

Alergia a proteínas de leche de vaca IgE - mediada

M. J. BARRERA GÓMEZ, J. TURRIENTES GARCÍA-ROJO, J. A. GÓMEZ CARRASCO,
R. LÓPEZ ALONSO y E. GARCÍA DE FRÍAS

RESUMEN: El cuadro clínico de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) producido por mecanismo IgE de hipersensibilidad, fue estudiado en 20 pacientes, vistos a lo largo de un año en una consulta de alergia pediátrica. Se estableció el diagnóstico de alergia a proteínas de leche de vaca mediante una sospecha clínica, junto con una total desaparición de los síntomas tras la exclusión de las PLV en la dieta del paciente, y un test cutáneo, mediante prick, positivo (≥ 3 mm de diámetro media de pápula), a caseína y/o beta-lactoglobulina, y/o alfa-lactoalbúmina. Los síntomas que predominaron fueron cutáneos y estuvieron presentes en el 95 % de los casos, los síntomas gastrointestinales en 30 % y un 5 % tuvo síntomas respiratorios. Ninguno tuvo asma o eczema atópico que respondiese claramente a la exclusión de las PLV. Los síntomas se presentaron a los 5.1 ± 5 (0-15) días, tras la introducción de las PLV en la dieta. En 7 casos (35 %) los síntomas se presentaron dentro de las primeras 24 horas. Cuatro de 6, habían resuelto la alergia a PLV al año de edad. Las diferencias observadas entre las series publicadas, se deben muy probablemente a los diferentes criterios de selección de los pacientes. En la alergia a PLV IgE mediada, los síntomas son predominantemente cutáneos (urticaria y angioedema), y frecuentemente aparecen en pocos días tras la introducción de las PLV en la alimentación. PALABRAS CLAVE: ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA. ALERGIA ALIMENTARIA.

IgE-MEDIATED ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN. (SUMMARY): The clinical picture of the cow's milk allergy (CMA), by the IgE-mediated mechanism of hipersensibility, were studied in twenty patients for a period of one year, in a paediatric allergy surgery. The diagnosis of the cow's milk allergy, were established by strong clinical suspicion, definite disappearance of symptoms after strict elimination diet, and a positive skin prick test (≥ 3 mm of mean weal diameter) to casein and / or betalactoglobulin, and / or alfa-lactalbumin. The results indicate that cutaneous symptoms were presents in 95 %, the gastrointestinal symptoms in 30 %, and 5 % had respiratory symptoms. None of them had asthma or atopic eczema with clear response to elimination diet. The symptoms were developed at 5.1 ± 5 (0-15) days after the first cow milk containing meal. Seven (35 %) got their symptoms within 24 hours of introduction cow milk proteins. Four of six, have a total recovery at one year. The differences observed between published series are probably due to a different selection criteria. In the cow's milk allergy IgE-mediated, the symptoms are predominantly cutaneous (urticaria and angioedema), and they appear soon (few days) after cow milk introduction in the diet. KEY WORDS: COW'S MILK ALLERGY. FOOD ALLERGY.

INTRODUCCIÓN

Conceptualmente se denomina alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) a toda reacción adversa a las proteínas de la misma, que se produzca por cualquiera de los mecanismos de hipersensibilidad que clásicamente describieron Gell y Coombs.

En un grupo de pacientes con APLV es fácil evidenciar un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, mediado por IgE. Ello se consigue mediante test «in vivo»: epicutáneos, e «in vitro»: IgE específica en sangre frente a antígenos proteicos de leche de vaca. Este tipo de pacientes tiene una APLV «IgE-mediada». Otros pacientes muestran una reacción adversa a las proteínas de leche de vaca (PLV), sin que se pueda demostrar con claridad un mecanismo concreto de hipersensibilidad inmunológica. Ha sido demostrada la presencia de anticuerpos IgG específicos para PLV, pero ello también ocurre en un gran grupo (80-90 %) de personas sanas no intolerantes a PLV, por lo que es poco probable que tengan directamente un papel patogénico (1, 2). En otros pacientes se producen alteraciones a nivel de mucosa digestiva, tales como elevación en el recuento de linfocitos intraepiteliales, que sugieren probable implicación de mecanismos celulares en la APLV (3, 4), pero los test de transformación linfoblástica y los de inhibición de migración leucocitaria, no tienen gran especificidad ni sensibilidad en la detección de la APLV, como tampoco han demostrado alteraciones relevantes los estudios de actividad quimiotáctica de neutrófilos (5). Los intentos de demostrar alteraciones del complemento tampoco han mostrado especiales alteraciones del mismo a nivel sistémico (6).

