



Asma Ocupacional por *Papaver somniferum* (adormidera) Estudio de 5 casos

Dr. Javier Subiza*

Dra. Fernanda Bravo**

Dr. Ignacio Tudela***

Dra. Vanessa Rodríguez*



*Clínica Subiza

**ASEPEYO

***Laboratorios Inmunotek

Dra. Vanessa Rodríguez





Concentrado de Paja de Adormidera

Alcaloides

47 trabajadores

Mayor productor de adormidera después de Australia

25% Morfina mundial

5 trabajadores con síntomas respiratorios (CPA)



- El CPA (concentrado de paja de adormidera) es un polvo obtenido a partir del triturado y prensado de las cápsulas de *Papaver somniferum*, a las que se les han extraído previamente las semillas.



Triturado
Prensado
Granulado

Concentrado



Purificación

Morfina
Tebaína
Codeína

HISTORIA CLÍNICA

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
SEXO / EDAD	Varón / 33	Varón / 41	Varón / 36	Varón / 59	Varón / 36
Atopia					
Tabaco	No	No	Ex fumador 8 meses	Ex fumador 10 años	½ paquete/día
TRABAJANDO	4 años	14 años	7 años	24 años	3 años
INICIO SÍNTOMAS	5 meses	4 años	1 año	1 año	1 año
Rino-Conjun.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Asma	Sí	Si	Sí	Sí	Sí
Urticaria	Sí		Sí		
Dermatitis					
Asintomático sin trabajar	A los 15 días	A los 6 días	A los 3 días	A los 5 días	A los 3 días
Desencadenante	CPA	CPA	CPA	CPA	CPA

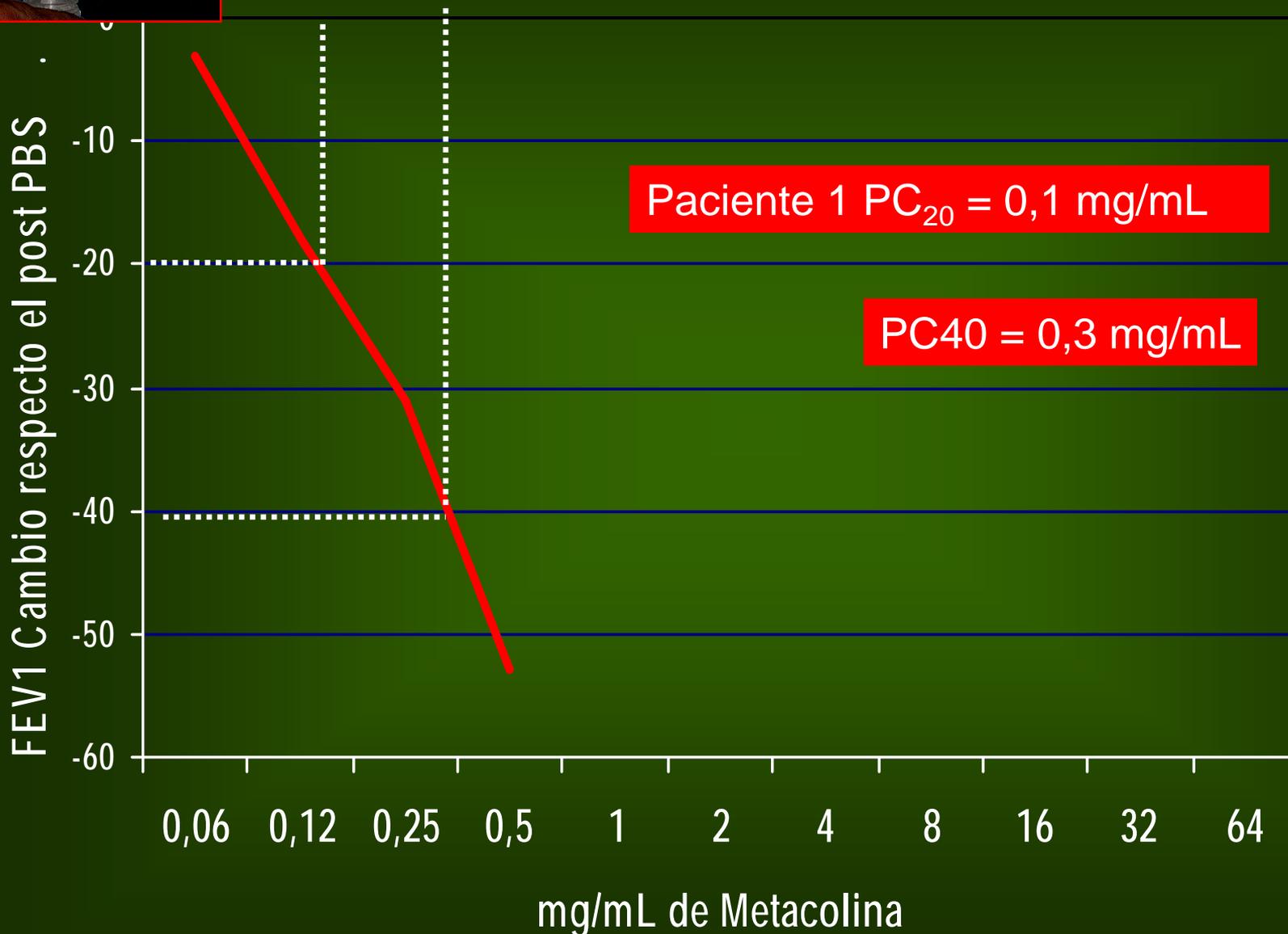
HISTORIA CLÍNICA

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Endoscopia nasal		Pálida edematosa			
A. pulmonar				Sibilancias	
A. cardiaca					
Esprometría basal				FEV ₁ = 46%	
TBD				Tras 4 puff salbutamol FEV ₁ = 61% Predni. 40 mg/día/7 días FEV ₁ = 97%	
Rinomanometría					
Rx senos -Tórax					
Hemo- Bioquímica IgE total				Glucemia (diabetes)	
Prick + aeroalérgenos		<i>Dactylis</i> <i>Cupressus</i> subclínico			

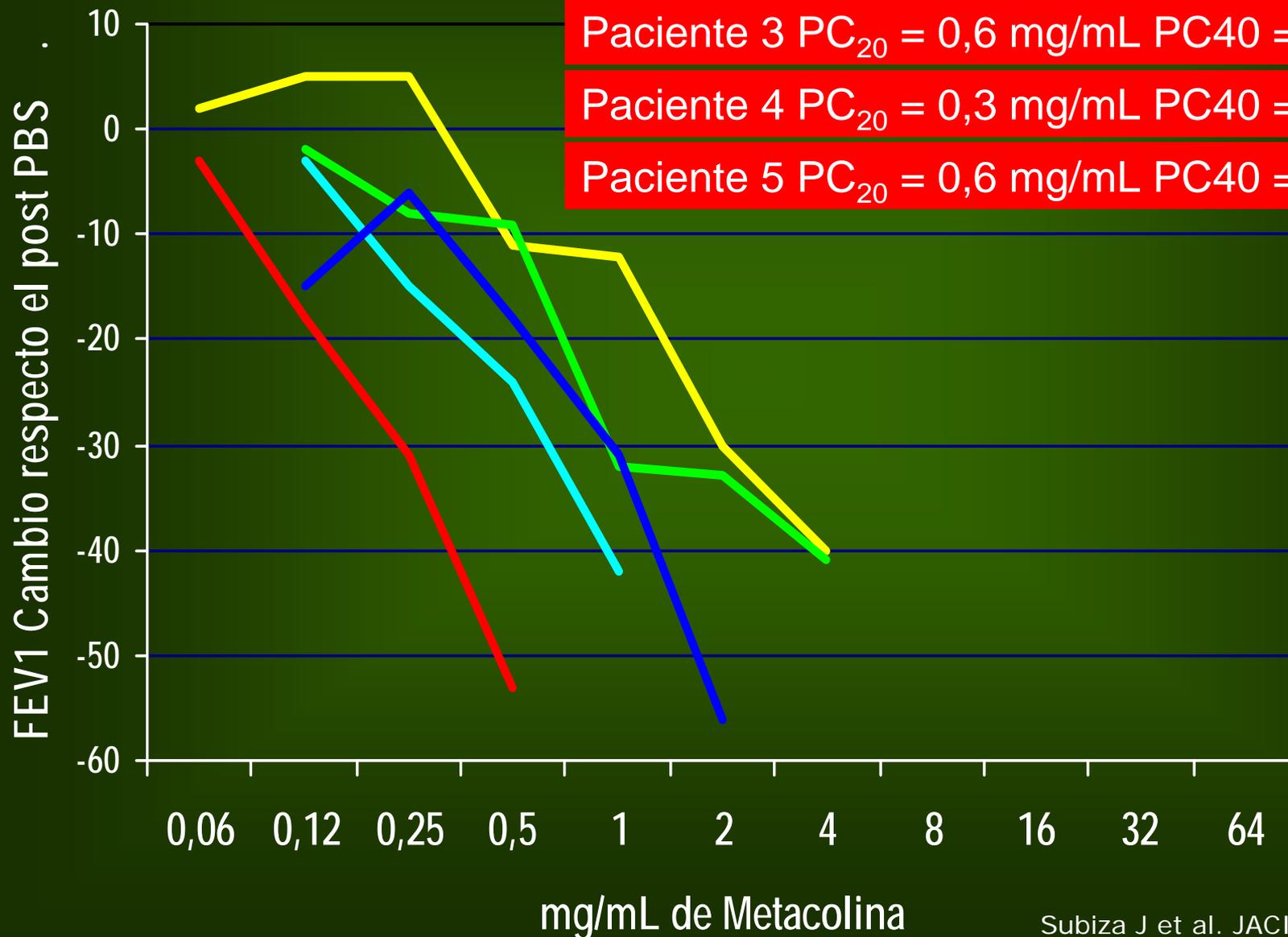
¿Es asma?



