

Alergia alimentaria: ¿Nueva epidemia? Del síntoma al diagnóstico específico

Karina A López

Pediatra. Especialista en Alergia e Inmunología Infantil
Comité de Alergia e Inmunología Sociedad Argentina de
Directora Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia AAA
Hospital J. B. Alberdi
Rosario, Santa Fe



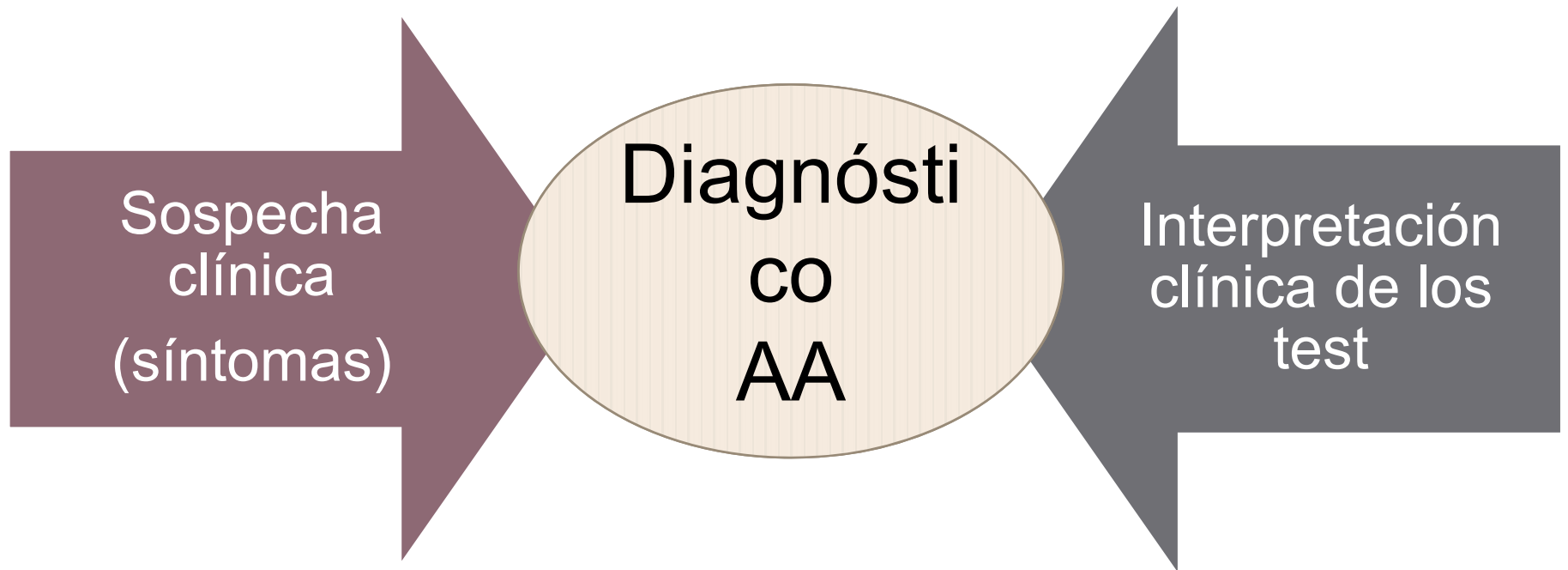
Percepción versus realidad



- Autoreportes: 20 % pacientes sospechados
- Prevalencia estimada menor al 10%
 - *Niños menores de tres años : 6-8 %*
 - *Población general : 3-5 %*

