

Latex-papaya syndrome: an infrequent association

Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente

Victoria Rojas-Mandujano,¹ Kitzia González-Juárez,¹ Cecilia Hernández-Fernández,¹
Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Leonel Del Rivero,¹ Diana Andrea Herrera-Sánchez¹

Abstract

Background: Latex-fruit syndrome (LFS) is characterized by allergy to latex and plants. Papain, chymopapain, caricaíne and class I chitinases are papaya's most allergenic proteins. The similarity between latex hevein epitopes and papaya class I chitinases might explain the latex-papaya syndrome (LPS).

Objective: To describe the clinical characteristics of patients with LPS.

Methods: Cross-sectional, observational, descriptive study where 11 patients diagnosed with latex allergy by skin prick test and clinically diagnosed with papaya-induced anaphylaxis were included. The results were analyzed with descriptive statistics.

Results: Out of 11 patients with LPS, 72.7% were females (7 to 46 years), all with a history of papaya-induced anaphylaxis, identified by medical history and medical notes plus latex-positive skin prick tests, with 63.3% exhibiting anaphylaxis in the skin prick tests. Risk factors included multiple surgeries, another allergic disease, and being employed in the field of health; 63.6% were allergic to other foods, 45.4% to medications, 45.4% had allergic rhinitis and 27.3% had asthma.

Conclusions: Hypersensitivity to papaya increases the risk of anaphylaxis in patients with latex allergy and, therefore, mortality. Clinical data is the main diagnostic tool. Education for the management of anaphylaxis with adrenaline self-administration is essential.

Keywords: Hypersensitivity; Latex; Papaya; Anaphylaxis

Este artículo debe citarse como: Rojas-Mandujano V, González-Juárez K, Hernández-Fernández C, O'Farrill-Romanillos PM, Del Rivero L, Herrera-Sánchez DA. Síndrome látex-papaya: una asociación poco frecuente. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):3-9

ORCID

Victoria Rojas-Mandujano, 0000-0002-7446-7717; Kitzia González-Juárez, 0000-0002-1165-6369;
Cecilia Hernández-Fernández, 0000-0003-3818-1129; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372;
Leonel Del Rivero, 0000-0003-0593-8316; Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México, México

Correspondencia: Victoria Rojas-Mandujano.
vickrojas.pedia@gmail.com

Recibido: 2017-09-08
Aceptado: 2017-11-13
DOI: 10.29262/ram.v65i1.302



Resumen

Antecedentes: El síndrome látex-fruta (SLF) se caracteriza por alergia al látex y vegetales. La papaína, quimopapaína, caricaína y las quitinasas clase I son las proteínas más alergénicas de la papaya. La similitud entre epítropos de heveína del látex y las quitinasas clase I de la papaya puede explicar el síndrome látex-papaya (SLP).

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes con SLP.

Métodos: Estudio transversal, observacional y descriptivo. Se realizó a 11 pacientes con diagnóstico por punción cutánea de alergia al látex y diagnóstico clínico de anafilaxia a papaya. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva.

Resultados: De 11 pacientes con SLP, 72.7 % fue del sexo femenino (7 a 46 años), todos con antecedente de anafilaxia a papaya, identificada por historia clínica y notas médicas más pruebas cutáneas positivas a látex; 63.3 % presentó anafilaxia en las pruebas cutáneas. Los factores de riesgo fueron múltiples cirugías, otra enfermedad alérgica y ser empleado en el ámbito de la salud; 63.6 % tenía alergia a otros alimentos, 45.4 % a medicamentos, 45.4 % rinitis alérgica y 27.3 % asma.

Conclusiones: La hipersensibilidad a la papaya incrementa el riesgo de anafilaxia en individuos con alergia al látex, por tanto, la mortalidad. La clínica es la herramienta principal para el diagnóstico. La educación para el manejo de la anafilaxia con autoadministración de adrenalina es fundamental.

Palabras clave: Hipersensibilidad; Látex; Papaya; Anafilaxia

Abreviaturas y siglas

GALAXIA, Guía de Actuación en Anafilaxia

SLF, síndrome látex-fruta

WAO, Organización Mundial de Alergia

Introducción

La presencia de reactividad cruzada entre alérgenos constituye un reto diagnóstico y terapéutico para el médico. Ocurre cuando un alérgeno condiciona una respuesta a otro con el que está estructuralmente relacionado, en un paciente previamente sensibilizado.