Provocación bronquial con diluciones de metacolina



Provocación metacolina



Paciente 1 PC₂₀ = 0,1 mg/mL PC₄₀ = 0,3 mg/mL

Paciente 2 PC₂₀ = 1,3 mg/mL PC₄₀ = 4 mg/mL

Paciente 3 PC₂₀ = 0,6 mg/mL PC₄₀ = 3,9 mg/mL

Paciente 4 PC₂₀ = 0,3 mg/mL PC₄₀ = 0,9 mg/mL

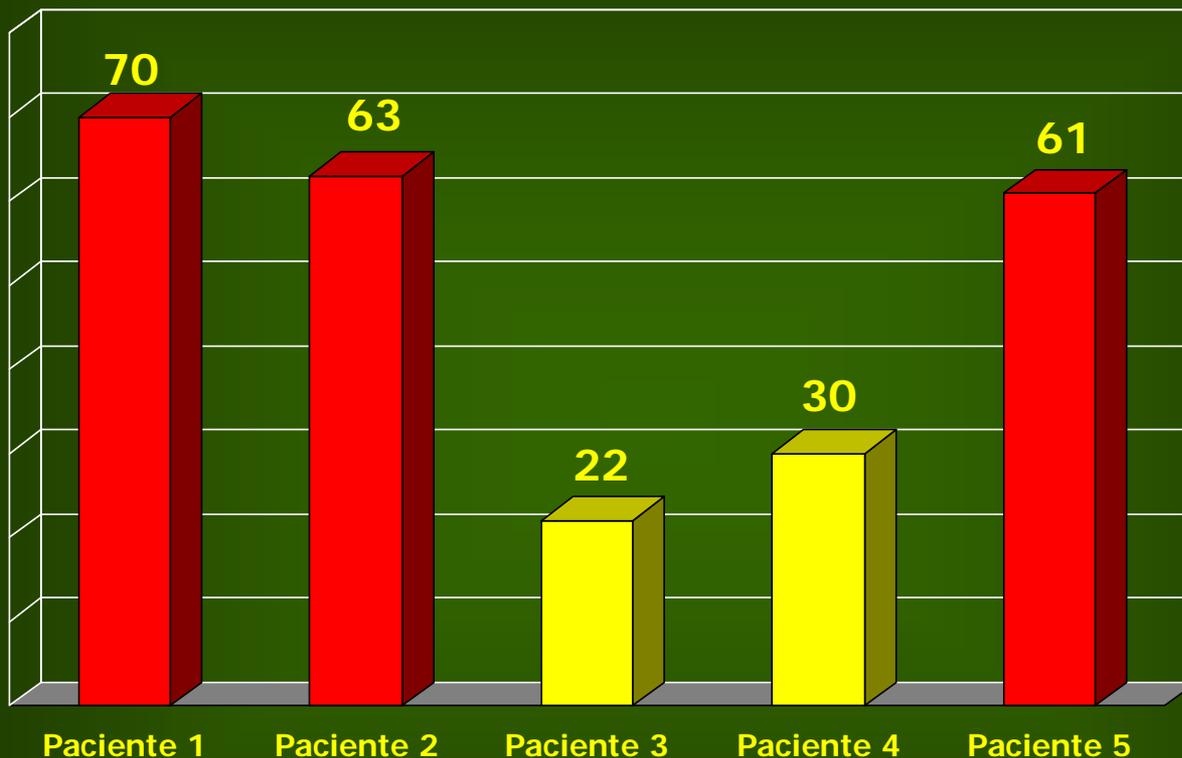
Paciente 5 PC₂₀ = 0,6 mg/mL PC₄₀ = 1,3 mg/mL

Fracción espiratoria de óxido nítrico [FE_{NO}]

ppb



Flujo espiratorio 50 ml/sg;



An Official ATS Clinical Practice Guideline:
Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels
(FENO) for Clinical Applications.
*American Journal of Respiratory and Critical
Care Medicine Vol 184. pp. 602-615, (2011)*

What Are the Clinically Significant Cut Points
for FENO in Adults?

Low FENO = 20-25 ppb

Intermediate FENO (25 ppb - 50 ppb)

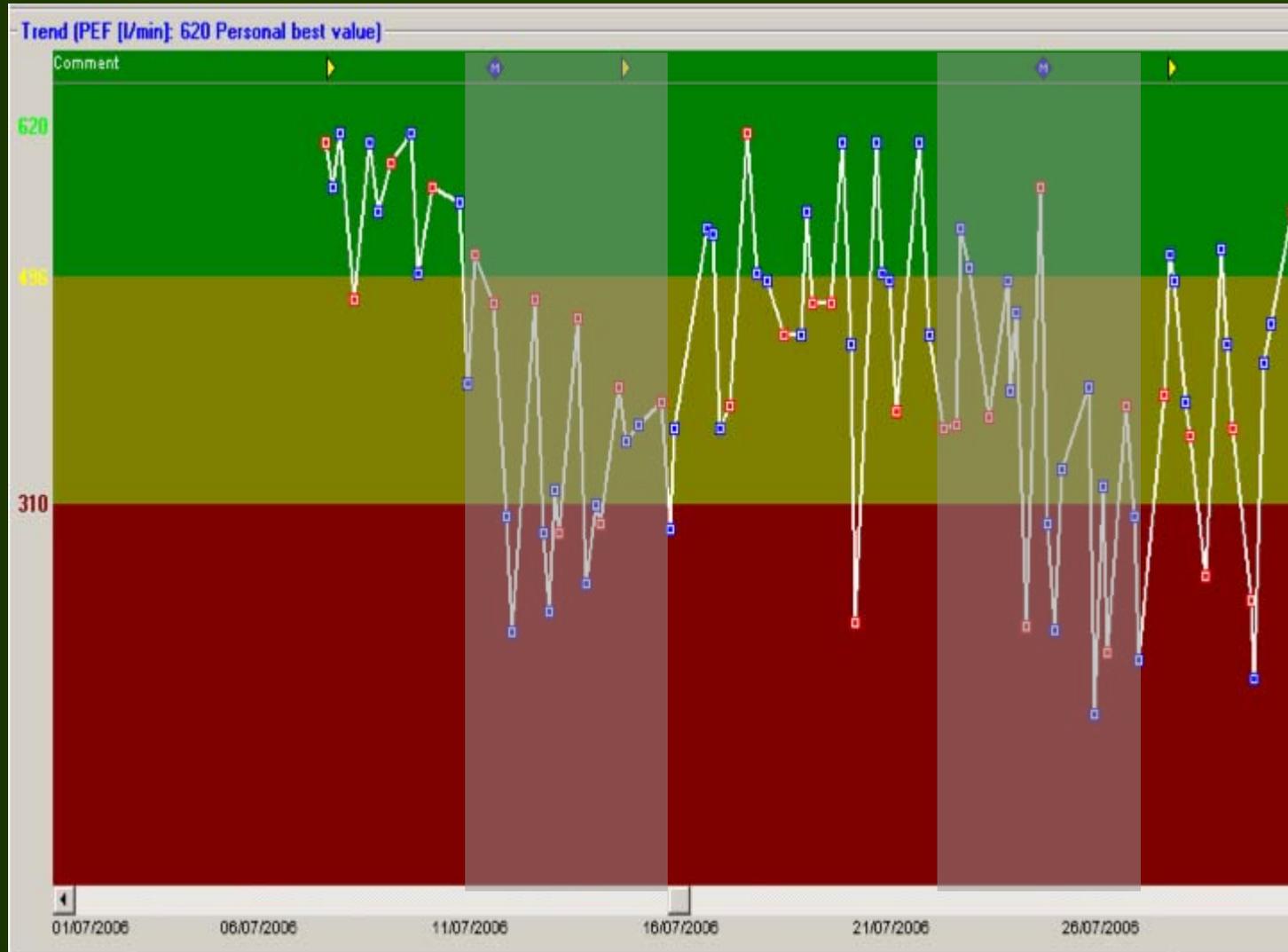
High FENO (> 50 ppb)

¿Es ocupacional?