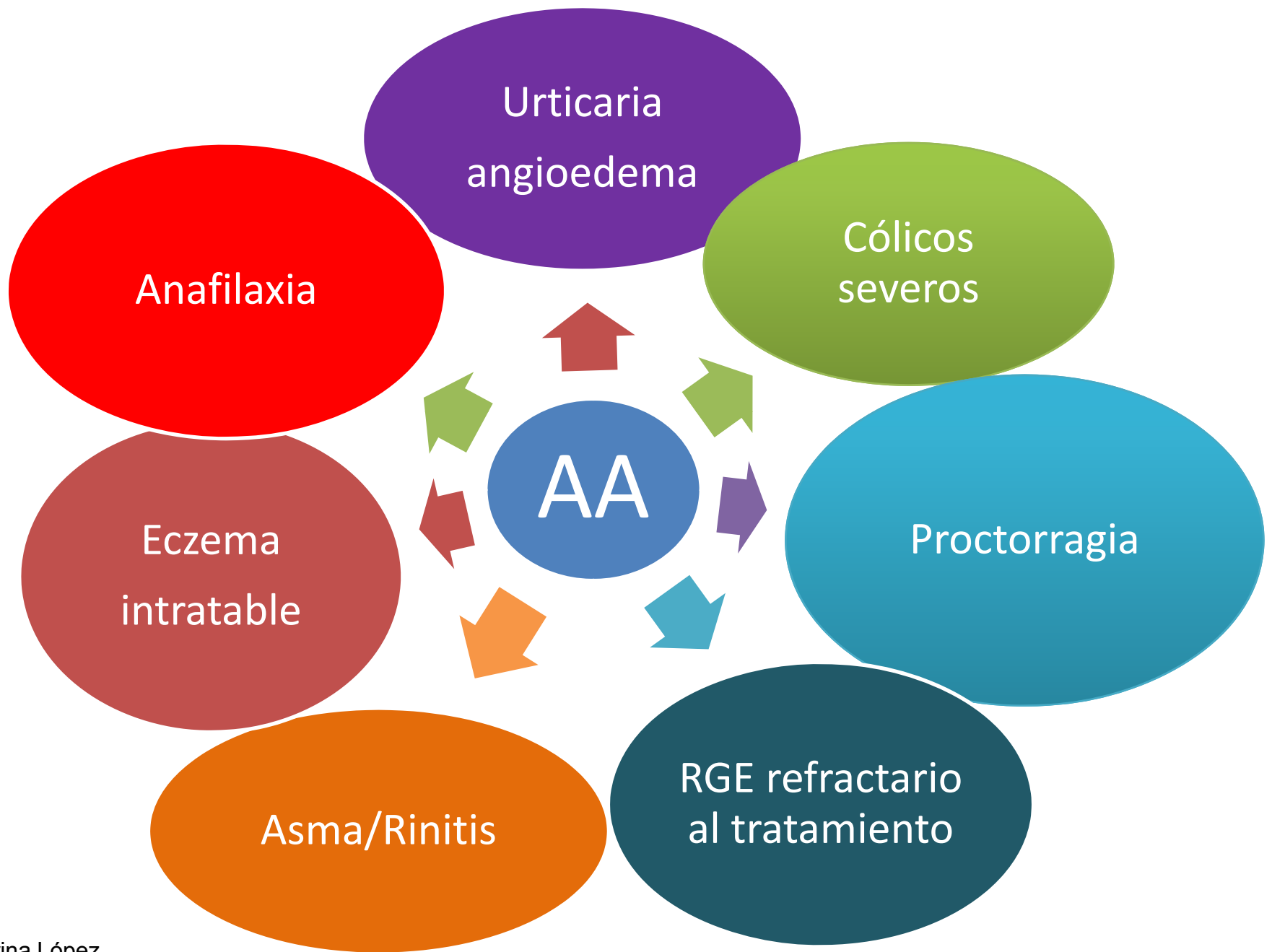
50% diagnóstico incorrecto →
incorrecto

50 % tratamiento

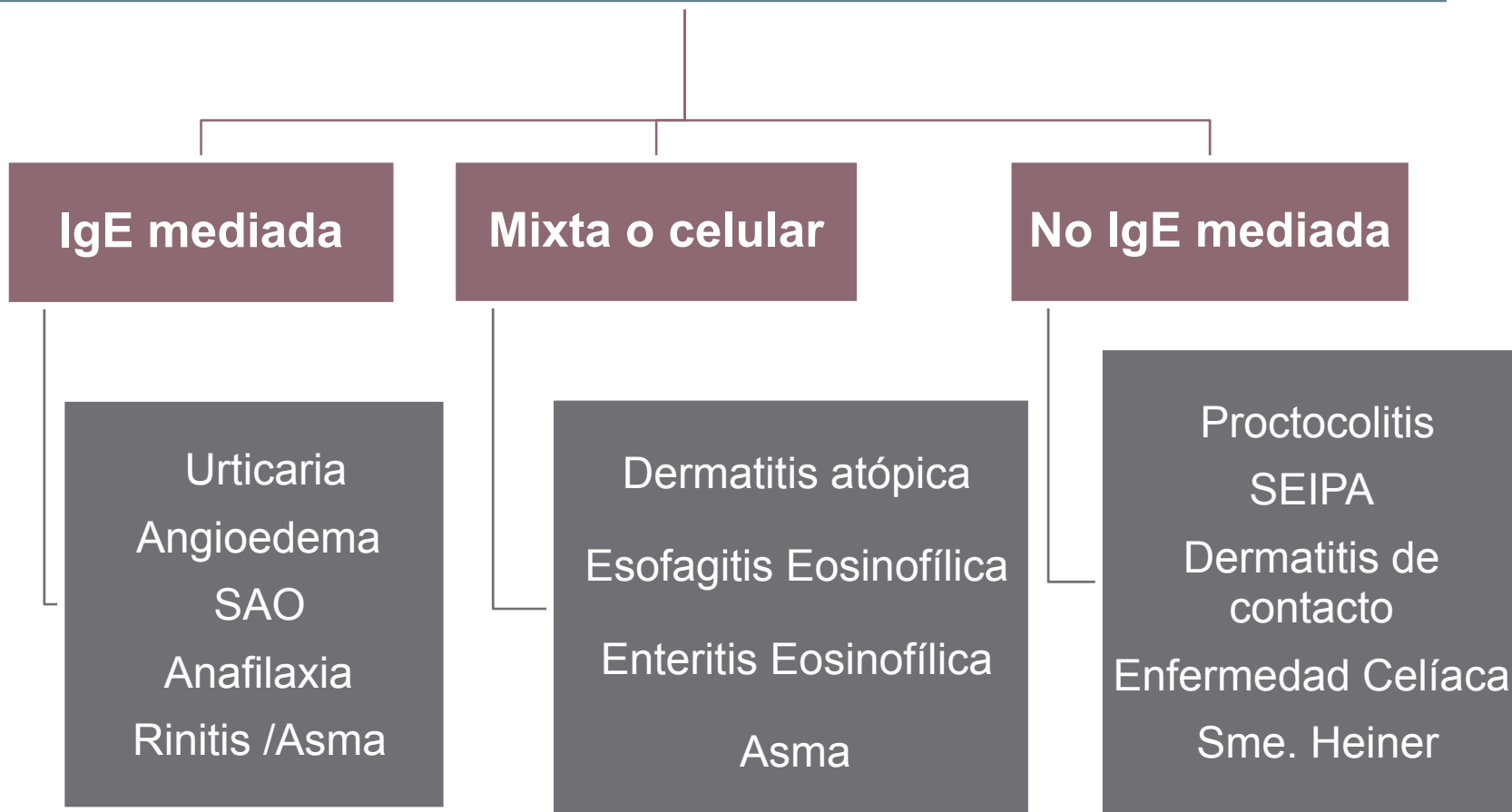


La gran variabilidad de síntomas hacen de la alergia alimentaria un verdadero síndrome

Karina López
Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología



Clasificación fisiopatológica



Los síntomas orienta hacia el mecanismo inmune involucrado



URTICARIA AGUDA

Mediada
por IgE



ECZEMA

Mixta
IgE y



PROCTOCOLITIS/COLICOS

No mediada
por IgE

Mediadas por IgE

- Inicio en segundos hasta 2 horas
- Patologías implicadas:
 - *Urticaria-Angioedema*
 - *Dermatitis peribuca*
 - *Rinitis/asma*
 - *Anafilaxia*
- **Alergenos: leche, huevo, soja**



Karina López

Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología

Mixto (IgE/células)



- Inicio más tardío
- Involucra anticuerpos IgE y células T
- Patologías implicadas:
 - *Dermatitis atópica*
 - *Esofagitis Eosinofílica*
 - *Gastroenteropatía Eosinofílica*

Dermatitis atópica y alergia alimentaria

- Enfermedad inflamatoria crónica y recidivante
- **30-40 % de niños con eczema severo están sensibilizados a un alimento (huevo, leche, soja, trigo y maní)**
- **Intenso prurito**, xerodermia, eritrodermia
- Moderada a severa
- Refractaria al tratamiento



