

Urticaria por hipersensibilidad a parvalbúmina en manipuladora de pescado

Hypersensitivity to parvalbumin. Urticaria in a fish worker

Juan Miguel Mira Laguarda¹, Antonio Moreno-Fernández¹, Bartolomé Zabala²

1. Unidad de Alergología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

2. Laboratorios Bial Aristegui. Bilbao. España.

Correspondencia. Antonio Moreno-Fernández: C/ Yellowstone, 1. Aranjuez. Madrid. España. CP 28.300 | E-mail: doctorerTony@hotmail.com

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009;40(2):51-52

Palabras clave: urticaria, parvalbúmina, pescado, alergia ocupacional.

Key words: urticaria, parvalbumin, fish, occupational allergy.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 38 años, diagnosticada desde hace 18 años de urticaria por hipersensibilidad a mariscos (almeja, mejillón, gamba y cangrejo de mar), trabajadora en un fábrica de limpieza, evisceración y procesamiento de pescado congelado desde hace 8 años, que tres meses antes de acudir a consulta, sufre un pinchazo en el primer dedo de la mano derecha con una espina de aleta dorsal del pez que se encontraba en el interior de un cefalópodo, lo cual le provoca una lesión local eritematosa, pruriginosa, edematosa y supurativa que se extiende a toda la mano.

Desde entonces no tolera la ingesta de pescados; ha presentado en las 5 ocasiones en las que los ha consumido urticaria generalizada y angioedema labial y lingual, a los pocos minutos de la ingesta. Le ha ocurrido 2 veces con bacalao y una vez con sardina, gallo y merluza.

La paciente no refiere otra sintomatología acompañante y tolera cefalópodos.

Se intentó identificar una pieza similar a la aquella con la que la paciente sufrió el pinchazo; la conclusión es que se trataba de un ejemplar perteneciente a la familia de los espáridos, cuyo género puede depender del lugar concreto de su captura.

Estudio alergológico

Se realizó hemograma y bioquímica, sin detectarse alteraciones significativas.

Se efectuó una radiografía de la mano derecha con lo que se descartó proceso osteomielítico asociado.

La determinación de IgE total fue de 592 KU/l.

Efectuamos pruebas cutáneas (prick) con extracto comercial, que resultaron positivas para los alimentos que seguidamente se detallan (el tamaño de la pápula se indica entre paréntesis): merluza (10 × 7 mm), bacalao (8 × 7 mm), sardina (8 × 5 mm), lenguado (4 × 3 mm), gallo (5 × 3 mm), salmón (6 × 4 mm), atún (4 × 3 mm), almeja (3 × 3 mm), mejillón (4 × 4 mm), gamba (4 × 3 mm), cangrejo de mar (4 × 3 mm). La misma prueba resultó negativa para: calamar, pulpo, sepia y anisakis.

Tras estas pruebas *in vivo*, procedimos al estudio *in vitro*. Para ello se valoraron los niveles de IgE específica frente a distintas especies de pescados. Se estudió la masa molecular de las proteínas fijadoras de IgE específica presentes en distintos extractos y se estudió la reactividad cruzada entre éstas.

Valoración de la IgE específica

Se realizó por el método de EAST (Enzyme AllergoSorbent Test). Este método es similar al RAST, pero utilizando medidas enzimáticas en vez de radiométricas.

Se detectaron altos niveles de IgE específica (KU/l) para los extractos de todos los pescados crudos estudiados –espárido (7,1), sardina (5,2), bacalao (3,7), gallo (5,7), merluza (4,3), atún (3,5), rape (9,0), besugo (5,1) y trucha (3,5)– y niveles menos elevados para los extractos de gamba (1,3), sepia (1,4), calamar (0,7) y almeja (1,6). No se detectaron IgE específica para las tropomiosinas purificadas de langostino y percebe. La medida de IgE específica frente a tropomiosina se hizo al estar la paciente sensibilizada previamente a marisco.

Estudio de la masa molecular de las proteínas fijadoras de IgE específica

El estudio se realizó por el método de SDS-PAGE immunoblotting según Laemli. El ensayo se hizo en ausencia de 2-mercaptoetanol para todos los extractos estudiados excepto el extracto del pescado problema: este extracto se ensayó en dos condiciones distintas de preparación de la muestra: presencia y ausencia de 2-mercaptoetanol. El 2-mercaptoetanol es un desnaturalizante químico que rompe enlaces disulfuro intracatenario (estructura terciaria) e intercatenarios (estructura cuaternaria). Se observó la siguiente relación de masas moleculares aparentes de las bandas que fijan IgE específica de forma significativa:

Extracto del espárido: 13 kDa

Extracto de besugo: 12/12,7 kDa (doblete); 44 kDa; 51 kDa; 57 kDa

Extracto de sardina: 12,5/13 kDa (doblete); 44 kDa; 50 kDa; 57 kDa

Extracto de bacalao: 13 kDa; 51 kDa

Extracto de gallo: 12/14 kDa (doblete); 51 kDa
 Extracto de merluza: 12,4 kDa; 44 kDa; 51 kDa
 Extracto de gamba: banda de muy alta masa molecular (> 100 kDa)
 Extracto de almeja: ninguna banda reseñable
 Extracto de sepia: banda de muy alta masa molecular (> 100 kDa)

Como se sabe que el principal alérgeno mayor de los pescados es la parvalbúmina [1], se hizo un ensayo de Immunoblotting incubando el extracto del espárido con suero de conejo anti-parvalbúmina de sardina con la finalidad de estudiar si la masa molecular de la parvalbúmina presente en este extracto coincide con la masa molecular de la proteína que fija IgE cuando el extracto se incubaba con el suero de la paciente. El resultado nos mostró que efectivamente la masa molecular es la misma. Por tanto, muy probablemente, el alérgeno reconocido por las IgE presentes en el suero de la paciente sea la parvalbúmina: la paciente estaría, pues, sensibilizada a parvalbúmina.

