

Al·lèrgia a l'ou en l'edat pediàtrica

Maria Teresa Garriga-Baraut¹, Felipe Thorndike-Piedra², Olga Domínguez-Sánchez³, Santiago Nevot-Falcó⁴, Laura Valdesoiro-Navarrete⁵, Ángela Claver-Monzón⁴, Alonso González Amado⁶⁻⁷, pel Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria

¹ Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ² Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ³ Servei d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona). ⁴ Servei d'Al·lèrgia Pediàtrica, Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona. ⁵ Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica, Hospital Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). ⁶ Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica, Hospital de Mataró-Consorci Sanitari del Maresme, Mataró (Barcelona). ⁷ Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica, Hospital Universitari de Vic-Consorci Hospitalari de Vic, Vic (Barcelona)

OBJECTIUS FORMATIUS

1. Definir la prevalença de l'al·lèrgia a l'ou en la població pediàtrica, l'associació amb altres patologies al·lèrgiques i l'evolució natural dels pacients pediàtrics amb al·lèrgia a l'ou.
2. Conèixer la diferència entre sensibilització i al·lèrgia a l'ou. Saber definir i conèixer les principals molècules responsables de l'al·lèrgia a l'ou en població pediàtrica, així com les característiques particulars de cadascuna.
3. Saber identificar potencials pacients pediàtrics amb al·lèrgia a l'ou. Conèixer les diferències entre sensibilització primària i secundària. Definir els passos que cal seguir per introduir l'ou a la dieta del lactant.
4. Identificar els diferents tipus de reaccions d'hipersensibilitat a l'ou i les possibles comorbiditats associades a aquestes reaccions. Ser capaç d'identificar possibles reaccions adverses enfront de vacunes per al·lèrgia a l'ou.
5. Conèixer les característiques dels pacients tributaris d'estudi al·lèrgològic en l'al·lèrgia a l'ou i els passos que cal seguir per fer-ne el diagnòstic.
6. Conèixer les opcions terapèutiques en els pacients pediàtrics amb al·lèrgia a l'ou.

Introducció

L'al·lèrgia a l'ou en l'edat pediàtrica. És un problema rellevant?

L'al·lèrgia a les proteïnes de l'ou representa una de les causes més freqüents d'al·lèrgia alimentària desenvolupades en població pediàtrica en els primers 2 anys de vida.

Els ous de les aus constitueixen un aliment habitual en l'alimentació humana des de fa molts anys, es creu que les gallines van ser domesticades abans de l'any 7500 abans de Crist. Els ous d'aus, i més específicament els de gallines, són una font important de proteïnes en la dieta i representen uns dels aliments bàsics en els primers anys de vida. L'informe de consum alimentari de l'Estat espanyol recull que l'any 2020 es van consumir gairebé mig milió de quilos d'ous.

Actualment, l'al·lèrgia a les proteïnes de l'ou, juntament amb l'al·lèrgia a les proteïnes de la llet de vaca, representen les causes més freqüents d'al·lèrgia alimentària (AA) desenvolupades en població pediàtrica en els primers 2 anys de vida. Tanmateix, la prevalença d'al·lèrgia a les proteïnes de l'ou varia segons les regions geogràfiques estudiades (Taula I).

Així mateix, l'AA a l'ou és una causa important d'anafilaxi en població pediàtrica. Segons el Registre Europeu d'Anafilaxi, en pacients de menys de 2 anys, l'AA a l'ou és el segon factor desencadenant més freqüent d'anafilaxi, i el tercer en pacients pediàtrics de menys de 6

Correspondència: Maria Teresa Garriga Baraut
Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
Teresa.garriga@vallhebron.cat
ORCID: 0000-0003-1892-9750

Treball rebut: 28.09.2022
Treball acceptat: 05.10.2023

Garriga-Baraut MT, Thorndike-Piedra F, Domínguez-Sánchez O, Nevot-Falcó S, Valdesoiro-Navarrete L, Claver-Monzón A, González-Amado A, pel Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria.
Al·lèrgia a l'ou en l'edat pediàtrica.
Pediàtr Catalana. 2023;83(3):128-36.

TAULA I

Prevalença d'al·lèrgia a les proteïnes de l'ou segons les regions geogràfiques estudiades

Regió geogràfica	Prevalença (%)
Europa (Estudi EuroPrevall)	0,84 (en < 2 anys)
Austràlia (Cohort HealthNuts)	9,0 (diagnòstic establert per prova d'exposició controlada)
Estats Units	1,3 (en < 5 anys)
Espanya*	16% del casos d'al·lèrgia alimentària (fins al 44% en el subgrup de < 5 anys)

* No hi ha estudis de prevalença en la població general. Dades provinents d'un estudi observacional (SEIC. Alergológica 2015: Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015. Madrid, 2017).

anys. Després d'aquesta edat hi ha una disminució important en la freqüència d'anafilaxis produïdes per al·lèrgia a les proteïnes de l'ou.

L'al·lèrgia a les proteïnes de l'ou no només representa un problema de salut per si mateix, sinó que, en tractar-se d'un aliment àmpliament distribuït en aliments preparats i elaborats, s'associa també a una càrrega econòmica considerable i a una disminució de la qualitat de vida dels pacients que la pateixen. A més a més, s'ha descrit que l'afectació de la qualitat de vida és molt més important en pacients de grups d'edat més grans, com els adolescents i els adults joves. Actualment, l'únic tractament aprovat per a l'AA a les proteïnes de l'ou és l'evitació i utilitzar la medicació d'emergència en cas d'exposició accidental. Tanmateix, també es disposa de la desensibilització oral o immunoteràpia oral (ITO).

Al·lèrgia a l'ou i marxa atòpica. Tenen relació?