Esofagitis Eosinofílica y alergia alimentaria

- Evolución crónica y progresiva
- Rechazo alimentario, irritabilidad, náuseas, vómitos, retraso crecimiento hasta impactación de alimento por estenosis.
- Mayor prevalencia en niños y adolescentes
- Predomina en varones
- Presencia de antecedentes atópicos familiares
- Eosinofilia periférica en el 50 % de los casos
- IgE total elevada
- Leche de vaca es el alérgeno más frecuente



Karina López

Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología

Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones

para su diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2018

No mediadas por IgE

Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias

- Es la manifestación más frecuente
- Lactantes 2 a 8 semanas de vida
- Deposiciones mucosanguinolentas, cólicos e irritabilidad
- SOMF
- Raramente afecta el crecimiento pondoestatural
- Leche, huevo y soja los más implicados
- La mayoría resuelve dentro del año de vida



No mediadas por IgE

Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (SEIPA)

- No IgE mediado
- Lactantes menores de 3 m alimentados con fórmula
- Síntomas dentro de las 2 a 6 hs luego de la ingesta
- Clínica: vómitos y/o diarreas graves, mal estado general, deshidratación, hipotensión, letargo, acidosis metabólica y shock hipovolémico
- Alergenos: leche, huevo, soja, pollo, arroz, trigo, etc

Diagnóstico

Abordaje diagnóstico

El abordaje diagnóstico de la alergia alimentaria requiere de la ***comprensión de los mecanismos inmunes*** involucrados, deducidos de una detallada historia clínica, y de la ***correcta interpretación de los test diagnósticos.***

¿Que rol tiene el diagnóstico alérgico?

Determinar la presencia o no de IgE específica y su correlación clínica

Considerar las reacciones cruzadas entre los alérgenos



Evaluar tolerancia o persistencia

Indicar tratamiento personalizado

Sospecha basada en la historia clínica

- Adultos y niños con anafilaxia y/o combinación de

S

re

d

o

• L

e

SEIPA.

Más del 50 % de las sospechas basadas en autoreportes de síntomas no se confirman con pruebas de provocación.

Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. JACI 2010

Abordaje diagnóstico

Historia clínica

Desafío



IgE específica (sérica/prick test)

