

Perfil clínico de pacientes con hipersensibilidad a Omega5-Gliadina: la perspectiva aragonesa

Dra. Ana Agulló García.

Residente de Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Abstract

La ω -5 gliadina (Tri a 19) es uno de los alérgenos mayoritarios implicados en la anafilaxia por ingesta de trigo inducida por ejercicio físico. Durante el ejercicio físico se forman grandes complejos antigénicos formados por transglutaminasa y ω -5 gliadina, que se unen a la IgE específica y desencadenan la reacción alérgica. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde reacciones cutáneas hasta disnea y, en casos graves, hipotensión y shock.

En relación a esta patología, existen varios alérgenos implicados (cereales) sumado a diferentes grados de intensidad de ejercicio físico necesarios para desencadenar la reacción, todo esto aumentarían el índice de dificultad en su diagnóstico.

En nuestro trabajo nos planteamos valorar pacientes que llegan a nuestra consulta con esta patología, conocer cuáles son los factores sociodemográficos, la forma clínica de presentación más habitual así como los cofactores más importantes implicados.

Presentamos ocho casos diagnosticados de hipersensibilidad a ω -5 gliadina en el servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde Marzo de 2015 hasta Enero de 2017.

Encontramos la misma prevalencia para ambos sexos, con edades comprendidas entre 23 y 51 años. El tiempo de latencia es muy variable. La forma de presentación más frecuente es la anafilaxia y el cofactor más frecuentemente implicado el ejercicio físico. Los prick-test resultan negativos en la mayoría de casos pero, sin embargo, la IgE específica a ω -5 gliadina es positiva (con niveles que varían desde 3.11 hasta 19.7 KU/L).

Introducción

Las proteínas del trigo pueden dividirse en dos tipos: proteínas metabólicas (albúminas y globulinas, que representarían el 16-34%) y proteínas de almacenamiento (48-62% gliadinas y 15-31% gluteninas). Dentro de las gliadinas encontramos α/β , γ , ω 1,2 y ω 5 [7]. Las gluteninas se dividen en función de su peso molecular en alto Pm y bajo Pm.

Figura 1. Principales alérgenos del trigo

Allergen name	Allergen abbreviation	Molecular weight (kDa)
α -purothionin	Tri a 37	37
α -amylase/trypsin inhibitor	Tri a 28 and Tri a 29.01	12-16
Peroxidase	Tri a Bd36 kd	36
Thioredoxin	Tri a 25	25
Lipid protein transfer	Tri a 14	14
Serine proteinase inhibitor	Tri a 29	9.9
Thaumatococin-like protein (TLP)		21-26
Gliadin	ω -5-gliadin	65
Thiol reductase	Tri a 27	27
1-cys-peroxiredoxin	Tri a 32	
Serine protease like inhibitor	Tri a 39	

La ω -5 gliadina, también conocida como Tri a19, forma parte de la superfamilia de las prolaminas, dentro de las proteínas de reserva de origen vegetal. Es una proteína relativamente insoluble con una masa molecular de 53 kDa. Posee una notable identidad de secuencia con las γ -secalinas de 32 y 70 kDa de arroz, y la hordeína γ -3 de cebada. Esta circunstancia sería la responsable de la reactividad cruzada observada entre estos alérgenos y la ω -5 gliadina.

La ω -5-gliadina ha sido identificada como el alérgeno principal en la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo (WDEIA) [1].

Figura 2. Clasificación de los trastornos relacionados con el trigo



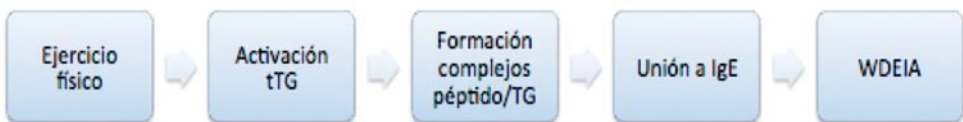
Fisiopatogenia

Aunque la patogénesis exacta no está clara, se piensa que los cambios en la osmolaridad sérica y el pH, los cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal y la redistribución del flujo sanguíneo juegan un papel importante [3]. Existen unos cofactores que pueden influir aumentando la biodisponibilidad de los alimentos mediante aumento de la permeabilidad intestinal o reduciendo el umbral para la degranulación de los mastocitos [4] tras exponerse a un alérgeno alimentario sensibilizante (Véase apartado cofactores).

