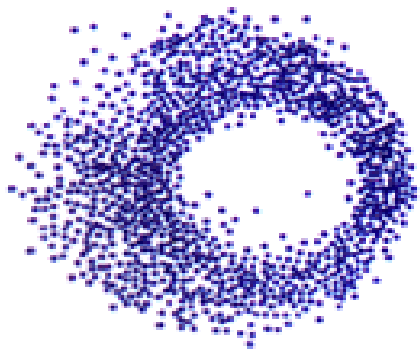




ASMA DE PANADEROS ¿SÓLO EN PANADEROS?

M^a del Pilar González*

José Ignacio Tudela**

Fernanda Bravo***

Corina Craciunescu*

Javier Subiza*

Clínica Subiza*

Inmunotek **

Asepeyo***



1º Caso.Historia Clínica



- Mujer de 47 años, trabaja como limpiadora en Telepizza desde 2000
- Hace 3 años comienza con hidrorrea persistente, tos y disnea sibilante (disnea nocturna 1-2 veces por semana)
Utilizaba Terbasmán a diario 2-3 veces al día
- Los síntomas remitían durante las vacaciones (16 días)

1º Caso.Historia Clínica



- A. Personales:fumadora desde hace 27 años.Actualmente ½ paq/semana.
- A. Familiares: no asma ni atopia
- Exp.Clínica:
 - A. Cardiopulmonar: normal
 - Rinoscopia y fibroscopia nasal : normales

1º Caso. Pruebas funcionales respiratorias: Espirometría



PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS (Precalibrado MasterScope 4.0, [Jaeger®](#)) .-

-.	14/10/11;0:32	Real	Teórico	%	
		FVC	2.640	3.109	85
		FEV ₁	1.930	2.663	72
		FEV ₁ / FVC	73	86	
	A los 15 min. de 0,2 mg de salbutamol inhalado el paciente presenta unas PFR de:				
		FVC	3.030		97
		FEV ₁	2.350		88
		FEV ₁ / FVC	78		
		Incremento del FEV ₁ con respecto el basal:			22

Fracción de espiración de O.Nítrico (FE_{NO})

-. FRACCIÓN ESPIRATORIA DE ÓXIDO NÍTRICO [FE_{NO}] (NO Vario, Filt, Germany)

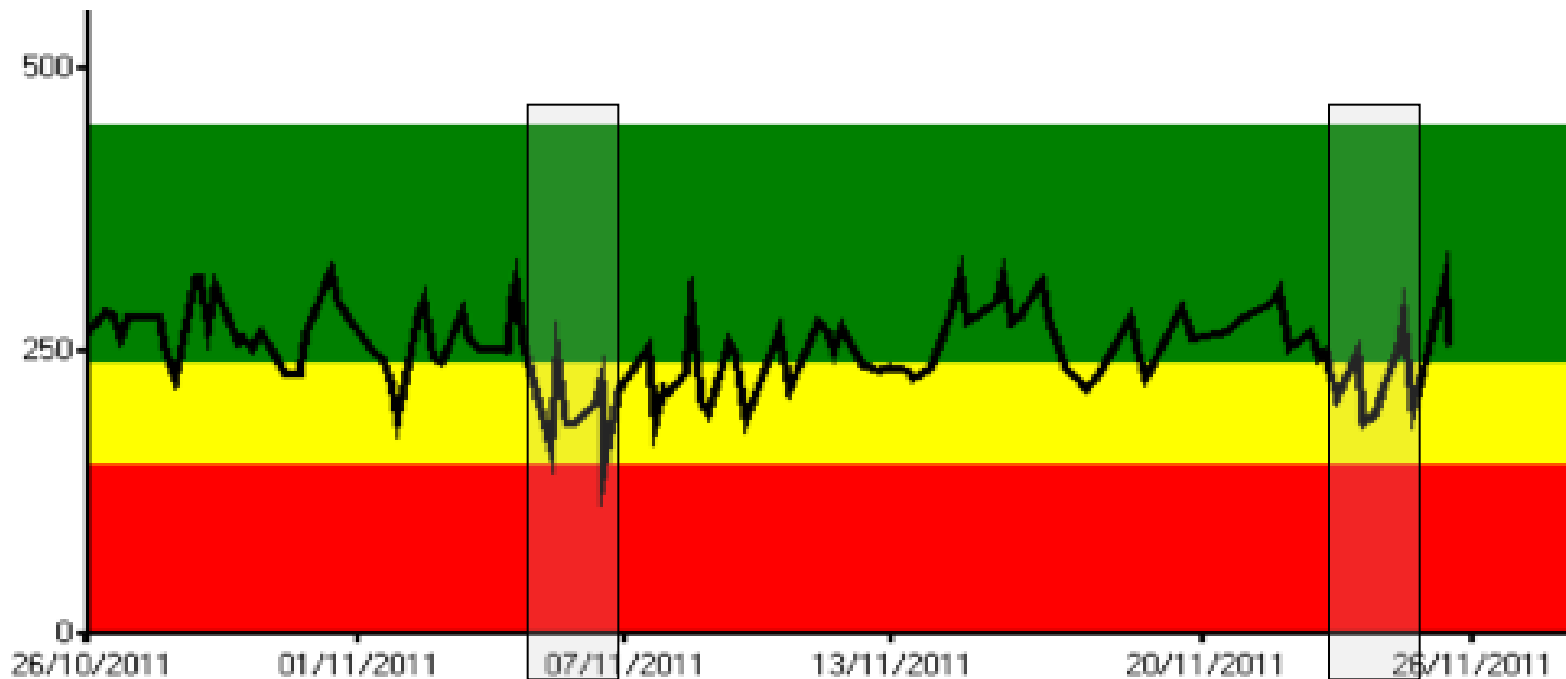
Fecha	1 ^a	2 ^a	3 ^a	Media	%	Comentarios
11/10/11	38	39	39	39	Alto	