Monitorización del PEF dentro y fuera del trabajo

PACIENTE 1



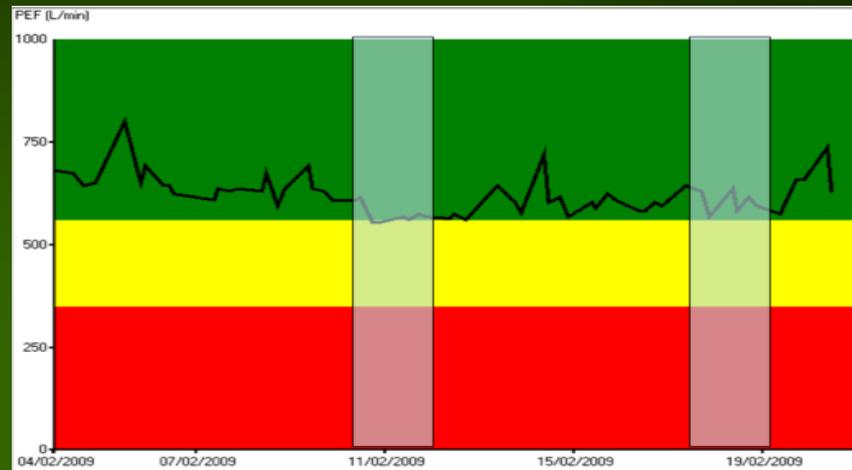
Monitorización del PEF dentro y fuera del trabajo



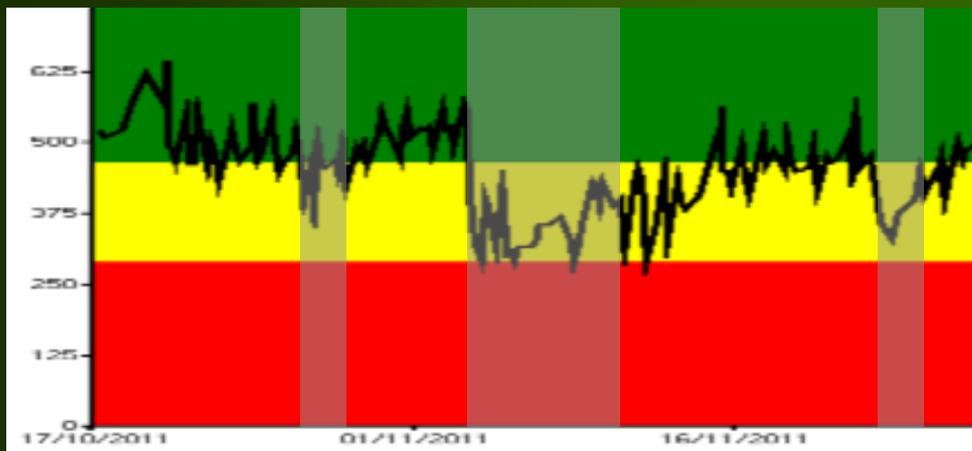
PACIENTE 2



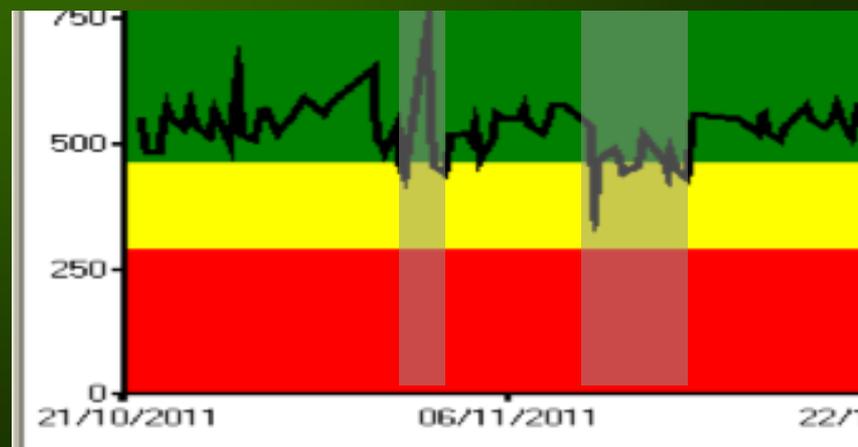
PACIENTE 3



PACIENTE 4



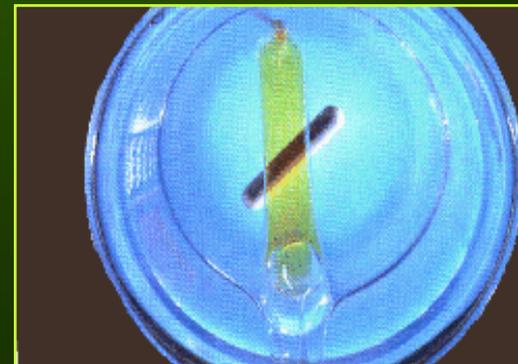
PACIENTE 5



¿Es por la CPA?

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO DE CPA (DIALIZADO Y NO DIALIZADO)

1. Polvo de CPA x 400
2. Desengrasado con acetona
3. Extracción en PBS (10 mM fosfato, 0.15 M ClNa, pH 7.4) 24 horas a 4°C (1:10 p/v)
4. Suspensión filtrada en papel (Whatman Ltd) y centrifugada
5. **Dializada y no dializada frente a PBS (3,5 KDa)**
6. Esterilizada mediante filtración a través de una membrana de 0,22 µm (Millipore)
7. Cuantificación de proteína total por método de Bradford
Extracto sin dializar: 19 µg/mL
Extracto dializado: 3 µg/mL
8. Solución alicuotada y congelada a -20 °C



PRICK TEST CON CPA

- Prick test con **CPA dializado** (sin sustancias <3,5 KDa) en los 5 pacientes fue **negativo**
- Prick test con **CPA no dializado** (con sustancias <3,5 KDa) en los 5 pacientes fue **positivo**, pero también en 5 controles no expuestos lo que apunta a un mecanismo inespecífico, invalidando el resultado)

- Pruebas cutáneas (lectura inmediata del diámetro mayor en mm)			
Alergeno	Método	Habón	Resultado
CPA No Dializada 10%	prick	4	2+ ??
CPA Dializada 10%	prick	1	-
Histamina	prick	5	
Gicerosalino	prick	0	