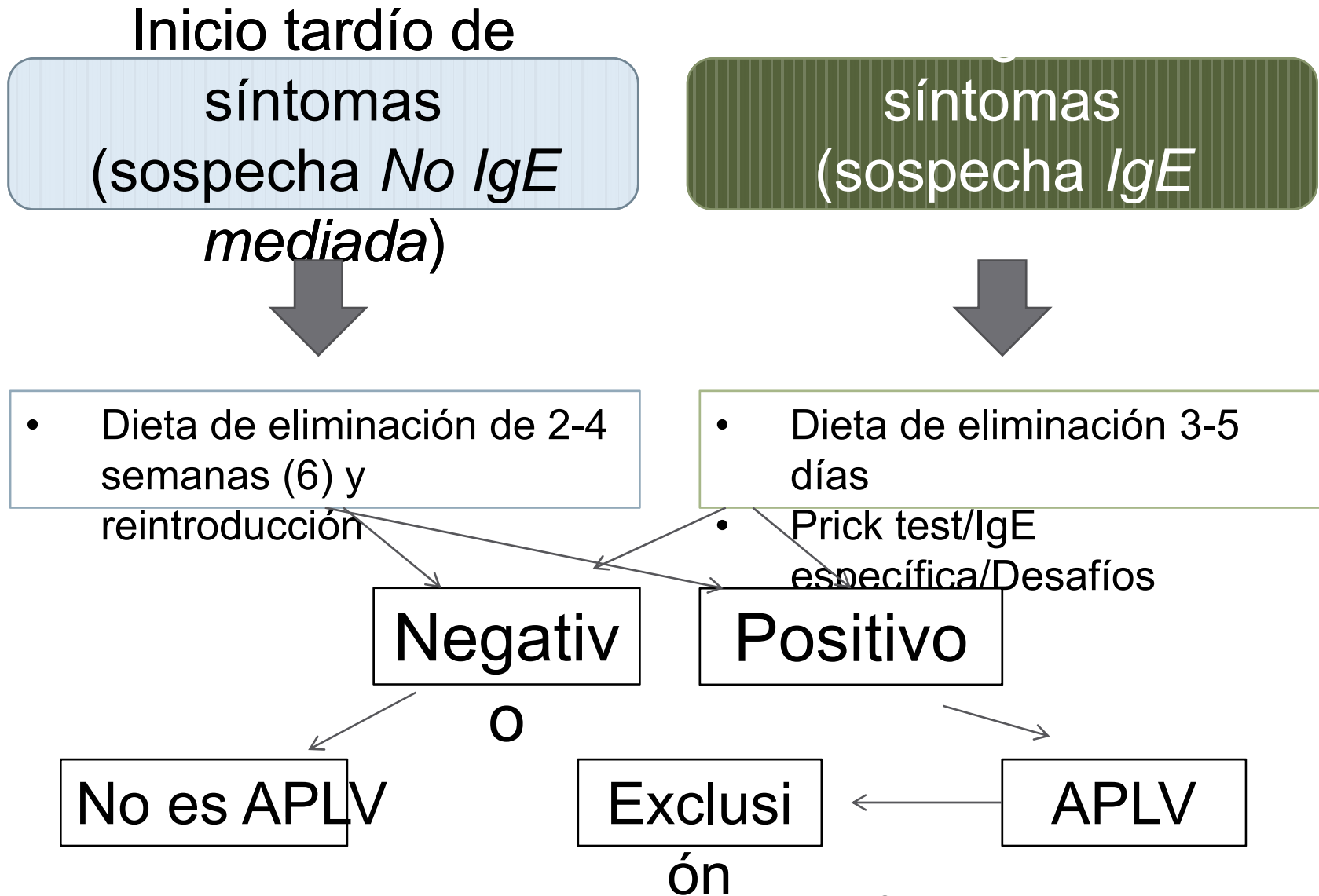
Desafío



Diagnóstico por componentes

Desafío

Abordaje diagnóstico y terapéutico



Diagnóstico específico



Rol del diagnóstico alérgico



- Determinar la presencia de IgE específica y su correlación clínica
- Considerar las reacciones cruzadas entre los alérgenos
- Evaluar tolerancia inmunológica
- Indicar tratamiento personalizado (IT/ medicina de precisión)

Metodología diagnóstica

- **Disponible**
 - IgE sérica específica
 - Test cutáneos (prick test o prick to prick)
 - Test del parche
 - Desafíos

- **Prometedor (no disponible en Argentina)**
 - Diagnóstico molecular

Metodología diagnóstica

Recomendado

- Historia clínica
- IgE sérica específica/Prick test
- Desafío oral

No recomendados de rutina

- IgE sérica total
- Test intradérmicos
- Test del parche atópico

Prometedores

- Diagnóstico molecular
- Test de activación de basófilos

Metodología diagnóstica

Sospecha clínica



Recomendado

- IgE sérica específica
- Prick test
- Desafío oral

No recomendados de rutina

- IgE sérica total
- Test intradérmicos
- Test del parche atópico

Prometedores

- Diagnóstico molecular
- Test de activación de basófilos

Elección del método según el mecanismo fisiopatológico



Determinación de IgE específica

IgE sérica específica y Prick test



- Utilidad en reacciones mediadas por IgE
- Se realiza a cualquier edad
- Alto valor predictivo
- La interpretación del resultado debe estar relacionado siempre con la clínica

Valor predictivo según nivel de IgE sérica específica y la edad del paciente

ALERGENO	Punto corte (kU/L)	Especificidad %	VPP %
LECHE ≥ 1 año	15	94	95
	5	-	95
≤ 1 año			
HUEVO ≥ 2 años	7	95	98
	2	95	98
≤ 2 años			

Prick test: puntos de cortes predictivos según el tamaño de la pápula

Punto de corte (VPP 100%)

	Leche	Huevo	Maní
> 2 años	8	7	8
< 2 años	6	5	4

Prick test con leche, huevo, trigo, soja y maní



Correlación clínica de los test



Urticaria

- Clara de huevo



SAO/Anafilaxia

- Leche
- Clara de huevo



Eczema

- Maní

IgE específica y prick test para el diagnóstico a leche fresca y cocida acorde a la edad.