Flujo espiratorio 50 ml/sg; ☐

- [illegible]

1º Caso monitorización del PEF

Series de PEF: Ha realizado mediciones de Peak Expiratory Flow (flujo espiratorio máximo) con un espirómetro portátil PIKO1 Ferraris® [3 espiraciones cada vez], 4 veces al día [al levantarse, a las 12 a las 17 y al acostarse] 4 veces al día [al levantarse, a las 12 a las 17 y al acostarse] durante 50 días. Se observa variaciones superiores al 20% compatibles con asma bronquial. **Se observa además un patrón ocupacional con agudización en el trabajo (5-7 noviembre y 22-24 noviembre) con recuperación espontánea fuera de él.**



1º Caso Pruebas cutáneas: inhalantes

- . Pruebas cutáneas (prick test) realizadas en el antebrazo, usando lancetas metálicas de 1 mm DHS® y midiendo la respuesta inmediata por planimetría [*PrickFilm*®].

11/10/2
011
10:44
78974



Alergeno	Laboratorio concentración	Área habón (mm ²)	Grado	Alergeno	Laboratorio concentración	Área habón (mm ²)	Grado
† <i>D. ptero</i>	LT (100 HEP/ml)	31	3+	‡ <i>Chenopodium</i>	IK (50 HEP)	0	
† <i>Blatta ori.</i>	IK (1mg/ml)	8	1+	‡ <i>Alternaria</i>	ST (1000 IC)	0	
Gato	ST (100 IR)	12	1+	Profilina	AA 50 µg/ml	0	
Perro	ST (100 IC)	9	1+	Látex	IK 1 mg/mL	0	
‡ <i>Trisetum</i>	IK (50 HEP)	2		<i>Quercus ilex</i>	IK 1:20 p/v	0	
‡ <i>Dactylis</i>	IK (50 HEP)	2		Glicerosalino	IK (50%)	0	
‡ <i>Olea</i>	IK (50 HEP)	3		Histamina	IK (10 mg/ml)	25	
‡ <i>Platanus</i>	IK (50 HEP)	3					
‡ <i>Cupressus</i>	IK (50 HEP)	0					

Resultado = 0+ negativo; 1+ dudoso; 2+ positivo; 3-4 + positividad alta

77562

AR = área resultante (mm²) = (área antígeno - área salino); AH = área histamina - área salino)

4+ (AR > AH). 3+ (AR = AH). 2+ (AR ½ AH). 1+ (AR 1/4 AH)

†Ácaro del polvo; ‡cucaracha; ‡ pólenes; ‡ hongos. IK Immunotek. ST Staller. LT Leti

1º Caso.Historia Clínica



- Empeoramiento con el polvo de barrer
- La mayor parte del polvo que barre, procede de la harina de arroz
- La harina de arroz la espolvorean sobre la masa cruda para el estirado de la masa de la pizza

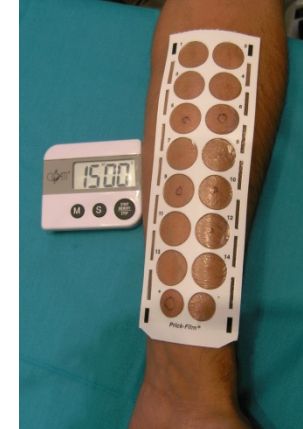
1º Caso. Batería panaderos

- . Pruebas cutáneas (prick test) realizadas en el antebrazo, usando lancetas 11/10/2 DHS de 1 mm y midiendo la respuesta inmediata por planimetría [PrickFilm®].

011

10:46

78974



Alergeno	Labora. concen.	Área habón (mm ²)	Grado	Alergeno	Labora. concen.	Área habón (mm ²)	Grado
Harina trigo	LT (10 mg/ml)	0		Phylasa	1:10 p/v	0	
Harina centeno	LT (10 mg/ml)	0		Semilla sésamo	1:10 p/v	00	
Harina cebada	LT (10 mg/ml)	0				0	
Harina avena	LT (10 mg/ml)	7	1+				
Harina arroz	LT (10 mg/ml)	35	3+				
Harina maíz	LT (10 mg/ml)	22	2+	Glicerosalino	IK (50%)	0	
Harina soja	LT (10 mg/ml)	0		Histamina	10 mg/ml	26	
Harina	LT (10 mg/ml)	0					
Alfa amilasa	St (1:50 p/v)	0					

Resultado = 0+ negativo; 1+ dudoso; 2+ positivo; 3-4 + positividad alta

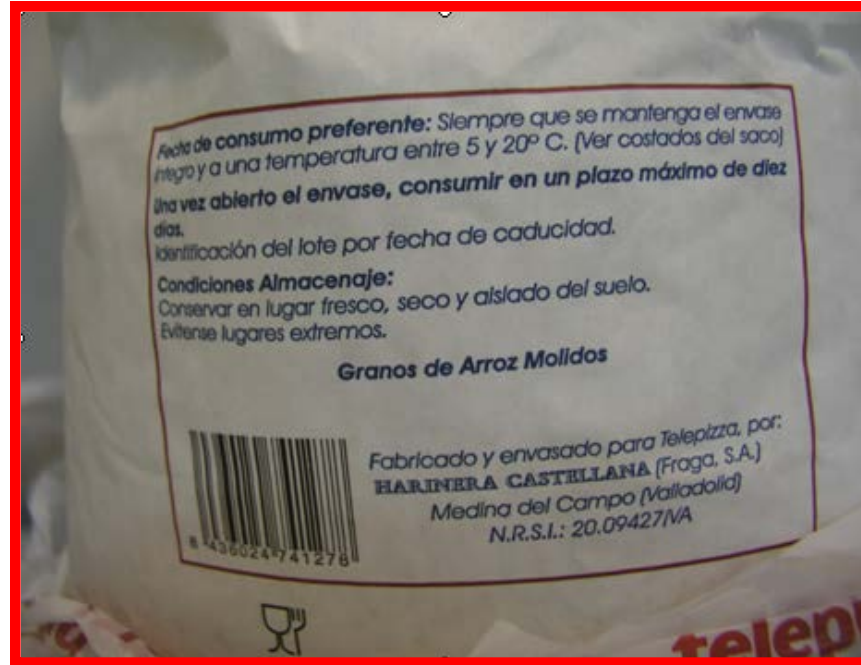
77563

AR = área resultante (mm²) = (área antígeno - área salino); AH = área histamina - área salino)

