

NOTAS CLÍNICAS

Asma relacionada con la inhalación de *Plantago ovata*

Ana María Alemán, Santiago Quirce, Cristina Bombín y Joaquín Sastre

Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Alergia. Universidad Autónoma de Madrid.

FUNDAMENTOS: El *psyllium*, obtenido de semillas de *Plantago ovata*, se utiliza como laxante de volumen. Se ha descrito que puede actuar como un alergeno por vía inhalatoria, fundamentalmente en el medio laboral. Presentamos un caso clínico de asma por semillas de *P. ovata*, destacando el potencial alergénico de esta sustancia de uso frecuente como laxante. Se trata de una paciente de 31 años de edad, fumadora y atópica, que desde hacía unos 3 años preparaba y administraba en su domicilio, a su madre incapacitada, dos sobres diarios de un laxante con semillas de *P. ovata* (Plantaben®).

MÉTODOS Y RESULTADOS: Se realizaron pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata (*prick*) con un extracto de *psyllium*, resultando positivas. Se detectó IgE específica a *P. ovata* mediante técnica ELISA. El test de inhalación bronquial con metacolina reveló una hiperreactividad bronquial leve ($PC_{20} = 1,5 \text{ mg/ml}$). En el test de provocación bronquial específico con *psyllium* se obtuvo una respuesta inmediata. Los alergenos responsables se identificaron mediante SDS-PAGE e inmunoblot, observándose varios componentes alergénicos con pesos moleculares aparentes de 66 kDa, 60 kDa, entre 36-20 kDa y de 14 kDa. Se investigó si existía reactividad cruzada con el polen de *Plantago lanceolata*, lo que se descartó mediante ensayo de ELISA-inhibición.

CONCLUSIONES: El *psyllium* puede actuar como un potente alergeno capaz de causar asma, no sólo en el medio laboral, sino también en ambiente doméstico a los propios consumidores del laxante o a los familiares que los dispensan.

Palabras clave: Alergenos. Hiperreactividad bronquial. Laxantes. *Psyllium*. *Plantago ovata*. Provocación bronquial específica.

Asthma related to inhalation of *Plantago ovata*

BACKGROUND: *Psyllium* is the seed of the plant *Plantago ovata*, which is widely used in nonprescription laxatives. It has been reported that *psyllium* powder may act as an inhalant allergen, especially in the workplace. A patient with asthma due to inhalation of *P. ovata* seed powder is described, being highlighted the allergenic potential of this substance frequently used as a laxative. We report a 31 year-old atopic woman, who handled and prepared at home, twice daily, a laxative containing *P. ovata* seeds (Plantaben®) prescribed to her paralytic mother.

METHODS AND RESULTS: Skin prick test to *psyllium* powder extract was positive. Specific IgE antibodies to *psyllium* were positive as determined by ELISA. Methacholine inhalation test revealed mild bronchial hyperresponsiveness ($PC_{20} = 1.5 \text{ mg/ml}$). Specific bronchial challenge to *psyllium* powder elicited an isolated early asthmatic response. The allergens in *psyllium* were investigated by SDS-PAGE and immunoblotting, being identified several allergenic components with an apparent molecular weight of 66, 60, 36-20 and 14 kDa. No cross-reactivity was found between *P. ovata* seed and *P. lanceolata* pollen, as determined by ELISA-inhibition.

CONCLUSION: *Psyllium* may act as a potent inhalant allergen capable of eliciting asthma symptoms, not only in an occupational context, but also in a domestic environment, affecting consumers of this laxative or relatives who handle it.

Key words: Allergens. Bronchial hyperresponsiveness. Laxatives. *Psyllium*. *Plantago ovata*. Bronchial challenge test.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 20-22

El *psyllium* e *ispaghula* son productos derivados de la semilla y cáscara pulverizada de *Plantago ovata*, hierba que pertenece al género *Plantago* (familia *Plantaginaceae*), y que se usan como laxantes de volumen. Otro miembro de esta familia es *Plantago lanceolata*, cuyo polen es causa de rinoconjuntivitis y asma. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata con *psyllium* inhalado (rinitis, asma y anafilaxia) en trabajadores expuestos¹⁻⁷, y por ingestión^{1,5,8} en pacientes previamente sensibilizados por vía inhalatoria y que toman laxantes o cereales que contienen *psyllium*. Describimos a una paciente que desarrolló asma durante la preparación y administración de un laxante con *psyllium*.

