

*2° Jornadas Nacionales Conjuntas de Alergia e Inmunología  
en Pediatría y Taller de Ejercicio Profesional*

11, 12 y 13 de Abril de 2013  
Ariston Hotel Rosario Santa Fe

*Alergia en Pediatría: del síntoma al diagnóstico*

## **Fenotipos clínicos de la alergia alimentaria**

Raúl Vicente Boudet

Comité Nacional de Alergia de la SAP



Por un niño sano  
en un mundo mejor

## **Alergia a los alimentos**

### **Factores involucrados en su desarrollo**

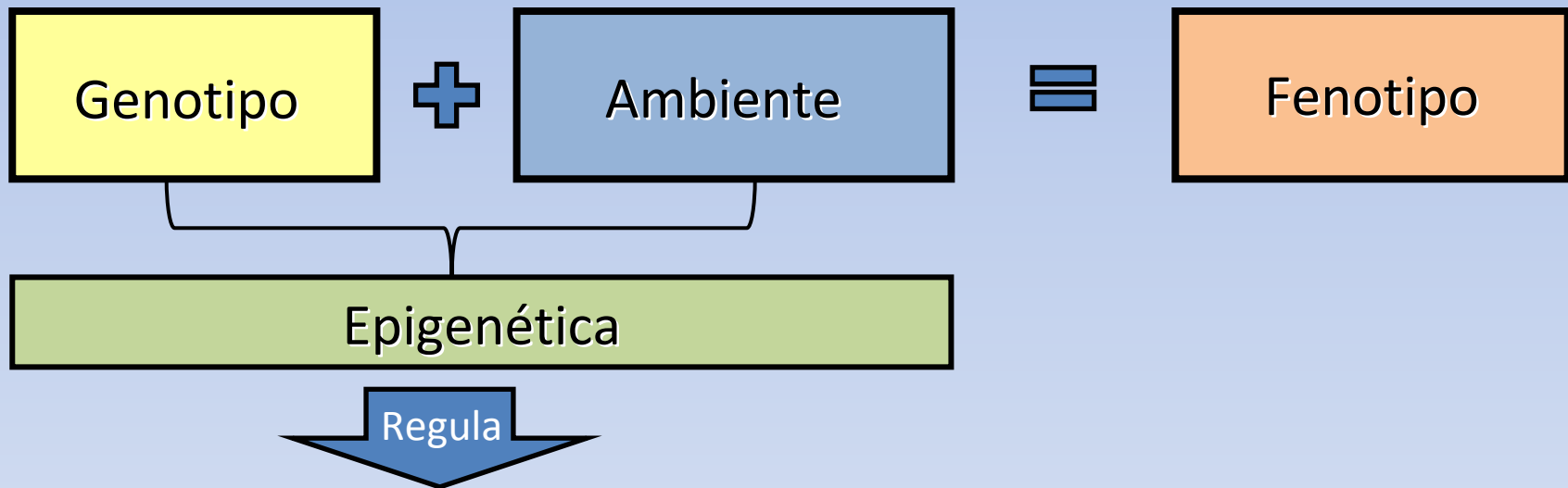
En la última década se ha documentado, a nivel global, un marcado aumento en la incidencia de la AA.

Este fenómeno epidemiológico ocurre más rápidamente de lo que permitirían los cambios en la secuencia del genoma.

Por eso, la historia familiar, no parece ser el único factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Hoy se sugiere que la exposición ambiental (estilo de vida y dieta) interactúa con la predisposición genética para modificar el riesgo de padecer AA.

