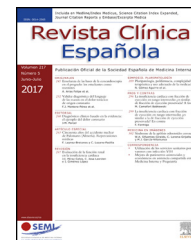




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Serie de 12 casos de alergia al trigo dependiente de ejercicio físico en Aragón, España

A. Agulló-García^{a,b,*}, J.L. Cubero Saldaña^{a,b} y C. Colás Sanz^{a,b}

^a Servicio de Alergología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

Recibido el 6 de octubre de 2018; aceptado el 24 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Anafilaxia inducida por ejercicio;
Alergia a trigo;
Omega-5-gliadina;
Alergia alimentaria grave;
Cofactores

Resumen

Antecedentes y objetivo: La ω -5 gliadina (ω 5G) se considera el alérgeno principal en la anafilaxia inducida por ejercicio dependiente del trigo (WDEIA). Estos pacientes presentan reacciones anafilácticas tras la ingesta de trigo y la realización de ejercicio físico.

El objetivo de nuestro estudio es describir las principales características de 12 pacientes con este diagnóstico.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas de 12 pacientes diagnosticados de hipersensibilidad a ω 5G.

Resultados: La edad media fue 37 años, el 50% varones y el 50% mujeres. La mayoría tenía antecedente de episodios similares sin estudiar. El tiempo de latencia variaba desde inmediato hasta 150 min. La clínica más frecuente fue la urticaria (83%), seguida de broncoespasmo (58%), angioedema (42%), hipotensión (25%) y síntomas gastrointestinales (16%). El cofactor más implicado fue el ejercicio físico. El estudio alergológico se realizó con prick test y determinación de IgE total y específicas.

Conclusiones: La WDEIA es una forma de alergia alimentaria relativamente rara pero potencialmente grave, por lo que es importante su conocimiento para poder llegar a un correcto diagnóstico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Exercise-induced anaphylaxis;
Wheat allergy;
Omega-5-gliadin;
Severe food allergy;
Cofactors

Series of 12 cases of wheat-dependent exercise-induced allergy in Aragon, Spain

Abstract

Background and objectives: The ω -5 gliadin (ω 5G) is considered the main allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA). These patients experience anaphylactic reactions after consuming wheat and performing physical exercise.

The aim of our study was to describe the main characteristics of 12 patients with this diagnosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aagullog@gmail.com (A. Agulló-García).

Material and methods: A descriptive, retrospective study was conducted by reviewing the medical records of 12 patients diagnosed with ω -5G hypersensitivity.

Results: The patients' mean age was 37 years, with 50% men and 50% women. Most of the patients had a history of similar unexamined episodes. The latency period varied from immediate to 150 min. The most common symptoms were urticaria (83%), bronchospasms (58%), angio-oedema (42%), hypotension (25%) and gastrointestinal symptoms (16%). The most often involved cofactor was physical exercise. The allergy study was conducted with prick tests and total and specific IgE readings.

Conclusions: WDEIA is a relatively rare but potentially severe food allergy. Understanding this allergy is therefore important for a correct diagnosis.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