Pacientes y métodos

Caso clínico

Paciente de 31 años, fumadora de 20 cigarrillos al día, con antecedentes de rinoconjuntivitis y asma atópica por polen de gramíneas, dermatitis atópica en remisión y alergia al melocotón. Inicialmente sólo presentaba asma intermitente en primavera, con crisis de broncospasmo leve, que controlaba con nedocromil sódico como tratamiento de fondo y terbutalina inhalada a demanda. Fuera de la estación polínica se encontraba asintomática, sin precisar medicación antiastmática. En la última revisión, refiere que desde hace unos 3 años prepara y administra a su madre incapacitada un laxante en polvo denominado Plantaben®, un sobre cada 12 h. Cada uno de estos sobres contiene 3,5 g de cutículas o cáscaras de semillas de *P. ovata*. Desde hace un año y medio presenta síntomas nasoculares, prurito facial y crisis de disnea, de forma inmediata al preparar este laxante, precisando terbutalina inhalada a demanda durante todo el año. Nunca había tomado *P. ovata* por vía oral. La exploración física en ese momento fue normal, salvo una discreta xerosis cutánea.

Preparación del extracto de *psyllium* y pruebas cutáneas

Se preparó un extracto a 10 mg/ml añadiendo 1 g de *psyllium* (Plantaben®, Madaus Cerafarm, Barcelona) a 100 ml de solución salina tamponada con fosfato y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se centrifugó a 10.000 rpm durante 10 min y el sobrenadante se pasó por un filtro de 22 µm. Se realizaron pruebas cutáneas mediante técnica *prick* con una batería de 22 neumoalergenos comunes (incluido *P. lanceolata*) y con el extracto de *psyllium* a 10 mg/ml y con varias diluciones sucesivas al 1/10. Como controles positivo y negativo, respectivamente, se usaron histamina a 10 mg/ml y suero salino al 0,9%. Se realizaron pruebas cutáneas con el extracto de *psyllium* en 5 sujetos atópicos no expuestos y en 5 sujetos no atópicos.

Correspondencia: Dra. A.M. Alemán Suárez.
Servicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.
Correo electrónico: alergia@fjd.es

Recibido el 10-7-2000; aceptado para su publicación el 7-11-2000

Determinación de IgE total y específica

La IgE total se midió mediante fluoroenzimoinmunoanálisis por técnica CAP (Pharmacia, Uppsala, Suecia). La IgE específica frente a *P. ovata* se determinó mediante técnica ELISA⁹. Como control negativo se utilizó un pool de sueros de pacientes alérgicos a *Anisakis simplex*. La especificidad de la determinación de IgE específica frente a *P. ovata*, así como la posible reactividad cruzada de esta semilla con polen de *P. lanceolata*, se estudió mediante ensayos de inhibición del ELISA⁹.

Se realizó electroforesis del extracto de *P. ovata* en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) al 15%, seguido de transferencia a membranas de nitrocelulosa para realizar la inmunodetección de los componentes alérgicos con suero de la paciente.

Estudio funcional respiratorio

Se realizó una espirometría basal y un test de hiper-reactividad bronquial con metacolina según el método de Cockcroft¹⁰, expresándose los resultados como la concentración de metacolina que producía una caída del FEV₁ del 20% (PC₂₀). Además, se realizó provocación bronquial con polvo de *psyllium*, aerosolizándolo a través de una cámara de circuito cerrado que permite monitorizar la concentración de partículas de polvo¹¹, no superándose los valores máximos permitidos (10 mg/m³). Despues de la exposición durante períodos progresivamente crecientes (1, 3, 5, 10 y 20 min) se realizaban espirometrías a los 5, 10 y 20 min, y en caso de obtenerse una respuesta positiva, cada 10 min durante 1 h. Para detectar respuestas bronquiales tardías se midió el pico espiratorio de flujo (PEF) durante las siguientes 24 h. Se consideró una respuesta bronquial positiva cuando se producía una caída del FEV₁ igual o mayor del 20% del valor basal. El día anterior la paciente inhaló lactosa durante 15 min como control, monitorizándose los valores espirométricos y del PEF, tal como se ha descrito anteriormente.

