

Factores predictivos en la alergia alimentaria

Martín Bozzola*

La alergia por alimentos ha visto incrementada su prevalencia y su importancia en el conocimiento médico en los últimos años. Si bien epidemiológicamente no alcanza los valores de las afecciones respiratorias de origen alérgico, su importancia radica en el grupo etario al que principalmente afecta (menores de tres años) y las implicancias relacionadas tanto con los aspectos nutricionales como con los costos económicos que el tratamiento adecuado tiene en estos pacientes.

Uno de los problemas fundamentales radica en la predicción sobre la evolución de la alergia alimentaria, principalmente la provocada por las proteínas de la leche de vaca. A partir del clásico estudio de Bishop y colaboradores, el grado de predicción se fundamenta en los conocimientos que se tienen sobre la historia natural de la enfermedad¹. Sin embargo, los diferentes trabajos de investigación al respecto son lo suficientemente disímiles como para poder tener una percepción adecuada basada sobre esta única variable. En 2003, Wood realizó una revisión de los estudios realizados sobre la historia natural de la alergia a la leche de vaca dependiente de IgE y describe diferencias entre el 22% y el 76% de resolución espontánea². Una posible explicación es la presencia de un sesgo relacionado con el sitio de atención, presentando un peor pronóstico aquellos centros que se comportan como centros de concentración de pacientes más complejos, mientras que aquellos centros primarios que atienden a niños con este problema presentan mejores índices de resolución espontánea.

Sin dudas, la historia natural de la alergia a la leche de vaca se encuentra influida por varios factores. Algunos de ellos relacionados con la calidad de los epitopes antigénicos responsables de la hipersensibilidad y otros relacionados con características particulares del huésped³. Los primeros están dados por las características conformacionales y secuenciales de los antígenos que inducen la hipersensibilidad y posiblemente, por modificaciones que se producen luego de la digestión del alimento. Los segundos, están en parte determinados genéticamente y en parte

posiblemente definidos por características del microambiente gastrointestinal influenciado por factores externos como la lactancia materna o la flora gastrointestinal.

De esta manera, parecería que los factores determinantes de la aparición de alergia a la proteína de la leche de vaca serían múltiples, aunque podrían existir algunas variables que pudieran ser de mayor peso al momento de definir la presencia de una alergia y su evolución futura. También, otras variables estarían relacionadas con la mayor tendencia a la aparición de tolerancia como un menor radio de IgE específica y de IgE/IgG antígeno específica, la calidad del epítope sensibilizante específico, la aparición de LT CD4+CD25+ y la tolerancia clínica a leche calentada⁴⁻⁸.

En el huésped, muchos factores están relacionados con el desarrollo de la tolerancia oral⁹. La activación de los diferentes mecanismos están relacionados con la cantidad de antígeno procesado, pero también con ciertas características en la calidad de presentación y la expresión de citoquinas relacionadas con la regulación de la inflamación. De esta manera, la presentación a través de las células dendríticas es fundamental. Esta presentación está íntimamente relacionada con la presencia de IL-10 que inducirá la presencia de Linfocitos reguladores tipo Th3, llevando a la expresión de Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF-beta) que induce la proliferación de células CD4+CD25+FoxP3+ y la consiguiente presencia de LT reguladores que inducen anergia clonal¹⁰⁻¹².

Sin dudas, una modificación en cualquier de estos procesos debería ser sospechada como posible responsable de la alteración en los procesos de generación de tolerancia en el corto o en el largo plazo. Sin embargo, aquellos que más preocupan son los que están relacionados con una persistencia de la hipersensibilidad a la leche de vaca. Por lo tanto, su identificación debería ser crítica para el momento de poder predecir la evolución de cada paciente.

En este número, Jacob y colaboradores realizan un estudio de identificación de presencia de polimorfismos en IL-10 en pacientes con persistencia de alergia a la leche de vaca a los

* Presidente Saliente, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología.

Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica, Dpto. de Pediatría – Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

5 años de edad en comparación con pacientes con resolución espontánea a la misma edad y pacientes de control¹³. El fundamento es claro y preciso: identificar si los pacientes con persistencia de alergia a la proteína de vaca presentan algún tipo de polimorfismo genético específico que pudiera modificar o bien la expresión de IL-10 o bien la calidad de la misma. Considerando que la IL-10 tiene un papel central en los mecanismos de tolerancia, la hipótesis de una alteración en ella debiera estar involucrada en la predicción de evolución de la alergia a la leche de vaca.

Este grupo investiga varios polimorfismos de IL-10 relacionados en la literatura previa con hipersensibilidad (ver citas del mismo artículo): -3575A/T, -2849A/G, -763A/C, -592C/A y -1082G/A-. De manera relevante y estadísticamente significativo, la presencia de homocigotas para los genes 1082 A y G estuvieron relacionados con la persistencia de alergia a la leche de vaca en el grupo estudiado. Si bien pueden existir diferencias poblacionales regionales en los diferentes estudios, las chances de presentar una hipersensibilidad persistente presentando los genes homocigotas G son superiores a 6:1 y 2.8:1 para el alelo A. Ambos con un intervalo de confianza también significativo. Esto hace suponer que, en cualquier caso estos alelos deberían ser estudiados con mayor profundidad en otras poblaciones. De manera que aún siendo reducida la población estudiada, los datos son altamente sugestivos de que esta relación es verdadera y que podría ser considerada como un factor de riesgo de persistencia.

En resumen, este estudio es relevante ya que identifica la presencia de una característica genética que se encuentra relacionada con la persistencia de hipersensibilidad a la alergia a la leche de vaca. Estos hallazgos deberán conformar parte de una serie de estudio de posibles variables que estén dirigidas a lograr mejores los sistemas de determinación de predicción de alergia a las proteínas lácteas. Lograr incrementar la posibilidad de predicción permitirá identificar de una manera más precisa aquellos pacientes con mayor riesgo de persistencia y posiblemente abran las puertas hacia una utilización racional de los procedimientos de inducción de tolerancia a través de la desensibilización alérgeno específica a proteínas de leche de vaca¹⁴.

Referencias

1. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
2. Wood, RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111;1631-7.
3. Sampson H. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
4. Sicherer S, Sampson H. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
5. James J, Sampson H. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1992;121:371-7.
6. Chatchatee P, Järvinen K, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson H. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
7. Karlsson M, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679-88.
8. Schreffler W, Wanich N, Moloney M, Nowak-Wegrzyn A, Sampson H. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:43-52.
9. Bozzola CM. Principios de la tolerancia oral. *Arch Alergia Inmunol Clín* 2003;34:2-5.
10. Faria AM, Weiner HL. Oral Tolerance. *Immunological Rev* 2005;206:232-59.
11. Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel Disease. *Immunological Rev* 2005;206:132-48.
12. Prioult G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation? *Immunological Rev* 2005;206:204-18.
13. Jacob CM, Oliveira LC, Goldberg AC, Okay TS, Gushken AK, Watanabe LA, et al. Polimorfismo de interleucina 10 e persistência da alergia ao leite de vaca. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2010;33:93-98.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):S1-S125.