Los pacientes con anafilaxia inducida por ejercicio físico dependiente de alimentos (FDEIA) generalmente tienen anticuerpos IgE contra el alimento sensibilizante pero la ingesta de alimentos por sí sola no logra desencadenar los síntomas [6]. La redistribución del flujo sanguíneo durante el ejercicio facilita la movilización de alérgenos a tejidos que contienen mastocitos que no los toleran. Esto explicaría la tolerancia a los mismos en reposo.

La transglutaminasa tisular (tTG) es una enzima localizada debajo del epitelio intestinal y las gliadinas están entre sus sustratos. La tTG puede modificar las proteínas mediante la desamidación dependiente del calcio o la reticulación de residuos específicos de glutamina. La reticulación implica una reacción de transferencia de acilo entre una glutamina unida a péptido y lisina, dando como resultado la formación de un enlace isopéptido irreversible de proteínas de reticulación. En condiciones fisiológicas normales, la tTG existe como una enzima intracelular latente que es inactiva. Sin embargo, la enzima es liberada y activada bajo condiciones de estrés, tales como inflamación y estrés oxidativo. Una vez activada, se une a los péptidos resultantes de la digestión del alimento y forma complejos péptido/transglutaminasa de alto peso molecular que se unen fuertemente a la IgE desencadenando los síntomas[6]. La ω -5-gliadina contiene muchos sitios diana para tTG porque el contenido de glutamina de este alérgeno es excepcionalmente alto (> 50 %). Tanto el ejercicio como los anticuerpos IgE específicos son necesarios para provocar síntomas en WDEIA. Sin embargo, la razón de este doble desencadenante es poco conocida.

Figura 3. Fisiopatología de WDEIA



Cofactores

Existen una serie de cofactores que pueden influir en el desarrollo de la clínica tras la ingesta del alimento que por sí solo no logra desencadenar los síntomas [7].

- Ejercicio físico: Las características tales como intensidad, duración, frecuencia cardíaca y consumo máximo de oxígeno que son necesarias para inducir una reacción no están claras. También se desconoce si estas características pueden variar en diferentes momentos para el mismo individuo. El ejercicio puede actuar a través de dos vías diferentes: aumentando la absorción intestinal (que resulta en una mayor cantidad de antígenos alimentarios en la sangre circulante) y reduciendo el umbral para la activación de mastocitos y basófilos, aunque el mecanismo exacto todavía no está claro [4,10].
- AINEs: producen un daño en las uniones de la mucosa gastrointestinal, lo que podría conducir a una mayor permeabilidad [13,14], facilitando la absorción de alérgenos. Así mismo, inhibe la ciclooxigenasa produciendo una disminución de prostaglandinas y un aumento de la síntesis de leucotrienos. También parece que aumenta directamente la degranulación de los mastocitos y acelera la liberación de histamina a través de la activación de Syk quinasa [9,12].
- Alcohol: aumenta la absorción de alérgenos gástricos y aumenta la liberación de histamina [8].

Clínica

La anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos (FDEIA) consiste en desencadenar reacciones anafilácticas tras la ingesta de un alimento específico y la realización de ejercicio físico posterior. Esta forma grave de alergia se considera un subconjunto (en torno al 33-50%) de la anafilaxia clásica inducida por el ejercicio, para la cual el ejercicio es el único factor precipitante. Los síntomas en FDEIA son indistinguibles de aquellos en la anafilaxia mediada por IgE típica [6]. Se han identificado diversos tipos de alimentos causantes, como los mariscos, los productos de trigo, los vegetales, las frutas, las nueces, los huevos, los champiñones, el maíz, el ajo, la carne de cerdo y la carne de vacuno o el arroz.