# Interfase gen - ambiente



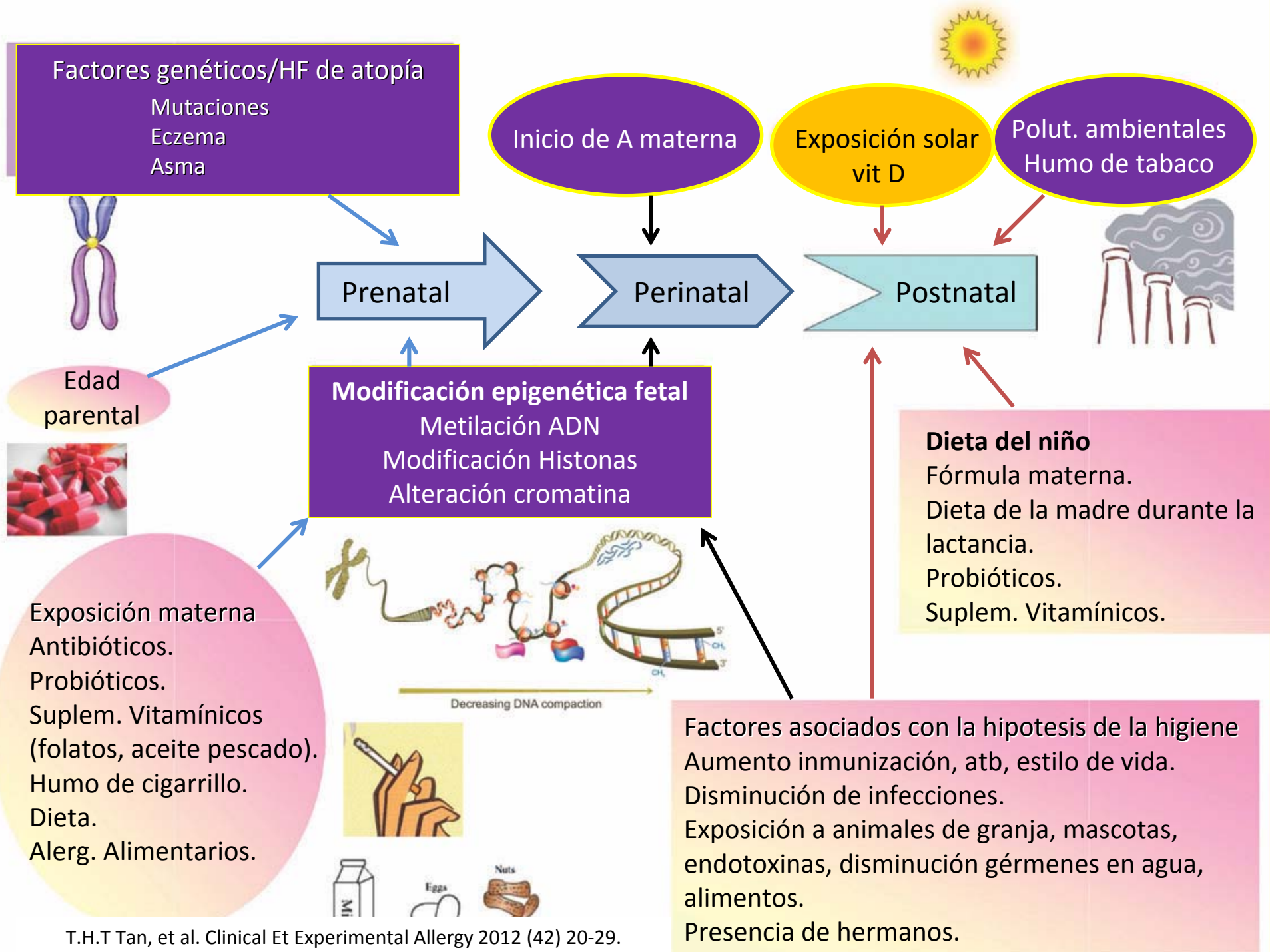
- Cambios en la expresión de los genes
- Cambios en la diferenciación celular.