La relació entre les malalties al·lèrgiques i la progressió de dermatitis atòpica, al·lèrgia alimentària i al·lèrgia respiratòria (rinitis i/o asma) es coneix amb el nom de «marxa atòpica».

En les últimes dècades, la prevalença mundial de malalties al·lèrgiques ha augmentat considerablement. La relació entre les malalties al·lèrgiques i la progressió de la dermatitis atòpica (DA), AA i al·lèrgia respiratòria (rinitis o asma) es coneix amb el nom de «marxa atòpica». S'han descrit diferents mecanismes, tant genètics com ambientals, que poden influir en el seu desenvolupament (Fig. 1) i originar una resposta immunològica de tipus 2.

Segons la teoria de la marxa atòpica, ser diagnosticat de DA i AA en la infància augmenta la probabilitat de patir asma i rinitis al·lèrgica en l'edat escolar. En concret s'ha objectivat que ser al·lèrgic a l'ou durant el període neonatal o preescolar es considera el marcadors més precoç de risc per desenvolupar una posterior sensibilització a al·lèrgens inhalats, i asma al·lèrgica. A més a més, s'ha descrit que entre el 60 i el 70% dels pacients pediàtrics al·lèrgics a l'ou poden presentar també al·lèrgia a altres aliments, amb l'al·lèrgia a la proteïna de llet de vaca com la més freqüent els primers anys de vida. Els principals factors de risc per ser al·lèrgic a l'ou són tenir una càrrega al·lèrgica personal o familiar (pares o germans), ser diagnosticat de DA els primers mesos de vida o haver presentat al·lèrgia prèvia a altres aliments.

Quina és l'evolució natural dels pacients al·lèrgics a l'ou?

Estudis publicats en població pediàtrica han demostrat que aproximadament el 75% dels casos aconseguiran curar-se d'aquesta al·lèrgia entorn dels 7-9 anys. És també conegut que algunes formes d'ou es toleren abans que altres.

Estudis publicats en població pediàtrica han demostrat que aproximadament el 75% dels casos aconseguiran curar-se d'aquesta al·lèrgia entorn dels 7-9 anys, fins a 2/3 parts entorn dels 5 anys i la meitat aproximadament als 3 anys. A la Taula II es pot objectivar la probabilitat de tolerància acumulada descrita per Boyano-Martínez en pacients pediàtrics al·lèrgics a l'ou.

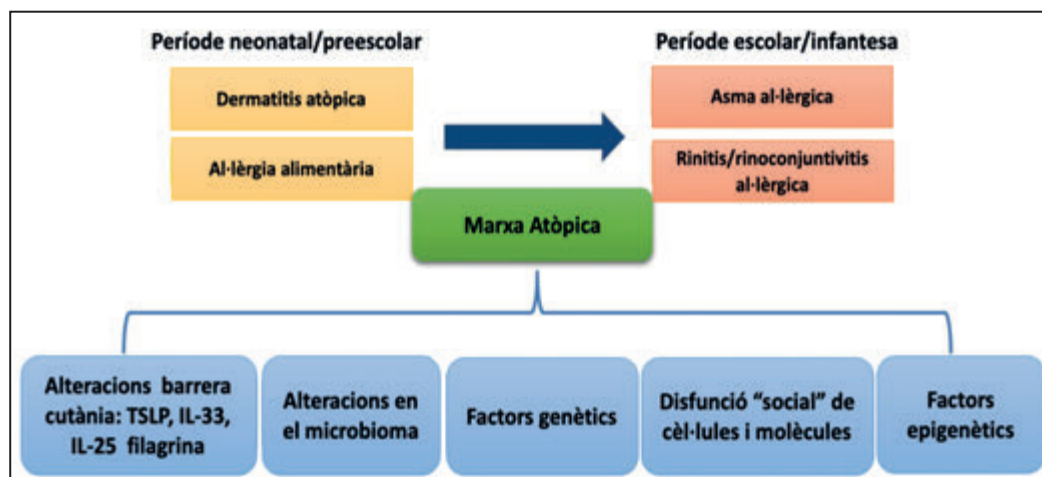


Fig. 1. Patró temporal i possibles mecanismes que influencien en el desenvolupament de la marxa atòpica (Adaptat de Yang L, et al. Research progress in atopic march. Front Immunol. 2020;11:190).

TAULA II

Probabilitat de tolerància acumulada a l'ou en pacients pediàtrics al·lèrgics a aquest aliment

Seguiment (anys)	Tolerància (%)
1	16
2	28
3	52
4	57
5	66

Tanmateix, estudis més recents fets a pacients pediàtrics dels Estats Units han descrit resolucions més lentes: 12% als 6 anys, 37% als 10 anys i 68% als 16 anys en el cas de Savage et al.

També se sap que algunes formes d'ou es toleren abans que altres: per exemple l'ou fregit o l'ou dur es toleren abans que la truita o l'ou cru, i incloure l'ou fregit o l'ou dur a la dieta s'ha descrit com un factor favorable per al desenvolupament de tolerància a l'ou cru. A més a més, s'han definit factors predictors de resolució, com ara els nivells d'immunoglobulina E (IgE) específica basal (<2 kU/L) o la clínica de la reacció inicial (urticària o angioedema aïllats en comparació amb el debut en forma d'anafilaxi o altres manifestacions més greus).

Conceptes bàsics associats a l'al·lèrgia a l'ou mediada per IgE

Què és la sensibilització? Unes proves positives aïllades indiquen al·lèrgia?

La sensibilització a un aliment no és el mateix que l'al·lèrgia. Si un pacient només està sensibilitzat a l'ou, i no ha presentat mai símptomes amb la ingesta d'ou, no hem de recomanar-ne l'evitació.