Resultados

Las pruebas cutáneas fueron positivas para polen de gramíneas y para el extracto de *psyllium* a 10 y 1 mg/ml, obteniéndose una pápula de 8 y 6 mm de diámetro, respectivamente. La prueba cutánea con el polen de *P. lanceolata* resultó negativa. Estas pruebas fueron negativas en los sujetos control. La IgE total fue 613 kU/l. La IgE específica a *P. ovata* mediante ELISA fue intensamente positiva, con un resultado de 2,75 densidades ópticas (OD), mientras que fue negativa con un pool de suero de pacientes alérgicos a *A. simplex* usado como control (0,091 OD). La espirometría basal mostró unos valores normales: FVC 4,39 l (124% del predicho), FEV₁ 3,45 l (113%) y FEV₁/FVC 79%. La prueba de inhalación bronquial de metacolina reveló una PC₂₀ de 1,5 mg/ml. Tras la exposición a una concentración de 3,64 mg/m³ de *psyllium* durante 10 min se observó una caída del FEV₁ del 20% a los 20 min, sin respuesta tardía. El control con lactosa fue negativo (fig. 1).

La electroforesis del extracto de *P. ovata* reveló varias bandas proteicas en un amplio rango de peso molecular. Se observaron varios alergenos con pesos moleculares entre 20-36, 60, 66 y 14 kDa (fig. 2), que coinciden con los alergenos descritos por otros autores¹². Para comprobar la especificidad de la determina-

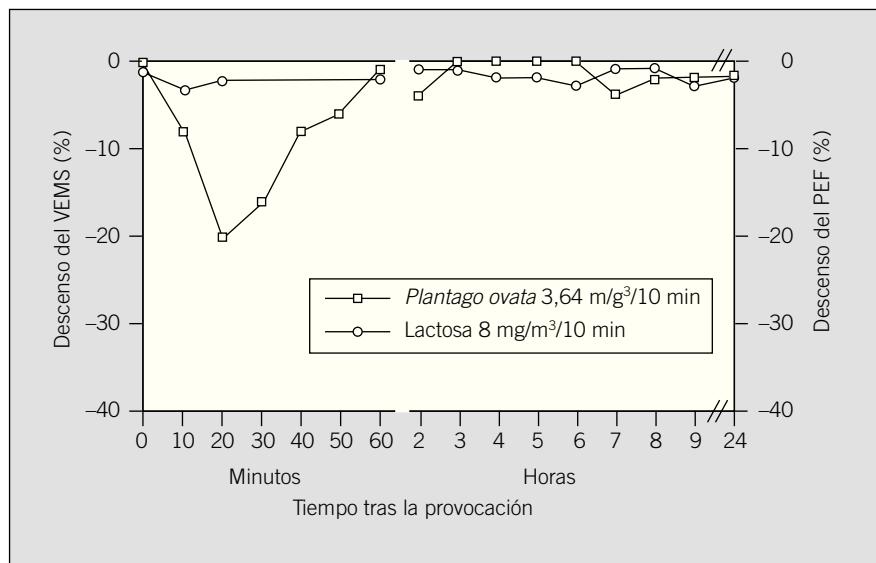


Fig. 1. Respuesta bronquial inmediata tras la provocación bronquial con psyllium.

ción de la IgE específica a *P. ovata* se realizó una inhibición del ELISA con el mismo extracto, obteniéndose una inhibición máxima del 90%. Además, se estudió la posible reactividad cruzada entre *P. ovata* y polen de *P. lanceolata*. Para ello, se realizó un ensayo de inhibición del ELISA a *P. ovata* usando polen de *P. lanceolata* como inhibidor, observándose una inhibición máxima del 20%, lo que no puede considerarse significativo. Por tanto, con el suero de nuestra paciente, no parece existir reactividad cruzada entre *P. ovata* y polen de *P. lanceolata*, lo que concuerda con la negatividad de la prueba cutánea con polen de *P. lanceolata*.