## ¿Que importancia tiene identificar fenotipos en alergia alimentaria?

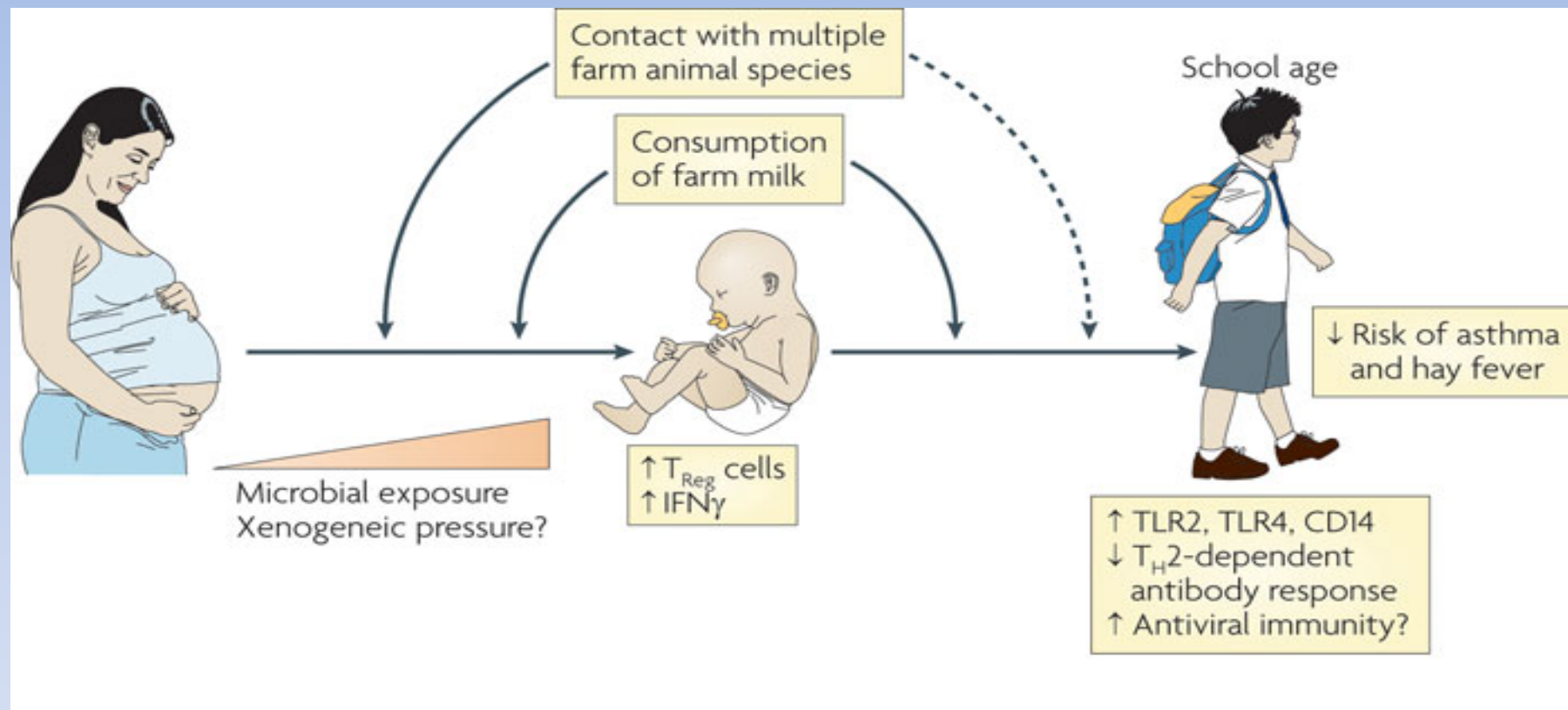
- Reconocer el perfil clínico que se asocia con la sensibilización específica a uno o más alimentos.
- Indicar un tratamiento individualizado para cada fenotipo.
- Saber cuales son los pacientes con mejor probabilidad de hacerse tolerantes.
- Permiten un mejor conocimiento de los mecanismos biológicos y etiológicos.

## Dificultades para caracterizar fenotipos de alergia alimentaria

- ➡ Algunos genes solo expresan un fenotipo dado bajo ciertas condiciones ambientales.
- ➡ Algunos fenotipos pueden ser el resultado de varios genotipos.
- ➡ El tipo y número de alérgenos alimentarios son potenciales factores de confusión para identificarlos.
- ➡ Los métodos diagnósticos para AA son útiles para demostrar reactividad al alimento pero no proveen información para diferenciar fenotipos.
- ➡ Los estudios presentan marcadas diferencias étnicas y geográficas.