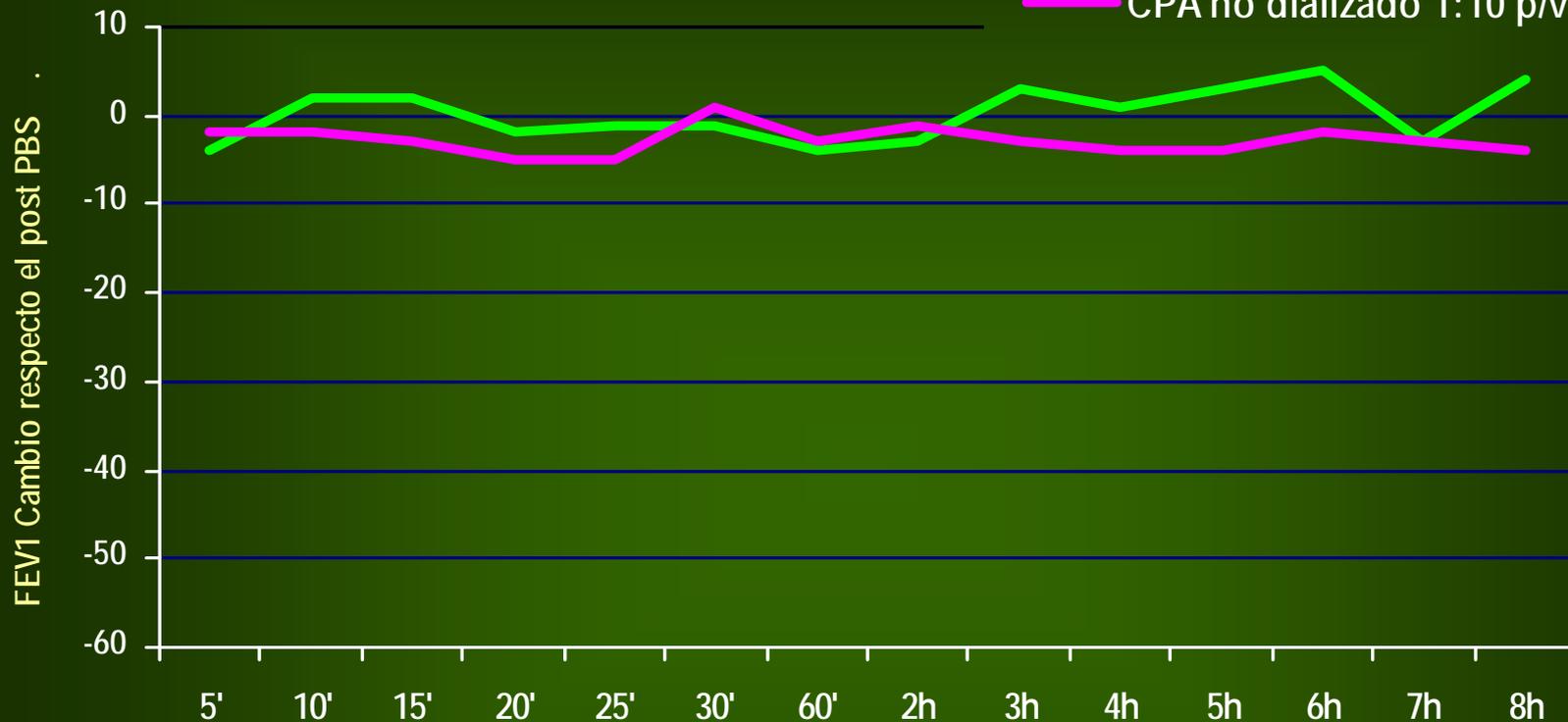
4+ positividad muy alta; 3+ alta; 2+ moderada; 1+ dudosa; - negativo
CPA 10% no dializada en **5 controles no expuestos, también positiva**



Provocación bronquial con extracto de CPA

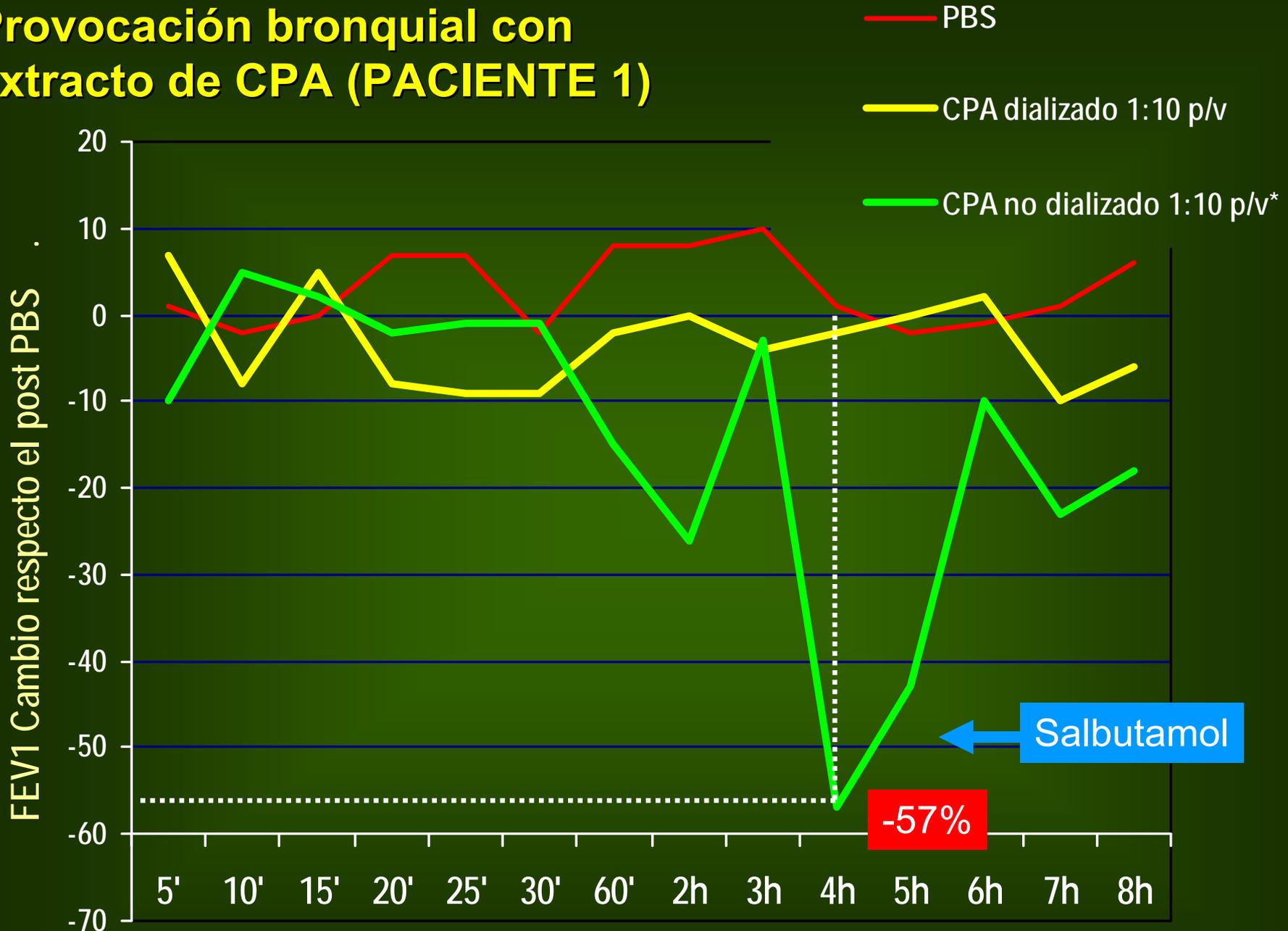
— CPA no dializado 1:10 p/v (control 1)

— CPA no dializado 1:10 p/v (control 2)



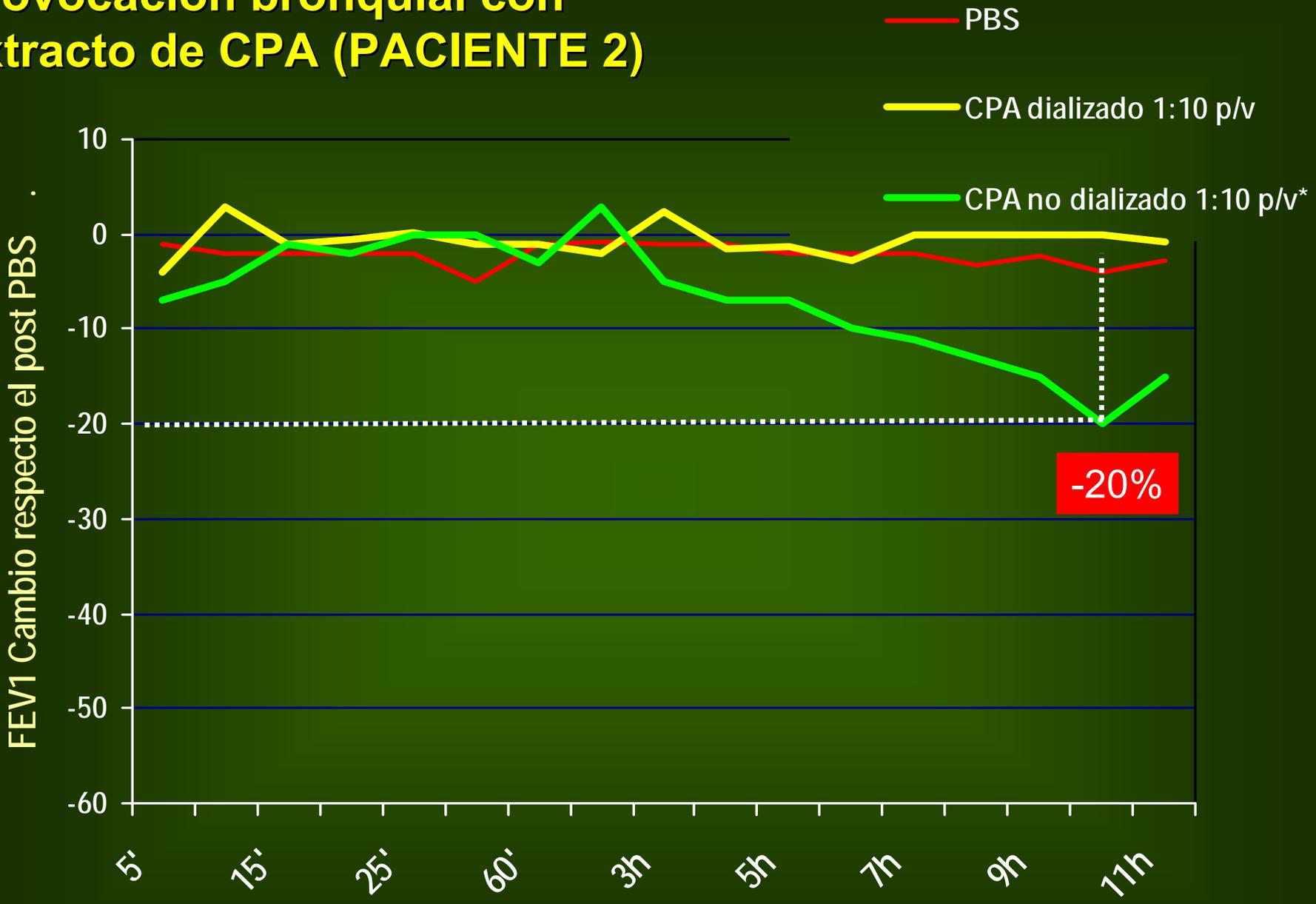
La provocaciones con extracto de CPA no dializado realizado en 2 asmáticos no expuestos a la adormidera y con unos PC_{20} de metacolina de 0,4 y 0,9 mg/ml fue completamente negativos.

Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 1)



Provocación bronquial específica POSITIVA (respuesta tardía)

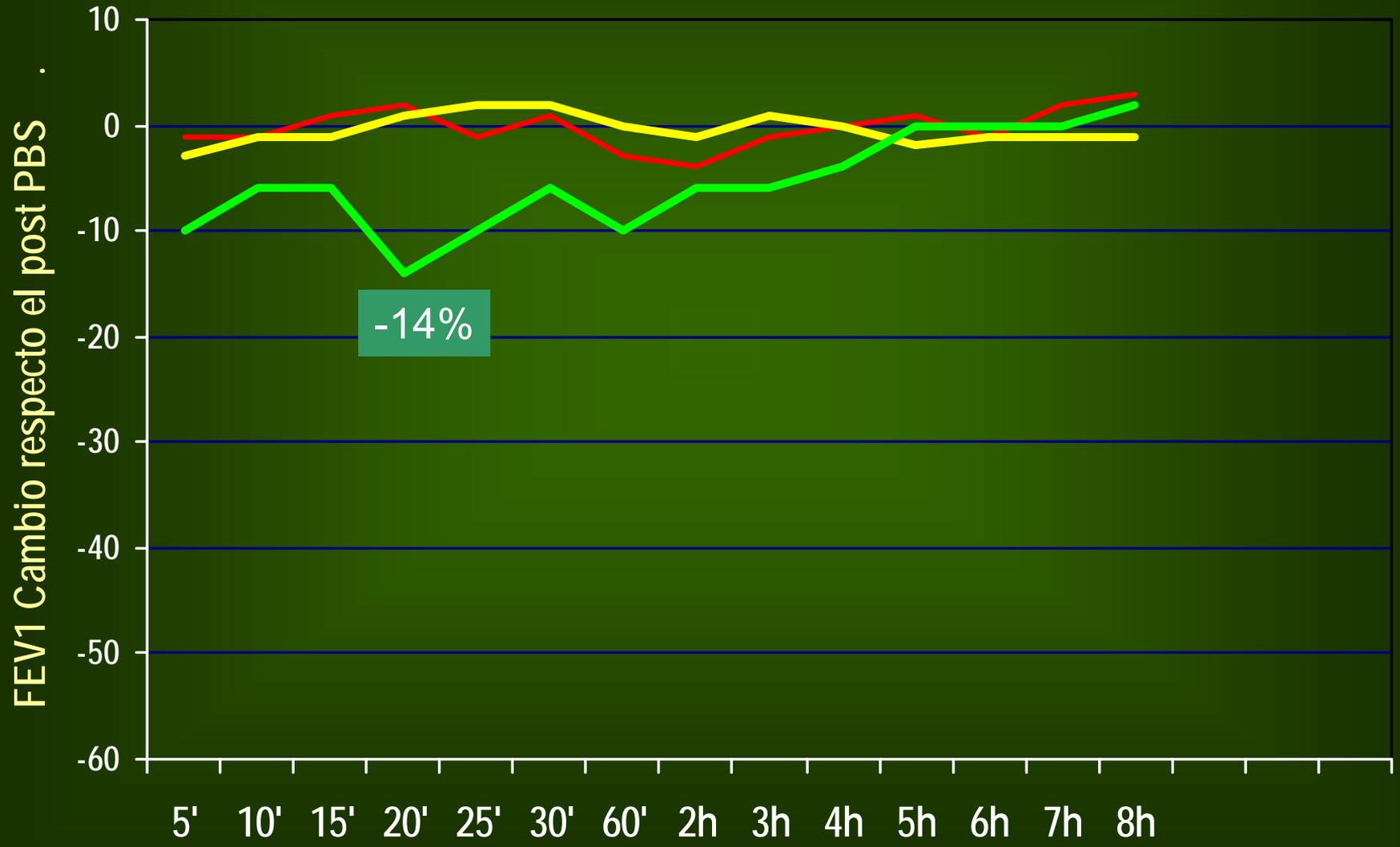
Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 2)



Provocación bronquial específica **POSITIVA** (respuesta tardía)

Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 3)

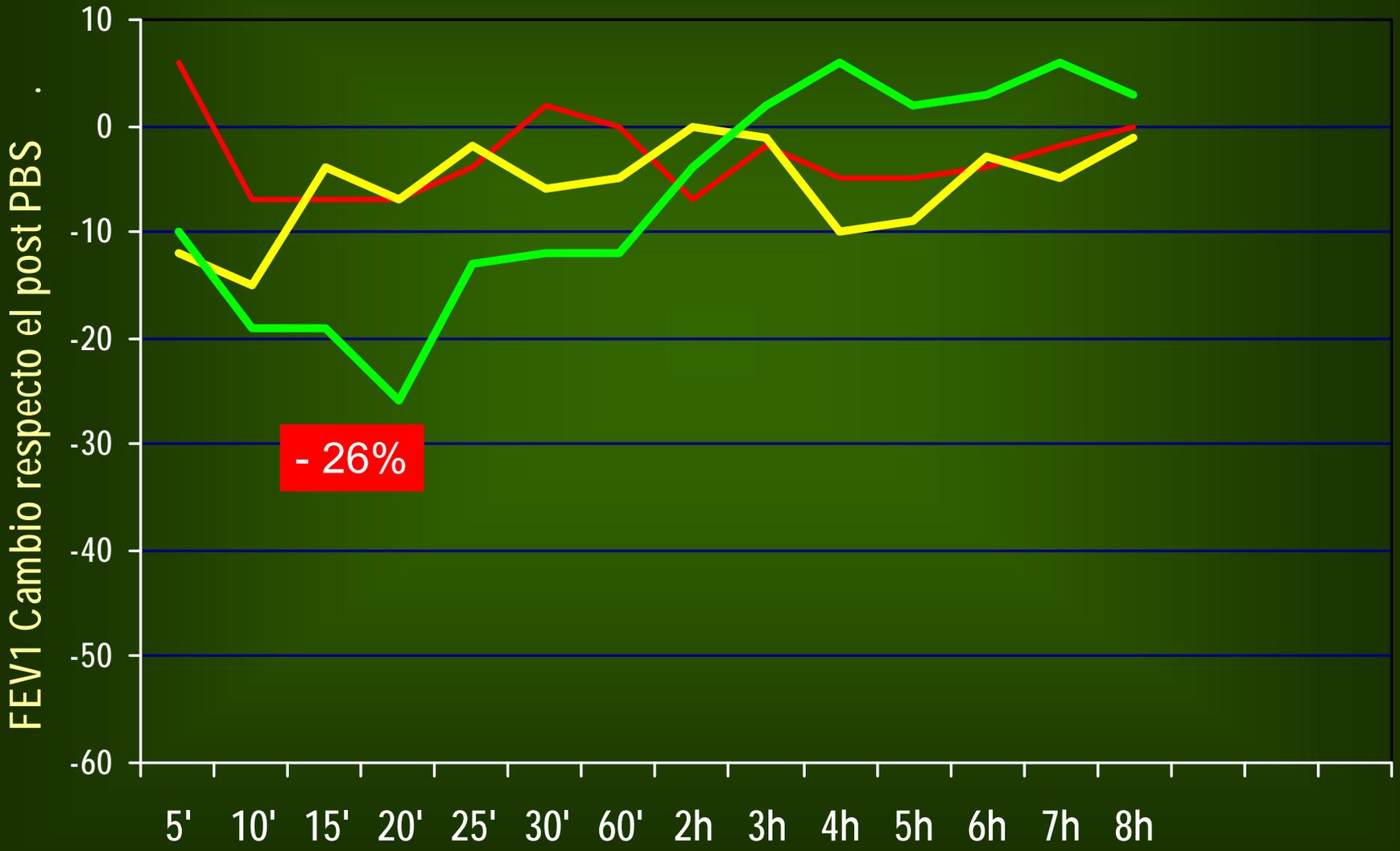
- PBS
- CPA dializado 1:10 p/v
- CPA no dializado 1:10 p/v*