El trigo contiene aproximadamente un 20% de alérgenos solubles y un 80% de alérgenos insolubles. Dentro de los solubles encontramos las albúminas y las globulinas, y dentro de los insolubles, las proteínas del gluten (gluteninas y gliadinas)^{1,2}. El gluten o la gliadina, que también pueden desencadenar enfermedad celíaca (EC) o sensibilidad al gluten no celíaca, son los principales alérgenos responsables de la alergia al trigo. En la alergia al trigo se produce una reacción inmunológica con inflamación Th2 que lleva a las células B a producir anticuerpos IgE específicos contra las proteínas del trigo². Al contrario que en la EC, en las que las proteínas del gluten producen una respuesta inflamatoria Th1 en individuos genéticamente susceptibles (portadores de HLA clase II DQ2 o DQ8)^{2,3}. La forma más frecuente de alergia al trigo es la anafilaxia inducida por ejercicio físico dependiente del trigo (WDEIA), en la que los pacientes presentan episodios de anafilaxia al realizar esfuerzos físicos después de la ingesta de alimentos con harina de trigo². Son reacciones difíciles de diagnosticar porque el grado de ejercicio necesario y la cantidad de cereales ingeridos son muy variables y el intervalo entre la ingestión y el inicio del ejercicio puede ser, incluso, de 4 h⁴. La EC es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos IgA contra la transglutaminasa tisular (tTG)³, una enzima de la matriz extracelular, difiriéndola de la alergia o hipersensibilidad al trigo, que está mediada por anticuerpos IgE frente a componentes del trigo (principalmente ω -5 gliadina [ω 5G])⁵. Otra diferencia entre estas 2 entidades es que la EC se trata retirando de la dieta el gluten de todos los cereales que lo contengan y en la alergia al trigo solo se retira de la dieta el trigo³⁻⁵. La ω 5G (Tri a 19) se considera el alérgeno principal en la WDEIA⁵⁻⁷. Es una proteína de la superfamilia de las prolaminas (proteínas de reserva de origen vegetal), relativamente insoluble, con una masa molecular de 27 kDa. Posee una notable identidad de secuencia con las γ -secalinas de arroz y la hordeína γ -3 de cebada, responsable de la reactividad cruzada observada entre estos alérgenos y la ω 5G⁷. Aunque la patogénesis exacta de la WDEIA no está clara, los cambios en la osmolaridad sérica, el pH y la permeabilidad intestinal, así como la redistribución del flujo sanguíneo, parece que desempeñan

un papel importante⁸. Existe una serie de cofactores¹ que actúan como «acelerantes» de la reacción; estos podrían relacionarse con el aumento de la biodisponibilidad de los alimentos y con la reducción del umbral para la activación de mastocitos y basófilos⁹. Entre ellos se encuentran el ejercicio físico, la ingesta de alcohol¹⁰, los AINE, el estrés² o la menstruación¹¹. El ejercicio físico puede actuar aumentando la absorción intestinal⁶, los AINE dañando la mucosa gastrointestinal, inhibiendo la ciclooxigenasa⁶ y activando la Syk cinasa^{12,13}, y el alcohol aumentando la absorción de alérgenos gástricos y la liberación de histamina¹⁴. Los pacientes con WDEIA generalmente tienen anticuerpos IgE contra el trigo pero la ingesta por sí sola no logra desencadenar los síntomas⁷; precisan de una enzima intracelular latente, localizada debajo del epitelio intestinal (tTG), que se encuentra inactiva en condiciones fisiológicas y en condiciones de estrés es liberada y activada, formando complejos de alto peso molecular que se unen fuertemente a la IgE desencadenando los síntomas⁷. La ω 5G contiene muchos sitios diana para tTG porque el contenido de glutamina de este alérgeno es alto (> 50%).

En la WDEIA se producen reacciones anafilácticas tras la ingesta de trigo y la realización de ejercicio físico de una a 4 h después⁴. El cuadro clínico también puede ocurrir si se ingieren alimentos poco tiempo después del ejercicio. Los síntomas son variables: urticaria/angioedema, disnea, hipotensión, incluido el shock anafiláctico^{2,5}, siendo indistinguibles de aquellos en la anafilaxia mediada por IgE típica⁷. El retraso en el diagnóstico (32-62 meses) es frecuente ya que puede confundirse con otras enfermedades, como urticaria aguda, anafilaxia inducida por ejercicio o anafilaxia idiopática, por lo que se requiere un alto índice de sospecha clínica⁴. Es importante la historia clínica junto con un examen médico detallado. Las pruebas in vivo incluirían las pruebas cutáneas (prick test) y las pruebas in vitro el test de activación de basófilos, el test de liberación de histamina y la determinación de IgE específica⁴. En los casos de WDEIA en los que se ha descartado ω 5G como alérgeno responsable, cabría pensar en otros alérgenos del trigo, como las gluteninas de alto peso molecular (HMW-GS) y las gliadinas $\alpha/\beta/\gamma$ ⁵. El *gold standard* para el diagnóstico de la WDEIA es la prueba de provocación oral controlada con placebo con trigo y ejercicio físico¹⁵, pero es muy difícil de

