

Mesa Redonda: Actualizaciones pediátricas

Aspectos clínicos de la alergia alimentaria: Patrones en alergia a alimentos durante los primeros años de vida

C.Y. PASCUAL, M. RECHE, T. VALBUENA, A. PADIAL

Alergología Pediátrica, Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid).

El conocimiento en el campo de la ciencia da pasos de gigante de año en año. En las materias relacionadas con la Medicina, prácticamente cada 10 años durante los últimos 30, se han renovado los conceptos sobre más del 60% de las materias consideradas como esenciales. Mantenerse al día es a la vez una necesidad de supervivencia y una obligación.

En Biología más que en otras ciencias, el desarrollo de una acción, nunca es un hecho aislado. Todas las manifestaciones de procesos biológicos y sus consecuencias, están estructurados en redes interconectadas que pueden confluir en el tiempo o ser sucesivas e interdependientes.

Cada grupo de expertos tiene una jerga científica particular que está presente en sus seminarios y en sus revistas, suele ser poco menos que incomprensible para los no habituales en ese campo. Un mismo hallazgo científico interesante puede ser descrito a distintos niveles y por falta de información decodificadora inter-especialistas, no ser aplicado como avance por todos aquellos que lo necesitan en su campo. Por ello, fijar un árbol de conocimiento de donde se puedan retirar los conceptos obsoletos y colocar otros nuevos a la luz de resultados más recientes debidamente evaluados, y que además el proceso resulte atractivo para los médicos en formación, puede ser todo un reto para los investigadores docentes. Tenemos mucha prisa y somos muy ambiciosos con nuestras metas. En nuestros seminarios queremos presentar lo último para que nadie dude de nuestra

preparación, aunque esté sin contrastar y sea de difícil digestión, sin embargo un edificio sin cimientos dura poco. Conocer los pasos anteriores de la evolución de un concepto nos ayudaran a fijarlo y a seguir avanzando.

Dentro del amplio espectro de los alérgenos sensibilizantes, a la luz de los estudios de bioinformática estructural basados en la biología molecular de los alérgenos, se ha visto que todos ellos pertenecen a un reducido número de familias de proteínas tanto en el reino animal como en el vegetal, de 8296 familias de proteínas en el reino vegetal, los alérgenos están comprendidos en 31^(1,2). Además de esas familias 4 contienen el 65% de los alérgenos alimentarios vegetales (Prolaminas, Cupinas, Profilinas y Bet v 1). De las 27 familias restantes más del 50% agrupan proteínas del grupo PR, como Thaumatinas PR5 o Chitinidasas PR3 (3,4).

Las secuencias comunes en estos alérgenos en lo que da lugar a la reactividad cruzada. Conocer en profundidad el comportamiento y estructura de los alérgenos ha ayudado mucho a entender las vías de sensibilización y sus manifestaciones clínicas. No vamos a dedicar aquí más páginas al estudio de los alérgenos o del concepto de reactividad cruzada. Utilizando el perfil de sensibilización vamos a describir patrones de comportamiento en Alergia a alimentos, especialmente en los dos primeros años de vida. Estas dos palabras *patrones* y *marcadores* son posiblemente de las más utilizadas en investigación científica, cajones de sastre de uso generalizado. Utilizaremos el concepto de marcador a

Correo electrónico: mcristina.pascual@salud.madrid.org

© 2008 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.

un nivel puramente clínico, dando una visión epidemiológica del comportamiento de las sensibilizaciones que nos permita en algunas ocasiones saber la evolución probable de los cuadros clínicos.

En el momento actual el desarrollo de la Proteómica nos está ayudando a definir "marcadores" en Alergología, (proteínas de diferentes características que se expresan siempre en unas condiciones específicas) que ayudan a reconocer situaciones clínicas y pueden servir tanto como predictores o como herramientas diagnósticas. El concepto se aplica tanto a un nuevo receptor celular para una interleucina, como a un alérgeno recombinante que sirva para evidenciar una respuesta favorable a la inmunoterapia o a un punto de corte en una cuantificación de anticuerpos específicos que le de un cierto valor predictivo^(3,5-7).

