

Síndrome ave-huevo en niños

S. Nevot Falcó, R. Casas Ramisa y R. Lleonart Bellfill

Unidad de Alergia. Servicio de Pediatría. Fundación Althaia. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa. Barcelona.

RESUMEN

La alergia al huevo es muy frecuente en la infancia. En general, los alérgicos al huevo reaccionan principalmente a la ingesta de la clara. La yema de huevo tiene diversas proteínas pero la clara contiene los alérgenos mayores. Los alérgenos principales son: ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina y lisozima. Estas proteínas han podido ser secuenciadas.

Se ha descrito, en algunos casos, una relación entre la hipersensibilidad tipo I con síntomas respiratorios por antígenos de aves y la alergia alimentaria a yema de huevo. A esta asociación se la conoce como síndrome ave-huevo. Este síndrome es causado por sensibilización a la albúmina sérica de pollo (α -livetina) y se caracteriza por el desarrollo de síntomas respiratorios y digestivos tras la ingestión de huevos o tras el contacto con antígenos de aves.. Los síntomas iniciales suelen ser de asma con o sin rinocon-

juntivitis por contacto con aves. Primero se sensibilizan a proteínas aviares (plumas, excrementos, suero y carne) y, posteriormente, desarrollan hipersensibilidad alimentaria a huevo.

A pesar de que el síndrome ave-huevo se ha descrito sobre todo en adultos con predominio en mujeres, también puede afectar a niños y en ellos se presentan unas características diferenciales respecto a la sensibilización a la clara de huevo más habitual. Predominan los síntomas digestivos y respiratorios sobre los cutáneos y la sensibilización a yema es mayor que la de la clara. En los niños con alergia a aves y huevo, la alergia al huevo suele ser más persistente; no siempre se consigue una tolerancia y en todo caso esta aparece más tarde. La sensibilización a otros neumoaerógenos también es superior en el grupo de alérgicos a aves y huevo.

A veces, la sensibilización a huevo precede a la sensibilización inhalatoria a proteínas aviares y entonces se habla de síndrome huevo-ave. Al final de la revisión se presenta a modo de ejemplo el caso clínico de un niño que clínicamente presenta un síndrome huevo-ave.

Palabras clave: Alergia alimentaria. Huevo. Aves. Síndrome ave-huevo.

Bird-egg syndrome in children

SUMMARY

Allergy to egg is highly frequent in childhood. In general, children allergic to egg react principally to the ingestion of egg white. Egg yolk contains various proteins but the major allergens are contained in egg white. The principal allergens are ovalbumin, ovomucoid, ovotransferrin, and lysozyme. These proteins have been sequenced.

In some cases, a relationship between type I hypersensitivity with respiratory symptoms due to bird antigens and allergy to egg yolk has been described. This association is known as bird-egg syndrome, which is caused by sensitization to chicken serum albumin (α -livetin) and is characterized by the development of respiratory and gastrointestinal symptoms after egg intake or after contact with bird antigens. The initial symptoms are usually asthma with or without rhinoconjunctivitis due to contact with birds. Individuals first become sensitized to bird proteins (feathers, excrement, serum and meat) and subsequently develop egg allergy.

Although bird-egg syndrome has been described principally in adults, especially in women, it can also

affect children in whom the syndrome presents certain differentiating characteristics in relation to the more common sensitization to egg white. Gastrointestinal and respiratory symptoms are more common than cutaneous symptoms and sensitization to egg yolk is more frequent than that to egg white. In children with allergy to birds and egg, egg allergy is usually more persistent; tolerance is not always achieved and develops later. Sensitization to other aeroallergens is also greater in individuals with allergy to birds and egg.

Sensitization to egg sometimes precedes respiratory sensitization to bird proteins, a process known as bird-egg syndrome. By way of example, the case of a child who clinically presented bird-egg syndrome is presented at the end of this review.

Key words: Food allergy. Egg. Birds. Bird-egg syndrome.

INTRODUCCIÓN

La alergia al huevo es una de las causas más frecuentes de hipersensibilidad en niños¹. Suele aparecer antes de los dos años de vida y desaparece a los 6 años en un 55% de los casos². Los datos sobre la incidencia y prevalencia de alergia al huevo son muy dispares, en función de la metodología del estudio. Los alimentos implicados en reacciones alérgicas varían tanto con la edad del niño como con los hábitos alimentarios de cada región. En Europa se han realizado diversos estudios de prevalencia de alergia al huevo, con resultados muy variables que van desde el 8% en un estudio de Kjellman, al 58% de Bishop³. En este último estudio la población de referencia eran todos niños alérgicos a leche de vaca⁴. No se han publicado estudios de prevalencia de alergia al huevo en la población general.

