).
4. Test de manipulación por baldeo, sin contacto directo con harina de trigo y pipas de girasol en el que se valoró la sintomatología ocular mediante la puntuación de Abelson², y los síntomas nasales según la puntuación de Lebel³. Se realizaron controles espirométricos pre y post-manipulación, así como toma de exudados nasales en ambos tiempos para valorar la eosinofilia. Los resultados se recogen en la Tabla II.

Estudio alergológico “in vitro”

1. Determinación de valores de IgE específica con metodología ImmunoCAP® e ISAC® (Tabla III).

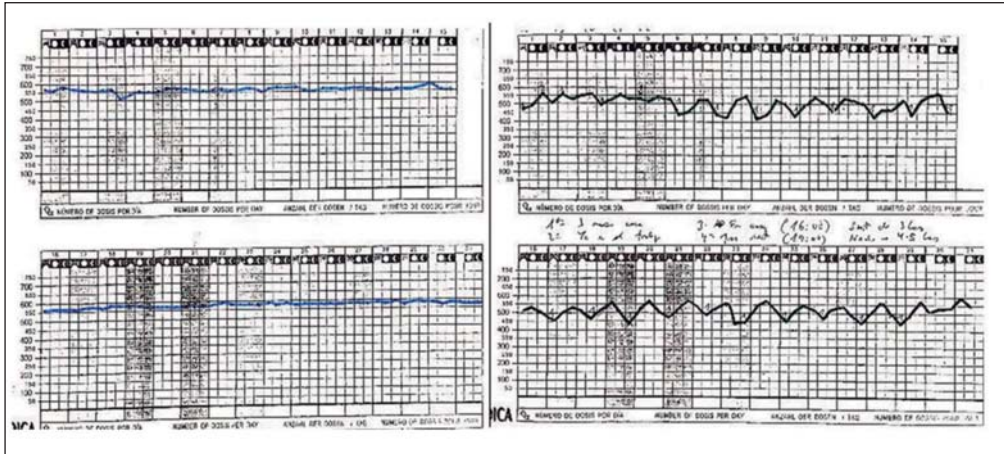


Fig. 1. Registro de pico flujo: izquierda en vacaciones y derecha en periodo laboral.

Tabla II. Resultados de pruebas de exposición

	Harina de trigo	Pipas de girasol
Molestias naso-oculares y tos	Sí	Sí
Score ocular y nasal	Positivo	Positivo
Bajada de FEV1	18%	17%
Eosinofilia nasal	Leve	No
FEM post-exposición	Normal	Normal

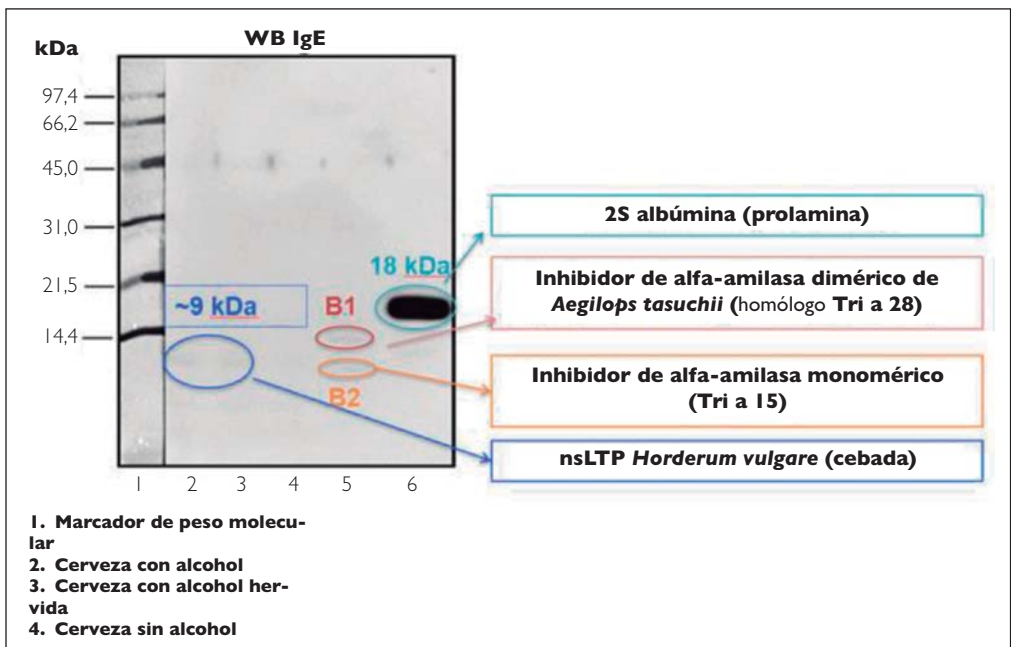
Tabla III. Determinación de IgE específica (ImmunoCAP® e ISAC®)