Sensibilització no és el mateix que al·lèrgia. Parlem de sensibilització si un pacient presenta IgE específica o la prova de la punxada (SPT, de *skin prick-test*) positiva a l'ou, però menja habitualment ou i mai ha presentat símptomes o clínica compatible amb al·lèrgia amb la ingesta o el contacte. Quan fem proves d'al·lèrgia a l'ou ha de ser perquè el pacient presenta símptomes clínics compatibles amb l'al·lèrgia, i l'ou és l'aliment sospitós. L'objectiu és demostrar el mecanisme immunològic fent la SPT o la determinació d'IgE específica sèrica a l'ou i els antígens majors de l'ou. Aquests antígens majors són proteïnes de l'ou que reconeixen la majoria d'al·lèrgics a aquest aliment.

Si només està sensibilitzat, i no ha presentat mai símptomes amb la ingesta d'ou, no hem de recomanar-ne l'evitació. Retirar l'aliment de la dieta en un pacient sensibilitzat que no ha presentat mai clínica o símpto-

mes pot facilitar o afavorir la pèrdua de tolerància. Si es retira l'ou a un pacient que tolera adequadament l'ou, però que hi està sensibilitzat, hem de tenir present que amb la reintroducció pot presentar una reacció al·lèrgica. En un lactant, en el cas de detectar una sensibilització prèvia a la introducció de l'ou, cal remetre'l a l'hospital de referència per fer-li una prova de tolerància oral controlada per l'especialista. Per tant, unes proves positives aïllades, sense clínica, no indiquen al·lèrgia, només sensibilització.

Quan podem dir que algú té al·lèrgia a l'ou?

L'al·lèrgia a l'ou mediada per IgE implica la presentació de símptomes compatibles amb al·lèrgia amb la ingesta o el contacte.

L'al·lèrgia a l'ou mediada per la IgE implica la presentació de símptomes compatibles amb al·lèrgia amb la ingesta o el contacte a causa d'un mecanisme immunològic. Les manifestacions clíniques de l'al·lèrgia mediada per IgE són cutaneomucoses (urticària, angioedema), respiratòries (des de rinitis fins a broncoespasme), oculars (conjuntivitis), digestives (nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrees) o anafilaxi. A efectes pràctics, l'aparició d'un broncoespasme o un edema de glotis aïllats es consideren anafilaxis i es tractaran amb adrenalina intramuscular.

Quina dieta d'evitació cal fer en un pacient diagnosticat d'al·lèrgia alimentària a l'ou?

En l'al·lèrgia alimentària a l'ou, el tipus i el grau de cocció influeixen en el nivell de tolerància. Depenent de les proteïnes de l'ou que el pacient reconeixi, la dieta d'evitació serà més o menys estricta.

La dieta d'evitació serà més o menys estricta en funció dels components moleculars o proteïnes de l'ou que reconeix el pacient (Fig. 2). En l'al·lèrgia a l'ou, el tipus i el grau de cocció influeixen en el nivell de tolerància. Si el pacient presenta IgE específica a proteïnes termo-resistents (com l'ovomucoide), la majoria de les vegades no tolerarà l'ou cuit ni el cru. Si el pacient presenta només IgE específica a proteïnes de l'ou termolàbils (com l'ovoalbúmina), pot tolerar l'ou dur, tots els aliments que contenen ou cuinat com a ingredient i també els fregits que contenen farines amb gluten. Habitualment no tolerarà aliments semicuïnats com truites, ou ferrat, ou passat per aigua, ou al caliu o escaldat (Fig. 3).

Les persones al·lèrgiques a l'ou de gallina poden prendre ous d'altres aus?

Si un pacient és al·lèrgic a l'ou de gallina, gairebé sempre ho serà als ous de la resta d'aus.

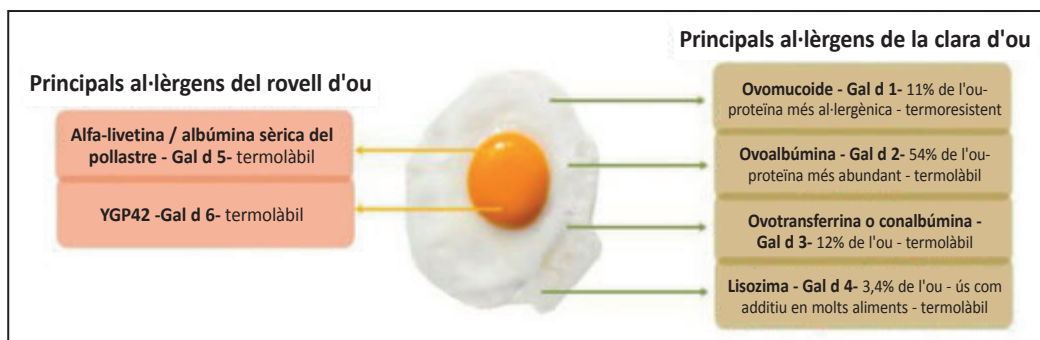


Fig. 2. Principals molècules responsables de l'al·lèrgia a l'ou.