La Organización Mundial de Alergia (WAO) señala que una proteína puede tener reactividad cruzada con un alérgeno si comparten al menos 35 % de similitud en un fragmento de 80 aminoácidos o un péptido idéntico de 6 a 8 aminoácidos. Esto ocurre de forma independiente a su relación filogenética.¹

El síndrome látex-fruta (SLF), descrito en 1991, es un ejemplo de reactividad cruzada. Los pacientes con SLF presentan de forma simultánea alergia al látex del hule (*Hevea brasiliensis*) y otros alimentos de origen vegetal.^{2,3}

La prevalencia de alergia al látex en la población general se estima en 4.3 %. Las poblaciones con mayor riesgo son los trabajadores de la salud y pacientes con antecedentes de múltiples cirugías,

particularmente aquellos con defectos del tubo neural, malformaciones urinarias y cardiopatías congénitas. El SLF se presenta en 80 % de los pacientes con alergia al látex.⁴

El SLF se asocia con mayor frecuencia a la ingesta de aguacate, plátano, castaña y kiwi; se ha reportado reactividad cruzada también con la ingesta de papaya, piña, tomate, jícama, pepino, entre otros.^{5,6}

La papaya es una planta originaria de América; México se encuentra entre los primeros cuatro productores de papaya (*Carica papaya*) en el mundo, con una producción anual que alcanza un millón de toneladas. La planta consta de distintas partes con composición química variable (figura 1), incluyendo sustancias con actividad alergénica que predominan en el látex, sustancia acuosa coloidal blanquecina que se observa al corte del fruto, durante su cosecha y consumo.^{5,7}

Las proteínas de la papaya con actividad alergénica son papaína (alérgeno mayor, Car p 1), quimopapaína, caricaína (proteinasa 3 de papaya) y una



Figura 1. La papaya (*Carica papaya*) es una planta originaria de América que pertenece a la familia *Caricaceae*. En cada parte varía la composición química y las sustancias alergénicas, que predominan en la fruta, látex y polen.

glicilendopeptidasa (proteinasa 4 de papaya); todas son endopeptidasas de cisteína.⁸

Se han encontrado quitinasas clase I, localizadas en el fruto y polen, que tienen actividad alergénica por reactividad cruzada con quitinasas clase I de otras plantas, como el látex del hule. También se describen quitinasas clase II presentes en el látex de la papaya, pero no se ha demostrado su actividad alergénica.^{9,10,11}

Es posible que la explicación para entender la reactividad cruzada látex-papaya sea la presencia de los 15 alérgenos del látex del hule que han sido identificados y que se clasifican en panalérgenos y alérgenos constitutivos.^{5,12}

Los panalérgenos del látex del hule de mayor relevancia clínica son Hev b 1 y Hev b 3 en pacientes con espina bífida; Hev b 5, Hev b 6 y Hev b 15 en los trabajadores de la salud; y Hev b 2, 4, 7, 8, 11, 12 y 13, asociados con reactividad cruzada y SLF.^{5,12,13}

El alérgeno Hev b 6.02 es una proteína relacionada con quitinasas, y comparte 50 % de homología con quitinasas de plátano, aguacate y castaña, entre otras. El Hev b 11 es una quitinasa clase I, con una posible participación en este síndrome. Ambas quitinasas se proponen como responsables en la reactividad cruzada de látex-papaya.⁵

La anafilaxia sucede de forma más frecuente en pacientes con SLF comparados con pacientes alérgicos solo al látex del hule, posiblemente por epítropos

de alta similitud estructural entre la heveína y las quitinasas clase I de las frutas.^{14,15}

La alergia a papaya fue descrita en 1975 como una alergia ocupacional debido a la actividad proteolítica de la papaína, que se utiliza en la industria alimenticia, cervecera, farmacéutica y cosmética.^{16,17,18}



Figura 2. Prueba positiva a punción cutánea con látex. Se observa una erupción de 36 x 25 mm en antebrazo izquierdo de una paciente de 19 años de edad, a quien se la aplicó prueba cutánea con extracto de látex estandarizado. La prueba se consideró positiva en todos los pacientes con lesiones > 3 mm al control negativo.

