

Valoració de l'al·lèrgia a aliments per l'especialista d'al·lèrgia

**Al·lèrgia alimentària no IgE mediada. Enterocolitis
i Proctocolitis al·lèrgica. Immunoteràpia oral amb
aliments. Aspectes pràctics.**

*Dra. Adriana Machinena
Secció d'Immunoal·lèrgia HSJD*

ALERGIA ALIMENTARIA NO IgE MEDIADA. ENTEROCOLITIS Y PROCTOCOLITIS ALÉRGICA.

ALERGIA ALIMENTARIA NO IgE MEDIADA

- Reacciones alérgicas que afectan el tracto gastrointestinal (GI)
- En la actualidad están menos estudiadas ya que la gran mayoría de los pacientes mejoran con la evitación y esto hace que no se realicen endoscopia y/ó biopsia
- Los trastornos gastrointestinales no IgE mediados representan una proporción desconocida de alergias alimentarias dentro de las cuales se incluyen:
 - Enterocolitis inducida por proteínas (FPIES)
 - Proctocolitis alérgica inducida por proteínas (FPIAP)
 - Enteropatía por proteínas (FPE)

- Todas son entidades clínicas separadas pero que las que se solapan características clínicas e histológicas entre ellas y con las gastroenteropatías eosinofílicas.
- FPIES → la más estudiada en la última década, forma aguda característica
- FPIAP → causa más común de sangrado rectal en la infancia
- FPE → menos frecuente

- ALÉRGENOS:
 - FPIES → leche de vaca y soja, arroz, avena, pescados
 - FPIAP → leche materna, leche adaptada

- Son alergias con buen pronóstico

- RESOLUCIÓN:
 - FPIES → 1 – 5 años, con diferencias significativas según el alimento
 - FPIAP → 1er año
 - FPE → 1 – 3 años



HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

FISIOPATOLOGÍA

BIOMARCADORES

NUEVOS TRATAMIENTOS

ENTEROCOLITIS INDUCIDA POR PROTEINAS (FPIES)

- No hay estudios que permitan evaluar la prevalencia global:
 - cohorte prospectiva 13.000 bebés israelíes, la incidencia acumulada de FPIES para leche de vaca 0,34%
- Principalmente aparece en la infancia, pero puede verse en adultos
- No hay diferencias según género o razas
- Antecedentes personales de atopia: DA (9-57%), sibilancias (3-25%), rinitis (38%), alergia a otros alimentos (11-30%), y esofagitis eosinofílica
- Antecedentes familiares de atopia (20-70%)

Fisiopatologia:

- Se considera un trastorno mediado por células T, pero pocos estudios han investigado acerca de esto
- Proliferación de células T tras la estimulación con antígenos alimentarios
- Aumento de los niveles intestinales de IFN gamma
- Desequilibrio entre TNF α y baja expresión de TGF β

Clínica FPIES:

Table 1
Most common symptoms of FPIES in cohort studies (%)

	Mehr et al ⁴ (N = 35; 66 Episodes)	Katz et al ² (N = 44 CM FPIES)	Sopo et al ³ (N = 66)	Ruiz-García et al ¹¹ (N = 16)	Tan & Smith ⁷ (N = 31 Adults)	Ludman et al ⁸ (n = 50 Acute, n = 4 Chronic)	Caubet et al ⁶ (N = 74 Positive OFCs)
Vomiting	100 (66)	100 (44)	98 (65)	100 (16)	71 (24)	81 (44)	96 (70)
Diarrhea	24 (16)	25 (11)	54 (36)	56 (9)	58 (18)	37 (20)	7 (5)
Lethargy	85 (55)	77 (34)	—	25 (4)	—	17 (9) ^a	7 (5)
Pallor	67 (44)	14 (6)	80 (53)	19 (3)	—	15 (8) ^b	—
Abdominal pain	—	—	—	—	77.4 (24)	6 (3)	80 (59)
Hypotension	—	—	77 (51)	—	—	—	19 (14)

Values are percent (no. of subjects).

Abbreviation: CM, cow's milk.

^a "Listless".

^b "Gray appearance".

