

## Mesa Redonda: Novedades en la alergia a alimentos en Pediatría

### Alergia alimentaria no mediada por IgE

P. FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, L. ALCÁNTARA CANABAL

*Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

#### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, las distintas patologías de base alérgica han experimentado un crecimiento exponencial en los países industrializados. En concreto, las reacciones alérgicas a los alimentos son un problema de interés pediátrico creciente tanto por el aumento de su prevalencia como por el impacto personal y social que producen. La prevalencia de alergia alimentaria estimada en la población pediátrica general se sitúa en torno al 4% pudiendo llegar hasta el 8% en los niños más pequeños<sup>(1-3)</sup>.

La complejidad de las reacciones adversas a alimentos ha generado confusión en la terminología aplicada durante décadas. Actualmente se siguen las directrices del documento elaborados en el año 2001 por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica<sup>(4)</sup>. Reacción adversa a un alimento se define como la respuesta clínica anormal que se atribuye a la exposición de un alimento o aditivo alimentario. Ésta puede deberse a sustancias tóxicas presentes en los alimentos de forma natural o por contaminación, o bien, a reacciones de hipersensibilidad (Fig. 1). El término alergia alimentaria deberá aplicarse únicamente a aquellas reacciones alimentarias de hipersensibilidad de mecanismo inmunológico y reservar el de intolerancia a las producidas por otros mecanismos: enzimáticos, farmacológicos, etc.

La alergia alimentaria se manifiesta clínicamente por una serie de cuadros de intensidad variable que afectan a varios órganos o sistemas, como la cavidad bucal, tracto digestivo, piel, aparato respiratorio y sistema cardiovascular<sup>(5)</sup>. Según el mecanismo inmunológico implicado se subdivide en (Fig. 2):

- *Alergia alimentaria mediada por IgE*: los síntomas aparecen en segundos o minutos después de la ingesta del alimento causante, normalmente antes de las 2 primeras horas. El mecanismo patogénico es una reacción de tipo I y los responsables son los anticuerpos IgE específicos para un alimento en concreto. Se pueden demostrar mediante las pruebas cutáneas de lectura inmediata o la cuantificación en suero de los mismos.

- *Alergia alimentaria no mediada por IgE*: el periodo de latencia desde la ingesta hasta la aparición de los síntomas es mayor al anteriormente descrito. El mecanismo patogénico no está claramente definido, aunque se admite el mecanismo celular como el más probable.
- *Reacciones mixtas*: este grupo está formado por los trastornos eosinofílicos primarios, la dermatitis atópica y el asma. Estudios recientes han puesto de manifiesto que probablemente todas las formas de alergia alimentaria tengan una fisiopatología común por sensibilización a antígenos alimentarios y respuesta Th2<sup>(6)</sup>.

#### PROCTOCOLITIS ALÉRGICA DEL LACTANTE

Es un cuadro benigno de inicio en los primeros 6 meses de vida que se caracteriza clínicamente por la aparición de sangrado rectal asociado, en la mayoría de los casos, a deposiciones diarreicas. La cantidad de sangre en heces es variable, desde pequeñas gotas en algunas deposiciones de manera errática hasta rectorragia franca en todas ellas. El lactante tiene muy buen estado general y la palpación abdominal es normal, al igual que la analítica sanguínea, salvo un pequeño porcentaje de casos que pueden presentar una discreta anemia, hipoalbuminemia o eosinofilia periférica<sup>(7)</sup>.

Son varios los alimentos que se han asociado con la aparición de colitis alérgica (pescado, huevo, soja, trigo,...) pero el agente más involucrado con diferencia es la leche de vaca. Además, hasta un 30% de ellos tienen alergia tanto a la leche de vaca como a la de soja. Un 60% de estos niños están alimentados al pecho de forma exclusiva<sup>(8)</sup>. En estos casos el desencadenante son las proteínas de leche de vaca excretadas en la leche por el consumo de lácteos por parte de la madre.