También se ha demostrado actividad alergénica de la quimopapaína, utilizada anteriormente en la quimionucleolisis del cartílago intervertebral en pacientes con hernia de disco, quienes eventualmente desarrollaron sensibilización a la enzima, lo que contribuyó a que se descontinuara el procedimiento desde 2002.¹⁹

Considerando lo anterior, encontramos mayor frecuencia de anafilaxia en pacientes con SLF, relacionada con los alérgenos Hev b 2, Hev b 6.02, Hev b 7, Hev b 8, Hev b 11 y Hev b 12 y quitinasas clase I, tanto del látex como de diversas plantas.^{5,6,7}

La similitud estructural entre estos epítotos de heveína y quitinasas clase I en la papaya puede explicar el cuadro clínico que presentan los pacientes con SLF asociado con papaya (síndrome látex-papaya).

No contamos con una casuística nacional sobre la prevalencia de reacciones alérgicas secundarias a papaya y existe escasa información sobre su importancia como alérgeno asociado relacionado con SLF. El objetivo de este artículo fue describir las características clínicas de una cohorte de pacientes con síndrome látex-papaya.

Métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal en la Clínica de Alergia a Medicamentos y Alimentos del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Naional Siglo XXI, en el que se evaluaron a todos los pacientes que acudieron entre marzo de 2016 y febrero de 2017 para protocolo de estudio de alergia al látex.

En la muestra se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de alergia al látex y antecedente de reacción alérgica secundaria al contacto con papaya. Esta última se estableció con lo referido por el paciente durante el interrogatorio y la nota de referencia del servicio de urgencias de sus respectivos hospitales generales de zona. En los casos compatibles con anafilaxia por papaya se integró el diagnóstico según la definición de la WAO y se clasificó la gravedad con base en la puntuación de Sampson.^{20,21}

El diagnóstico de alergia al látex incluyó la historia clínica con el antecedente de reacción adversa a este y se corroboró con pruebas por punción cutánea, realizadas con extracto estandarizado de látex del laboratorio ALK® 500 µm/mL (figura 2).^{20,21}

Los resultados de las pruebas cutáneas con látex fueron interpretados de acuerdo con las guías inter-

nacionales. No se realizó prueba de punción cutánea con exposición directa a papaya fresca, dado el antecedente de anafilaxia, de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales.^{5,22}

Los pacientes que presentaron anafilaxia durante las pruebas cutáneas a extracto de látex fueron diagnosticados, clasificados y tratados de acuerdo con las guías de la WAO y Guía de Actuación en Anafilaxia 2016 (GALAXIA 2016).^{20,23}

Todos los resultados fueron analizados con estadística descriptiva usando el programa SPSS versión 22.

Resultados

Se evaluaron 11 pacientes con síndrome látex-papaya; 72.7 % de los pacientes fue del sexo femenino, con un rango de edad entre los siete y 46 años; 100 % tenía antecedentes clínicos de hipersensibilidad a papaya, caracterizada por alergia oral, urticaria, angioedema y disnea, que en conjunto establecen el diagnóstico de anafilaxia; un paciente presentó choque anafiláctico. Por los antecedentes de anafilaxia con pruebas cutáneas a extracto de látex no se realizó punción cutánea con exposición directa a papaya

Cuadro 1. Antecedentes alérgicos de los pacientes con síndrome látex-papaya

Características	n	%
Pruebas cutáneas al látex (extracto)		
Positivas	11	100
Anafilaxia durante pruebas	7	63.6
Grado 1	3	42.8
Grado 2	0	0
Grado 3	4	57.1
Grado 4	0	0
Antecedente de anafilaxia por papaya		
Grado 1	0	0
Grado 2	7	63.6
Grado 3	3	27.2
Grado 4	1	9.2
Otras enfermedades alérgicas		
Alimentaria (otros)	7	63.6
Medicamentos	5	45.4
Rinitis	5	45.4
Asma	3	27.3

Cuadro 2. Pacientes con síndrome látex-papaya

P	Edad (años)	Sexo	Antecedentes						Anafilaxia a papaya		Alergia al látex			
			AA	AM	Ri	As	Qx	Personal de salud	HC	Nota médica	HC	PC	Anafilaxia en PC	Grado anafilaxia
1	7	M	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3
2	9	F	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
3	12	F	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3
4	17	M	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-
5	18	M	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
6	25	F	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	1
7	35	F	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	3
8	36	F	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1
9	42	F	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
10	46	F	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	3
11	51	F	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	1

P = paciente, M = masculino, F = femenino, AA = alergia a otros alimentos, AM = alergia a medicamentos, Ri = rinitis alérgica, As = asma, Qx = antecedentes quirúrgicos, HC = historia clínica, PC = pruebas cutáneas (punción con extracto estandarizado a látex ALK®)

fresca, debido al riesgo de un nuevo evento de anafilaxia. En todos los pacientes se corroboró alergia al látex mediante pruebas cutáneas por punción; 63.3 % de los pacientes presentó anafilaxia durante las pruebas (cuadro 1). No se reportaron reacciones bifásicas.