- 60% de los casos ocurre en la primera exposición al alimento
- Los síntomas aparecen en 1-4 h tras la exposición y pueden durar de 2-48 h
- La edad de inicio difiere según el alimento implicado

Posibles alérgenos alimentarios:

Table 3 Reported food triggers identified in the literature	
Liquids	<u>Cow's milk, soy milk</u> (also a legume), goat's milk
Grains	<u>Rice</u> , oat, barley, wheat
Vegetables	Sweet potatoes, squash, pumpkin, corn, carrots, white potato, spinach, cauliflower, cucumber
Legumes	Green pea, peanut, string bean, green bean, lentil, kidney bean
Fruits	Banana, orange, pineapple, apple, strawberry, blueberry, raspberry, mango, peach, pear, plum, apricot, grape, cherry, kiwi, watermelon, avocado, coconut, tomato
Animal protein	<u>Egg, chicken</u> , turkey, beef, lamb, pork, duck
Seafood	<u>Fish</u> , shellfish, mollusks
Other	Almond, other tree nuts, mushroom, quorn, probiotic <i>Saccharomyces boulardii</i>

Edad de inicio de síntomas:

Depende de la edad de introducción del alimento según las prácticas habituales:

- 4 - 6 meses para leche de vaca (LV)
- 4 – 6 meses para arroz y maíz
- 10 – 12 meses para huevo
- 9 – 12 meses para pescados

El pescado es la 2ª causa de FPIES después de la LV en estudios italianos y españoles.

Diagnòstic:

Es clínic: aparició de símptomas 1 – 4 h tras la ingesta del alimento causante.

- Prick test: negativo en la mayoría, menos de un 10% de los pacientes lo pueden tener positivo.
- IgE específica: suele ser negativa, en 11 – 24% puede ser detectable.
- Test de parches: no hay estudios suficientes, baja sensibilidad y especificidad (representa mecanismo celular).
- Recuento absoluto de neutrófilos: aumentado típicamente a las 6 h de la reacción aguda.

Prueba de exposición controlada (PEC) oral



“Gold standard” para el diagnóstico

- **No se debe de realizar si:**
 - Al retirar el alimento de la dieta se resuelven los síntomas
 - Clínica muy sugestiva
 - Varias reacciones (≥ 2 con síntomas clásicos en 6 meses)
 - Reacciones graves con hipotensión en niños pequeños

Críterios diagnòsticos:

Table 5 Proposed old and new FPIES diagnostic criteria for acute reactions	
Powell Criteria ³¹	New Proposed Criteria
<9 mo at initial reaction	Major Criteria
Exposure to food elicits repetitive vomiting and/or diarrhea within 4 h without any other cause for symptoms	1. Repetitive vomiting or diarrhea within 6 h of food ingestion
Symptoms are limited to gastrointestinal tract	2. Absence of cutaneous and respiratory symptoms suggestive of an IgE-mediated allergy
Avoidance of the offending protein from the diet results in resolution of symptoms	3. Removal of causative food results in resolution of symptoms
Reexposure or a food challenge elicits the typical symptoms	4. Reexposure or a food challenge elicits the typical symptoms
	Minor Criteria
	a. Hypotension
	b. Lethargy, pallor, or hypotonia
	c. Negative skin-prick test and undetectable specific IgE level
	d. Absence of fever or hypothermia (<36°C)

Diagnòstic Diferencial:

- ✓ Alergia mediada por IgE
- ✓ Patologia quirúrgica: invaginación intestinal, mala rotación, obstrucción, vólvulo
- ✓ Patología infecciosa: gastroenteritis viral, o sepsis
- ✓ Otra patología digestiva: RGE, cólico, síndrome del intestino irritable



Tratamiento:

- Evitación del alimento
- Sustitución LV → fórmula hidrolizada
- En el caso de LV o huevo → no esta indicada la retirada de alimentos que pueden contener las respectivas proteínas y se han tolerado previamente (trazas, horneados)



Pronóstico:

- Historia natural de la enfermedad depende de la población y el alimento implicado, FPIES por:
 - LV → a los 3 - 5 años
 - Arroz → a los 3 – 5 años
 - Pescados → a los 6 años
- PEC para reintroducción del alimento:
 - ✓ Medio hospitalario, asumir reacciones adversas
 - ✓ Vía venosa periférica, reposición de volumen, corticoides EV, ondansetrón y vigilancia 3 – 4 h después de la ingestión.