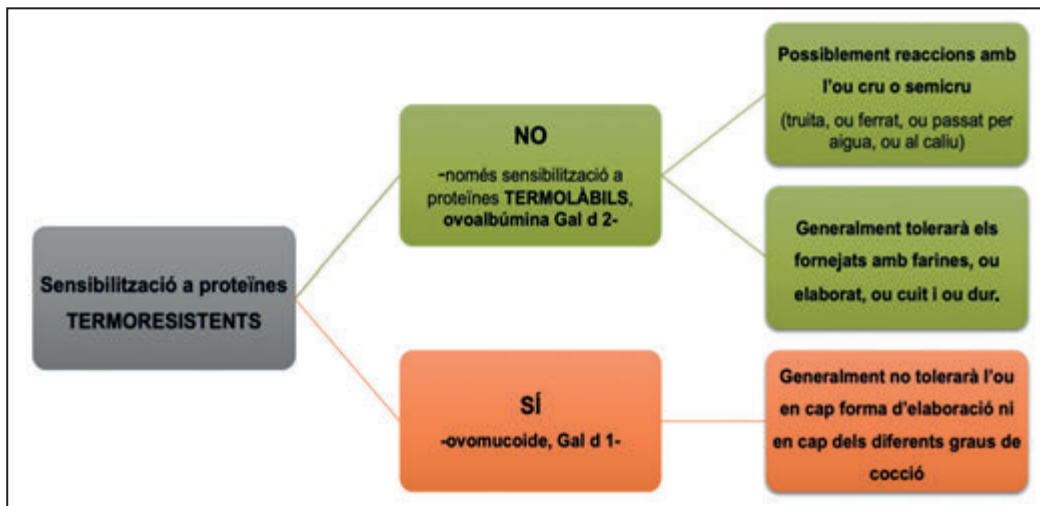


Fig. 3. Influència del grau de cocció en la tolerància i l'al·lèrgia a l'ou.

Els ous de diferents aus habituals en el consum humà comparteixen un alt grau de reactivitat encreuada. Si un pacient és al·lèrgic a l'ou de gallina, gairebé sempre ho serà als ous d'ànec, oca, guatlle, perdiu o estruç. Hi ha casos, poc freqüents, d'al·lèrgia a l'ou de guatlle i d'ànec, amb bona tolerància a l'ou de gallina, encara que això és excepcional.

L'al·lèrgia a l'ou està relacionada amb l'al·lèrgia a la carn de pollastre?

És molt poc probable que un pacient al·lèrgic a l'ou ho sigui també a la carn de pollastre. Tanmateix, cal tenir present la síndrome au-ou.

L'al·lèrgia al rovell d'ou pot estar relacionada amb l'al·lèrgia a la carn d'aus en la síndrome au-ou (Fig. 4). Aquests pacients són al·lèrgics a la proteïna alfa-livetina del rovell de l'ou i, a més a més, presenten clínica respiratòria (rinitis o asma) quan respiren les partícules que es desprenen de les plomes de les aus o pel contacte directe. La sensibilització primària acostuma a ser pel contacte amb aus (al domicili o en granges, entre altres). L'exposició a les plomes i els excrements d'aus fa que els pacients se sensibilitzin i es tornin al·lèrgics a l'ou i a la carn de pollastre. Aquests pacients tenen símptomes sobretot amb la ingesta del rovell d'ou,

quan el més habitual en la majoria de pacients al·lèrgics a l'ou són els símptomes amb la ingesta amb proteïnes de la clara. També en ocasions, els pacients al·lèrgics a la clara d'ou poden presentar proves positives a la carn de pollastre, si bé generalment en toleren la ingesta sense problemes. L'al·lèrgia a la carn i el sèrum de pollastre és molt infreqüent. Hi ha persones al·lèrgiques a certes proteïnes de la carn del pollastre que no estan presents a l'ou. Aquestes persones toleren l'ou sense problemes.

Introducció precoç de l'ou

Podem prevenir el desenvolupament d'al·lèrgia a ou mediada per IgE?

Les principals guies sobre al·lèrgia alimentària des del 2020 ja recomanen la introducció precoç de l'ou ben cuinat, a partir del quart mes de vida, com a prevenció primària de l'al·lèrgia a l'ou en la població general.

L'augment exponencial en els casos d'AA que hem presenciat les últimes dècades s'ha relacionat amb múltiples factors, com les modificacions en els hàbits alimentaris, la flora comensal intestinal o la contamina-

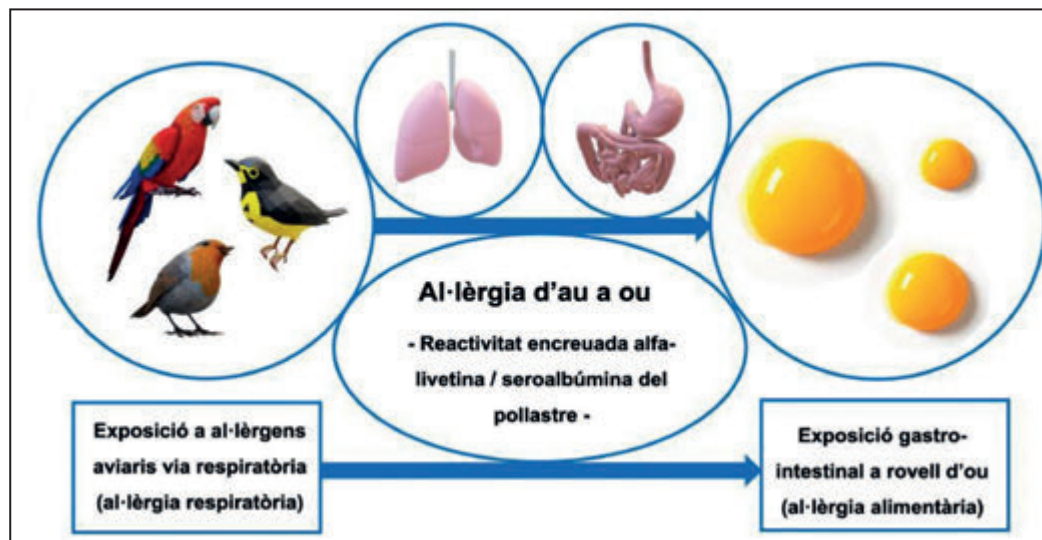


Fig. 4. Síndrome au-ou.

ció ambiental, entre altres. A la pràctica clínica habitual s'està veient que les noves generacions tenen més risc de patir al·lèrgia a algun aliment i una probabilitat més baixa d'aconseguir la tolerància natural a l'aliment implicat. Per tots aquests motius, un dels aspectes fonamentals en aquest moment ha de ser instaurar les mesures de prevenció adequades per aconseguir una disminució de la incidència de l'AA. L'objectiu d'aquestes mesures se centra en evitar la sensibilització mediada per IgE, especialment en els pacients de risc (prevenció primària) i impedir el desenvolupament de la malaltia al·lèrgica en infants ja sensibilitzats (prevenció secundària).