Tabla 1 Características generales de los 12 pacientes del estudio

Paciente	Sexo	Edad, años	Edad de inicio de síntomas, años	Antecedentes alergológicos
1	Hombre	44	41	No
2	Hombre	25	21	Alergia alimentaria
3	Mujer	35	34	Alergia alimentaria
4	Hombre	29	27	Dermatitis atópica
5	Mujer	46	44	Alergia alimentaria
6	Mujer	35	31	Rinitis alérgica (salsola, platanus, ciprés)
7	Mujer	25	23	Alergia alimentaria
8	Hombre	52	51	Alergia alimentaria
9	Mujer	35	31	No
10	Hombre	40	36	Alergia alimentaria
11	Hombre	20	16	Rinitis alérgica (gramíneas, olivo, salsola)
12	Mujer	64	57	Alergia alimentaria
				Alergia a fármacos

Tabla 2 Alimentos implicados y principales características de las reacciones de los 12 pacientes

Paciente	Episodios previos	Alimento	Tiempo de latencia, min	Clínica	Cofactor
1	Anafilaxia sin estudiar	Pollo empanado, pan	150	Shock anafiláctico (urticaria, angioedema, GI, síncope)	Ejercicio físico
2	Anafilaxia sin estudiar	Pizza de jamón y queso	30	Anafilaxia (urticaria, broncoespasmo, hipotensión)	Ejercicio físico
3	No	Pan, aperitivo	ID	Shock anafiláctico (urticaria, broncoespasmo, hipotensión, síncope)	Ejercicio físico
4	Urticaria aguda recurrente	ID	150	Urticaria	Ejercicio físico
5	No	Pan con cereales y frutos secos	15	Anafilaxia (angioedema, disnea, disfagia)	AINE
6	Anafilaxia idiopática	Calamar rebozado	ID	Anafilaxia (urticaria, disnea, hipotensión)	Estrés/AINE
7	Urticaria aguda recurrente inducida por ejercicio físico	ID	ID	Urticaria	Ejercicio físico
8	No	Pan con jamón y tomate	90	Anafilaxia (urticaria, angioedema, mareo)	AINE/alcohol
9	Urticaria aguda recurrente	Croissant, gofre	ID	Urticaria	Ejercicio físico
10	Anafilaxia sin estudiar	Hot-dog, galletas	10	Anafilaxia (angioedema, prurito, disnea)	AINE
11	Anafilaxia inducida por ejercicio físico	ID	15	Anafilaxia (urticaria, angioedema, broncoespasmo)	Ejercicio físico
12	Anafilaxia inducida por ejercicio físico	ID	ID	Anafilaxia (urticaria, disnea, GI)	Ejercicio físico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ID: indeterminado; GI: síntomas gastrointestinales; min: minutos.

reproducir, ya que la cantidad de alimento y la intensidad del ejercicio necesarias son muy variables y se trata de una técnica de riesgo, ya que estos pacientes presentan reacciones sistémicas graves. En casos de reacciones severas o

profesiones altamente exigentes (militar, piloto, policía, etc.), se recomienda una dieta exenta de trigo para eliminar el riesgo de anafilaxia. En casos menos graves, se podría plantear la evitación de la ingesta de trigo combinada