En resumen, es probable que en muchos pacientes con reacción adversa ante la ingestión de leche de vaca exista una reactividad inmunológica, pero a excep-

ción de aquellos en que se demuestra un mecanismo IgE, no es fácil poner en evidencia la existencia de otros mecanismos de hipersensibilidad con claro papel patogénico. Por todo ello, desde el punto de vista conceptual y terminológico deberemos esforzarnos en hablar de dos grupos de pacientes: «APLV IgE-mediada», para en los que se demuestra un mecanismo IgE, y «Alérgicos/Intolerantes» en los que se supone la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad, pero sin una clara demostración de su papel patogénico.

El trabajo que aportamos revisa una serie de pacientes con APLV IgE-mediada, en sus aspectos clínico-epidemiológicos, discutiéndose a continuación algunos aspectos de diagnóstico y algunos hechos diferenciales con otras series publicadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un grupo de 20 pacientes atendidos durante un año en nuestro Servicio de Pediatría, en los que pudo demostrarse la existencia de una hipersensibilidad tipo I frente a las PLV.

El diagnóstico se realizó mediante: 1) una sospecha clínica, 2) una respuesta favorable a la estricta exclusión de las PLV en la dieta del niño, y 3) ante la presencia de un test «in vivo» positivo (≥ 3 mm de pápula y al menos 2/3 el tamaño de pápula del control con histamina) a alguna de las 3 fracciones proteicas probadas como las más antigénicas: caseína (CAS), beta-lactoglobulina (BLG) y alfa-lactoalbúmina (ALB).

En 14 de los 20 se realizó un RAST a dichas fracciones proteicas, pero una positividad en el mismo no fue requisito para el diagnóstico.

Realizado el diagnóstico, se excluyeron las PLV de la dieta de los lactantes y se ad-

ministraron hidrolizados de caseína en todos ellos, con buena tolerancia. A partir del año de vida, y tras demostrar una negatividad o apreciable descenso en el tamaño de los test cutáneos, se sigue un protocolo de provocación abierta, hospitalaria, que se repite cada 6-12 meses en caso de ser positiva, hasta la tolerancia.

Se analizaron retrospectivamente 70 variables en la historia clínica de estos niños. Dichas variables hacen referencia a: sexo, edad de presentación de los síntomas, intervalo de aparición de los mismos desde la introducción de las PLV en la dieta, tipo de manifestaciones clínicas, antecedentes familiares y personales de otras alergopatías, tamaño de los test cutáneos a fracciones de PLV, IgE específica, momento evolutivo y resultado de las pruebas de provocación, momento de la tolerancia, tiempo total de seguimiento.

RESULTADOS

La edad de nuestros pacientes en el momento del estudio osciló entre 3.9 y 36 meses. Ocho (40 %) eran varones y doce (60 %) niñas. La edad de comienzo de los síntomas fue de 2.9 ± 1.8 (0.2-6) meses. La duración de la lactancia materna fue de 2.7 ± 1.8 (0.2-6) meses. Hubo 5.1 ± 5 (0-15) días de intervalo entre la introducción de PLV y la aparición de síntomas. En 7 casos (35 %), los síntomas aparecieron en las primeras 24 horas desde la introducción de las PLV. Uno (5 %) presentaba una alergia a inhalantes, y 4 (20 %) mostraron sensibilización a otros alimentos en algún momento durante el seguimiento. Diez niños (50 %) tenían antecedentes familiares de alergia en primer o segundo grado; sólo en 3 de estos casos había alergia a alimentos en la familia.

Las manifestaciones clínicas se resumen en la tabla I. Los test cutáneos y el RAST se expone en la tabla II.