En l'última dècada, les diferents guies internacionals referents a la introducció de l'alimentació complementària han fet un gir de 180 graus, considerant que l'evitació d'aliments potencialment al·lèrgics, com l'ou o el cacauet, tant durant l'embaràs, com durant la lactància o els primers anys de vida, lluny d'impedir el desenvolupament d'al·lèrgies, podria afavorir-les. D'aquí que el terme «període de finestra immunològica», període en el qual el sistema immunològic té una capacitat adaptativa especial, s'hagi convertit en un dels pilars fonamentals en l'AA, i que es recomani aprofitar aquest moment únic a la vida.

Des que l'any 2015 es van publicar els resultats de l'estudi *LEarning About Peanut* (LEAP), s'han fet múltiples assajos clínics sobre el possible benefici d'introduir l'ou de manera precoç en la dieta del lactant. D'aquesta manera, tant l'Acadèmia Americana d'Asma, Al·lèrgia i Immunologia (AAAAI) com l'Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (EAACI) el 2020 ja recomanaven la introducció precoç de l'ou ben cuinat, a partir del quart mes de vida, com a prevenció primària de l'al·lèrgia a l'ou en la població general, sempre que el desenvolupament psicomotriu del lactant ho permeti.

Quins infants es consideren de risc i quines mesures cal adoptar en aquests casos?

La dermatitis atòpica greu s'ha relacionat amb el risc de desenvolupar al·lèrgia alimentària. Tanmateix, les guies aconsellen la introducció precoç de l'ou, independentment del risc del lactant.

Actualment no hi ha un consens internacional que defineixi els factors que impliquen que un lactant presenti més risc de desenvolupar AA. Tanmateix, en l'estudi LEAP es van definir els pacients que presentaven DA greu o al·lèrgia a l'ou com els que tenen un risc més alt de desenvolupar al·lèrgia al cacauet. En el Consens de l'AAAAI destaquen els pacients amb DA greu com els de més risc i defineixen la DA lleu-moderada, els antecedents familiars d'atòpia de primer grau (mare o pare) o el diagnòstic d'una AA confirmada prèviament, com a factors que incrementen el risc de desenvolupar AA. No obstant això, les guies aconsellen la introducció precoç de l'ou, independentment del risc del lactant, començant sempre amb formes ben cuinades de l'aliment, sense ser necessari fer proves cutànies o determinació d'IgE específiques a l'ou i a les seves fraccions a mode de cribratge.

Com es pot introduir l'ou en la dieta del lactant?

L'aspecte fonamental per introduir l'ou és començar per l'ou cuit i fer-ne un consum regular i mantingut en el temps.

En els diferents assajos clínics sobre la introducció precoç de l'ou s'utilitzen diferents dosis i intervals d'administració (des de 2 grams d'ou cuit tres vegades a la setmana en l'estudi EAT, a 250 mil·ligrams de manera diària a l'estudi PETIT), sense que aquestes diferències afectin el desenvolupament d'una possible al·lèrgia a

ou. Per tant, l'aspecte fonamental és fer-ne un consum regular i mantingut en el temps, que afavoreixi l'adquisició de tolerància. Entre els 4 i els 6 mesos, i una vegada que el desenvolupament psicomotor ho permeti, s'aconsella oferir clara ben cuinada (ou dur) i incrementar-ne progressivament la quantitat. El factor més important és que aquesta ingesta es faci regularment unes dos o tres vegades a la setmana. Inicialment pot preparar-se ratllat o triturat i una vegada que el lactant mantingui sedestació estable, en forma de tires que l'infant manipuli amb les mans. Juntament amb l'ou dur, podem començar a administrar altres formes culinades d'ou, com les galetes casolanes sense sucres, pasta a l'ou, arrebossats o brioixeria casolana (bescuit, magdalena, coques, entre altres). Quan el lactant tolera l'ou dur, poden incorporar-se formes menys culinades com la truita, l'ou remenat o els ous passats per aigua, escalfats, escumats o al caliu.

Comorbiditats associades a l'al·lèrgia a l'ou

Quins tipus d'al·lèrgia a l'ou hi ha?

Les al·lèrgies alimentàries es poden classificar en mediades per IgE (immediates, en què la més greu és el xoc anafilàctic) o no mediades per IgE (tardanes, en què la més greu és l'enterocolitis per proteïnes).

Les reaccions al·lèrgiques a aliments són aquelles en què hi ha un mecanisme patogènic immunològic involucrat. A la Taula III es mostra la classificació de l'AA segons el mediador. Les reaccions no mediades per

IgE són menys freqüents que les mediades per IgE. El quadre predominant és l'enterocolitis per proteïnes de l'ou conegut com *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES). La prevalença a Espanya s'estima entorn del 0,7% en pacients menors de 12 mesos. L'evolució acostuma a ser una resolució espontània durant els primers 5 anys de vida. La comprovació d'aquesta resolució s'ha de fer en medi hospitalari amb una prova d'exposició controlada, que és considerada un procediment d'alt risc per la gravetat clínica anteriorment descrita.