Los factores de riesgo para desarrollar colitis alérgica son la susceptibilidad genética individual asociada a la ingesta de alimentos sensibilizantes, la inmadurez de la función inmunitaria y la alteración de la permeabilidad intestinal<sup>(9)</sup>.

*Correspondencia:* Porfirio Fernández González. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo.  
*Correo electrónico:* porfirio.fernandez@sespa.princast.es

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

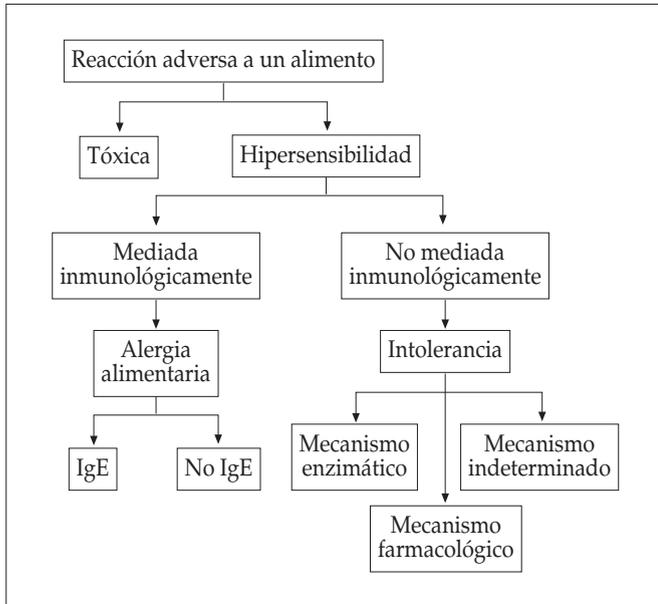


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a alimentos.

El diagnóstico se basa en la clínica característica y la respuesta a la eliminación de la dieta de las proteínas causantes del cuadro. En estos niños se debería valorar la realización de una prueba de reexposición para confirmar el diagnóstico aunque, en la práctica, la mayoría de los casos suelen ser diagnosticados y tratados empíricamente. Las pruebas cutáneas y los anticuerpos IgE específicos son negativos; la ecografía puede detectar únicamente un engrosamiento de la mucosa y la rectosigmoidoscopia con toma de biopsias no está indicada de rutina. En la endoscopia aparecen áreas de mucosa de colon descendente y sigma eritematosas, edematosas, a veces con erosiones o ulceraciones superficiales, sangrado e hiperplasia nodular linfoide. En la biopsia aparece un infiltrado de eosinófilos en todo el espesor de la mucosa y lámina propia y, en raras ocasiones, abscesos crípticos<sup>(9)</sup>. El diagnóstico diferencial incluye procesos infecciosos, enterocolitis necrotizante, invaginación intestinal y fisuras anales.

El tratamiento consiste en la retirada de la proteína sospechosa. A los lactantes alimentados con fórmula se les prescribirá un hidrolizado y si no responde se optará por una fórmula elemental. Si el niño recibe lactancia materna y la intención es mantenerla se eliminará la leche de vaca de la dieta, pudiendo ser necesario en ocasiones eliminar también la soja y el huevo. Si a pesar de estas medidas no se resuelve el cuadro en 72 horas puede ser necesario administrar una fórmula hidrolizada o, si persiste, una fórmula elemental. El pronóstico es habitualmente bueno, remitiendo el cuadro a partir del año de edad por lo que las medidas de tratamiento son solo temporales.