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE APLV - IgE-MEDIADA

SÍNTOMA	n	(%)
<i>Cutáneos</i>	19	(95 %)
Urticaria	17	
Edema Angioneurótico	7	
Exantema de contacto	1	
<i>Digestivos</i>	6	(30 %)
Cólico de lactante	1	
Vómitos	5	
Estomatitis	1	
<i>Respiratorios</i>	1	(5 %)
Rinorrea aguda	1	

TABLA II. TEST IN VIVO E IN VITRO POSITIVOS A PLV

PRICK \geq 3 mm	Número	(%)
CASEÍNA	9	(45)
BETA-LACTOBLOBULINA	18	(90)
ALFA-LACTOALBÚMINA	13	(68)
R.A.S.T \geq clase 2		(%)
CASEÍNA	21	
BETA-LACTOBLOBULINA	28	
ALFA-LACTOALBÚMINA	28	

El período de seguimiento total fue de 10 ± 8.1 meses (1.5-27 m). Sólo 6 niños tenían en el momento de realizar el estudio, un tiempo de seguimiento más allá del primer año. De éstos, 4 habían demostrado tolerancia (66 %) a la PLV y 2 aún eran intolerantes (33 %).

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes que presentamos tiene la particularidad de que es homogéneo en cuanto al mecanismo patogénico de su APLV, a diferencia de la mayoría de las series que se publican, que incluyen

APLV IgE mediada y Alergia/Intolerancia a PLV. En los pacientes con APLV IgE mediada, pensamos que no es preciso realizar prueba de provocación, dado que, como ha sido descrito en anteriores estudios (7), ésta resultaría positiva en el 100 % de los casos, siempre que los test cutáneos sean realizado en buenas condiciones y adecuadamente interpretados. Las características clínicas analizadas son las típicas que tradicionalmente se describen en la literatura, pero debemos señalar como peculiaridades: un predominio de síntomas cutáneos (urticaria y angioedema), respecto a otras series publicadas (Host (8) = 64 %; Hill (3) = 89 %), lo cual es explicable por haber seleccionado sólo pacientes con mecanismo IgE demostrado. Es la manifestación cutánea el cuadro predominante en este subgrupo de alérgicos a PLV. La sintomatología respiratoria sólo se observó en un caso (rinitis aguda), no observamos asma relacionada con la APLV. El eczema atópico estuvo presente en 3 niños (15 %), pero en ninguno se observó relación evidente con la exclusión-introducción de PLV.

Destacar que la IgE específica a BLG y ALB con clase ≥ 2 sólo se obtuvo en el 28 % de los 14 niños en quienes se realizó. En general las series (9, 10) aportan positivities algo mayores (40-60 %), pero en general estamos de acuerdo con Host (8), en que el valor predictivo positivo es bajo para esta determinación, con un valor predictivo negativo también escaso.

De nuestros 20 niños, 6 habían cumplimentado un seguimiento clínico más allá de los 12 meses, y 4 se tornaron tolerantes (66 %), mientras que 2 aún en esa edad eran intolerantes (33 %). Host (8) en 1990 muestra un 56 % de tolerantes al año de edad, mientras que Bishop (11) aporta sólo un 28 % de tolerancia a la misma edad. En gran medida las diferencias observadas pueden deberse a

muestras de pacientes con diferentes criterios de selección, así en la serie de Bishop (11) la medida de edad al diagnóstico fue de 16 meses y eran prevalentes otras muchas manifestaciones atópicas en sus pacientes, lo cual probablemente refleja que eran un grupo seleccionado con alta predisposición atópica, no siendo quizás representativo de los pacientes habituales, que se muestran tolerantes en su mayoría entre el primer y tercer año.

En resumen, la APLV es una enfermedad muy frecuente en la infancia. Su incidencia puede ser próxima al 2 % de los nacimientos, según se desprende de estudios prospectivos de cohorte (2.2 en un reciente estudio en Dinamarca (8), 1,9 % en Suecia, 1979 (12). Aunque se aportan cifras dispares como 0,78 % (13), y 7,5 % (14) pero no son estudios de cohorte.

La sintomatología es cutánea, y/o digestiva y/o respiratoria, con un predominio de las formas cutáneas, inmediatas, y por mecanismo IgE. No son infrecuentes las formas de presentación exclusiva o predominantemente digestiva, si bien en ellas la demostración de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I es más raro, siendo necesarios para el diagnóstico en la mayoría de ellos, los estudios de provocación (15). En todo caso en las series publicadas, varía mucho la distribución de frecuencias de las formas de presentación, dado que también son a menudo variables las fuentes y los criterios de selección de pacientes.