Al·lèrgia a l'ou i dermatitis atòpica. Causa o conseqüència?

És molt poc probable que l'ou sigui l'aliment causant de la clínica de DA si el pacient presenta brots i períodes sense lesions seguint una dieta regular que inclogui l'ou. Només en cas de clara causalitat de la clínica de DA en relació amb la ingesta d'ou es retirarà l'ou de la dieta.

La DA és la malaltia crònica de la pell més freqüent, amb una prevalença d'entre el 6 i el 19%. La majoria de casos es diagnostiquen durant el primer any de vida, edat freqüent de la introducció de l'ou en la dieta de l'infant. En la DA es produeix una disfunció de la barrera cutània amb lesions inflammatòries que propiciaran la penetració d'al·lèrgens i irritants, que contribueixen a la pèrdua d'aigua i a la persistència de la inflamació subclínica de la dermis. La hipòtesi dual es refereix al fet que la via cutània és la via de sensibilització per a al·lèrgens. En canvi, la via oral i sobretot la introducció de l'aliment, de manera precoç, afavoreixen la tolerància alimentària. En aquest sentit hi ha diferents línies d'investigació quant a prevenció de la DA i l'AA, amb resultats discordants.

Aproximadament el 50% dels infants amb DA poden estar sensibilitzats a al·lèrgens alimentaris, entre els quals l'ou és el més freqüent. Aquesta sensibilització és irrellevant en la majoria dels casos, per la qual cosa no està indicat retirar cap aliment de la dieta si el pacient tolera adequadament aquell aliment i mai no ha presentat símptomes. Tal com ja s'ha comentat prèviament, no s'ha d'eliminar de la dieta un aliment ben tolerat pel pacient basant-nos en la presència d'una sensibilització al·lèrgica determinada mitjançant SPT i/o IgE específica sèrica. És molt poc probable que l'ou sigui l'aliment causant de la clínica de DA si el pacient presenta brots i períodes sense lesions seguint una dieta regular que inclogui l'ou. La proporció d'exacerbació de la DA per l'aliment varia segons la gravetat i l'edat d'inici. A la Taula IV es defineixen les característiques dels pacients tributaris d'estudi al·lèrgològic i els passos que cal seguir en el diagnòstic de l'AA en una DA. Davant la sospita d'una DA a causa d'al·lèrgia a l'ou, es pot indicar una dieta d'exclusió d'ou estricta durant unes 2 o 3 setmanes, amb reintroducció poste-

TAULA III

Trets bàsics de les al·lèrgies alimentàries segons el tipus de reacció implicada

	Reaccions mediades per IgE	Reaccions NO mediades per IgE
Causalitat temporal	Immediata o <1-2 hores	Tardana, generalment >2 hores.
Clínica	Afectació cutània o de qualsevol sistema (anafilaxi o xoc anafilàctic).	Habitualment, afectació de l'aparell digestiu que pot ser greu (vòmits incoercibles). En casos molt greus, també afectació neurològica o cardiovascular (pal·lidesa, bradicàrdia, hipotensió i xoc hipovolèmic).
Mecanisme	IgE	Cel·lular
Resultat de proves cutànies o determinació d'IgE sèriques enfront ou i fraccions	Positives	Negatives

IgE: immunoglobulina E.

TAULA IV

Característiques dels pacients tributaris d'estudi al·lèrgològic i passos a seguir en el diagnòstic d'al·lèrgia alimentària en cas de dermatitis atòpica

Pacients tributaris d'estudi	Passos a seguir
DA greu (<2 anys)	Història clínica detallada
Debut precoç de la DA (<3 mesos)	Identificació de la sensibilització a l'ou (proves cutànies i/o detecció d'immunoglobulines E específiques enfront ou)
Història clínica suggestiva d'al·lèrgia a l'ou	Confirmació clínica de l'al·lèrgia

DA: dermatitis atòpica.

rior, i observar la desaparició de les lesions amb la dieta d'exclusió. Es retirarà l'ou de la dieta només quan la reacció és immediata i la clínica és suggestiva d'AA a l'ou, junt amb proves complementàries positives o en cas de clara causalitat de la clínica de DA en relació amb la ingesta.

Quines vacunes pot rebre un infant amb al·lèrgia a l'ou?

Un infant amb al·lèrgia a l'ou pot rebre totes les vacunes. Només caldrà tenir especial cura amb l'administració de la vacuna contra la febre groga.

Un infant amb al·lèrgia a l'ou pot rebre totes les vacunes. Hi ha tres tipus de vacunes que estan cultivades en derivats d'ou de gallina: la triple vírica, la vacuna antigripal i la vacuna de la febre groga. L'al·lèrgia a l'ou no contraindica la vacuna triple vírica ni l'antigripal. Ambdues es poden administrar al centre d'atenció primària (CAP).

La vacuna triple vírica està cultivada en fibroblasts derivats d'embrions de pollastre, per la qual cosa no conté quantitats significatives de proteïnes d'ou que siguin capaces de desencadenar una reacció al·lèrgica. Per això, a tots els infants amb al·lèrgia a l'ou, fins i tot amb clínica d'anafilaxi, aquesta vacuna se'ls pot administrar al centre de vacunació habitual. Els pacients que hagin tingut reaccions anafilàctiques amb dosis prèvies de la vacuna triple vírica hauran de ser avaluats, ja que aquestes reaccions es produeixen per al·lèrgia a altres components de la vacuna, com la gelatina o la neomicina.