Food protein-induced enterocolitis syndrome: oral food challenge outcomes for tolerance evaluation in a pediatric hospital.

Machinena A, Dominguez O, Alvaro M, Jimenez R, Lozano J, Piquer M, Giner MT, Plaza AM.
PAAM 2015, Pediatric Allergy & Asthma Meeting, 15-17 October 2015, Berlin, Germany.

- Se incluyeron 82 pacientes:
 - 52.4% niños
 - 42.7% AF de atopia
 - 18.3% con DA
- Alimentos implicados:
 - Pescado (53.7%)
 - Leche de vaca (25.6%)
 - Huevo (11%)
 - Arroz y maíz (9.8%)

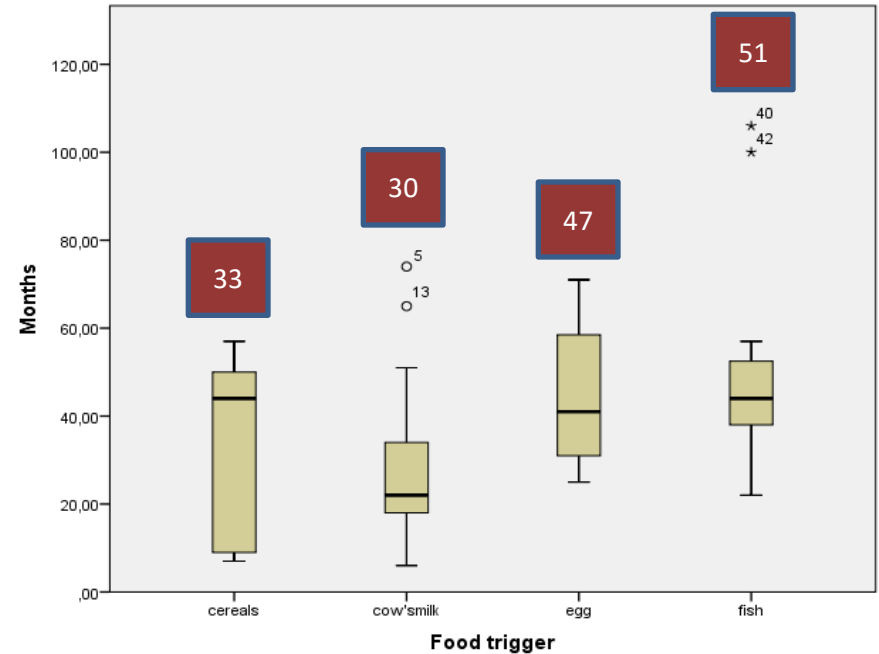
Media edad en la PEC, 38.7 meses (6-106)

Resultados de PEC:

- **58.5% (n 48) tolerantes**
- **41.5% (n 34) alérgicos**

Síntomas clínicos (tiempo medio de reacción → 2 h post-ingesta):

- Vómitos (95.1%)
- Letargia (67.1%)
- Palidez (48.8%)
- Diarrea (41.5%)



Edad media a la que se consiguió la tolerancia difiere de acuerdo con el alérgeno alimentario con significación estadística ($p < 0,05$)

Conclusiones:

- Alta prevalencia de enterocolitis por pescados en nuestro medio.
- La tolerancia a pescados se resuelve más tarde que a otros alimentos.
- Se observó un bajo umbral de dosis reacción para cereales y pescados y alto para LV lo que permitiría la tolerancia de alimentos con trazas.
- Para reintroducción del alimento se sugiere PEC a los:
 - 30 meses para LV
 - 47 meses para huevo
 - 51 - 66 meses para pescados

PROCTOCOLITIS ALÉRGICA INDUCIDA POR PROTEÍNAS (FPIAP)

- Suele comenzar en los primeros 6 meses de vida
- Se presenta típicamente con heces con sangre y mucosas
- Representa hasta el 60% de los lactantes sanos con sangrado rectal
- En lactantes con LM exclusiva, la presentación inicial puede ser más tardía y tienen hallazgos histológicos menos graves

Generalidades de la FPIAP:

- En el momento del diagnóstico suelen estar alimentados con LM, leche adaptada o de soja
- Proteínas alimentarias implicadas: leche de vaca, soja, trigo y huevo
- > 20% de los pacientes pueden reaccionar a LV, soja o múltiples alimentos
- > 25% con AF atopia y AP atopia
- Síntomas clínicos: **heces con sangre**, diarrea leve, vómitos intermitentes, cólicos, buen ascenso ponderal.