En este caso, centrándonos en el trigo, se denominaría WDEIA (anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de trigo) y los síntomas son provocados por realizar actividad física de una a cuatro horas después de la ingesta de trigo. También pueden ocurrir si se ingieren alimentos poco después del ejercicio [11]. La frecuencia de los episodios varía de un paciente a otro y oscila entre un episodio único y varios [7]. Los síntomas pueden cursar desde urticaria y angioedema hasta disnea, hipotensión y shock anafiláctico [1].

Evaluación diagnóstica

Un retraso prolongado (32-62 meses) en el diagnóstico no es infrecuente [15] ya que puede ser confundido con otras enfermedades como urticaria aguda, anafilaxia inducida por ejercicio o anafilaxia idiopática, por lo que se requiere un alto índice de sospecha clínica.

Para iniciar el procedimiento diagnóstico, se deben recoger los datos de la historia clínica del paciente junto con un examen médico detallado.

Las pruebas diagnósticas de WDEIA in vivo incluyen las pruebas cutáneas (prick-test) y las pruebas de provocación oral controlada. La prueba de provocación oral controlada con placebo con trigo y ejercicio físico es el gold-standard para el diagnóstico. La prueba incluye la ingesta de alérgenos de trigo con la posterior realización de ejercicio físico, con o sin pre-tratamiento con AAS. Treinta minutos después de la ingesta de trigo (100 g de harina de trigo o 20 g de gluten), se realiza ejercicio durante 15-20 min controlando la frecuencia cardíaca, la presión arterial y electrocardiograma [7].

Las pruebas in vitro serían el test de activación de basófilos, el test de liberación de histamina y la determinación de IgEs específicas [7].

La prueba in vitro más comúnmente utilizada para IgEs frente a los alérgenos es el ensayo comercial ImmunoCAP®, que está disponible para ensayar la IgE dirigida hacia la proteína total del trigo o a la ω -5 gliadina purificada. La IgE específica a ω -5 gliadina está presente en hasta el 84% de pacientes con WDEIA, con una especificidad de 96%. La IgE específica a proteína de trigo es menos sensible y específica en el diagnóstico de WDEIA. En un estudio más reciente, se ha definido la sensibilidad de la IgE específica a trigo, gluten y ω -5 gliadina en 81%, 100% y 100%, con especificidad de 87%, 95% y 97%, respectivamente [16]. En los casos de WDEIA en los que se ha excluido a ω -5 gliadina como alérgeno responsable, pueden ser responsables otros alérgenos de trigo, como la glutenina de alto peso molecular y la gliadina $\alpha/\beta/\gamma$ [1].

Tratamiento

La recomendación clásica de abstenerse de realizar ejercicio físico durante 4-6 horas después de la ingesta de trigo puede ser insuficiente, ya que hay cofactores que no se pueden controlar fácilmente (como la realización de ejercicio inesperado, administración de AINEs o enfermedad infecciosa intercurrente).

En casos de reacciones severas y profesiones altamente exigentes (personal militar, pilotos, policía, etc.), se recomienda una dieta libre de trigo para eliminar el riesgo de anafilaxia.

En casos menos graves, la evitación de la ingesta de trigo combinada con cofactores puede ser suficiente [7]. En general, se aconseja que la ingesta de alimentos y la exposición al cofactor se separen por un mínimo de 4 h en la mayoría de los pacientes [1].

Casos clínicos

Presentamos ocho casos diagnosticados de hipersensibilidad a ω -5 gliadina en el servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Figura 4. Casos diagnosticados de hipersensibilidad a ω -5 gliadina en HCU Lozano Blesa