4+ (AR > AH). 3+ (AR = AH). 2+ (AR ½ AH). 1+ (AR 1/4 AH)

IK Immunotek. LT Leti. St Stallergenes.

1º Caso Pruebas cutáneas: harina arroz



-. Pruebas cutáneas (*lectura inmediata del diámetro mayor en mm*)

Alergeno	Método	Habón	Resultado
Sémola de roble (arroz molido)	prick	9	2+
Histamina	prick	10	
Gicerosalino	prick	0	

[21/10/11] 4+ positividad muy alta; 3+ alta; 2+ moderada; 1+ dudosa; - negativo

CASO HARINA DE ARROZ (OP)

Fabricación de extracto de harina de arroz (Telepizza)

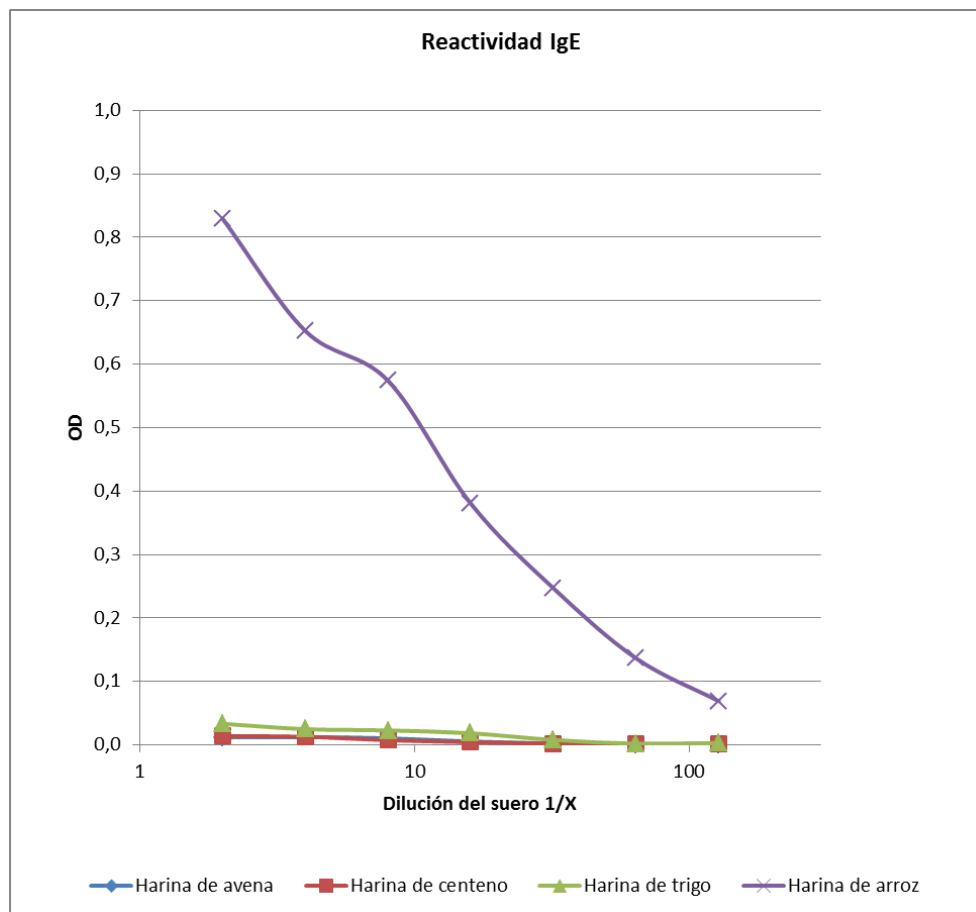
- Extracción con PBS 10 mM. Relación 1:20
- Clarificación y filtración hasta 0,2 μm
- Diálisis frente agua destilada
- Liofilización

Cuantificación de proteína total por método de Bradford

- Resultado: 157 $\mu\text{g/mL}$

CASO HARINA DE ARROZ (OP)