Si consideramos Alergia como una inmuno-patología caracterizada por la respuesta anormal frente a antígenos inocuos para la población no afectada, la primera respuesta a esperar es frente a antígenos alimentarios. Los dos primeros años de vida son un periodo clave en el estudio de la progresión de la marcha alérgica. Esta se suele iniciar por una sensibilización a leche de vaca, precedida o no por una Dermatitis Atópica. El alérgeno alimentario más predominante es el huevo, pero su máxima incidencia se alcanza en el segundo año de vida, ya que en los niños con antecedentes personales o familiares de alergia, se suele retrasar el comienzo de la ingesta hasta el inicio del segundo año. La alergia alimentaria tiende a presentar asociaciones de alimentos, aunque existen casos de sensibilización única^(8,9).

Respecto a leche de vaca y la búsqueda de marcadores que nos puedan dar una idea sobre la evolución clínica de los pacientes, primero vamos a estudiar los patrones clínicos que suele presentar.

Para el diagnóstico se utiliza prick test y cuantificación de IgE específica tanto para leche de vaca como para las proteínas que la componen. Esta determinación de IgE específica para proteínas nos ayuda a establecer patrones de sensibilización. Según sea el predominio de la sensibilización respecto a alguna de las proteínas, podemos adelantar un comportamiento evolutivo del cuadro.

Un primer grupo con predominio de caseínas, tiende a reconocer epítomos en estas proteínas en áreas diferentes según tengan un patrón de larga duración o vayan hacia una tolerancia rápida en dos años⁽¹⁰⁾.

El segundo grupo que es el más numeroso, son los que presentan predominio en la sensibilización a proteínas séricas y en estos últimos se ha establecido que una tasa por encima de 50KU/l en el pico más alto de la sensibilización puede ser un criterio para establecer un patrón de evolución prolongada^(7,11).

Un tercer grupo presenta un predominio o al menos un reconocimiento de BSA tan alto como la máxima sensibilización. Estos pacientes reconocen epítomos de carne de vaca y de epitelios de mamíferos. Pueden presentar clínica con la ingestión de carne cruda y más adelante urticaria de contacto y otros tipos de patología al contacto con animales de pelo, especialmente perros⁽¹²⁾.

En este último grupo aparece un número de pacientes con IgE específica superior a 20KU/l que reconocen sin otros criterios de enfermedad al Equinococo, pero no presentan reconocimiento de otros parásitos nematodos, esto es una contaminación del alérgeno de Equinococo por proteínas del hospedador que suele ser un bóvido (vaca) (comunicación del autor).

Para todos los grupos sirve el pico de 50KU/l como pronóstico de larga evolución y también lo es, la asociación con asma y rinitis en etapas posteriores⁽⁷⁾.

El huevo ya hemos dicho que es la alergia alimentaria más predominante, tiene 5 alérgenos importantes, 4 en la clara y uno en la yema. Clínicamente es el alimento que más se asocia con la dermatitis atópica y puede dar problemas la utilización de vacunas cultivadas en huevo en los pacientes con muy alta sensibilización⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La cifra de IgE específica siempre orienta respecto a la evolución en el tiempo, cuanto más alto el pico más tiempo tardará el paciente en hacerse tolerante, sobre todo si ha sobrepasado el pico de las 50KU/L. Podemos reconocer dos patrones uno de predominio de Gal d1 (Ovomucoide) y reconocimiento de algunos epítomos asociados con la más larga evolución, con años hasta la tolerancia de huevo crudo⁽¹⁶⁾. El otro de mejor pronóstico es de predominio de Gal d2 (Ovalbumina), en el que se establece una tolerancia más rápida⁽¹⁷⁾. Como en la sensibilización a leche de vaca también la asociación con asma y rinitis tiende a dar un pronóstico de larga evolución.