Los factores de riesgo identificados en estos pacientes fueron antecedentes quirúrgicos, atopia y la ocupación (cuadro 2); 72 % de los pacientes contaba con al menos otra enfermedad alérgica, entre las que se encontraron alergia a otros alimentos, alergia a medicamentos, rinitis alérgica y asma (cuadros 1 y 2). Los alimentos asociados con otras alergias alimentarias se resumen en el cuadro 3.

Discusión

El SLF es una reactividad cruzada relevante que se presenta hasta en 80 % de los pacientes con alergia al látex. Es relevante la asociación de este síndrome con la papaya, particularmente en nuestro país, uno de los principales productores y consumidores del mundo.

En el grupo de 11 pacientes con SLF asociado con papaya, llama la atención la mayor frecuencia del sexo femenino (72.7 %) y anafilaxia en 63 % de los pacientes durante la realización de pruebas cu-

Cuadro 3. Otras alergias alimentarias en pacientes con síndrome látex-papaya

Alimento	Pacientes	%
Papaya	11	100
Jícama	4	36.3
Plátano	3	27.2
Aguacate	2	18.1
Melón	2	18.1
Mango	2	18.1
Avellana	2	18.2
Nuez	2	18.2
Tuna	2	18.2
Durazno	2	18.2
Camarón	2	18.2
Nopal	2	18.2
Kiwi	1	9
Pescado	1	9
Tomate	1	9
Naranja	1	9
Piña	1	9



Figura 3. El equipo personal para manejo de anafilaxia con autoadministración de epinefrina consiste en un estuche metálico que contiene: A) Un ampolla de epinefrina de 1 mg/mL. B) Aguja de 20 G/3Z8 mm. C) Jeringa graduada de 1 mL. D) Torunda alcoholada. Este equipo es integrado en el propio servicio, ya que en México no se cuenta con autoinyectores de adrenalina.

táneas con látex. Ningún paciente presentó reacción bifásica ni ameritó hospitalización; todos recibieron educación para la prevención de anafilaxia y un kit para la autoadministración de adrenalina (figura 3).

En nuestro estudio se observó alta frecuencia de anafilaxia en pacientes con alergia a papaya: un paciente presentó anafilaxia grado 4, como dato de alta morbilidad en esta asociación.²⁴

De acuerdo con la literatura, los alérgenos que probablemente se encuentran relacionados son Hev b 1, Hev b 8 y papaína, por lo que una opción diagnóstica es la determinación de IgE sérica específica

para estas proteínas o bien el diagnóstico por componentes moleculares.

Entre los antecedentes alérgicos de los pacientes, 63 % tenía diagnóstico de alergia alimentaria. Después de la papaya, los alimentos responsables más frecuentes fueron jícama y plátano. En contraste con la literatura, la jícama no se ha reportado como un alimento frecuente en el síndrome látex-fruta.

Todos los pacientes tenían al menos un antecedente de cirugía previa; la de vías urinarias fue la más frecuente (25 %). Lo anterior corresponde a los informes en la literatura, donde las múltiples cirugías son un factor de riesgo para la sensibilización a látex, especialmente en los individuos con malformaciones congénitas.

Conclusiones

La frecuencia de alergia a papaya y de SLF asociado se desconoce en México. Los procedimientos quirúrgicos constituyeron el factor de riesgo más frecuente en nuestra población, especialmente de tipo urinario. Los datos clínicos son la herramienta diagnóstica principal para determinar SLF, por lo su conocimiento entre la comunidad médica puede prevenir resultados fatales. Una vez hecho el diagnóstico se requiere vigilancia estrecha, educación para la prevención y manejo de anafilaxia con autoadministración de adrenalina. Se concluye que la hipersensibilidad a papaya incrementa el riesgo de anafilaxia en pacientes con SLF.