Discusión

P. ovata es una hierba cuyas pequeñas semillas de color marrón parecen «pulgas», de ahí su nombre griego *psyllium*. Las cáscaras se pulverizan y ese polvo, conocido como *ispaghula*, se dispersa por el aire fácilmente al manipularlo y es un conocido y potente alergeno ocupacional que puede producir hipersensibilidad inmediata en los trabajadores expuestos, fundamentalmente profesionales sanitarios que lo dispensan¹⁻⁵ y trabajadores de industrias farmacéuticas que procesan las semillas^{6,7}. El *psyllium* tiene una gran cantidad de mucílagos, que se expanden cuando contactan con el agua, llegando a ser muy gelatinoso, por lo que se usan como laxantes de volumen. Los laxantes comercializados en España que contienen *P. ovata* son Cenat®, Biopasal Fibra®, Metamucil® y Plantaben®. Últimamente también se usa por su poder hipolipemiante y se añade a algunos cereales de desayuno (Kellogg's).

Fibre-Wise en EE.UU., Bran-Buds en Canadá y Guardian en Australia). La administración oral parece que produce menos sensibilización; sin embargo, una vez que el paciente está sensibilizado, la ingestión oral de esta sustancia puede causar reacciones alérgicas graves. Nuestra paciente ha desarrollado rinitis y asma mediada por IgE al inhalar *psyllium* contenido en el laxante que le dispensa a

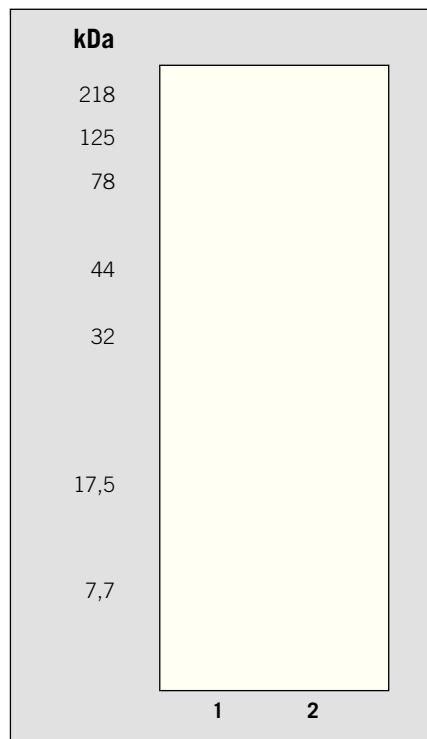


Fig. 2. Inmunodetección de los componentes alérgicos del extracto de *P. ovata* con suero de la paciente (calle 1) y control negativo (calle 2).

su madre en su casa. Sólo hay un caso descrito de sensibilización al *psyllium* en ambiente doméstico en un paciente que tuvo broncospasmo al preparar el laxante para su esposa, aunque el diagnóstico se efectuó sólo por pruebas cutáneas¹³.

La frecuencia de sensibilización en individuos expuestos es alta, el 32% de trabajadores de la industria farmacéutica tienen pruebas cutáneas positivas y/o IgE específica a *psyllium*⁷, y entre 5-12% de enfermeras expuestas estaban sensibilizadas¹⁴. Sin embargo, la prevalencia de asma ocupacional en trabajadores expuestos está en torno al 3,6-4%⁷⁻¹⁵. Esto indica que no todos los individuos sensibilizados presentan asma, por lo que es necesario realizar pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico.

En esta paciente obtuvimos una respuesta inmediata en la provocación bronquial específica con *psyllium*, utilizando un método que permite reproducir las condiciones de exposición ambiental y medir la concentración de polvo de esta sustancia, lo que únicamente se ha realizado previamente en el personal sanitario de un hospital de cuidados crónicos en Canadá¹⁴. En dos trabajadores se realizó la provocación bronquial en una cámara con medición de niveles y en otros dos se efectuó vertiendo el producto de una bandeja a otra, pero este método puede resultar peligroso porque no mide la concentración de polvo y pueden producirse reacciones graves¹⁴. Hinojosa et al¹⁶ estudiaron a cuatro trabajadores de la industria farmacéutica, que fabricaban el laxante Metamucil®, observándose respuestas inmediatas en la provocación bronquial con un extracto acuoso de *P. ovata*. Recientemente, Galindo et al¹⁶ han descrito dos casos de asma ocupacional por *psyllium* en dos enfermeras de una residencia geriátrica que se sensibilizaron al administrar Plantaben® a los ancianos. La inhalación de este producto parece ser la vía más frecuente de sensi-

bilización, pero también hay casos descritos, algunos de anafilaxia, tras el consumo oral del laxante o de algunos cereales que lo contienen^{1,8}. Por tanto, los propios consumidores del producto, que deben prepararlo para su ingestión, son otro grupo de riesgo a tener en cuenta.