En España en un estudio observacional, Alergológica⁵, con 4000 pacientes que acudían a la consulta del alergólogo, el huevo fue la causa del 16% de alergia alimentaria en la población general, siendo el cuarto alimento implicado por orden de frecuencia. En el subgrupo de niños menores de 5 años, esta frecuencia fue del 44% y representaba la sensibilización principal junto con la leche de vaca. La leche y el huevo fueron los alérgenos que con mayor frecuencia se encontraron implicados en los pacientes con dermatitis atópica y síntomas digestivos. En los menores de 15 años, la frecuencia de alergia al huevo fue del 20% y junto con la leche y los frutos secos ocupa el primer puesto de la alergia alimentaria en estas edades. La mayoría de las sensibi-

lizaciones a las proteínas de huevo, 76 %, se producen antes de los 5 años, un 12 % entre los 5 y 10 años y otro 12 % entre los 10 y 15 años. 37 % de alérgicos al huevo presentaban además síntomas respiratorios por inhalantes. Este porcentaje fue superior al de la leche (19 %), pero inferior al de pescado (55 %) y al de frutas (41 %). Las pruebas diagnósticas empleadas en este estudio se basaban mayoritariamente en la historia clínica, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica. La prueba de provocación sólo se realizó en el 23 % de pacientes.

En un grupo de 355 niños diagnosticados de alergia alimentaria en nuestro país⁶, la frecuencia de alergia a proteínas del huevo fue del 20,1 %, la misma que la del estudio de Alergológica. El 56.5 % de los pacientes iniciaron la sintomatología entre los 6 y 12 meses de vida y el 97 % de casos en los dos primeros años. Un 16 % de niños con alergia al huevo tenían asociada otra alergia alimentaria.

ANTÍGENOS DEL HUEVO

En general, los alérgicos al huevo reaccionan principalmente a la ingesta de la clara. La yema de huevo tiene diversas proteínas pero la clara contiene los alergenios mayores. Se han aislado hasta 24 fracciones antigénicas distintas aunque se desconoce la capacidad antigénica de la mayoría. Los alergenios principales son: ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina y lisozima. Estas proteínas han podido ser secuenciadas (tabla I).

La ovoalbumina (Gal d 2) representa más del 50 % de las proteínas de la clara, esta proteína de 45 kDa contiene 385 aminoácidos.

El ovomucoide (Gal d 1), es una glicoproteína más termoestable que la ovoalbúmina y constituye el 10 % de las proteínas de la clara, su peso molecular es de 28 kDa, contiene 186 aminoácidos y es el alérgico más potente (8). El uso de extractos comerciales de ovoalbúmina contaminados con ovomucoide ha llevado a sobrestimar la ovoalbúmina como alérgico principal de la clara de huevo⁷ (9).

La conalbúmina (ovotransferrina) (Gal d 3) representa el 12 % del total proteico de la clara, tiene un peso molecular de 77 kDa y esta formada por 686 aminoácidos.

La lisozima (Gal d 4) es una proteína pequeña de 14.3kDa y 129 aminoácidos. La frecuencia de sensibilización a lisozima en alérgicos al huevo es del 32 %. Se usa como aditivo en numerosos alimentos y fármacos por sus propiedades bactericidas⁸.

Además de estas se han identificado otras proteínas, algunas con carácter antigénico: ovomucina, ovoflavoproteína, avidina, ovinhibidor, etc.

Tabla I
Alergenos del huevo

Clara
Ovoalbúmina (Gal d 2): 64 %. Termolábil
Ovomucoide (Gal d 1): 9 %. Termolábil
Conalbúmina (Gal d 3): 14 %
Lisozima (Gal d 4): 34 %
Yema
α -livetina (Gal d 5)

Existe reactividad cruzada, de acuerdo con estudios de RAST-inhibición, entre la clara de huevo y la clara de otras aves (pato, pavo, ganso y gaviota)⁹.

Se ha identificado un epítipo de célula T específico para la ovoalbúmina en pacientes alérgicos al huevo¹⁰. La activación de esta célula conduce a la producción de citocinas de clase II. La identificación del epítipo permite augurar tratamientos con péptidos bloqueantes en un futuro.