En alimentos vegetales también existen patrones de asociación entre alimentos, con una sensibilización a frutas y legumbres y una posterior aparición de polinosis, pero dado

el alto número de alimentos las relaciones son más complicadas de establecer y las Profilinas no han resultado buenos marcadores en la infancia⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Respecto a pescados el tercer alérgeno predominante en los dos primeros años de vida, hay unos claros patrones de asociación. Una cuarta parte de los pacientes alérgicos a pescado lo son también a mariscos, pero no debido a reconocer alérgenos comunes en ambos alimentos, sino al reconocimiento de alérgenos diferentes aunque ligados a un origen animal.

Las parvalbúminas, proteínas sarcoplásmicas son consideradas alérgenos mayores en todas las especies de peces y anfibios, habiendo sido más estudiadas algunas como las de los gádidos o los perciformes. El primer alérgeno en ser secuenciado y reconocido como alérgeno mayor fue el Gad c 1 del bacalao⁽²²⁾. La comunidad antigénica entre las parvalbúminas de pescado es muy alta, pero hay más de un tercio de los pacientes que toleran los túnidos. No es frecuente encontrar una monosensibilización a familia o incluso especie, pero ocurre especialmente en sensibilizaciones ligadas a gallo (*Lepidoglyfus Whiffiagonis*) y a gádidos (merluza y bacalao)⁽²³⁾.

Respecto a la evolución en el tiempo, es más difícil de establecer tolerancia cuanto más alto sea el grado de sensibilización y más especies abarque. Como en los otros alimentos la asociación con asma empeora el pronóstico de tolerancia.

El retraso en la introducción del pescado en la alimentación más allá del primer año de vida ha pospuesto la aparición de los síntomas relacionados con su ingestión al segundo año de vida. La dieta exenta en pescado indicada en estos casos puede suponer un handicap en niños que hayan iniciado una marcha alérgica⁽²⁴⁾.

El grupo de epidemiología pediátrica del Instituto Karolinska encontró que el mayor consumo de pescado en la época prenatal y durante el primer año de vida de los niños se asociaba con una disminución del asma. Durante la última década se han publicado varios estudios evidenciando la acción protectora de los ácidos Omega tres y su carácter de anti-inflamatorio a nivel de vías aéreas.

En 2004 apareció una publicación sobre el estudio a largo plazo de una cohorte de 1996 y la relación del suplemento de vitamina D en el primer año y la disminución de diabetes tipo I y el aumento de patología alérgica⁽²⁵⁾. En 2007 han

aparecido otros dos estudios de cohortes en el que se asocia este suplemento durante el embarazo y la disminución del riesgo de enfermedades atópicas⁽²⁶⁾. También se relaciona la menor incidencia de Anafilaxia (prescripción de Epi-pen) con la zona de más horas de luz solar⁽²⁷⁾.

La vitamina D además de regulador del metabolismo fosfo-cálcico es un inmunomodulador. Inhibe la proliferación y producción de citocinas IL-2, IL 12 e Interferón Gamma. Tiene un papel inhibitorio de la respuesta Th1, pero su papel a nivel Th2 es complejo, si bien estimula la respuesta Th2, disminuye la eosinofilia de las vías respiratorias. En contraste en células CD4+ y Cd8+, la vitamina D inhibe IL12 e interferón Gamma y suprime además IL4. La causa de este comportamiento puede ser una diferente acción dependiendo del "Tempo" prenatal versus postnatal. Otra causa es el efecto de la vitamina D sobre la inducción de células reguladoras, favoreciendo la inducción de células T reguladoras secretoras de IL10, por ejemplo en pacientes con asma corticoide-resistente ha revertido su resistencia por acción de la vitamina D⁽²⁸⁾. El hecho de que la Hipótesis de déficit de vit D, cumpla todos los postulados que dejaba colgando la hipótesis higienista hace pensar en la utilidad de un estudio a largo plazo con suplemento de vitamina D a madres gestantes y un suplemento mantenido durante los primeros años de vida si las condiciones ambientales y sociales lo requieren. Es factible y quizá con una medida tan sencilla podamos ayudar a parar la epidemia de Alergia.