Ensayo de reactividad cruzada

El estudio se hizo por las técnicas de SDS-PAGE Immunoblotting inhibición y EAST-inhibición.

Los resultados obtenidos en ambos ensayos nos indican que existe reactividad cruzada entre las proteínas fijadoras de IgE presentes en los extractos de los pescados estudiados (sardina, besugo y bacalao, así como con el espárido), pero no así con las proteínas de mariscos y crustáceos. Por lo tanto, la paciente presentaba una doble sensibilización.

Provocación oral controlada

Se efectuó una provocación oral controlada simple ciego con atún; a los 15 minutos de su ingesta, la paciente sufrió un cuadro de prurito lingual y edema labial, que cedió tras la administración de metil-prednisolona (80 mg) por vía intramuscular.

Diagnóstico

Urticaria generalizada y edema labial y lingual por sensibilización a parvalbúminas de pescado. Cabe destacar la ausencia de otra sintomatología acompañante (respiratoria, etc.), así como la aparente vía de sensibilización.

Sensibilización previa a mariscos y crustáceos.

Discusión

Las parvalbúminas son los alérgenos mayoritarios del pescado [2]. Su peso molecular oscila entre los 12 kDa y los 15 kDa; y su punto isoeléctrico está alrededor de 4,7.

La secuencia de aminoácidos es específica de cada especie.

Todas comparten una serie de propiedades biológicas similares, tales como que son termoestables, resistentes a la desnaturalización química y a enzimas proteolíticas.

Desde el punto de vista funcional, están catalogadas como proteínas de unión con cationes calcio [3].

Morfológicamente se encuentran divididas en tres dominios en forma de doble hélice. Dos de estos dominios son funcionales y por ello capaces de unirse a cationes calcio o magnesio [4]. El tercer dominio tiene carácter estructural y sirve como cobertura hidrófoba a los anteriores.

Intervienen, por lo tanto, como tampón del calcio y también juegan un importante papel en el proceso de relajación muscular.

Se encuentran muy representadas en el músculo liso de los pequeños vertebrados [5], y están presentes en forma menos numerosa en el músculo estriado de los grandes vertebrados [6].

Según la secuencia de aminoácidos, se pueden subdividir evolutivamente en dos familias o grupos distintos:

Grupo alfa: Son poco ácidos y tiene un punto isoeléctrico alrededor de 5,0.

Grupo beta: Son muy ácidos y tienen un punto isoeléctrico inferior a 4,5.

Clásicamente la parvalbúmina, paradigma de este grupo de proteínas y por ello la más estudiada, ha sido la denominada Gad c1, que también inicialmente recibió el nombre de Ag M [7]. Representa el alérgeno mayoritario del bacalao. Es una proteína termoestable de 113 aminoácidos, peso molecular de 12,3 kDa y punto isoeléctrico de 4,75. Contiene 5 epítomos para IgE. Como todas las parvalbúminas, resiste el cocinado prolongado, el ácido y la acción enzimática intestinal.

Todos los pacientes alérgicos a bacalao reconocen esta parvalbúmina.

Las diferencias estructurales entre las diferentes parvalbúminas pueden disminuir la importancia alérgica de Gad c1 en otras especies. Así, es alérgicamente menos importante para otros gadiiformes y aún menos para pescados planos [8].

Bibliografía

1. Wild LG, Lehrer SB. Fish and shellfish allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005 Jan; 5(1):74-9
2. Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, et al. Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Dec; 116(6):1314-20
3. Untersmayr E, Szalai K, Riemer AB, et al. Mimotopes identify conformational epitopes on parvalbumin: the major fish allergen. *Mol Immunol.* 2006 Mar; 43(9):1454-61
4. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Linhart B, et al. A recombinant hypoallergenic parvalbumin mutant for immunotherapy of IgE-mediated fish allergy. *J Immunol.* 2007 May 15; 178(10):6290-6
5. Chen L, Hefle SL, Taylor SL, et al. Detecting fish parvalbumin with commercial mouse monoclonal anti-frog parvalbumin IgG. *J Agric Food Chem.* 2006 Jul 26; 54(15): 5557-82
6. Kobayashi A, Tanaka H, Hamada Y, et al. Comparación of allergenicity and allergens between fish white and dark muscles. *Allergy.* 2006 Mar; 61(3):357-63
7. Van Do T, Hordvik I, Endresen C, et al. Characterization of parvalbumin, the major allergen in Alaska pollack and comparison with codfish Allergen M. *Mol Immunol.* 2005 Feb; 42(3): 345-51
8. Lim DL, Neo KH, Yi FC, et al. Parvalbumin – the major tropical fish allergen. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Jan 25(1): 49-53