El análisis antigenico de los tres componentes del *psyllium* (cáscara, endosperma y germen o embrión) demuestra que los componentes alergénicos de la cáscara son proteínas que derivan, por contaminación, del endosperma y del germen, y que una preparación más purificada podría disminuir la frecuencia de sensibilización^{17,18}. Sería conveniente incluir en el prospecto de estos laxantes las reacciones descritas, que no figuran, y utilizar formulaciones granuladas en lugar de polvo fino, aunque esto no evitaría los casos de alergia desencadenados por ingestión.

La mayoría de los trabajos indican que no existe reactividad cruzada entre *P. ovata* y *P. lanceolata*¹⁹. Sólo en un estudio en un paciente sensibilizado al polen de *P. lanceolata* se encontró una inhibición del 60% de la IgE del *psyllium*²⁰. En la paciente aquí referida el estudio realizado indica que no existe reactividad cruzada entre ambos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vaswani SK, Hamilton RG, Valentine MD, Adkinson NF Jr. *Psyllium* laxative-induced anaphylaxis, asthma, and rhinitis. *Allergy* 1996; 51: 266-268.
- Cartier A, Malo JL, Dolovich J. Occupational asthma in nurses handling *psyllium*. *Clin Allergy* 1987; 17: 1-6.
- Pozner LH, Mandarano C, Zitt MJ, Frieri M, Weiss NS. Recurrent bronchospasm in a nurse. *Ann Allergy* 1986; 56: 14-15, 44-47.
- Schoenwetter WF, Steinberg P. *Psyllium* hypersensitivity, nurses, and geriatric units. *Ann Intern Med* 1985; 103: 642.
- Machado L, Stalenheim G. Respiratory symptoms in ispaghula-allergic nurses after oral challenge with *ispaghula* suspension. *Allergy* 1984; 39: 65-68.
- Hinojosa M, Dávila I, Zapata C, Subiza J, Cuesta J, Quirce S. Asma ocupacional inducido por polvo de semillas de *Plantago ovata* en trabajadores de la industria farmacéutica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 139-145.
- Bardy JD, Malo JL, Seguin P, Ghezzo H. Occupational asthma and IgE sensitization in a pharmaceutical company processing *psyllium*. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1033-1038.
- Freeman GL. *Psyllium* hypersensitivity. *Ann Allergy* 1994; 73: 490-492.
- Fernández-Caldas E, Quirce S, Maraño F, Díez-Gómez ML, Giljón H, López-Roman R. Allergenic cross-reactivity between third stage larvae of *Hysterothylacium aduncum* and *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 554-555.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: A method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
- Sastre J, Quirce S, Novalbos A, Lluch-Bernal M, Bombín C, Umpiérrez A. Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur Respir J* 1999; 13: 1189-1191.
- James JM, Cooke SK, Barnett A, Sampson HA. Anaphylactic reactions to a *psyllium*-containing cereal. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 402-408.
- Bernton HS. The allergenicity of *psyllium* seed. Vol 39. Washington, DC: Medical Annals of the District of Columbia, 1970; 313-317.
- Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, Lagier F. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to *psyllium* among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1359-1366.
- Marks GB, Salome CM, Woolcock AJ. Asthma and allergy associated with occupational exposure to *ispaghula* and senna products in a pharmaceutical work force. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1065-1069.
- Galindo Bonilla PA, Gómez Torrijos E, Feo Brito F, Borja Segade J, García Rodríguez R. Asma ocupacional por polvo de *psyllium* (*Plantago ovata*). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 23-27.
- Arlian LG, Vyszenski-Mohr DL, Lawrence AT, Schrotel F. Antigenic and allergenic analysis of *psyllium* seed components. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 866-875.
- Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Vol 6 Nº. 3. Diciembre de 1999.
- Morgan MS, Arlian LG, Vyszenski-Mohr DL, Deyo J. English plantain and *psyllium*: lack of cross-allergenicity by crossed immunolectrophoresis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 351-359.
- Rosenberg S, Landay R, Klotz SD, Fireman P. Serum IgE antibodies to *psyllium* in individuals allergic to *psyllium* and English plantain. *Ann Allergy* 1982; 48: 294-298.