La yema de huevo se considera en general menos alérgica que la clara pero contiene las livetinas, habiéndose identificado a la alfa-livetina como la seroalbúmina del pollo¹¹; en los niños es poco frecuente que la yema de lugar a sensibilización^{12,13}.

SÍNDROME AVE-HUEVO

Se ha descrito una relación entre la hipersensibilidad tipo I respiratoria a antígenos de aves y la alergia alimentaria a yema de huevo. A esta asociación se la conoce como síndrome ave-huevo^{14,15}.

Alergenos implicados

La α -levitina de la yema del huevo o seroalbúmina de pollo es el alérgico responsable del síndrome ave-huevo. Se trata de un alérgico que puede actuar tanto por vía inhalatoria como digestiva.

La yema de huevo contiene proteínas séricas; las levitinas que provienen de la sangre de la gallina. La albúmina es un panalérgico presente en epitelios de animales, leche y carnes rojas¹⁶. La alergenidad de las albúminas se reduce con el calor, como consecuencia de modificaciones estructurales en el proceso del calentamiento¹⁷. Parece que la α -levitina es parcialmente termolábil, lo que explicaría el porque determinados pacientes toleran huevos fritos pero no crudos¹⁸. Acorde con la nomenclatura de la IUIS (International Union of Immunological Societies) se ha designado a la α -levitina como Gal d 5.

Clínica

El síndrome ave-huevo se presenta habitualmente en adultos con predominio en mujeres. Los síntomas iniciales suelen ser de asma con o sin rinoconjuntivitis por contacto con aves. Primero se sensibilizan a proteínas aviares (plumas, excrementos, suero y carne) y, posteriormente, desarrollan hipersensibilidad alimentaria a huevo. En muchos casos empieza como un síndrome de alergia oral con vómitos, y con el tiempo en la mayoría de pacientes se desarrolla asma. Sin embargo, existen pacientes sin manifestaciones digestivas y que tienen una clínica de asma con la ingesta de huevo. Así pues, tanto la inhalación como la ingestión de proteínas de huevo pueden desencadenar asma. Aunque no hay que olvidar que la clínica respiratoria por plumas, casi siempre antecede a la respiratoria con huevos. A veces, se trata de pacientes que presentan asma que ha sido catalogada como intrínseca por no haberse realizado un correcto diagnóstico etiológico. Por otro lado, la evolución clínica de estos pacientes asmáticos sin el contacto con aves ni huevo es magnífica.

A veces, la sensibilización a huevo precede a la sensibilización inhalatoria a proteínas aviares y entonces se habla de síndrome huevo-ave¹⁹.

SÍNDROME AVE-HUEVO EN NIÑOS

En niños dicho síndrome es mucho menos frecuente y tiene unas características diferenciales²⁰. El primer caso de síndrome ave-huevo en un niño fue descrito por Añibarro²¹. Se trataba de un niño de 8 años que había tenido contacto con pájaros desde la primera infancia. El niño primero se sensibilizó a diversos antígenos de pájaros desarrollando asma bronquial, posteriormente presentó intolerancia al huevo. Los síntomas de alergia al huevo aparecieron a los 6 años, mucho más tarde de lo que habitualmente aparece la alergia al huevo en niños. Además predominaban los síntomas digestivos y respiratorios sobre los cutáneos y la sensibilización a yema era mayor que la de la clara.

Para establecer diferencias en la clínica y en la evolución, se compararon 27 niños con alergia al huevo y a pájaros con otros 27 niños solamente alérgicos al huevo (grupo control). En los niños con alergia a aves y huevo, la alergia al huevo suele ser más persistente; no siempre se consigue una tolerancia y en todo caso esta aparece más tarde. Después de 4 años de seguimiento sólo 15% de los niños del primer grupo alcanzaban la tolerancia, mientras que en los niños que sólo tenían alergia al huevo este porcentaje subía hasta el 58%. Los valores de IgE total

e IgE específica a yema también eran superiores en el primer grupo. Un 87% de los sensibilizados a aves (47% en el grupo control) tenían contacto habitual con aves, sobretodo pollo y canarios. En cuanto a las características clínicas, el asma (85%) y la rinoconjuntivitis (52%) eran más frecuentes en los sensibles a aves que en el grupo control (19%). La sensibilización a neumoalergenos también era superior en el grupo de alérgicos a aves (78%), respecto al control (42%). Todos los niños del grupo control padecían síntomas cutáneos después de la ingesta de huevo y en más del 60% estos síntomas representaban la única manifestación clínica. El 37% tenía manifestaciones digestivas y ningún niño presentó síntomas respiratorios. En el grupo de alérgicos a ave y huevo, el 37% manifestaban síntomas respiratorios, el 78% síntomas digestivos y el 89% cutáneos.

CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO

Niño de 2 años (noviembre 1995) con antecedentes familiares de atopia que desde los 8 meses de edad presenta episodios de broncoespasmo. También refiere vómitos después de la ingesta de huevo.

Pruebas cutáneas: Positivas huevo entero, clara y yema y también a carne de pollo. IgE específica: Clara huevo: 69,3 kU/L. Yema huevo: 23,4 kU/L. Carne de pollo 0,75 kU/L

Con la orientación de alergia al huevo se le recomendó una dieta sin la presencia de proteínas de huevo y el niño presentó una buena evolución de los síntomas digestivos y cutáneos. El niño toleraba el pollo.

A los 4 años (noviembre 1997). Vómitos después de la ingesta de pollo.

Pruebas cutáneas: Positivas pollo, huevo entero, clara y yema. IgE específica: Clara huevo: > 100 kU/L. Yema huevo: 73.1 kU/L. Carne de pollo: 2,05 kU/L. Plumaz de pollo: 48,4 kU/L.

Se recomienda dieta sin huevo ni proteínas aviares con buena evolución

Con 9 años (noviembre 2002): buena evolución sin síntomas respiratorios ni cutáneos. Continua dieta sin aves ni huevo.

Pruebas cutáneas: Positivas pollo, huevo entero, clara y yema. IgE específica: Clara huevo: 80 kU/L. Yema huevo > 100 kU/L. Carne de pollo 14 kU/L.

Se trata pues, de un niño con una sensibilización inicial a huevo (clara y yema) con una forma de presentación atípica; predominio de síntomas respiratorios y digestivos. Con el paso de los años permanece e incluso aumenta la sensibilización a pollo. Aunque falta el estudio con inmunotransferencia para cono-

cer los alergenicos implicados, podemos admitir que el niño presenta un síndrome huevo-ave con características clínicas parecidas a las descritas previamente.

Por último, creemos que en los casos de alergia al huevo, se debe descartar una sensibilización a proteínas de ave, sobretodo en aquellos niños con síntomas digestivos o respiratorios, así como los que tienen una alergia intensa a yema o en los que no se produce tolerancia a las proteínas del huevo.

BIBLIOGRAFÍA

- Martorell A, Boné J, García-Ara MC, Nevot S, Plaza AM. Alergia a las proteínas de huevo. *Alergol et Immunopathol* 2001; 29:84-95.
- García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, JM Díaz, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Alergol et Immunopathol* 1996;24(Supl 19):31-5.
- Food allergy. European Allergy White Paper. Braine-l'Alleud: The UCB Institute of Allergy, 1997;28-30.
- Bishop JM, Hill J, Hosking S. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
- Alergia a alimentos. En Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abello S.A. eds, *Alergológica: Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Madrid: NILO industria gráfica, 1995;163-83.
- Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:39-4.
- Bernhisel JB, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
- Frémont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997;52:224-8.
- Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. *Allergy* 1983;38:399-412.
- Shimojo N, Katsuki T, Coligan JE, Nishimura Y, Sasazuki T, Tsunoo H, Sakamaki T, Kohno Y, Niimi H. Identification of the disease-related T cell epitope of ovalbumin and epitope-targeted T cell inactivation in egg allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:155-61.
- Yunginger JW. Food Antigens. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds). *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science, 1997;49-65.
- Añibarro B, García-Ara MC, Martín M, Boyano T, Díaz JM, Ojeda JA. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:213-6.
- Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk live-tins in IgE mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143-50.
- Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk live-tins in IgE-mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:143-50.
- De Maat-Bleeker F, Van Dijk A, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985;54:245-8.
- Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120:259-69.
- Restani P, Fiocchi A, Beretta B, Velonà T, Giovannini M, Galli CL. Effects of structure modifications on IgE binding properties of serum albumins. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117: 113-9.
- Quirce S, Marañón F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernández-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754-62.
- Wyss M, Huwyler T, Wüthrich B. Bird-egg and egg-bird syndrome. *Allergologie* 1991;87:143-50.
- Añibarro B, García-Ara MC, Martín M, Boyano T, Díaz JM, Ojeda JA. Peculiarities of egg allergy in children with bird protein sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:213-6.
- Añibarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:628-30.