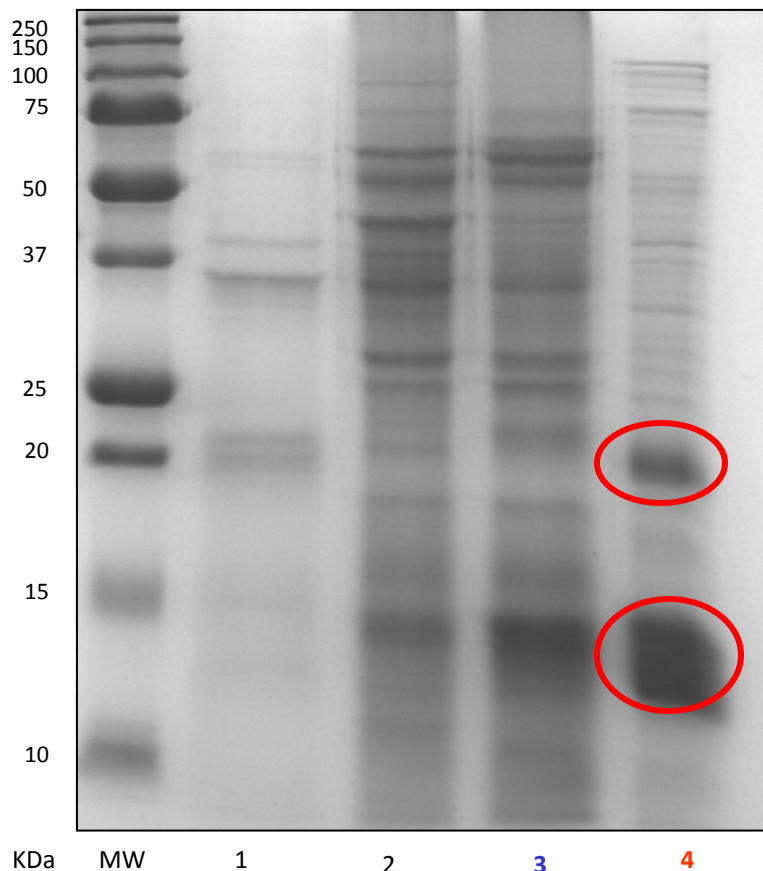
Curva titulación IgE



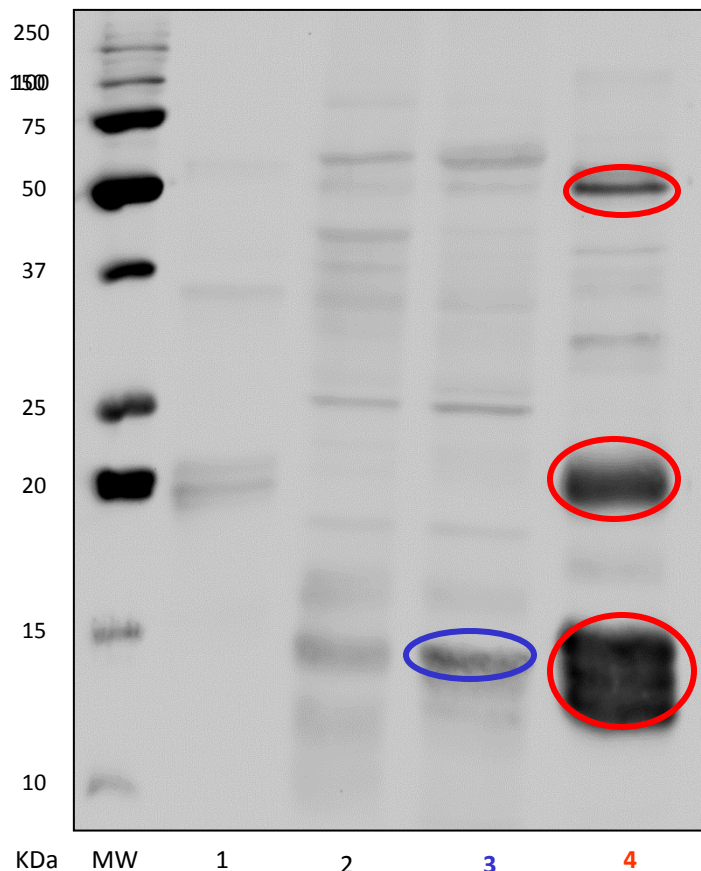
CASO HARINA DE ARROZ (OP)

SDS-PAGE y blot (Suero dilución 1/8)

SDS-PAGE



BLOT



- 1 - Extracto de harina de avena ITK (10 µg)
2 - Extracto de harina de centeno ITK (10 µg)
3 - Extracto de harina de trigo ITK(10 µg). (Blot: perfil Tri a12 de 14KDa)
4 - Extracto de harina de arroz(Telepizza)(10 µg). S-Page: Bandas: 20 KDa y 14KDa(profi Ory s 12).

Provocación con harina de arroz de Telepizza

- Habitación de 8,3 m³
- Protegida con guantes de vinilo, bandejando la harina (técnica de Pikering, periodos de 1-60 min)
- Medición a los 10 minutos post exposición :



Subiza J, et al. Cluster immunotherapy... Clin Exp Allergy. 2008;38:987-94



Peak Flow Nasal

Descenso PIFRN (> 40%)



Secreción nasal
(> 500 g)



5 o más
estornudos

La provocación nasal
era positiva si ≥ 2
criterios)

Descenso del FEV₁ >
15%



Provocación nasal y bronquial específica con harina de arroz

[12/12/11]

Tiempo de exposición a la harina

	Basal	Lactosa	1 min	3 min	6 min	15 min	30 min
Descenso PIFN % respecto post Lactosa		17	14	-29			
Destilación [mg]	0	0	0	573			
Estornudos [nº]	0	0	0	1	0		
FEV1%	0	-2	-3	-15			

Tiempo tras la exposición

	20 min	30 min	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Día control	-3	-7	-8	-9				
Día provocación	-19	-16	2	2	4	-10	-8	-14

Fracción de espiración de O.Nítrico (FE_{NO})

(FE_{NO}) pre-provocación: 39 ppb

(FE_{NO}) post-provocación: 74 ppb



2º Caso .Historia Clínica

- Varón de 30 años, electricista, remitido por el médico de su mutua
- Desde hacía un año, sufría hidrorrea persistente y episodios de disnea sibilante, requiriendo acudir a urgencias en 3-4 ocasiones
- Los síntomas aparecían de forma inmediata y podían persistir durante varios días

2º Caso.Historia Clínica

- A. Personales: sin interés
- A. Familiares: no atopia
- Exp.Clínica:
 - A. Cardiopulmonar: normal
 - Rinoscopia y fibroscopia nasal : normales

Pruebas Funcionales Respiratorias: espirometría



18/1/12,11:59		Real	Teórico	%
-.	FVC	4.690	3.887	121
	FEV ₁	3.670	3.390	108
	FEV ₁ / FVC	78	87	
Espirometría compatible con la normalidad.				