Referencias

1. García BE, Lizaso MT. Cross reactivity symptoms in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):162-170. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue3/1.pdf>
2. Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Ahlroth M, Turjanmaa K, Reunala T, Palosuo T. Cross reactivity between allergens in natural rubber latex and banana studied by immunoblot inhibition. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(3):341-348. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00101.x
3. Chełmińska M, Specjalski K, Różyło A, Kołakowska A, Jassem E. Differentiating of cross-reactions in patients with latex allergy with the use of ISAC test. *Postepy Dermatol Allergol*. 2016;33(2):120-127. DOI: 10.5114/ada.2016.59154
4. Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health*. 2016;58(2):138-44. DOI: 10.1539/joh.15-0275-RA
5. Cabañes N, Iglesia J, De La Hoz B, Agustín P, Blanco C, Domínguez J, et al. Latex allergy: Position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-330. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol22issue5/1.pdf>
6. Blanco C. The latex-fruit syndrome: A review on clinical features. *Internet Symposium of Food Allergens* 2000;2(3):125-35.

7. Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. Carica papaya Linn: An overview. *Int J Herb Med.* 2014;2(5):1-8. Disponible en <http://www.florajournal.com/archives/?year=2014&vol=2&issue=5&part=A>
8. Upadhyay RK. Latex and plant food allergens, its clinical effects and diagnosis: A review. *IJCBS* 2013;3:120-131.
9. Chakraborty P, Ghosh D, Chowdhury I, Roy I, Chetterjee S, Chanda S, et al. Aerobiological and immunochemical studies on *Carica papaya* L. pollen: An aeroallergen from India. *Allergy*. 2005;60(7):920-926. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00634.x
10. Huet J, Looze Y, Bartik K, Raussens V, Wintjens R, Boussard P. Structural characterization of the papaya cysteine proteinases at low pH. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341(2):620-626. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.210
11. Silva LG, Garcia O, Lopes MT, Salas CE. Changes in protein profile during coagulation of latex from *Carica papaya*. *Braz J Mad Biol Res.* 1997;30(5):615-619. DOI: 10.1590/S0100-879X1997000500007
12. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):11. DOI: 10.1186/2045-7022-3-11
13. Rihs HP, Sander I, Hermann H, Meurer U, Brüning T, Raulf M. The new latex allergen Hev b 15: IgE-binding properties of a recombinant serine protease inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):160-162. Disponible en: <http://www.jaci.org/issues/vol25issue2/7-21.pdf>
14. Calemelli Elisabetta, Piccinno Valentina, Giannetti Arianna, Ricci Giampaolo, Pession Andrea. Latex-fruit syndrome and degree of severity of natural rubber latex: is there a link? *Clin Transl Allergy.* 2011;1(Suppl 1):O18. DOI: 10.1186/2045-7022-1-S1-O18
15. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, Pastorello EA, Ceci RL. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014;62(25):5734-5742. DOI: 10.1021/jf5007962
16. Tymoszuk D, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Papain induced occupational rhinoconjunctivitis and asthma - A case report. *Med Pr.* 2016;67(1):109-112. DOI: 10.13075/mp.5893.00317
17. Soto-Mera MT, López-Rico MR, Filgueira JF, Villamil E, Cidrás R. Occupational allergy to papain. *Allergy* 2000;55(10):983-984. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00780.x
18. Jiang N, Yin J, Wen L. Papain induced occupational asthma with kiwi y fig allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):170-173. DOI: 10.4168/aair.2016.8.2.170
19. Wardlaw D. Sciatica caused by disc herniation: Why is Chymopapain Chemonucleolysis denied to our patients? *Int J Spine Surg.* 2016;10(44):1-10. DOI: 10.14444/3044
20. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32. DOI: 10.1186/s40413-015-0080-1
21. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis-a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-384. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
22. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, et al. Guideline for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:27. DOI: 10.1186/s12948-015-0033-9
23. Cardona Victoria, Cabañas Nieves, Chivato Tomás, De-La-Hoz Belén, Fernández-Rivas Montserrat, Gangoiti-Goikoetxea Iker, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA 2016. España: SEAIC; 2006.
24. Rodríguez-Mireles Karen A, Gaspar-López Arturo, López-Rocha Eunice G, Del-Rivero-Hernández Leonel, Segura-Méndez Nora Hilda. Síndrome de alergia oral en adultos de un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):65-72. Disponible en: revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/235