# A working model of the immunobiology of farm exposure



Renz H et al *Nature Reviews Immunology* 2012;12:9

ALEX-Study (1998 – 2002) EU-6FWP PASTURE (2002 – 2007) EU-7FWP PRO-IMMUNE (2008 – 2011)

# Hipótesis de la higiene

## COLONIZACION

- Genes
- Tipo de parto
- Flora intestinal materna
- Ambiente

## SELECCION

- Tiempo de introducción, tipo, frecuencia y dosis de los primeros ag. alimentarios



Composición microbiana + gran actividad biológica



"señales"

**Flora normal**

TOLERANCIA

Interacción CD y LT

Producción de IL 10, FGT-beta  
Suprime respuesta inmune

Maduración

Sist. Inmune mucosa  
intestino

**Flora alterada**

SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

Síntomas en días o meses



## (Gut) Microflora and allergic phenotypes

<u>Study</u>	<u>Phenotype</u>	<u>Intestinal Microflora</u>
1) Estonia vs. Sweden cross-sectional	allergy	Lactobacilli ↓ anaerobes ↓ aerobes ↑ Staph. aureus ↑
2) Netherlands longitudinal	eczema	E-coli ↑ Closteridium difficile ↑
3) UK, case control	asthma eczema	=Bifidobacteria ↓
4) Belgium longitudinal	wheezing	anaerobes ↑
5) Finland longitudinal	asthma	amniotic fluids: (+) anaerobes, estreptoc.
6) US, nested control	eczema	diversity ↓

1) Bjorksten 1999 2) Penders 2007 3) Murray 2005 4) Verhulst 2008 5) Keski-Nisula 2009 6) Forno 2008

## Fenotipos básicos de alergia a los alimentos

*A. Alergia alimentaria transitoria.*

*B. Alergia alimentaria persistente.*

*C. Síndrome de alergia oral.*

- ✓ La evidencia sugiere que cada una de estas formas de alergia alimentaria resultan de diferentes mecanismos inmunológicos.
- ✓ Requieren de distintos enfoques terapéuticos para llevar a cabo su resolución.

Anna Nowak-Wegrzyn y Hugh A. Sampson, JACI 2011; 127:558-73

## Fenotipos básicos de alergia a los alimentos

### Implicancias terapéuticas

*La AA transitoria tiene respuesta más favorable al tratamiento.  
Desarrollo acelerado de tolerancia que mejora la nutrición y optimiza la calidad de vida.*

*La AA persistente puede ser un verdadero desafío.  
Fallas en la desensibilización y en el desarrollo de la tolerancia oral.  
Presenta reacciones adversas más graves.  
Necesita tratamiento más prolongado.*

*La AA oral es mas común que la respuesta anafiláctica a alimentos.  
Síntomas no persistentes y limitados a la boca y garganta.*

❖ *Identificar estos fenotipos permitiría aconsejar a los pacientes sobre mejores opciones terapéuticas individualizadas.*

## Variabilidad de fenotipos de alergia a los alimentos mediada por IgE

El fenotipo atópico es más severo en niños con alergia a varios alimentos.

El tipo de alimento podría ser quién determina el órgano blanco.

- *La edad de comienzo de los síntomas es similar en ALV y Huevo, sin embargo, hay mayor incidencia de síntomas gastrointestinales y respiratorios en ALV.*
- *Menor incidencia de DA en ALV vs. Huevo y Nueces-Maní.*
- *Los niños alérgicos a Nuez-Maní tienen más síntomas respiratorios y sensibilización a pólenes que los alérgicos al Huevo y a LV.*

Yavuz ST et al. Allergy Asthma Proc. 2011, Nov – Dic;32(6):47-55.