INMUNOCAP	
Trigo	0,9 kUA/l
Centeno	0,44 kUA/l
Cebada	1 kUA/l

- Determinación de IgE específica frente a diferentes alérgenos vegetales mediante *microarray* desarrollado por Araceli Díaz-Perales (Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas- UPM-INIA), reconociéndose alérgenos pertenecientes a las superfamilias de las prolaminas y de las cupinas (Tabla IV).
- SDS-PAGE *Immunoblot* y posterior secuenciación mediante LC/MC-MC (Liquid chromatography-tándem mass spectrometry), realizado gracias a la colaboración de Jerónimo Carnés (Departamento I+D de Laboratorios Leti) y cuyos resultados se recogen en la Figura 2.

**Tabla IV.** Resultados de *microarray* con alérgenos vegetales

MICROARRAY PROPIO	
Alérgenos detectados	Familia de proteínas
Ara h1	7S-vicilina (cupina)
Ara h2	2S-albúmina (prolamina)
Cas s8	LTP (prolamina)
Cor a14	2S-albúmina (prolamina)
Phi p12	Profilina
Pru p3	LTP (prolamina)
Inhibidor de alfa-amilasa	Prolamina
Extracto de gliadinas	Prolamina

**Fig. 2.** Resultados de Inmunoblot y secuenciación LC/MC-MC.

Con estas técnicas se identificaron dos bandas en el extracto de harina de trigo correspondientes al inhibidor de alfa-amilasa monomérico (Tri a 15) y dimérico (Tri a 28). En el extracto del pisa de girasol aparece una banda intensa de 18 kDa identificada como 2S albúmina (prolamina).

En cuanto a la cerveza con alcohol, aparece una banda menor de 14 kDa que se identifica como la LTP de la cebada. Esta banda aparece con menos intensidad en la cerveza hervida y no está presente en la cerveza sin alcohol.



Juicio clínico

- Rinoconjuntivitis y asma ocupacional en panadero por sensibilización a proteínas del grupo de prolaminas (2S-albúmina de pipa de girasol, así como inhibidor de alfa-amilasa, gliadina y LTP de cereales).
- Anafilaxia por ingesta de semillas con sensibilización a proteínas de almacenamiento de los grupos prolamina (2S-albúmina) y cupina (7S-vicilina y I IS-globulina).
- Anafilaxia por ingesta de cerveza con alcohol (sensibilización a LTP de cebada) con buena tolerancia a cerveza sin alcohol.

Evolución

Tras iniciar el tratamiento con antihistamínicos, fluticasona nasal, montelukast y fluticasona/salmeterol inhalado, el paciente refería una clara mejoría clínica, pero mantenía reactivaciones al iniciar el trabajo que precisaban tratamiento con salbutamol diario. Con nuestro diagnóstico alergológico el paciente consiguió una incapacidad laboral para el desarrollo de su trabajo en panadería y actualmente trabaja como conductor, estando asintomático y sin precisar tratamiento. Sigue evitando la ingesta de semillas.

DISCUSIÓN

Según el estudio EuroPrevall, la media de prevalencia de sensibilización mediada por IgE frente al trigo es del 4,5%, y del 10,4% en el área de Madrid. Las presentaciones clínicas de la alergia a los cereales van a depender de la vía de contacto, siendo en la rinitis y el asma del panadero típicamente la vía de sensibilización la inhalatoria. El cereal más implicado es el trigo, pero también puede deberse a otros cereales que se utilizan, así como leguminosas y semillas. Otros alérgenos que deberían descartarse son ácaros de almacenamiento, artrópodos que contaminan las harinas, enzimas y hongos¹.

Los alérgenos más frecuentemente implicados pertenecen a la superfamilia de las prolaminas⁴, como en el caso de nuestro paciente que estaba sensibilizado a diferentes prolaminas (inhibidores de alfa amilasa/tripsina, gliadina y LTP).

La aparición de alergia en el panadero es más frecuente en población atópica y especialmente en pacientes previamente sensibilizados a polen, siendo destacable que nuestro paciente sea atópico.

Para demostrar la existencia de un asma ocupacional, hace falta una historia clínica compatible, con pruebas de sensibilización positivas *in vivo* y *in vitro* y la demostración mediante pruebas respiratorias de variabilidad de la función pulmonar^{5,6}. Finalmente, una prueba de exposición positiva al alérgeno confirmará la etiología.

La anafilaxia por ingesta de mostaza y sésamo ya ha sido previamente descrita, así como el asma por inhalación de pipa de girasol⁷.