Diagnòstic:

Es clínic: heces con sangre que aparecen desde los días de vida hasta los 6 meses.

- Prick test: negativo.
- IgE específica: negativa.
- Ocasionalmente eosinofilia en hemograma.
- Hallazgos histológicos de biopsias en niños con síntomas crónicos: eosinófilos aumentados, > 60 eosinófilos/campo en la lámina propia → representa la forma infantil de la *Colitis Eosinofílica*.

Prueba de exposición controlada (PEC) oral



NO ESTA INDICADA

Es suficiente con constatar la presencia de sangre en las heces de forma visible u oculta en 12 h o en varios días.

Pronóstico y tratamiento:

- Tratamiento → eliminación del alimento en la dieta materna en caso de LM exclusiva, y/ó introducción de fórmula hidrolizada.
- Pronóstico → historia natural de la enfermedad es la resolución espontánea en su mayoría a los 12 meses de edad.
- La reintroducción del alimento → se puede realizar en domicilio, recomendando una pauta graduada de aumento de tomas.

INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTO. ASPECTOS PRÁCTICOS.

Impacto psicosocial de la alergia alimentaria



1. Bacal LR. The impact of food allergies on quality of life. *Pediatric Annals* 2013;42:141-145.

2. Cortes A, Castillo A, Sciaraffia A. Development of the scale of psychosocial factors in food allergy (SPS-FA). *Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24:671-677.

Enfoques inmunoterapéuticos para el tratamiento de la alergia alimentaria

- Selección de pacientes → TOLERANCIA ESPONTÁNEA excluidos:
 - 85% de los niños con alergia alimentaria a LV, huevo, soja y cereales
 - 15 – 20% de los alérgicos a frutos secos y pescados
- Pacientes con alergia alimentaria → 2 fenotipos básicos:
 - **Alergia alimentaria transitoria:** beneficio de la terapia es acelerar el desarrollo de tolerancia mejorando la calidad de vida y los requerimientos nutricionales del niño.
 - **Alergia alimentaria persistente:** beneficio más difícil de valorar, responden menos al tratamiento e incluso fracasa la terapia, más expuestos a reacciones adversas

Anna Nowak-Wegrzyn, Hugh A. Sampson. Clinical reviews in allergy and immunology. Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:558-574.

Inmunoterapia oral con alimento (ITO)

- Alternativa al tratamiento de evitación
- Procedimiento experimental
- Ningún estudio ha demostrado tolerancia
- Exposición a reacciones adversas graves son frecuentes

Anna Nowak-Wegrzyn, Hugh A. Sampson. Clinical reviews in allergy and immunology. Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:558-574.