## Fenotipos de AA no mediada por IgE

En neonatos y lactantes se distinguieron 4 grupos de acuerdo a sus síntomas de inicio:

Grupo	Síntomas	Órgano afectado
1	Vómitos y sangre MF	Tracto GI entero
2	Vómitos	Tracto GI alto
3	Solo pérdida de peso	Intestino delgado
4	Sangre en MF	Intestino grueso

## Fenotipos de AA no mediada por IgE Implicancias clínicas

Clasificación útil para niños menores de 6 meses

Considerando los síntomas de inicio se aumenta la posibilidad de un correcto diagnóstico y precoz tratamiento

## Características fenotípicas de la alergia a la leche de vaca

Fenotipos altamente heterogéneos.

Prevalencia: 60% mediada por IgE.

Tolerancia: fenómeno con marcada variabilidad individual.

Existen fenotipos en los cuales la marcha atópica no se desarrolla.

Estudios poblacionales difieren de acuerdo a la dieta y geografía.

World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA)  
Guidelines *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.

# Ambiente pre y postnatal



Genes

**Desarrollo uterino y postnatal: oportunidad para una temprana programación e inmunoeeducación**



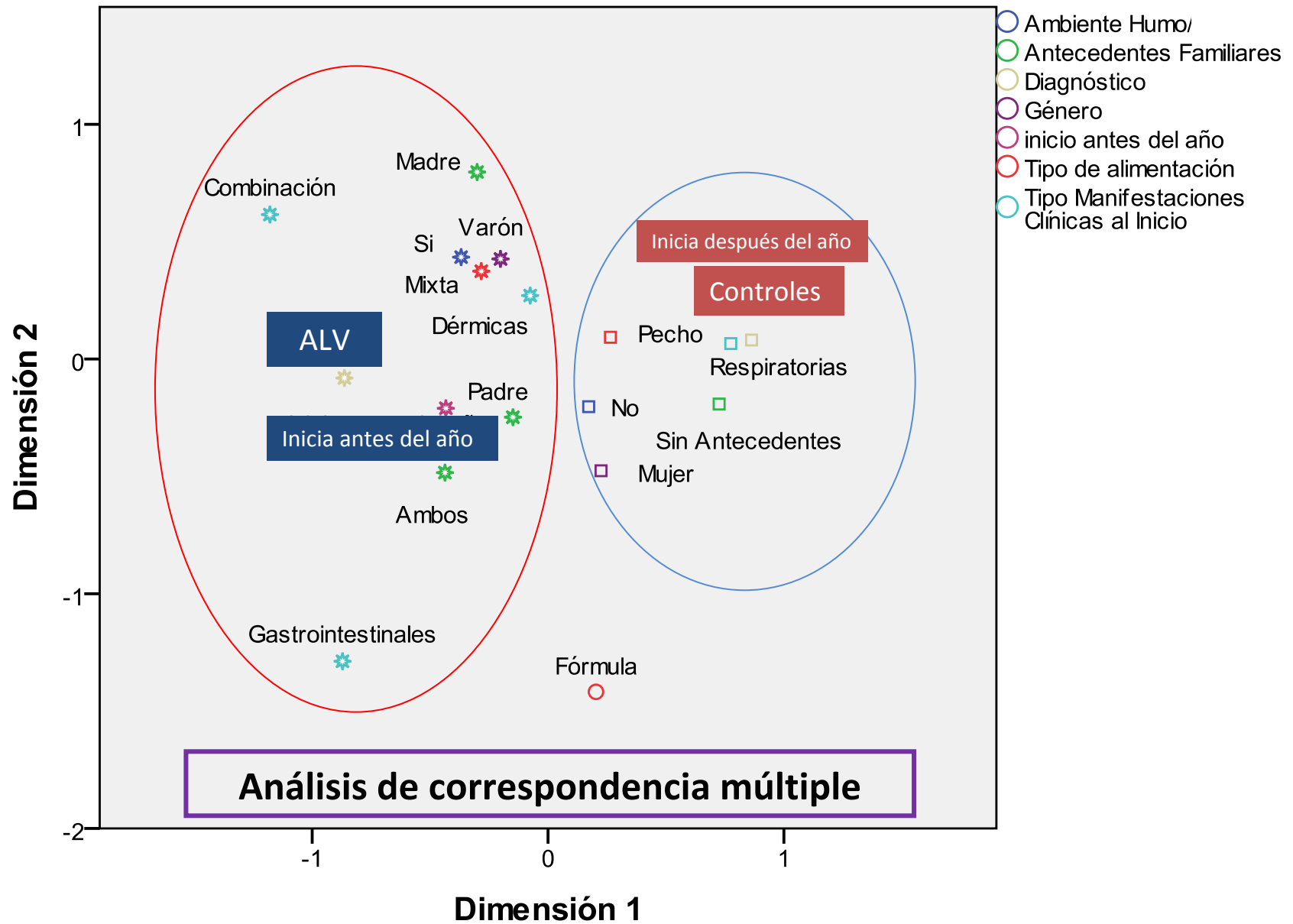
Ambiente



Tipo de alimento



## Diagrama conjunto de puntos de categorías



## Factores que de manera conjunta inciden en la probabilidad de ser alérgico a la leche de vaca en lactantes menores de un año

Como resultado, hallamos como factores significativos:  
 la edad de inicio de la sintomatología ( $p=0,007$ ),  
 el tipo de alimentación ( $p=0,003$ ),  
 el tipo de ambiente ( $p=0,031$ ),  
 los antecedentes maternos ( $p=0,028$ )  
 y la presencia de manifestaciones dérmicas ( $p<0,001$ ),  
 gastrointestinales ( $p<0,001$ ) y combinaciones ( $p=0,025$ ).