Tabla 3 Resultados del estudio alergológico realizado a los 12 pacientes

Paciente	Prick test	IgE total, IU/ml	IgE específica, kU/l
1	–	76	ω5G: 3,11 Trigo: 1,45 Gluten: 3,41 Centeno: 0,59
2	+ trigo	277	ω5G: 12,7 Trigo: 0,86
3	+ marisco	264	ω5G: 5,72
4	+ gliadina	231	ω5G: 19,7 Trigo: 1,4
5	+ marisco	256	ω5G: 6,94
6	– trigo	206	ω5G: 4,41
7	+ LTP, frutos secos, manzana, melocotón	1.290	ω5G: 25,8 Trigo: 1,12
8	–	1.280	ω5G: 9,75 Trigo: 2,38 Centeno: 1,17 Cebada: 1,25
9	+ trigo	63	ω5G: 1,23
10	+ marisco	996	ω5G: 21,8
11	+ mostaza, sésamo, legumbres, frutos secos	1.670	ω5G: 0,53 Trigo: 28,2
12	–	256	ω5G: 15,5 Trigo: 1,12

ω5G: ω-5 gliadina; –: negativo; +: positivo.

con cofactores⁴. En general, se aconseja que la ingesta de alimentos y la exposición al cofactor se separen un mínimo de 4 h^{5,16}.

El objetivo de nuestro estudio es describir las principales características de 12 pacientes con diagnóstico de WDEIA.

Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo, de carácter retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años con una historia clínica compatible con reacción alérgica después del consumo de trigo, prick test a trigo/ω5G > 3 mm y niveles de IgE específica a ω5G mayores de 0,35 kU/l, excluyendo a aquellos con otras causas de la reacción alérgica.

Los 12 pacientes incluidos procedían del servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (España). Las variables incluidas fueron: sexo, edad, edad de inicio de los síntomas, antecedentes, alimento implicado, tiempo de latencia, clínica, cofactor implicado, resultados de pruebas alergológicas y tratamiento.

Resultados

La media de edad fue 37 años (25-64), con una desviación estándar (DE) de 12,58 y la media de inicio de los síntomas 34 años (16-57), con una DE de 12,24. En cuanto al género, el 50% eran varones y el 50% mujeres. Nueve pacientes

eran atópicos (75%). El 75% tenía antecedente de episodios similares previos sin filiar o sin estudiar. En la [tabla 1](#) se muestran las características generales de los pacientes.

El tiempo de latencia variaba desde inmediato hasta 150 min. De los 12 pacientes, 10 presentaron urticaria (83%), 5 angioedema (42%), 7 broncoespasmo (58%), 3 hipotensión (25%) y 2 síntomas gastrointestinales (16%), siendo la anafilaxia la forma de presentación más frecuente (75%) y el cofactor más frecuentemente implicado el ejercicio físico (66%). En la [tabla 2](#) se pueden ver las características principales de las reacciones.

A todos los pacientes se les realizó prick test con extractos comerciales (Bial-Aristegui, Bilbao, España) y determinación de IgE total y específicas (ImmunoCAP, ThermoFisher Scientific/Phadia, Uppsala, Suecia), siguiendo las recomendaciones del fabricante, considerando positivos los niveles superiores a 0,35 kU/l. Los resultados se muestran en la [tabla 3](#). Se realizó prick test con trigo a 9 pacientes, resultando positivos 5 (55%), y con gliadina a 4 pacientes, resultando positivo uno (25%). Los niveles de IgE total sérica estaban elevados en el 83% de los pacientes, con valores desde 206 hasta 1.670 IU/ml, siendo la media 572 IU/ml. La IgE específica de trigo fue determinada en 7 pacientes, resultando elevada en todos ellos. La IgE específica del gluten solo fue determinada en un paciente, resultando elevada. La IgE específica de ω5G resultó elevada en todos los pacientes, con valores desde 0,53 hasta 25,8 kU/l. Seis de los 7 pacientes a los que se había hecho determinación de