Fracción de espiración de O.Nítrico (FE_{NO})

FRACCIÓN ESPIRATORIA DE ÓXIDO NÍTRICO [FE_{NO}] (NO Vario, Filt, Germany)

Fecha	1 ^a	2 ^a	3 ^a	Media	%	Comentarios
18/1/12	32	33	33	33		Leve
19/1/12	35	35	35	35	6	Moderado

Flujo espiratorio 50 ml/sg; Normal niños [5-15 ppb] Normal adultos 80228

Pruebas Funcionales Respiratorias: metacolina



Test de Metacolina: realizado con un nebulizador De Vilbiss 646 (*De Vilbiss Co., Somerset, Pa.*) con un flujo de salida de 0,28 ml/min.

El flujo ha sido inhalado por el paciente durante 2 minutos a volumen corriente a través de una boquilla y usando pinza nasal. Se ha comenzado con PBS seguido por diluciones de metacolina desde 0.06 mg/ml (ver tabla) a intervalos de 6 minutos. El FEV₁ se ha medido antes y 3 minutos después de cada inhalación, [el test se finaliza en caso de una caída del FEV₁ $\geq$ 40% con respecto al valor post PBS].[†](Concentración que produce una caída del FEV₁=20%; Rango asmático [PC₂₀ < 8 mg/ml])

	Metacolina mg/ml												
Fecha	0.06	0.12	0.2	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	PC ₂₀
<u>18/1/12</u>	0	-6	-17	-24	-28	-45							0,42

Pruebas cutáneas :inhalantes



Pruebas cutáneas (prick test) realizadas en el antebrazo, usando lancetas metálicas de 1 mm DHS® y midiendo la respuesta inmediata por planimetría [PrickFilm®].

Alergeno	Laboratorio concentración	Área habón (mm ²)	Grado	Alergeno	Laboratorio concentraci ón	Área habón (mm ²)	Grado
† <i>D. ptero</i>	LT (100 HEP/ml)	0		♣ <i>Chenopodium</i>	IK (50 HEP)	25	2+
† <i>Blatta ori.</i>	IK (1mg/ml)	0		♦ <i>Alternaria</i>	ST (1000 IC)	0	
Gato	ST (100 IR)	0		Profilina	AA 50 µg/ml	34	3+
Perro	ST (100 IC)	0		Látex	IK 1 mg/mL	0	
♣ <i>Trisetum</i>	IK (50 HEP)	0		<i>Quercus ilex</i>	IK 1:20 p/v	37	3+
♣ <i>Dactylis</i>	IK (50 HEP)	0		Glicerosalino	IK (50%)	0	
♣ <i>Olea</i>	IK (50 HEP)	0		Histamina	IK (10 mg/ml)	32	
♣ <i>Platanus</i>	IK (50 HEP)	28	2+				
♣ <i>Cupressus</i>	IK (50 HEP)	0					

Resultado = 0+ negativo; 1+ dudoso; 2+ positivo; 3-4 + positividad alta 78861

AR = área resultante (mm²) = (área antígeno - área salino); AH =área histamina - área salino)

4+ (AR >AH). 3+ (AR = AH). 2+ (AR ½ AH). 1+ (AR 1/4 AH)

†Ácaro del polvo;†cucaracha; ♣ pólenes; ♦ hongos. IK Inmunotek. ST Staller.

LT Leti

2º Caso .Historia Clínica



- Electricista de profesión, trabaja en silos de 1 a 20 días al mes(media 10 días)
- Resto del tiempo trabaja en una fabrica de galletas,donde está también expuesto a harina de trigo,aunque en menor medida

Pruebas cutáneas: batería de panadero

-	Pruebas cutáneas (prick test) realizadas en el antebrazo, usando lancetas DHS de 1 mm y midiendo la respuesta inmediata por planimetría [<i>PrickFilm</i> ®].	40925 80371,5 80228
---	--	---------------------------

[illegible]

Pruebas cutáneas: enzimas

Pruebas cutáneas (*lectura inmediata del diámetro mayor en mm*)