Revisión sistemática 2017



Valor predictivo positivo en IgE sérica y prick test para leche de vaca en menores de 2 años

Método	Punto de corte (VPP 95%)
IgE sérica	5 KUa/l
Prick con extractos	6 mm de pápula
Prick to prick	8 mm de pápula

IgE sérica específica/prick test

- Primera línea diagnóstica en reacciones IgE mediadas
- Pueden ser realizados a cualquier edad
- Alto valor predictivo
- Los puntos de cortes para determinados alérgenos pueden ser considerados para evitar un desafío

EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.

Karina López

Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología

Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014

Test del parche atópico

- Exposición experimental de la piel a un alergen
- Incrementa el rango diagnóstico del prick test
- Útil en Eczema y Patologías eosinofílicas
- Baja sensibilidad
- Alta especificidad
- Falta de estandarización



Test del parche atópico



Edad: 9 m
Síntoma: Eczema
Alergeno: Leche



Edad: 6 m
Síntoma: Eczema
Alergeno: Huevo



Necesidades

- ✓ Diferenciar individuos sensibilizados de clínicamente reactivos
- ✓ Predecir persistencia y reacciones severas
- ✓ Determinar umbrales de reactividad
- ✓ Evaluar tolerancia
- ✓ Precisión en inmunoterapia
- ✓ Evitar provocaciones innecesarias

Futuro

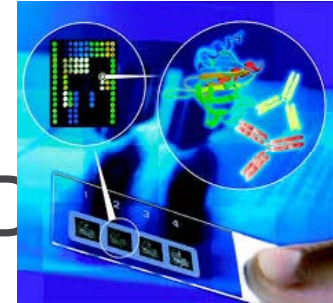


Métodos diagnósticos prometedores

- Diagnóstico por componentes (CRD)
- Test de activación de basófilos (CD63)
- Mapeo de epítomos (evaluación de la severidad)
- Evaluación de la intensidad y la afinidad de las uniones antígeno-anticuerpo
- Respuesta proliferativa de LT
- Estudios metabolómicos

Diagnóstico molecular

Diagnóstico por componentes (CRD)



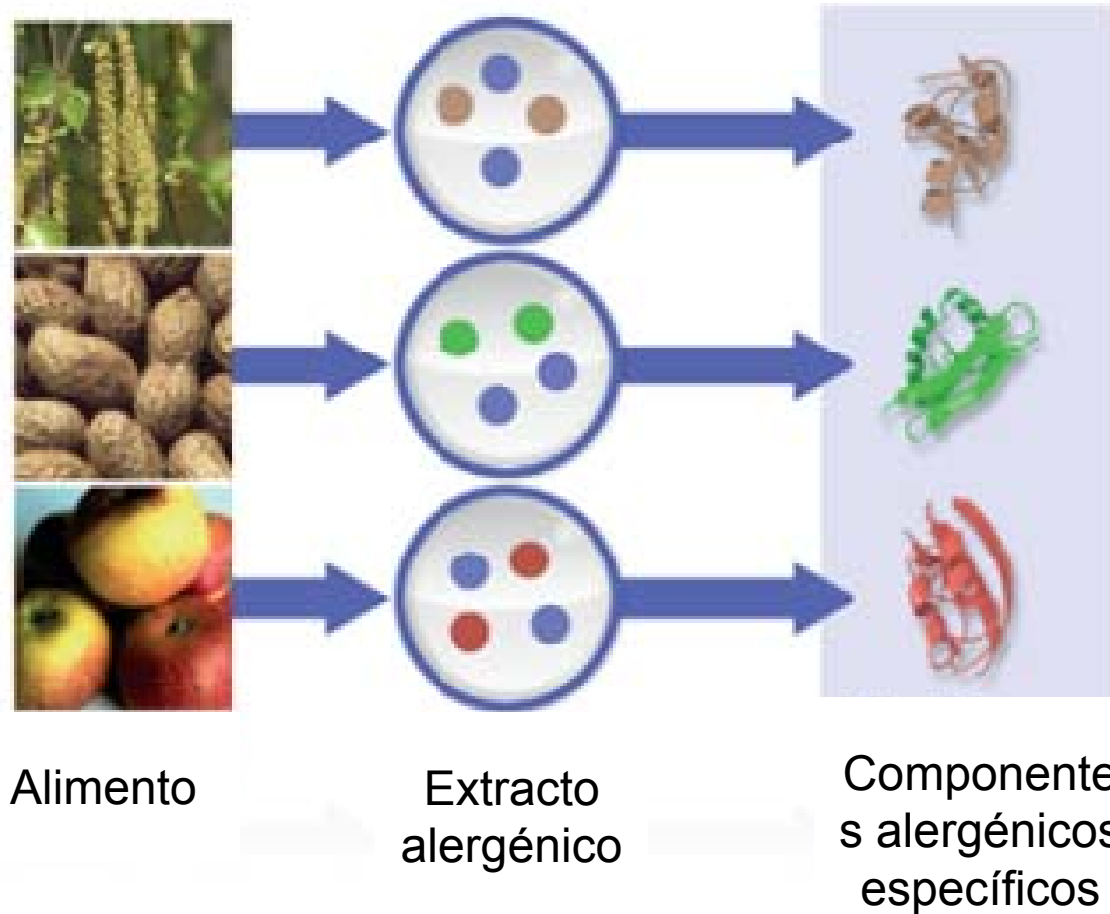
- Determinación de IgE específica a múltiples componentes alergénicos
- Prick test (proteínas naturales purificadas)
- IgE sérica específica (proteínas naturales purificadas y/o recombinantes)