La peculiaridad de este paciente radica en que está sensibilizado a diferentes prolaminas presentes en cereales y semillas y que, por la cronología de su historia clínica, parece evidente que la vía de sensibilización sería la inhalatoria, presentando sintomatología por ingesta de semillas en un momento posterior al desarrollo de la clínica respiratoria por inhalación en su medio de trabajo.

Por último, y en cuanto a la cerveza, el paciente presentó anafilaxia tras ingesta de cerveza con alcohol, tolerando la cerveza sin alcohol. En el estudio *in vitro* realizado se demuestra que el paciente está sensibilizado a la LTP de la cebada, que no aparece en el *immunoblot* de la cerveza sin alcohol. Ante tal hecho podríamos pensar que en el proceso de elaboración de la cerveza sin alcohol se podría producir una modificación de la LTP suficiente como para dejar de ser reconocida por la IgE de nuestro paciente. En la fabricación de la cerveza sin alcohol, existen varios métodos de fabricación, estando implicados en dos de ellos la aplicación de altas temperaturas y presiones para conseguir la extracción del alcohol. Ya se ha comprobado que proteínas altamente resistentes como son las proteínas de almacenamiento de leguminosas pueden perder alergenicidad tras ser sometidas a diferentes procesos de altas presiones y temperaturas⁶⁻⁹, y que las LTP pueden degradarse tras procesos industriales y de manipulaciones termomanométricas. Por lo tanto, sería muy probable que en la cerveza sin alcohol pudiese producirse también la pérdida de alergenicidad de la LTP de cebada por procesos similares.

CONCLUSIONES

- Presentamos un paciente que ha presentado sintomatología de rinoconjuntivitis y asma tras inhalación de cereales y pipa de girasol por sensibilización a alérgenos de la superfamilia de las prolaminas (inhibidores de alfa-amilasa, gliadina y 2S albúmina).
- Además ha presentado cuadros de anafilaxia por ingesta semillas de mostaza y sésamo, estando sensibilizado a diferentes tipos de proteínas de almacenamiento: 2S albumina (prolamina) y 7S y 11S globulinas (cupinas).
- Por otra parte, ha presentado anafilaxia tras ingesta de cerveza con alcohol por sensibilización a LTP de cebada, tolerando la cerveza sin alcohol en la que pensamos que la alergenicidad de la LTP se ha visto modificada por el tratamiento de altas presiones y temperaturas utilizadas en su fabricación.
- Recomendamos incluir en las baterías de estudio del asma del panadero nuevos alérgenos relacionados con diferentes vegetales, como semillas y leguminosas, que se han ido incorporado en la fabricación de productos de panadería.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013. 5(6):348-356.
2. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990 Jan; 108(1):84-8.



3. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:869-77.
4. Salcedo G, Quirce S, Díaz-Perales A. Wheat allergens associated with baker's asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;11(2):81-92.
5. Van Kampen V, Rabstein S, Sander I, Merget R, Brüning T, Broding HC, Keller C, Müssen H, Overlack A, Schultze-Werninghaus G, Walusiak J, Raulf-Heimsoth M. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008 ;63(7):897-902.
6. Sastre J, Quirce S, eds. *Patología respiratoria alérgica ocupacional*. Madrid: Emisa 2003.
7. Patel A, Bahna SL. Hypersensitivities to sesame and other common edible seeds. *Allergy* 2016; 71(10):1405-13.
8. Cabanillas B, Maleki SJ, Rodríguez J, Burbano C, Muzquiz M, Jiménez MA, Pedrosa MM, Cuadrado C, Crespo JF. Heat and pressure treatments effects on peanut allergenicity. *Food Chem* 2012 ;132(1):360-6.
9. Cuadrado C, Cabanillas B, Pedrosa MM, Muzquiz M, Haddad J, Allaf K, Rodríguez J, Crespo JF, Burbano C. Effect of instant controlled pressure drop on IgE antibody reactivity to peanut, lentil, chickpea and soybean proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4):397-404.
10. Guillamón E, Burbano C, Cuadrado C, Muzquiz M, Pedrosa MM, Sánchez M, Cabanillas B, Crespo JF, Rodríguez J, Haddad J, Allaf K. Effect of an instantaneous controlled pressure drop on in vitro allergenicity to lupins (*Lupinus albus* var *Multolupa*). *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):9-14.
11. Gamboa PM, Gonzalez C, Pereira C, Catarino M, García-Lirio E, Soriano A, Pacios LF, Díaz-Perales A. Unlocking the resistance to wheat lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1257-8.
12. Examining the effect of high pressure processing on the allergenic potential of the major allergen in peach (Pru p 3). Lavilla M, Orcajo J, Díaz-Perales A, Gamboa P. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2016;38:334-341.