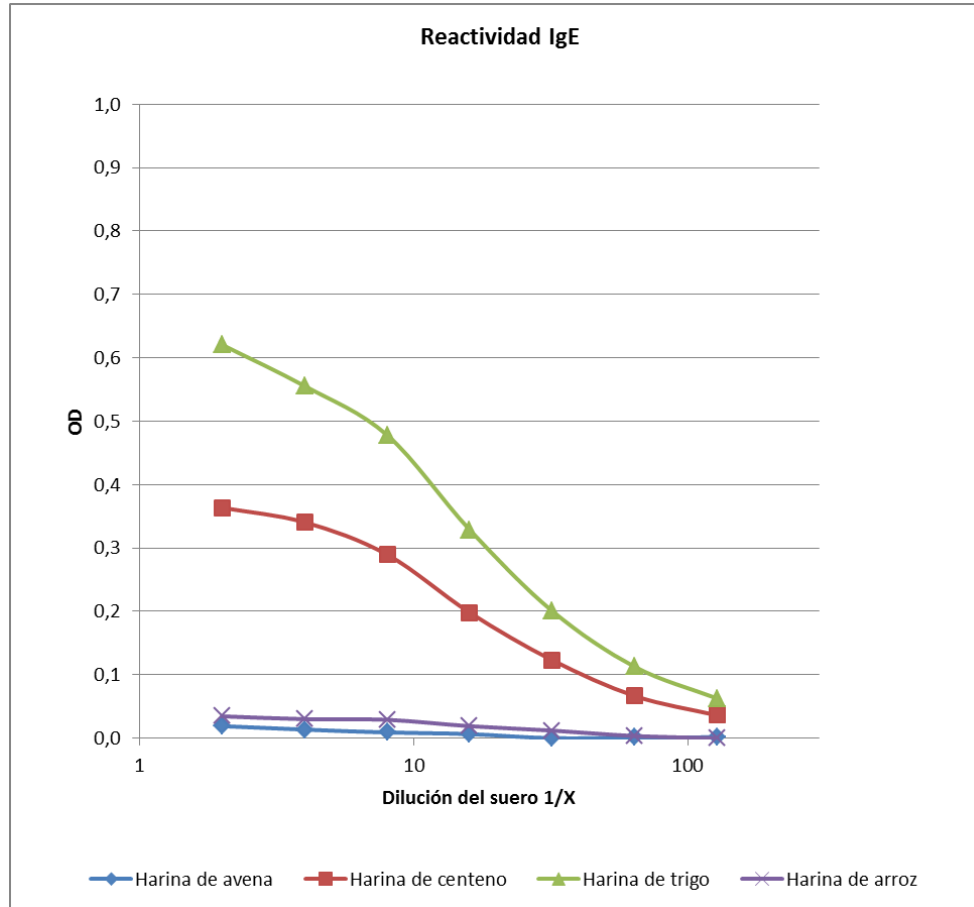
•		Método	Habón	Resultado
•	Amilasa	prick	3	1+
•	Lipasa	prick	0	-
•	Papaina	prick	4	2+
•	Celulasa	prick	0	-
•	Phylasa	prick	0	-
•	Histamina	prick	8	
•	Gicerosalino	prick	0	

•

• [18/1/12] 4+ positividad muy alta; 3+ alta; 2+ moderada; 1+ dudosa; - negativo

CASO HARINA DE TRIGO (F)

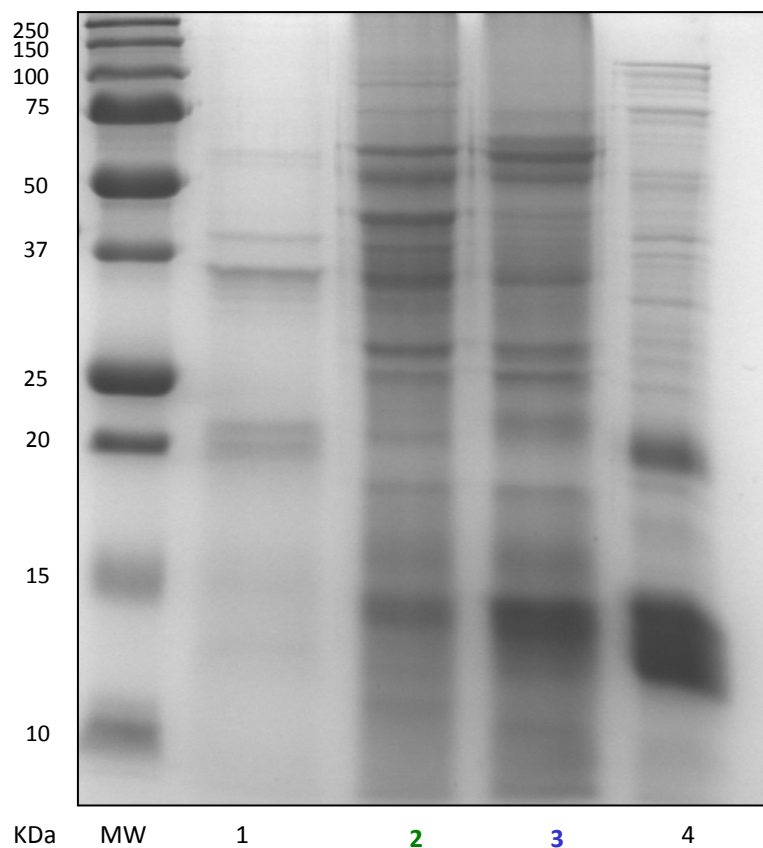
Curva titulación IgE



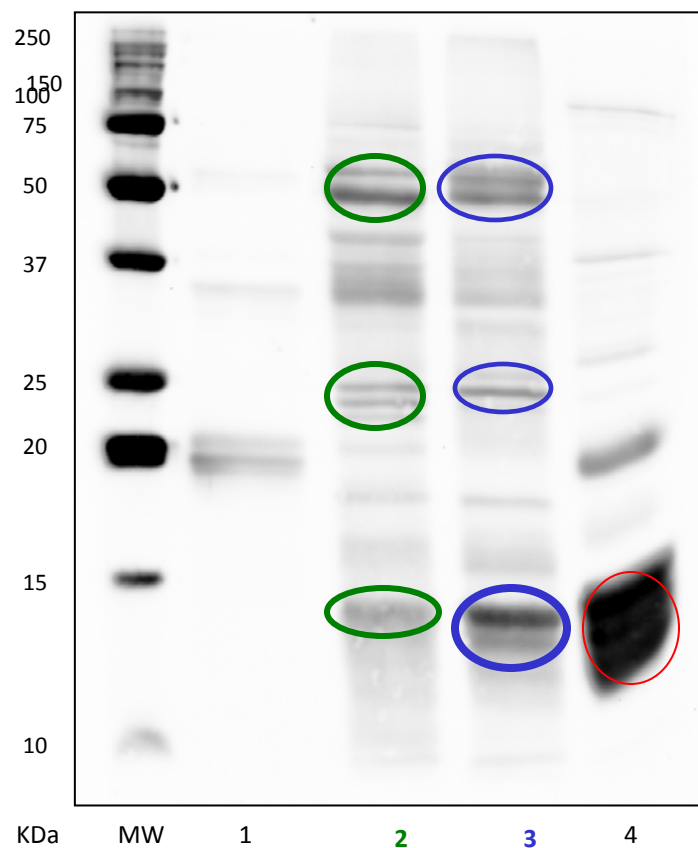
CASO HARINA DE TRIGO (F)