La vacuna antigripal, en estar incubada en embrions de pollastre inoculats amb diferents virus influença, pot contenir quantitats residuals d'ovoalbúmina, encara que sempre en valors molt baixos ($\leq 0,05$ micrograms/dosi). Per tant, aquesta vacuna també és considerada segura fins i tot en infants amb anafilaxi greu per al·lèrgia a les proteïnes de l'ou i es pot administrar en una única dosi al centre habitual de vacunació. Tanmateix, una reacció al·lèrgica greu prèvia després de l'adminis-

tració de la vacuna antigripal en contraindica una administració futura.

Únicament cal tenir una cura especial amb la vacuna de la febre groga. Aquesta vacuna conté virus vius atenuats i, per tant, no està sotmesa a processament tèrmic. Els virus són cultivats en embrions de pollastre i poden contenir quantitats significatives de proteïnes d'ou. La concentració d'ovoalbúmina és d'entre 2,43 i 4,42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (lilitre) segons el lot. La legislació europea ha establert una concentració d'ovoalbúmina de 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, com a màxima permesa de proteïna que es considera segura en pacients amb anafilaxi per AA l'ou. Si cal administrar-la, els infants hauran de ser avaluats per un especialista. Si l'estudi al·lèrgològic és positiu i la vacuna és imprescindible, s'haurà d'administrar en un centre hospitalari amb la tècnica de dessensibilització.

Altres vacunes que contenen proteïnes d'ou són:

- La vacuna antihepatitis A Epaxal®: en aquest cas, la solució és utilitzar una altra de les vacunes antihepatitis A que no contenen proteïnes d'ou.
- La vacuna enfront l'encefalitis centreeuropea: s'utilitza poc, però en cas de ser imprescindible, l'especialista en al·lèrgologia pediàtrica n'hauria de valorar l'administració.

Tractament de l'al·lèrgia a l'ou

Què hem de saber del tractament de l'al·lèrgia a l'ou en l'edat pediàtrica?

El tractament habitual de l'al·lèrgia alimentària a l'ou és la dieta d'exclusió. La majoria de pacients arribaran a tolerar l'ou després d'un període variable d'evitació.

El tractament habitual és la dieta d'exclusió, i majoritàriament després d'un període variable d'evitació, la majoria de pacients arribaran a tolerar l'ou, tal com s'ha descrit prèviament. La resta de pacients, amb persistència de la clínica, presentaran menys probabilitats que es resolgui. S'estima que fins al 15% dels pacients continuaran amb una al·lèrgia permanent fins a l'edat adulta. S'associa a mal pronòstic la persistència de la clínica als 5 anys o els nivells elevats d'IgE específica a proteïnes d'ou.

Inducció de tolerància oral?

La inducció de tolerància oral està indicada en pacients al·lèrgics a l'ou que no l'aconsegueixen tolerar de forma natural o tenen alt risc de reacció anafilàctica greu amb la ingesta accidental de petites quantitats d'ou. Consisteix en administrar dosis regulars de l'aliment via oral que s'incrementen progressivament.

La dieta d'exclusió comporta grans repercussions sociofamiliars i econòmiques, per tant, els darrers anys s'han plantejat tractaments alternatius amb resultats esperançadors, com la inducció de tolerància oral (ITO). Està indicada en els pacients pediàtrics al·lèrgics a l'ou que no aconsegueixen tolerar amb èxit de forma natural l'ou o tenen alt risc de reacció anafilàctica greu amb la ingesta accidental de petites quantitats de l'aliment com a al·lergen ocult.

El tractament d'ITO consisteix en administrar, via oral, dosis successives d'ou que s'augmenten progressivament per modificar la resposta immunològica a l'al·lergen implicat. L'objectiu d'aquest tractament és assolir la tolerància de l'ou. Habitualment es pot plantejar en infants de més de 5 anys, però es pot fer en més petits de 5 anys, amb clínica compatible d'al·lèrgia mediada per IgE per AA a proteïnes de l'ou en un context familiar adient i absència de patologia associada greu.

Objectius del tractament d'inducció de tolerància oral

L'objectiu principal de la ITO és crear tolerància a l'ou mitjançant canvis progressius en el sistema immunològic.

La ITO produeix canvis progressius en el sistema immunològic que indueixen a la tolerància de l'ou. Els canvis immunològics no s'han establert clarament, però s'ha evidenciat que s'indueix una disminució en l'activació i l'alliberament de mediadors dels mastòcits i basòfils, amb un augment dels nivells d'IgG4 i disminució dels nivells d'IgE específica de l'aliment, juntament amb l'activació de cèl·lules T reguladores i inhibició de la resposta de les cèl·lules mediada per Th2. Aquests canvis indueixen una millora en la qualitat de vida dels pacients i les seves famílies i una disminució en els riscos de reaccions al·lèrgiques accidentals, i fins i tot en alguns casos indueix una tolerància permanent a l'aliment implicat.

Quan i com cal fer canvis en les dosis d'inducció de tolerància oral?

Els canvis en les dosis d'inducció de tolerància oral es deuen principalment a reaccions moderades o greus a causa de cofactors associats o per interrupcions del tractament en el context de malalties.

En el cas de malalties o interrupcions durant el procés de la ITO, és necessari fer modificacions en la pauta d'administració de l'ou. Si l'infant presenta una reacció lleu al domicili, pot continuar amb la mateixa dosi l'endemà, quan estigui asimptomàtic. Si la reacció és moderada o greu, caldrà consultar el metge especialista responsable del tractament. Si es produeix una inter-

rupció de la ITO, caldrà consultar també l'especialista. Sempre que el pacient presenti una reacció caldrà investigar la presència de possibles cofactors associats o malalties intercurrents, tal com es detalla a la Figura 5. A la Taula V es descriu la classificació de reaccions sistèmiques en immunoteràpia segons la proposta de l'EAACI.