IgE específica a trigo y a ω 5G presentaban valores de IgE a trigo más bajos que a ω 5G, en concordancia con estudios previos¹⁷. Recientes estudios han definido la sensibilidad de la IgE específica a trigo, gluten y ω 5G en el 81, el 100 y el 100%, con especificidad del 87, el 95 y el 97%, respectivamente¹⁵. Siete pacientes tenían resultados positivos para otros alimentos, destacando los crustáceos positivos en 5 de ellos. El *gold standard* para el diagnóstico de WDEIA es la prueba de provocación oral controlada con placebo con trigo y ejercicio físico; en este caso, se desestimó por el elevado riesgo de anafilaxia.

El tratamiento más recomendado es evitar la combinación de trigo y cofactores¹⁶, que ha prevenido nuevas reacciones en el 91% de nuestros pacientes. Debido al alto riesgo que tienen estos pacientes de presentar nueva reacción anafiláctica, a todos ellos se les prescribió un autoinyector de adrenalina para llevar siempre por si fuese necesario.

Discusión

En nuestro estudio, el 75% de los pacientes con hipersensibilidad a ω 5G presentaron cuadro de anafilaxia y en el 66% estaba implicado el ejercicio físico como cofactor. La IgE específica a ω 5G estaba elevada en todos los pacientes, con valores hasta 25,8 kU/l. Aquellos pacientes que tenían determinación de IgE específica a ω 5G y a trigo presentaban valores más bajos a trigo que a ω 5G. Tras el diagnóstico, se les recomendó evitar la combinación de trigo y cofactores, logrando estar asintomáticos el 91% de ellos. Las principales limitaciones del estudio son el pequeño tamaño de la muestra y el carácter retrospectivo, ya que no se realizaron las mismas determinaciones a todos los pacientes.

Conclusiones

La WDEIA es una forma de alergia alimentaria relativamente rara, pero potencialmente grave. Los principales alérgenos son ω 5G y HMW-GS, y el cofactor más frecuentemente implicado el ejercicio físico. En pacientes con urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio físico, anafilaxia idiopática y urticaria aguda recurrente debemos considerar la realización de pruebas de prick test con un extracto de trigo suficientemente sensible y la detección de IgE específica. Aunque existen otros determinantes antigénicos, como trigo o gluten, se recomienda la determinación de ω 5G ya que es el más sensible y específico. Es importante el diagnóstico temprano de esta enfermedad ya que puede ser prevenida, mejorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes que la presentan.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés por parte de los autores y no se ha recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Chen H, Huang N, Li WJ, Dong X, Qi SS, Wang YN, et al. Clinical and laboratory features, and quality of life assessment in wheat dependent exercise-induced anaphylaxis patients from central China. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2016;36:410–5.
2. Cianferoni A. Wheat allergy: Diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13–25.
3. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsia L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7110–9.
4. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:10–20.
5. Le TA, Al Kindi M, Tan JA, Smith A, Hedde RJ, Kette FE, et al. The clinical spectrum of omega-5 gliadin allergy. *Intern Med J*. 2016;46:710–6.
6. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis —importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009;58:493–8.
7. 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;111:1386–92.
8. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:312–7.
9. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68:1085–92.
10. Fiedler EM, Zuberbier T, Worm M. A combination of wheat flour, ethanol and food additives inducing FDEIA. *Allergy*. 2002;57:1090–1.
11. Fischer J, Schuck E, Biedermann T. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis exclusively during menstruation. *Allergy*. 2010;65:1347–8.
12. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26:73–82.
13. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1035–9.
14. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129:19–26.
15. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, 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.
16. Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, Azzu V, Yong PFK, Kasternow B, et al. A multicenter evaluation of diagnosis and management of omega-5 gliadin allergy (also known as wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) in 132 adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1892–7.
17. Carrapatoso I, Santos AF, Faria E, Luis AS. A curious case of exercise-induced wheat allergy in adulthood. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014;24:64–5.