#### ENTEROCOLITIS POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS

La enterocolitis típicamente se manifiesta con un cuadro agudo que tiene lugar entre las 2-3 horas posteriores a la ingesta con vómi-

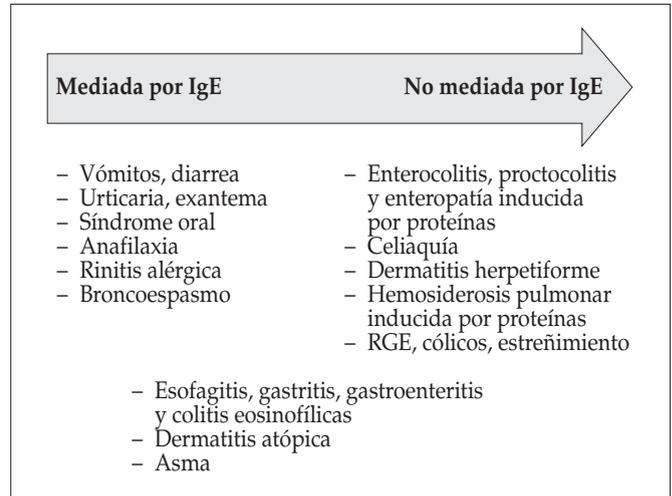


Figura 2. Formas clínicas de presentación de la alergia a alimentos.

tos profusos y repetidos, con o sin diarrea, acompañados de afectación importante del estado general y tendencia a la letargia. En los casos más graves puede evolucionar a shock con hiponatremia, acidosis e incluso metahemoglobinemia. En otros casos cursa con episodios diarreicos de diferentes tipos, desde heces blandas y abundantes hasta diarrea líquida y explosiva, o bien, pueden presentar clínica de malabsorción intestinal, con estancamiento de la curva ponderal acompañada de otros síntomas como la distensión abdominal o la irritabilidad<sup>(10)</sup>.

La leche de vaca es el alimento más comúnmente implicado, no habiéndose publicado ningún caso en lactantes que se alimentan exclusivamente con leche materna. En ellos se manifiesta de manera aguda al introducir la fórmula artificial mientras que en los alimentados con fórmula desde los primeros días de vida la clínica suele ser más larvada, con diarrea, hipoalbuminemia y fallo de medro. Otros alimentos que pueden producir enterocolitis son huevo, cereales, legumbres, pescados, carnes, frutos secos, etc, de manera única o concomitante<sup>(10,11)</sup>.

Al igual que en la proctocolitis, el diagnóstico se basa en la historia clínica y la respuesta a la retirada del alérgeno. La prueba de exposición oral debe realizarse en medio hospitalario bajo supervisión médica y, en casos graves, con una vía intravenosa ya preparada. Las pruebas cutáneas y los anticuerpos IgE específicos son negativos y en la analítica sanguínea se puede encontrar neutrofilia. Los hallazgos en la biopsia y el estudio endoscópico muestran alteraciones histológicas inespecíficas como edema de pared, infiltrados inflamatorios inespecíficos, abscesos crípticos en colon y atrofia leve de las vellosidades en intestino delgado<sup>(12)</sup>.

El tratamiento se basa en la evitación del alimento desencadenante. En el caso de la leche se aconseja optar por una fórmula hidrolizada ya que el 50% de los pacientes reaccionan con las proteínas de la soja. Si el cuadro no evoluciona favorablemente se sustituirá el hidrolizado por una fórmula elemental a base de aminoácidos<sup>(9)</sup>.

El pronóstico es favorable. En el caso de la leche de vaca el cuadro suele resolverse en torno al año de edad, persistiendo hasta los 2 ó 3 años si se trata de otros alimentos y durante toda la infancia en casos excepcionales.

## ENTEROPATÍA POR PROTEÍNAS ALIMENTARIAS

La enteropatía cursa con diarrea crónica y vómitos, malabsorción y fallo de medro. Si no se trata puede evolucionar a una enteropatía pierde-proteínas, con la aparición de edemas e hipoalbuminemia<sup>(13)</sup>. Suele aparecer en los 12 primeros meses de vida aunque puede debutar a lo largo de los 2 primeros años.