SDS-PAGE y blot (Suero dilución 1/8)

SDS-PAGE

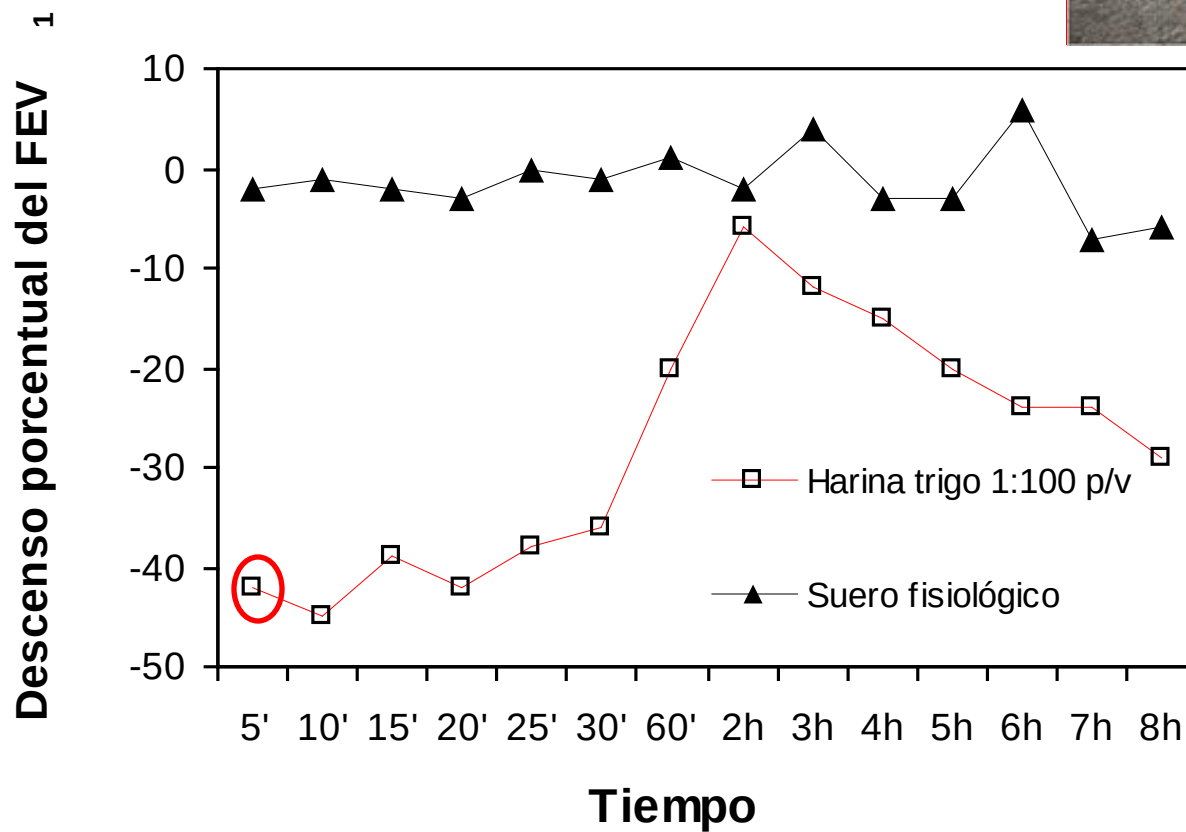


BLOT



- 1 - Extracto de harina de avena ITK (10 µg)
- 2 - Extracto de **harina de centeno** ITK (10 µg)
- 3 - Extracto de **harina de trigo** ITK (10 µg) (Tri a 12)
- 4 - Extracto de **harina de arroz** (Telepizza) (10 µg)(Blot:profilina Ory s 12)

Provocación bronquial específica con extracto de harina de trigo (nebulizador De Vilbiss)

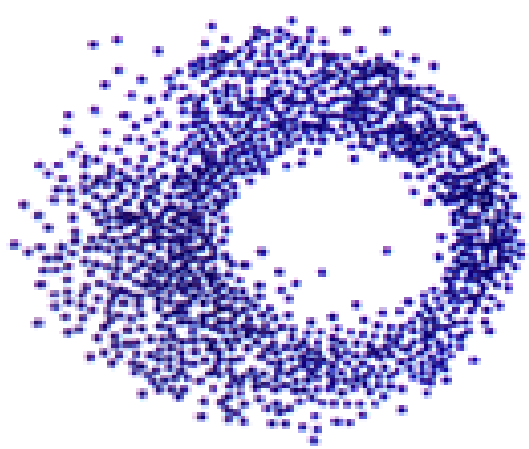


FE_{NO} post-provocación con harina de trigo

FRACCIÓN ESPIRATORIA DE ÓXIDO NÍTRICO [FE_{NO}] (NO Vario, Filt, Germany)

Fecha	1ª	2ª	3ª	Media	%	Comentarios
18/1/12	32	33	33	33		Leve
19/1/12	35	35	35	35	6	Moderado
20/1/12	80	80	80	80	129	alto (24 h tras provo. harina)

Flujo espiratorio 50 ml/sg:



Asma de panaderos:revisión bibliográfica

Asma de panaderos: perspectiva histórica

- Las harinas de cereales, lugar preeminente entre las sustancias de origen vegetal que inducen asma ocupacional
- **Antigua Roma:** esclavos destinados a los molinos de grano ,utilizaban mascarar protectoras por los síntomas respiratorios que presentaban
- **Ramazzini 1713 :** 1ª descripción científica del asma de los panaderos, considerado el padre de la medicina ocupacional
- **Schoss y Walter y Cooke 1916-1917:** obtuvieron pruebas cutáneas positivas con extracto de trigo en pacientes afectados
- **De Besche** demostró transferencia cutánea positiva (PK) con suero de pacientes alérgicos a harina de trigo
- **Baagoe 1933** 1º estudio sistemático de esta patología