	SEXO	EDAD	ANTEC. PERS	ALIMENTO IMPLICADO	TIEMPO LATENCIA	CLÍNICA	COFACTOR IMPLICADO	PRICK-TEST	IGE ESPECÍFICA	TTO
CASO 1	V	42	Anafilaxia no estudiada	Judías verdes, pollo empanado,	150 min	Anafilaxia	Ejercicio físico	-	ω -5G: 3.11 KU/L Trigo: 1.45 KU/L Gluten: 3.41 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 2	V	23	Anafilaxia no estudiada	Pizza de jamón y queso	30 min	Anafilaxia	Ejercicio físico	+ (trigo)	ω -5G: 12.7 KU/L Trigo: 0.86 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 3	M	34	S.I.A.	Bocadillos	¿?	Shock anafiláctico	Ejercicio físico	+ (gliadina)	ω -5G: 5.72 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 4	V	28	Urticaria aguda recurrente	¿?	150 min	Urticaria generalizada	Ejercicio físico	-	ω -5G: 19.7 KU/L Trigo: 1.4 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 5	M	45	S.I.A.	Pan con cereales y nueces	15 min	Anafilaxia	Δ INEx (Enantyoim)	-	ω -5G: 6.94 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 6	M	35	Anafilaxia idiopática	Calamar rebozado	¿?	Anafilaxia	¿Estrés? ¿ Δ INEx?	-	ω -5G: 4.41 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 7	M	25	Urticaria aguda recurrente con ejercicio físico	¿?	¿?	Urticaria/AE	Ejercicio físico	+ (trigo)	ω -5G: 25.8 KU/L Trigo: 1.12 KU/L	Evitar combinación trigo + cofactores
CASO 8	V	51	S.I.A.	Pan con jamón y tomate	90 min	Anafilaxia	Δ INEx (Enantyoim) Alcohol	+ (trigo)	ω -5G: 9.75 KU/L Trigo: 2.38 KU/L	Evitar trigo.

Aunque esta patología está descrita más frecuentemente en hombres, en nuestra experiencia encontramos la misma prevalencia para ambos sexos, con edades comprendidas entre 23 y 51 años. La mayoría de ellos refieren antecedente de episodios previos similares sin filiar o sin tener realizado un estudio alergológico. El tiempo de latencia varía desde inmediato hasta 2 horas y media. La forma de presentación más frecuente es la anafilaxia y el cofactor más frecuentemente implicado el ejercicio físico. Los prick-test resultan negativos en la mayoría de casos (solo encontramos uno positivo a gliadina y tres positivos a trigo) pero, sin embargo, la IgE específica a ω -5 gliadina es positiva (con niveles que varían desde 3.11 hasta 19.7 KU/L). El tratamiento más frecuentemente recomendado es evitar la combinación de ingesta de trigo y cofactores durante, al menos, las 4 horas posteriores.

Conclusiones

WDEIA es una forma relativamente rara, pero potencialmente grave, de alergia alimentaria. Los principales alérgenos implicados son ω -5 gliadina y gluteninas de alto peso molecular (HMW-GS). El cofactor más frecuentemente implicado es el ejercicio físico.

En pacientes con urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio físico, anafilaxia idiopática y urticaria aguda recurrente se debe considerar la realización de pruebas de detección de IgE específica a ω -5 gliadina y/o prick test con un extracto de trigo suficientemente sensible.

Bibliografía

1. T. A. Le, M. Al Kindi, J.-A. Tan, A. Smith, R. J. Heddle, F. E. Kette, P. Hissaria and W. B. Smith. The clinical spectrum of omega-5-gliadin allergy. *Intern Med J.* 2016 Jun;46(6):710-6.
2. De Silva NR, Dasanayake WM, Karunatileke C, Malavige GN. Food dependant exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015 Jul 25;11(1):22.
3. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4):312–317.
4. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy.* 2013; 68:1085–1092.
5. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(8):813–819.
6. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:1386–1392.
7. K. A. Scherf, K. Brockow, T. Biedermann, P. Koehler and H. Wieser. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jan;46(1):10-20.
8. Chong S-U, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129:19–26.
9. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108:1035–9.
10. Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type 1 allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol.* 2001; 145:336–9.
11. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28:64–6.
12. Matsuo H, Yokooji T, Morita E et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. *Allergol Int.* 2013; 62:503–11.
13. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antonietti P, Falagiani P. Exercise-induced egg anaphylaxis. *Allergy.* 1997; 52:687–9.
14. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL, Mauermann WJ, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol.* 2001; 90:2075–80.
15. Wong GKY, Huissoon AP, Goddard S, Collins DM, Krishna MT. Wheat dependent exercise induced anaphylaxis: is this an appropriate terminology? *J Clin Pathol.* 2010; 63:814–7.
16. Brockow K, Kneissl D, Valentini L et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:977–84.