La leche de vaca es el alimento más frecuentemente implicado pero también se ha demostrado la participación de otros como la soja, el huevo, arroz, pescado o pollo. Algunos niños presentan una sensibilización previa a las proteínas de la leche de vaca y posteriormente acaban desarrollando una enteropatía por soja o gluten.

El diagnóstico se basa en la combinación de los hallazgos de la biopsia intestinal, la desaparición de los síntomas con la retirada del alimento implicado y su reaparición tras la provocación. En la biopsia intestinal se observa, de forma parcheada, diferentes grados de atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas, aumento de los linfocitos CD4+ y CD8+ a nivel de la lámina propia de la mucosa intestinal y a veces infiltrado eosinofílico. Las pruebas cutáneas y las IgE específica son negativas. El diagnóstico diferencial se realiza con enteropatías de etiología infecciosa, parasitaciones, linfangiectasia y la enfermedad celíaca.

El tratamiento consiste en la identificación del alimento y su retirada posterior. En el caso de la enteropatía por proteínas de la leche de vaca, se aconseja la utilización de una fórmula hidrolizada. Posteriormente, está indicada la realización de una prueba de provocación oral para determinar la resolución del cuadro que en la mayoría de los casos se resuelve antes de los 24 meses de vida y sólo en muy raras ocasiones persistirá hasta la edad adulta.

## SÍNDROME DE HEINER

Heiner y cols. describieron en 1962 un cuadro clínico caracterizado por hemosiderosis pulmonar con infiltrados pulmonares cambiantes, anemia ferropénica y fallo de medro asociado a la presencia de precipitinas frente a las proteínas de la leche de vaca en suero<sup>(14)</sup>. Desde entonces hasta la fecha se han publicado un pequeño número de casos similares<sup>(15-17)</sup>.

## ESTREÑIMIENTO

Varios estudios han sugerido que la alergia a proteínas de leche de vaca puede ser la causa de algunos casos de estreñimiento en niños aunque son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis<sup>(18-22)</sup>.

## DERMATITIS ATÓPICA

Cada día aparecen más datos que soportan la noción de que la alergia alimentaria juega un papel en la patogenia de la dermatitis atópica. Es bien conocido que existe una elevada prevalencia de sensibilización a alimentos en lactantes con dermatitis atópica,

sin embargo la relevancia clínica de la hipersensibilidad a alimentos en la patogenia de la dermatitis atópica está aún sin aclarar<sup>(23-27)</sup>.

## ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Las gastroenteropatías eosinofílicas primarias son procesos que afectan de forma selectiva al tubo digestivo. Se caracterizan por la presencia de una inflamación rica en eosinófilos que infiltra al menos una capa de la pared gastrointestinal en ausencia de causas conocidas que producen eosinofilia como las reacciones a medicamentos, las parasitosis o las enfermedades malignas. Incluyen la esofagitis, gastritis, gastroenteritis, enteritis y colitis eosinofílicas<sup>(28)</sup>.

La esofagitis eosinofílica es una entidad que se caracteriza por la infiltración eosinofílica crónica del esófago. Aunque es poco frecuente, en los últimos años se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados, probablemente debido a un mayor conocimiento de la enfermedad.

La etiología de la esofagitis eosinofílica está todavía sin aclarar. En la actualidad existen bastantes publicaciones que apoyan la hipótesis de que la alergia a alimentos e inhalantes juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Se han encontrado porcentajes elevados de atopía (50-81%) y respuesta inmunológica de tipo Th2 en pacientes con esofagitis eosinofílica<sup>(29,30)</sup>. Se ha obtenido mejora clínica y anatomopatológica tras administración de una dieta elemental en pacientes con esofagitis eosinofílica que no han respondido a otros tratamientos<sup>(31)</sup>. Están descritas variaciones estacionales en la sintomatología de la esofagitis eosinofílica en pacientes con alergia polínica<sup>(32-34)</sup>. Además, trabajos recientes han puesto de manifiesto la existencia de una predisposición genética en pacientes con esta patología con varios genes implicados, entre ellos el de la eotaxina-3<sup>(35,36)</sup>.