Pero la historia continúa, hay más publicaciones con referencia a hipótesis con diversos grados de credibilidad que pueden influir en el desarrollo de las manifestaciones alérgicas principalmente la alergia a alimentos. Entre ellas están las dietas modificadas por el tipo de vida occidental, mayor ingesta de poli-insaturados omega-6 en detrimento de una menor ingesta de omega -3, también esta teoría tendría su relación con la dieta pobre en pescados anteriormente comentada. Otro factor dietético es el consumo disminuido de antioxidante como verduras o frutas y por último la hipótesis de Gideon Lack sobre exposición dual al alérgeno, en el que la sensibilización sería por vía cutánea y la inducción de tolerancia por vía oral. El año pasado comenzó un cambio en las dietas preventivas durante embarazo y lactancia, volviéndose a posiciones más tolerantes. La visión sobre la evolución y el posible tratamiento de la alergia a alimentos esta cambiando rápidamente. Ya no estamos frente a un

proceso en el que solo cabe una dieta exenta del alimento y esperar, cada vez se publican mas intervenciones activas con inducción de tolerancia. Estamos claramente en un punto de inflexión en la alergia a alimentos especialmente en la edad pediátrica⁽³¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breiteneder H, Mills ENC. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 14-23.
2. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologous reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1399-405.
3. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:141-7.
4. Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 821-30.
5. Osterballe M, Bindlev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196-201.
6. Walsh BJ, Hill DJ, Macoun P, Cairns D, Howden ME. Detection of four distinct groups of hen egg allergens binding IgE in the sera of children with egg allergy. *Allergol Immunopathol* 2005; 33:183-91.
7. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 117:2-7.
8. Martín Esteban M, Pascual CY. Food allergies in Spain: causal allergens and diagnostic strategies. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18:154-156.
9. Pascual CY, Crespo JF, Martín Esteban M. Alergenos . Características biológicas, físicas e inmunológicas. Neumoalergenos, alergenos alimentarios, alergenos de origen animal, alergenos de origen farmacológico. En Martín Mateos MA editor: Tratado de Alergología Pediátrica. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; 49-66.
10. Busse PJ, Järvinen KM, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of sequential IgE-binding epitopes on bovine alpha(s2) -casein in cow's milk allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129: 93-96.
11. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse Pj, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 293-7.
12. Vicente -Serrano J, Caballero ML, Rodriguez Perez R et als. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 503-7.
13. Crespo JF, Pascual CY, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martín Esteban M. Egg-white specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994; 15: 73-76.
14. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:173-179.
15. Boyano T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Muñoz FM, Martín Esteban M. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp allergy* 2001; 31: 1464-9.
16. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62:758-65.
17. Savage Jh, Matsui EZ, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1413-7.
18. Pascual CY, Fernández Crespo J, Sánchez Pastor S, Padial MA, Diaz Pena JM, Martín Muñoz F, Martín Esteban M. Allergy to lentils in a Mediterranean pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 154-158.
19. Flinterman AE, Knol EF, Lencer DA et al. Peanut epitopes for IgE and IgG4 in Peanut sensitized children in relation to severity of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 737-743.
20. Ho MHK, Wong WHS, Heine RG, Hosking GS, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:731-6.)
21. Maloney JM, Rudengren M, Ahistedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 145-51.
22. Pascual CY, Crespo JF, Sanchez-Pastor S, et als. The Importance of Fish in IgE -Mediated Food-Hypersensitivity. *ACI News* 1995; 7: 73-75.
23. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, Valbuena T, Cuevas T, Martín Esteban M. Fish Allergy in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: in press.
24. Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases. *Allergy* 2006; 61: 1009-15.
25. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Artikainen A L. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth control 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84-95
26. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:131-6.
27. Devereux G, Litonjua AA, Turner AW, Craig LCA, McNeill C, Martindale S. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853-9
28. Taback SP, Simons FER. Anaphylaxis and vitamin D: A role for the sunshine hormone?. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 128-130.
29. Litonjua A, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1031-5.
30. Lack G. Epidemiologic risk for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1331-6.
31. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1344-50.