❖ ***Inmunocap***

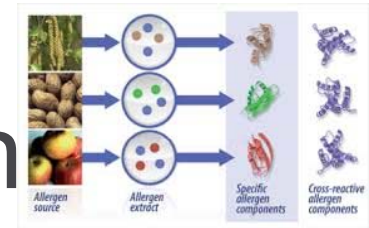
❖ ***Microarray - ISAC (Immuno Solidphase Allergen Chip)***

EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.
Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014
Eller E, Bindslev-Jensen C. Allergy 2013

Diagnóstico molecular o por componentes



Diagnóstico por componen



- Provee información adicional cuando el prick test y/o IgE sérica específica no son concluyentes
- Posibilidad de reconocer los perfiles de sensibilización a diferentes proteínas y caracterizar los diferentes cuadros clínicos (individuos sensibilizados pero tolerantes)
- Evaluación de reacciones cruzadas (sensibilización a familia de proteínas)
- Predicción de persistencia y reacciones graves
- Elección inmunoterapia

Del extracto alergenico al componente molecular

Prick test / IgE sérica específica

Extracto completo

LECHE

Diagnóstico por componentes (Microarray

Componentes

Bos d 4

Bos d 5

ISAC
Bos d 6

Bos d 8

Bos d lactoferrina

Bos d 4, α lactoalbúmina
Bos d 5, β lactoglobulina

.Reacciones con leche fresca
.Niveles bajos son marcadores de tolerancia
.Termolábil

Bos d 6
.Riesgo de reacciones con leche fresca
Principal alergeno de la carne de vaca
.Termolábil

Bos d 8 Caseína
.Riesgo de reacciones con todas las formas de leche
. Niveles altos relacionados con **persistencia**
. Niveles bajos son marcadores de tolerancia
.Termoestable

Bos d lactoferrina
.Riesgo de reacciones con leche fresca
. Niveles bajos son marcadores de tolerancia
.Termolábil

**Marcadores de persistencia,
severidad o tolerancia**

Leche: marcadores de persistencia, severidad y tolerancia

- **Bos d 8 (Caseína)**

- Estable
- Reacciones con leche hervida o fresca
- Anafilaxia
- Altos niveles en pacientes persistentes
- Bajos niveles en pacientes tolerantes



- **Bos d 4, (α lactoalbúmina) Bos d 5 (β lactoglobulina), Bos d 6 y Bos d lactoferrina**

- Lábiles
- Reacciones con leche fresca
- Bajos niveles en pacientes que desarrollan tolerancia

Chatchatee P, et al. J Allergy Clin Immunol 2001
Savilahti, E, et al J Allergy Clin Immunol 2010
Wang, J et al. J Allergy Clin Immunol 2010

Huevo: marcadores de persistencia

- **Gal d 1 (ovomucoide)**
- Alta probabilidad de reacciones al huevo cocido o caliente
- Altos niveles en pacientes persistentes



Cooke SK, Sampson HA. J Immunol 1997
Alessandri et al, Clinical & Experimental Allergy, 2012

Maní



- **Ara h 2**
- Sensibilidad 100% y Especificidad 70%
- Marcador genuino que puede inducir reacciones sistémicas

- **Ara h 8**
- Marcador de la reactividad cruzada entre los alérgenos de los alimentos y el polen de árbol del abedul.
- Se asocia principalmente con reacciones leves, orales.