Se produce por una respuesta anómala del sistema inmune frente a los antígenos proteicos de la leche de vaca, especialmente BLG, ALB Y CAS. Se ha demostrado sobradamente la absorción de estas macromoléculas en relación con la persistencia de una provocación positiva (16). El mecanismo íntimo que explique la APLV aún no está aclarado, pero un reciente estudio

(17), ha demostrado que la adquisición de la tolerancia a las PLV tras haber mostrado una alergia a las mismas, se relaciona con el desarrollo de una respuesta de células formadoras de IgA específica frente a PLV, en la mucosa digestiva. Así la Alergia/Intolerancia a PLV ocurriría secundariamente a la ineficacia en la eliminación del Ag (PLV) en el intestino, y la tolerancia

representaría la maduración activa de un correcto mecanismo local de reconocimiento y eliminación antigénica. Esto explica en parte la dificultad para poner en evidencia alteraciones en la inmunidad general en estos pacientes, dado que su deficiencia es fundamentalmente a nivel de mucosa.

BIBLIOGRAFIA

1. BLANCO QURÓS, A.: *Mecanismos inmunológicos en Alergia Alimentaria*. Actualidad Nutricional. 1991; 8: 13-18.
2. BERTO, J. M.; PASCUAL, C.; MARTÍN ESTEBAN, M.: *Evolución de los niveles séricos de anticuerpos IgG específicos frente a alimentos en la población general*. Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1990; 5: 119-123.
3. HILL, D. J.; FIRER, M. A.; SHELTON, M. J.; HOSKIN, C. S.: *Manifestation of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings*. J. Pediatr. 1986; 109: 270-276.
4. FONTAINE, J. L.; NAVARRO, J.: *Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy*. Arch. Dis. Child. 1975; 50: 357-362.
5. BAHNA, S. L.: *New aspect of diagnosis of milk allergy in children*. Allergy Proc. 1991; 12: 217-220.
6. HISBY, S.; HOST, A.; TEISNER, B.; SVEHAGSE: *Infants and children with cow milk allergy / intolerance. Investigation of the uptake of cow milk protein and activation of the complement system*. Allergy 1990; 45: 547-551.
7. HILL, D. J.; DUK, A. M.; HOSKIN, C. S.; HUDSON, I. L.: *Clinical manifestations of cow's milk allergy in childhood. II. The diagnostic value of skin test and RAST*. Clin. Allergy. 1988; 18: 481-490.
8. HOST, A.; HALKEN, S.: *A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life*. Allergy 1990; 45: 587-596.
9. BAHNA, S. L.: *Diagnostic test for food allergy*. Clin. Rev. Allergy. 1988; 6: 259-284.
10. RASANEN, L.: *Diagnostic value of skin and laboratory test in cow's milk allergy/intolerance*. Clin. Exp. allergy 1992; 22: 385-390.
11. BISHOP, J. M.; HILL, D. J.; HOSKING, C. S.: *Natural history of cow milk allergy: Clinical outcome*. J. Pediatr. 1990; 116: 862-867.
12. JACOBSSON, I.; LINDBERT, T. A.: *A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants*. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 853-859.
13. VITORIA, J. C.; SEBASTIÁN, M. J.; ASTIGARRAGA, I.; ARIZETA, G.; SOJO, A.; RODRÍGUEZ SORIANO, J.: *Intolerancia a proteínas de leche de vaca. Estudio epidemiológico*. An Esp. Pediatr. 1989; 31: 261-264.
14. GERRARD, J. W.; MACKENCIE, J. W.; GOLIBOFF, N.: *Cow's milk allergy prevalence and manifestation in unselected series of newborns*. Acta Paediatr. Scand (suppl), 1973; 234: 3-21.
15. *European Society for Gastroenterology and nutrition. Working Group for the diagnostic criteria for food allergy: Diagnostic Criteria for Food Allergy with Predominantly Intestinal Symptoms*. J. Ped. Gastroenterol Nutr. 1992; 14: 108-112.
16. JUVONEN, P.; JAKOBSSON, I.; LINDBERG, T.: *Macromolecular absorption and cow's milk allergy*. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 300-303.
17. ISOLAURI, E.; SUOMALAINEN, H.; KAILA, M.; JALONEN, T.; SOPPI, E.; VIRTANAN, E.: *Local immune response in patients with cow milk allergy: follow up of patients retaining allergy or becoming tolerant*. J. Pediatr. 1992; 120: 9-15.

Petición de Separatas:

JOSÉ ANGEL GÓMEZ CARRASCO
C/ Avila, 35
24400 ALCALÁ DE HENARES (MADRID)