Asma de panaderos

- Es un asma ocupacional producida por la exposición e inhalación de harinas de cereales, principalmente el trigo

Patogenia

- Alergenos implicados:
 - propias harinas
 - mejorantes añadidos: **enzimas**
 - contaminantes habituales: **ácaros, hongos**
 - otros alergenicos: **levaduras, lecitina, hidrolizados de gluten**
- Mecanismos de acción:
 - inmunológico IgE mediado (Ag elevado Pm)
 - capacidad irritante, aumentando la HRB
 - activar el Complemento y liberar mediadores de mastocitos

Asma de panaderos

- Harinas de cereales

- Son los alergenicos mas importantes

- Ricas en proteínas:fracción albúmina,globulina, gliadinas y gluteninas

- Reactividad cruzada entre las distintas especies según proximidad taxonómica (**trigo--centeno--cebada--avena--arroz--maíz**)

- Sander et al.1997**.Los cereales forman parte de la familia Poa y hay una reactividad cruzada entre la harina de trigo y el polen de gramíneas

- Palacin et al 2008**. Asociación entre asma de panaderos y alergia al kiwi.Sugieren que tioproteasas del trigo homologas con las del kiwi(Act d 1) pueden ser responsables de una reactividad cruzada

Asma de panaderos

Proteínas del grano de trigo

- **Shewy et al 1999 y Tatham et al 2008.** Las proteínas representan el 10-15% del grano de trigo:
 - fracción soluble(15% -20%) : **albúminas y globulinas**
 - fracción insoluble (80%) **Protaminas: gliadinas y gluteninas**
- **Mittag et al 2004.** Las **proteínas solubles** parecen estar asociadas principalmente con el **asma del panadero** y las **protaminas** se han asociado con la **anafilaxia inducida** por el ejercicio dependiente de trigo

Asma de panaderos

Enzimas

Se añaden al pan para mejorar el producto (algunas ya se encuentran en las harinas)

- **Amilasas alfa y β :**

- origen en el trigo

- la alfa, alergeno mas importante, es deficiente, se añade de A.niger y A.oryzae

- **Lipooxigenasa:**

- Se encuentra en la harina de soja. Alergeno implicado con elevada prevalencia

- **Glucoamilasa, hemicelulasa y celulasa :** origen en A. Niger

- **Proteasa:** de Bacillus subtilis

Asma de panaderos

Contaminantes

- **Hongos:** las esporas contaminan las harinas (Aspergillus, Alternaria)
- **Acaros:** parasitan el grano. Los mas importantes los A. de depósito (L. Destructor el mas frecuente)

También descrito casos con las dos especies de Dermatophagoides

Asma de panaderos

G. Salcedo et al.(revisión 2011). Alergenos **del trigo** asociados actualmente con asma de panadero:

- Inhibidores de la alfa amilasa/ tripsina:** la familia fundamental, principalmente implicada en el asma de panaderos (proteínas de **12-16 KDa** como alergeno mayor)
- Peroxidasa:** proteína de **36 KDa**. Son necesarios mas datos clínicos y bioquímicos para establecer su papel en el asma de panaderos
- Proteínas de transferencia de lipidos(LTP)** Se ha caracterizado la **Tri a 14** como un alergeno mayor asociado con el asma de panaderos : la IgE de LTP de la harina de trigo se detectó en el 60% del suero de 40 pacientes con asma de panadero
- Tiorredoxina (Tri a 25,** nuevo alergeno 2006)
- Inhibidor de serin protesasa.** Nuevo alergeno (2008). **9.9 KDa** (tetrameros de 40KDa)
- Proteina tipo taumatina(21-26 KDa)** **la última proteína** asociada en alergia respiratoria en panaderos
- Prolaminas** (gliadinas y gluteninas)

Diagnóstico

- Las pruebas cutáneas (**Prick test**) juegan un papel importante en el diagnóstico del asma de panaderos

Houba et al 1998. La frecuencia de sensibilización entre panaderos varía del 5% al 15%

- **Sender et al 2004.** La **sensibililidad** de la **IgE específica** de la harina de trigo y centeno fue del 83% y 72% respectivamente y la **especificidad** fue del 59% y 81% respectivamente
- **De Zotti et al 1999 y Sender et al 2004.** El **gold estándar** en el diagnóstico es la prueba de **provocación con la inhalación específica**

Tratamiento

- **Quirce et al. 2008.** El tratamiento fundamental en el asma de panaderos es la supresión de la exposición a los alergenos implicados.
- **Quirce et al. 2008** La **inmunoterapia específica** y los inmunomoduladores como el anticuerpo monoclonal anti IgE (**omalizumad**) también puede jugar un papel importante en el tratamiento.
- **Olivieri et al 2008 y Pérez Pimiento et al 2008.** El **Omalizumab** tiene un beneficio clínico en pacientes con asma de panadero severo, no controlado
- **Armentia et al 1990. 1º estudio doble ciego controlado con inmunoterapia específica(ITE) con harinas de cereales en asma de panaderos.**
- El grupo activo mostró un descenso significativo en la HRB con metacolina y un descenso de la IgE de harina de trigo, además de una significativa mejoría subjetiva

Conclusiones

- Se describen dos casos de asma ocupacional por exposición a harinas de cereales. Las profesiones de los pacientes (limpiadora y electricista) no son las habituales en el asma de panaderos
- En ambos casos fue positiva la provocación bronquial específica con harina de arroz y harina de trigo respectivamente