### Variables en la ecuación

B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
						Inferior	Superior	
EDAD IMC	-,042	,016	7,274	1	,007	,959	,930	,989
Antec. Madre (1)	,949	,433	4,805	1	,028	2,582	1,106	6,030
Humo cigarrillo (1)	1,013	,469	4,670	1	,031	2,754	1,099	6,904
DERMICAS (1)	2,439	,600	16,541	1	,000	11,458	3,538	37,113
GASTROIN. (1)	2,684	,519	26,739	1	,000	14,706	5,291	40,000
pecho (1)	1,322	,440	9,014	1	,003	3,750	1,582	8,886
COMBIN (1)	2,365	1,053	5,045	1	,025	10,643	1,352	83,800

## Factores que de manera conjunta inciden en la probabilidad de ser alérgico a la leche de vaca en lactantes menores de un año

- a) la alimentación en base a Fórmula o Mixta eleva en casi 4 veces las chances de ser ALV (OR=3,75) con respecto a si es alimentado sólo a Pecho;
- b) el retardo en un mes en la aparición de los primeros síntomas disminuye en un 4% (OR=0,96);
- c) los niños/as con antecedentes maternos (OR=2,58);
- d) los que viven en ambientes con humo decigarrillo (OR=2,74); tienen más del doble de chances de ser ALV;
- e) las chances de ser ALV son 15 veces más si tiene manifestaciones gastrointestinales (OR=14,71)
- f) 11 veces más si son de tipo dérmicas (OR=11,46)
- g) Y si son combinaciones de síntomas (OR=10,64).

\*Modelo de **regresión logística** para la variable dicotómica diagnóstico (ALV/NOALV), factores significativos.

## Factores significativos para diagnóstico de ALV en lactantes

*Si tienen antecedentes alérgicos maternos,  
alimentación hasta el 3º mes con Fórmula o Mixta,  
los primeros síntomas se dan antes del 1º mes de edad,  
presentan manifestaciones clínicas de inicio GI y/o D,  
y viven en ambientes con humo de cigarrillo,  
**la probabilidad de ser ALV es alta: 0,946 (94%).***

Boudet RV, Damilano G, Brarda O, Permigliani M.



*¡Muchas Gracias!*