Provocación bronquial específica **NEGATIVA**

Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 4)

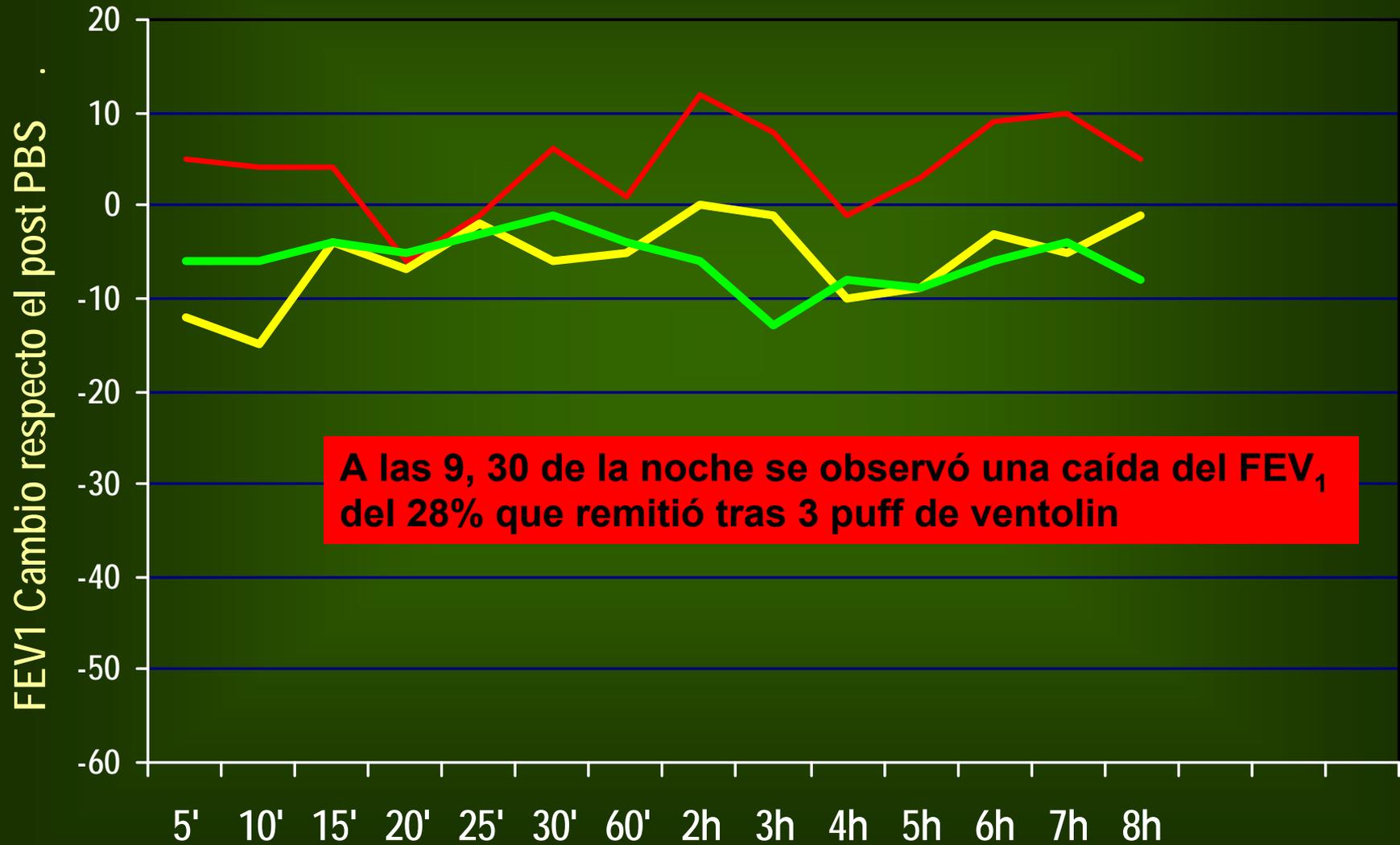
- PBS
- CPA dializado 1:10 p/v
- CPA no dializado 1:10 p/v*



Provocación bronquial específica positiva

Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 5)

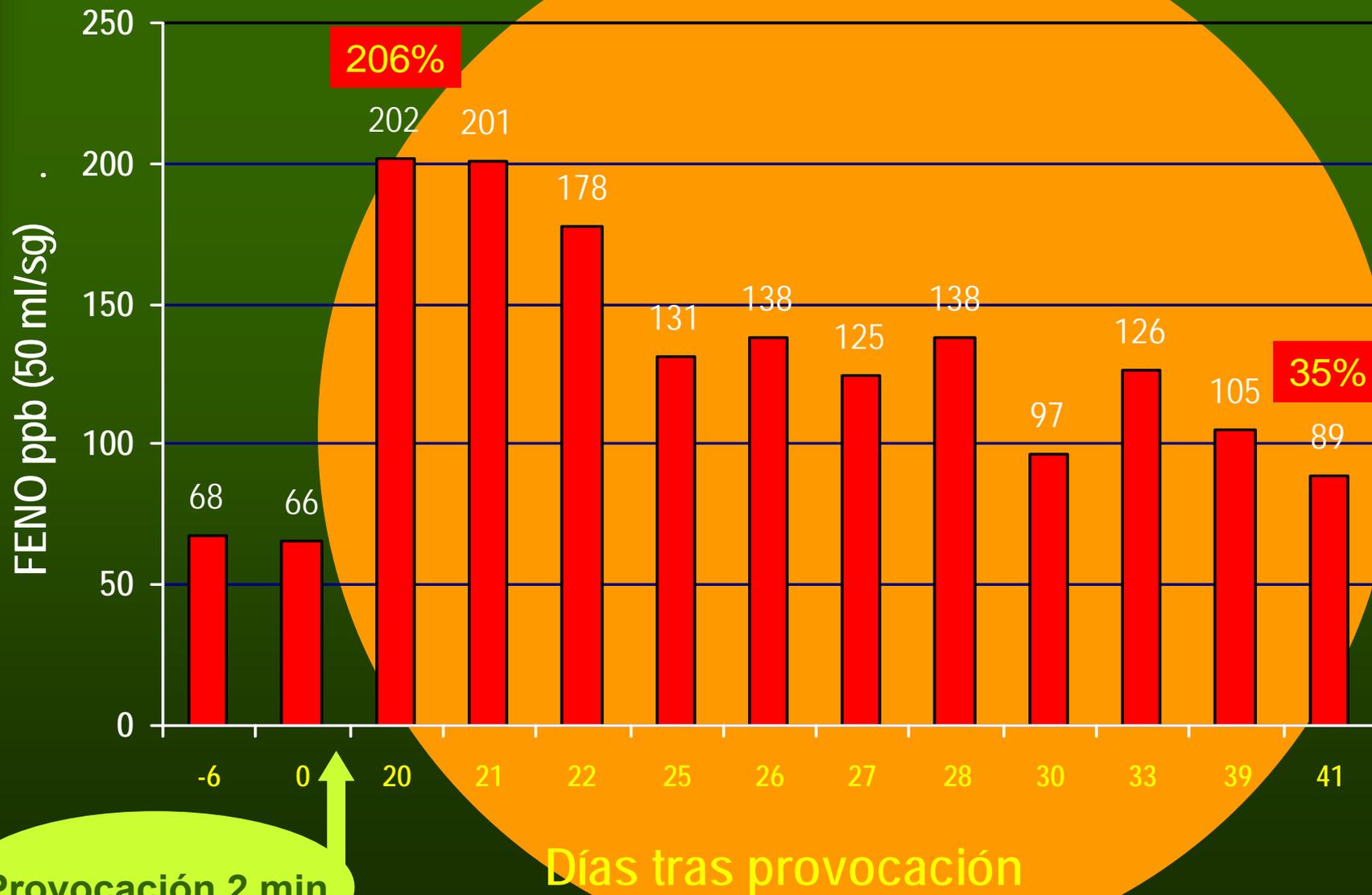
- PBS
- CPA dializado 1:10 p/v
- CPA no dializado 1:10 p/v*