Inmunoterapia oral con alimento

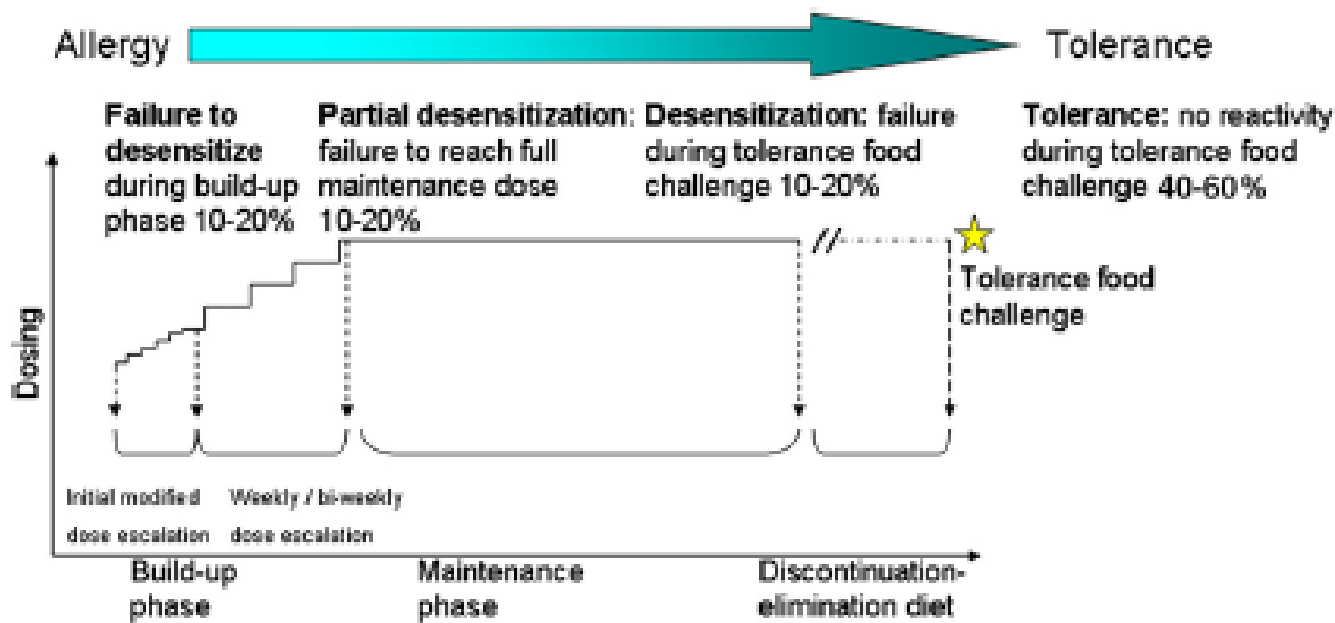


FIG 2. Patterns of response to the food OIT.

Anna Nowak-Wegrzyn, Hugh A. Sampson. Clinical reviews in allergy and immunology. Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:558-574.

Aspectos prácticos de la ITO

FASE DE AUMENTO:

- ❖ Aumento de dosis (diario, semanal) según protocolo y posibilidades familiares
- ❖ Supervisión médica en hospital de día
- ❖ Observación hasta 2 horas después de la toma
- ❖ Merendar antes de la toma

FASE DE MANTENIMIENTO:

- Toma diaria de la dosis máxima alcanzada, si se dan 2 dosis en un mismo día, deben separarse entre sí al menos 3 horas.
- Mantener reposo y vigilancia por los padres 3 horas después de dar la dosis. No acostarse en la 1ª hora tras la dosis.
- No dar nunca dosis en ayunas, debe hacer una comida o una merienda abundante antes de la dosis.
- Toda ingesta de alimentos que contengan proteínas del alimento al cual esta haciendo la ITO, debe espaciarse 3 h respecto de la dosis habitual.

- En caso de que el paciente presente:



- Gastroenteritis
- Broncoespasmo
- Cansancio por ejercicio intenso
- Situaciones de estrés importante
- Interrupción de la administración por algún motivo
- Reacción adversa grave (anafilaxia)

Reducir la dosis a 2/3 partes de la que estaba tomando y contactar con el especialista (teléfono de contacto directo).

- En reacciones adversas leves que no requieran tratamiento (eritema perioral, prurito oral, abdominalgia leve) debe continuar con la misma dosis diaria.

ITO y actualidad:

- La mayoría de estudios publicados refieren a alergia alimentaria a cacahuete, huevo y LV.
- Ha demostrado ser un técnica eficaz para inducir una **modulación inmune y desensibilización** → un aumento en la cantidad de alérgeno que puede ser consumido, siempre que se continúe con la toma de una dosis regular.
- Sin embargo, su capacidad para inducir la **tolerancia permanente** una vez que la exposición continua se ha detenido parece **limitada**.

ITO y actualidad:

- No hay suficientes datos de **seguridad** a corto y largo plazo, lo que aumenta las preocupaciones acerca de su aplicación en la práctica habitual.
- La mayoría de los pacientes experimentan **reacciones alérgicas** en general, leves pero también graves.
- **Adherencia a largo plazo** no está clara dadas las bajas tasas de inducción de tolerancia a largo plazo.
- La investigación actual se centra en la mejora de las limitaciones, especialmente de seguridad.



GRACIAS POR SU ATENCIÓN . . .