Glaumann S et al. Allergy 2012

Eller E et al. Allergy 2013

Dra. Karina López Nicolaou N, Custovic A. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011

Marcadores de persistencia, tolerancia y reacciones severas

- Epítopes lineales o secuenciales: Estables
- Epítopes conformacionales: Lábilés

• Leche

Bos d 8 (Caseína)

- Estable
- Reacciones con leche hervida o fresca
- Anafilaxia
- Altos niveles en pacientes persistentes
- Bajos niveles en pacientes tolerantes



Bos d 4, (α lactoalbúmina) Bos d 5 (β lactoglobulina), Bos d 6 y Bos d lactoferrina

- Lábilés
- Reacciones con leche fresca
- Bajos niveles en pacientes que desarrollan tolerancia

Savilahti, E, et al J Allergy Clin Immunol 2010

■ Huevo

Gal d 1 (ovomucoide)

- Alta probabilidad de reacciones al huevo cocido o caliente
- Altos niveles en pacientes persistentes



Alessandri et al, Clinical & Experimental Allergy, 2012

Valor diagnóstico y correlación con umbrales de sensibilidad y severidad para IgEs , prick test y CRD a leche

La prueba oral no puede ser reemplazada por s-IgE a proteínas de leche entera o componentes lácteos ni SPT en el diagnóstico de CMA, sin embargo, **los altos niveles de componentes de la leche y s-IgE en la leche aumentan el riesgo de APLV duradera o persistente.**

* to threshold (in ml cow's milk); ** to severity measured by Sampson score 1-5 (18).

Exactitud diagnóstica de la IgE específica a los componentes en el diagnóstico de la alergia al maní: una revisión sistemática.



- 22 estudios evaluados (21 en niños)
- Se determinó capacidad predictiva de IgE sérica maní, prick test extracto maní e IgE Ara h 1,2,8 y 9.

En comparación con el prick test y la IgE sérica a maní utilizado actualmente , IgE a Ara h2 fue superior en el diagnóstico de la alergia al maní y, por lo tanto, podría reemplazar estas pruebas en la práctica clínica diaria, especialmente en niños.

Consideraciones del diagnóstico molecular

- Sensibilizaciones a múltiples moléculas sin clínica relevante.
- Los patrones de sensibilización pueden variar entre los pacientes, según su hábito dietario, ubicación geográfica, nivel de exposición
- Costos
- Disponibilidad



EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.
Diagnosis and management of food allergy. Allergy

2014

Conclusiones



- Los síntomas son claves para definir el mecanismo fisiopatogénico involucrado en el abordaje diagnóstico de la alergia alimentaria
- En reacciones mediadas por IgE, las determinaciones in vivo e in vitro de IgE específica son la primera línea para evaluar sensibilización

Conclusiones

- El diagnóstico molecular a través del reconocimiento de perfiles de sensibilización, permitirá diferenciar los diferentes cuadros clínicos, umbrales de sensibilidad y predicciones de severidad, así como elección de inmunoterapia, pero faltan estudios para recomendarlos como primera línea.

Conclusiones

- La combinación de los test, en un paciente con alta sospecha clínica, podría aumentar la capacidad predictiva de los mismos y en algunos casos, evitar el desafío oral.
- La interpretación de cualquier test debe siempre correlacionarse con la clínica, ya que un resultado aislado carece de valor diagnóstico.

La interpretación de cualquier test debe siempre correlacionarse con la clínica, ya que un resultado aislado carece de valor diagnóstico



Muchas gracias



Karina López
Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología

Monumento Nacional a la Bandera
Rosario, Santa Fe, Argentina