Fig. 5. Possibles cofactors associats en les reaccions per al·lèrgia alimentària a l'ou.

TAULA V

Classificació de les reaccions sistèmiques en immunoteràpia*

Grau	Tipus de reacció	Clínica
0	Cap reacció	Sense símptomes o símptomes no específics
I	Reaccions sistèmiques lleus	Urticària localitzada, rinitis o asma moderada (descens del PEF >20% del basal)
II	Reaccions sistèmiques moderades	Urticària generalitzada de començament lent (>15 minuts) i/o asma moderada (descens del PEF >40% del basal)
III	Reaccions sistèmiques greus (sense compromís vital)	Començament ràpid (>15 minuts) d'urticària generalitzada, angioedema o asma greu (descens del PEF >40% del basal)
IV	Xoc anafilàctic	Reacció immediata de prurí, eritema, urticària generalitzada, estridor, angioedema, asma immediata, hipotensió o altres símptomes sistèmics

* Adaptació de la proposta de l'Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (EAACI).

S'assoleix sempre l'objectiu final en els tractaments d'inducció de tolerància oral?

Entre el 60 i el 80% dels pacients sotmesos a tractaments d'inducció de tolerància oral assoleixen una tolerància completa de l'aliment. També és possible aconseguir una tolerància parcial.

Segons estudis publicats fins al moment, entre el 60 i el 80% dels pacients sotmesos a tractaments d'ITO assoleixen una tolerància completa de l'aliment, malgrat que la majoria necessitarà continuar amb una ingesta diària d'ou després de finalitzar el procés.

La metaanàlisi més recent d'estudis controlats per a la ITO a aliments conclou que la ITO a ou és eficaç per induir la tolerància en la majoria dels pacients amb al·lèrgia a l'ou, encara que els resultats en termes de tolerància a llarg termini no estan del tot definits. Els pacients sotmesos a tractaments d'ITO a ou van experimentar més tolerància a l'ou respecte els que no feien el tractament (diferència absoluta 79%, risc relatiu 8,9; 95% interval de confiança 4,4-18,0). L'efectivitat està definida per l'augment en el llindar de la dosi d'alimentació tolerada pel pacient. Es consideren dos graus d'eficàcia de la dessensibilització:

- Dessensibilització completa: quan el pacient és capaç de tolerar una dosi equivalent a una dosi completa de l'aliment. Això fa que l'aliment es pugui incorporar a la dieta sense restriccions. En el cas de l'ou, es considera una dosi completa quan el pacient tolera una dosi de 30 ml d'ou cru pasteuritzat o un ou cuit segons la pauta de dessensibilització utilitzada.
- Dessensibilització parcial: quan el pacient és capaç d'augmentar el llindar de tolerància de l'aliment en comparació a la dosi tolerada prèviament a l'inici de la dessensibilització, però no tolera una dosi completa d'ou o algunes de les seves presentacions habituals.

Inducció de tolerància oral i tractament adjuvant amb biològics?

En pacients amb inducció de tolerància oral fallida per reaccions al·lèrgiques recurrents durant el procés de tractament i en alguns pacients seleccionats amb antecedents d'anafilaxi o xoc anafilàctic amb nivells elevats d'IgE específiques sèriques o comorbiditats que puguin fer més difícil la inducció, es pot plantejar l'ús de omalizumab.

El tractament adjuvant amb omalizumab en pacients amb AA greus incrementa el perfil de seguretat dels tractaments d'ITO, redueix el nombre i la gravetat de les reaccions al·lèrgiques, mitjançant la disminució dels

nivells sèrics d'IgE lliure, i resulta en una pèrdua de receptors Fcε en mastòcits, basòfils i cèl·lules presentadores d'antigen. S'ha demostrat que l'omalizumab augmenta el llindar de tolerància a l'aliment i pot utilitzar-se en combinació amb la ITO per escurçar els intervals de dosificació i reduir el nombre i la gravetat de les reaccions al·lèrgiques, augmentant així el perfil de seguretat dels tractaments d'ITO.

Agraïment

El Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria vol agrair la col·laboració en consensuar aquest document dels pediatres al·lèrgics i els al·lèrgics dels centres següents: Hospital de Mataró, Mataró (Barcelona); Hospital de Vic, Vic (Barcelona); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona); Hospital Parc Taulí, Sabadell (Barcelona); Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa (Barcelona); Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona; Hospital Residència Sant Camil, Sant Pere de Ribes (Barcelona); Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Bibliografia

1. de Silva D, Rodríguez del Río P, de Jong NW, Khaleva E, Singh C, Nowak-Węrzyn A, et al; the GA2LEN Food Allergy Guidelines Group. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(6):1852-62.
2. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, Abrams EM, Stukus D, et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):22-43.
3. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843-58.
4. Kelleher MM, Cro S, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Skjerven HO, Rehbinder EM, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 5;2(2).
5. Paller AS, Spergel JM, Mina-Orsorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.
6. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, Aksünger Ö, Kalb B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1591-9.
7. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:276-86.
8. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, Van Asperen PA, Kakakios AM, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1621-8.
9. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Alergol Immunopatol (Madr)*. 2017;45(4):393-404.
10. Fadeeva T, Eneverri Asin JL, Labrador Horriño M, Garriga-Baraut T, Ocaña Vela RF, Romero Conde SL, et al. Results of the oral egg challenge test performed on two different groups of children. One group with a history, suggestive of allergic reaction with egg intake and the other group sensitised to hen's egg without previous egg intake. *Allergol Immunopatol (Madr)*. 2010;38(5):233-40.