La valoración alergológica en la esofagitis eosinofílica es importante para determinar la posible reacción causal con los posibles alérgenos alimentarios e inhalantes a los que esté expuesto el paciente y programar las estrategias terapéuticas pertinentes. Las técnicas de estudio utilizadas son las habituales: prick, prick-prick, patch test y determinación de IgE específica. El prick-prick con el alimento fresco es más sensible que el prick con el extracto estándar. Las pruebas epicutáneas han sido utilizadas en el diagnóstico de respuesta tardía a alérgenos alimentarios en la esofagitis eosinofílica<sup>(33,37-40)</sup> aunque no suelen ser realizadas de rutina al no haber extractos alergénicos estandarizados con la mayoría de alimentos.

El tratamiento inicial se basa en la farmacoterapia y la dieta de eliminación<sup>(41)</sup>. La dieta de exclusión se puede diseñar bien en base a los resultados del estudio alérgico o eliminando aquellos alimentos que contienen los antígenos alimentarios más habituales. Ambos planteamientos han mostrado ser igual de eficaces<sup>(42)</sup>. También se han publicado estudios en los que la opción terapéutica utilizada es la dieta a base de una fórmula elemental con aminoácidos. Esta pauta debería reservarse únicamente para aquellos pacientes con alergia alimentaria múltiple por ser habitualmente mal tolerada y por el riesgo de aparición de carencias nutricionales. La falta de respuesta con la dieta de eliminación adecuada puede ser debida a la sensibilización a aeroalérgenos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009; 124: 1549-55.
2. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 1173-9.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638-46.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAAACI position statement from the EAAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813-24.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6 Suppl): S1-58.
6. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011; 121: 827-35.
7. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 360-7.
8. Pumberger W, Pomberger G, Geissler W. Proctocolitis in breast fed infants: a contribution to differential diagnosis of haematochezia in early childhood. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 252-4.
9. Bone J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 36-42.
10. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 149-56.
11. Zapatero RL, Alonso LE, Martin FE, Martinez Molero MI. Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005; 33: 312-6.
12. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003; 111(4 Pt 1): 829-35.
13. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003; 111(6 Pt 3): 1609-16.
14. HEINER DC, SEARS JW, Kniner WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child*. 1962; 103: 634-54.
15. Torres MJ, Giron MD, Corzo JL, Rodriguez F, Moreno F, Perez E et al. Release of inflammatory mediators after cow's milk intake in a newborn with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98(6 Pt 1): 1120-3.
16. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 545-52.
17. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58: 315-26, ix.
18. Daher S, Tahan S, Sole D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF, De Moraes MB. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12: 339-42.
19. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40: 399-402.
20. Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di PL, Cavataio F, Noto D et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 33-42.
21. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1100-4.
22. Carroccio A, Iacono G. Review article: Chronic constipation and food hypersensitivity—an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1295-304.
23. Garcia C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerda JC, Felix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35: 15-20.
24. Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther*. 2006; 19: 97-103.
25. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b2433.
26. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, Esparza-Gordillo J, Nickel R, Keil T et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 911-6.
27. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003; 111(6 Pt 3): 1617-24.
28. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 11-28.
29. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 954-61.
30. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 1090-2.
31. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1503-12.
32. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 1423-31.
33. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 796-7.
34. Spergel JM. Eosinophilic oesophagitis and pollen. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 1421-2.
35. Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 23-32.
36. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 1054-9.
37. Castellano MR, Cimbollek S, Quiralte J. Defining the role of food allergy in a population of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010; 9: 257-62.
38. Rizo Pascual JM, De La Hoz CB, Redondo VC, Terrados CS, Roy AG, Riesco Lopez JM, Camarero SC. Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 59-65.
39. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 363-8.
40. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 509-11.
41. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 3-20.
42. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10: 231-7.