A las 9, 30 de la noche se observó una caída del FEV₁ del 28% que remitió tras 3 puff de ventolin

**¿Aumentó el FE_{NO}
tras la
provocación?**

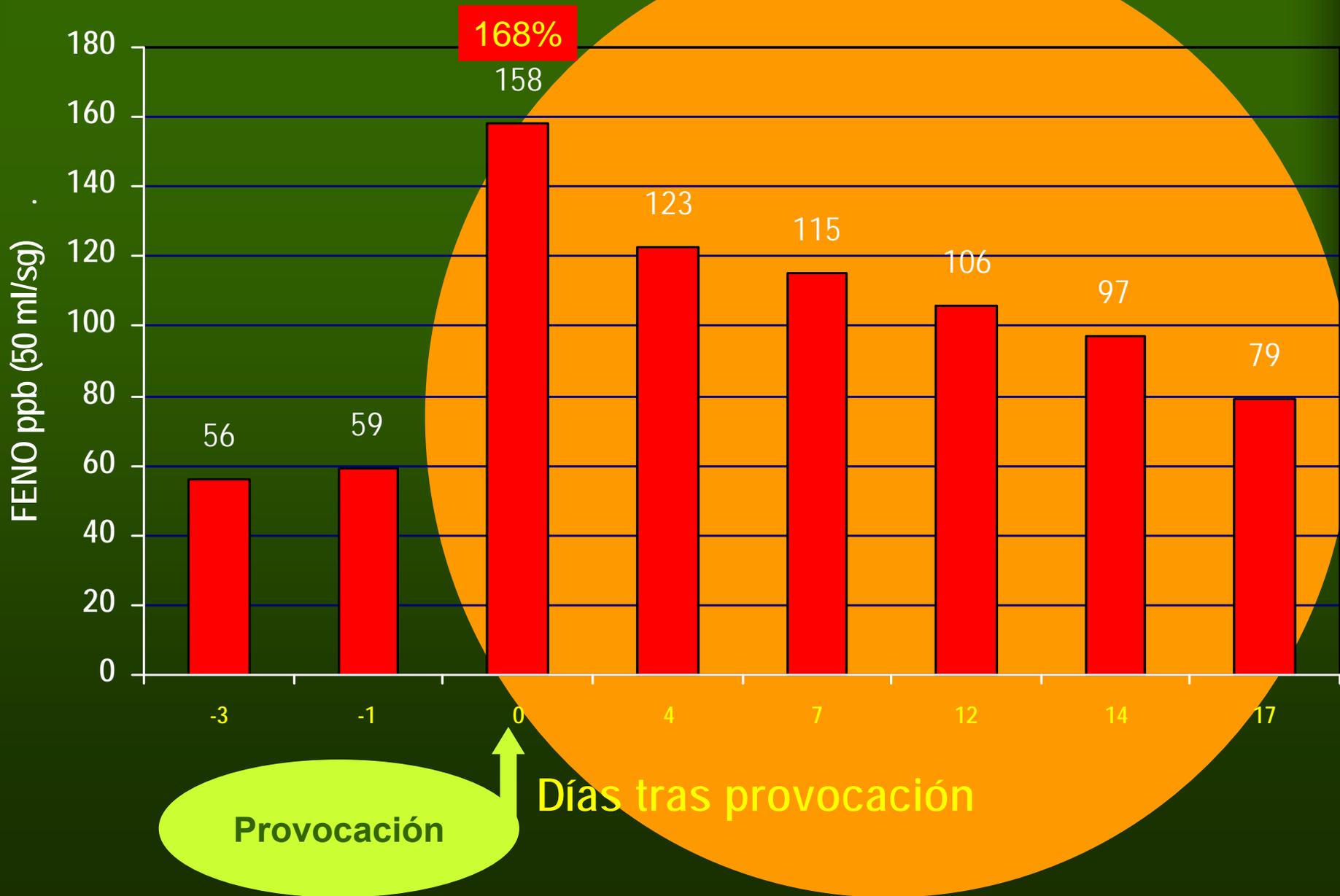
FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.1)



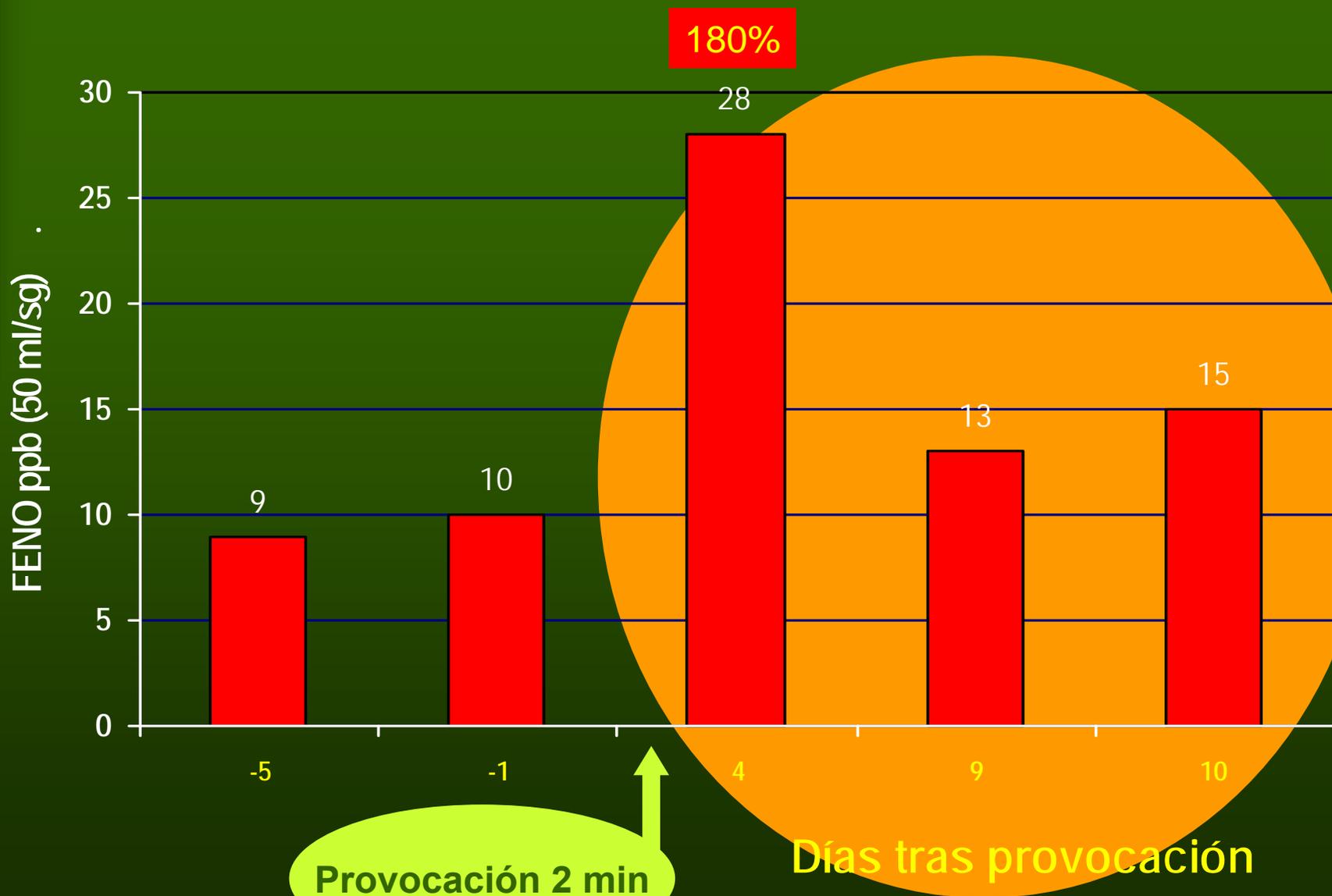
Provocación 2 min

Días tras provocación

FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.2)



FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.3)



PROVOCACIÓN BRONQUIAL ESPECÍFICA CON CPA

conclusiones

- 5 pacientes, PB con CPA dializado = negativa
- 4/5 pacientes, PB con CPA no dializado = **positivas**
- 2 controles, PB con CPA no dializado = negativas
- 5/5 pacientes, \uparrow FE_{NO} tras PB con CPA no dializado

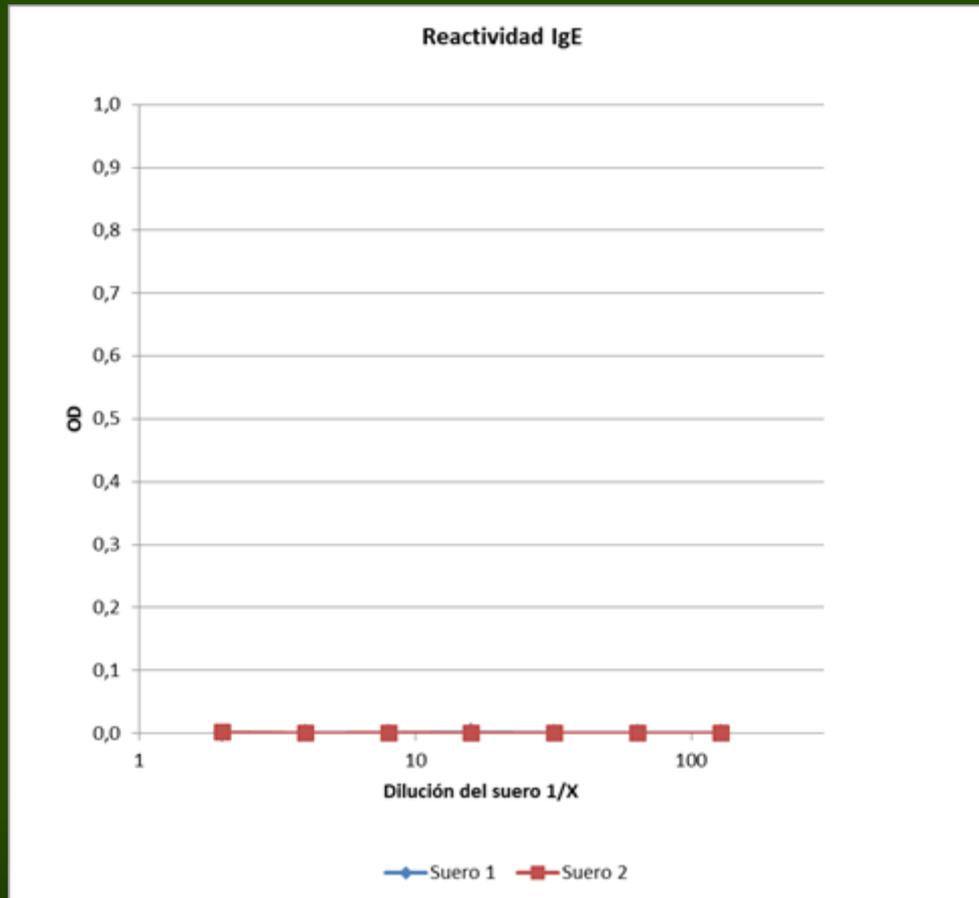


Una sustancia(s) de pequeño PM (< 3,5 kDa) parece ser el agente(s) responsable

**¿Será un
hapteno?**

CASOS CPA

Curva titulación IgE (Extracto CPA sin dializar)



Sensibilización de la placa "overnight" a 4°C con 10 µg/mL de extracto sin dializar

CASOS CPA

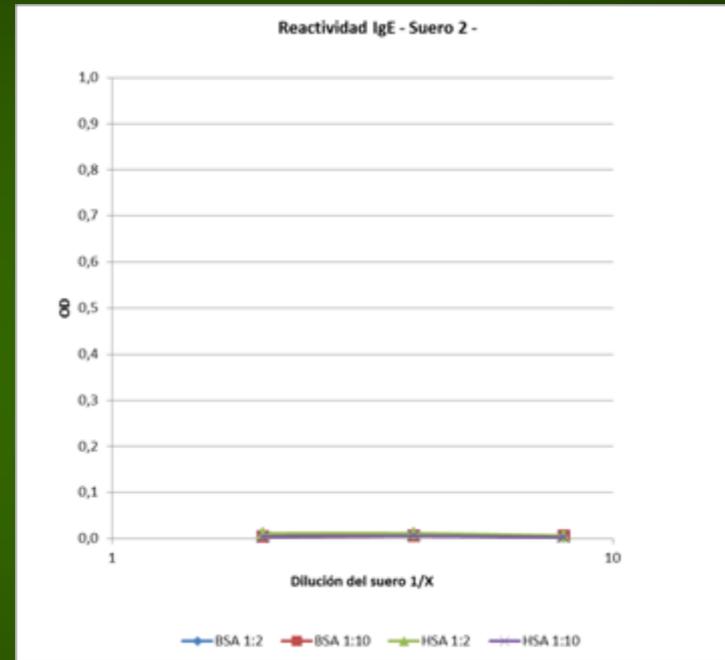
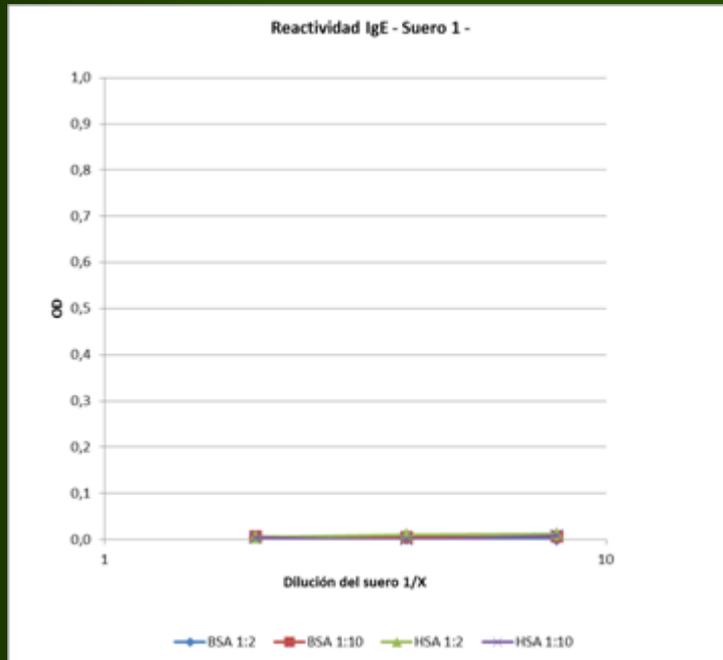
Extracto CPA sin dializar
Primera prueba de conjugación con albúmina



Agitación e incubación “overnight” a 4°C

CASOS CPA

Curva titulación IgE (Extracto CPA sin dializar conjugado con albúmina) Primera prueba de conjugación



Sensibilización de la placa "overnight" a 4°C con 10 µg/mL de albúmina de cada una de las muestras

CONCLUSIONES

- El CPA (*Papaver somniferum*) es capaz de producir asma ocupacional
- El agente responsable parece ser una sustancia(s) de bajo PM

**ADORMIDERA
REVISIÓN
DE LA
LITERATURA**

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Mediterránea
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- **Cápsula gruesa** y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína



Referencias

**Wagner G, Ring J.
Anaphylaktische reaktionen durch nuß- und mohnallergie.
Notfallmedizin 1981;7:694-698**



- **Describieron el primer caso de anafilaxia por ingesta de pastel de semillas de amapola (poppy seed cake)**
- **El diagnóstico se confirmó por prueba cutánea y RAST**

Occupational asthma caused by *Papaver somniferum*

I. Moneo*, E. Alday**, C. Ramos** and G. Curiel*

* Servicio de Biopatología. Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

** Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid.

ALLERGOL. ET IMMUNOPATHOL., 21, 4 (145-148), 1993



- Estudiaron a 28 trabajadores de una **industria productora de alcaloides**, de los que **6 presentaban asma ocupacional**
- Demostraron la existencia de un mecanismo IgE mediado mediante prueba cutánea, determinación de **IgE específica**, *immunoblotting*, test de liberación de histamina y **provocación bronquial** específica con extracto dializado de concentrado de paja de adormidera (**CPA**)
- Con el estudio SDS-PAGE *immunoblotting* demostraron la existencia de una banda principal de **67 kDa** que fijaba IgE

**Gracias por su
atención**