

## Sensibilización frente a caseína y persistencia de la alergia a la leche de vaca.

### Implicaciones para el pronóstico y el tratamiento

LUIS ECHEVERRÍA<sup>a</sup> Y BASILIA PÉREZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

<sup>b</sup>Pediatra EAP. Centro de Salud Francia. Fuenlabrada. Madrid. España.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (PLV) afecta a un 2,5% de los niños menores de 2 años de edad<sup>1-3</sup>. La alergia alimentaria, como todas las enfermedades alérgicas, se encuentra en continuo incremento en nuestra sociedad occidental, sin que se hayan aclarado las razones. En la mayoría de los casos se trata de cuadros pasajeros, obteniéndose la tolerancia en el 85% de los casos antes de los 3 años<sup>4</sup>. Algunos autores han hallado una persistencia de la alergia a las PLV de hasta un 15% en la segunda década de la vida<sup>5</sup>. La historia natural de la enfermedad demuestra cómo el 50% pierde su alergia a la leche en el primer año de vida, y hasta el 75% en el segundo año<sup>6</sup>. El conseguir la tolerancia más allá del séptimo año de vida es muy improbable<sup>2,7</sup>. El mecanismo por el cual se obtiene la tolerancia todavía es desconocido.

A pesar de la apreciación general de “benignidad” de esta enfermedad, es preciso recordar que la alergia alimentaria es una de las primeras causas de anafilaxia<sup>8,9</sup> y que afecta de un modo importante a la calidad de vida, tanto del paciente como de la familia<sup>10</sup>.

El diagnóstico está basado en una correcta obtención de la historia clínica, pruebas cutáneas (*prick*), determinación de IgE específica (RAST/CAP) y realización de pruebas de provocación cuando estén indicadas<sup>6,11</sup>. Ninguno de los datos obtenidos, tanto de la historia clínica como de los exámenes complementarios que realicemos, nos indicarán la tolerancia, por lo que regularmente deberemos realizar pruebas de provocación para confirmarla<sup>11,12</sup>, con el consiguiente riesgo para el paciente. Por esto, sería deseable poder contar con “marcadores de predicción” que nos permitieran identificar a estos dos tipos de poblaciones (tolerantes frente a no tolerantes).

Sabemos, además, que la alergia alimentaria es el primer paso de la denominada “marcha alérgica”, ya que estos pacientes presentan una elevada probabilidad de desarrollar otras enfermedades alérgicas (rinitis, asma, etc.) posteriormente.

#### Puntos clave

● La alergia a las proteínas de la leche de vaca experimenta un continuo incremento en nuestra sociedad. Afortunadamente, a los 3 años más del 85% de los niños la supera y desarrolla tolerancia.

● A pesar que la betalactoglobulina es la mayor proteína alergénica de la leche de vaca, son los pacientes con alergia a la caseína los que tienen un mayor riesgo de no conseguir la tolerancia. La identificación de estos pacientes es importante desde el punto de vista clínico, por la posibilidad de instaurar medidas terapéuticas preventivas.

● La alergia a la leche de vaca es la primera manifestación de la denominada “marcha alérgica”, dado que estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar posteriormente otras enfermedades alérgicas, como rinitis o asma bronquial.

● El epítopo o determinante antigénico es la región del alergeno formada por la unión de diferentes aminoácidos, que es reconocida por el anticuerpo (IgE). Puede ser secuencial, ligado a su estructura primaria, o conformacional, ligado a su estructura espacial. El desarrollo de IgE frente a los epítopos secuenciales va unido a mayor persistencia de la alergia alimentaria.

● Ni las pruebas cutáneas ni los valores de IgE específica en sangre son buenos predictores del fenómeno de tolerancia a la leche, y por esto es necesario realizar pruebas de provocación controladas periódicas para comprobar la consecución de dicha tolerancia.

## Proteínas de la leche. Estructura secuencial y conformacional

La leche es un producto biológico que contiene más de 25 proteínas diferentes, predominando las denominadas caseínas, de las que existen 4 subclases (tabla 1). Cuando un niño es alérgico a la leche de vaca, lo es a una determinada proteína o a varias de ellas e, incluso, como veremos posteriormente, a una determinada secuencia de aminoácidos de esa proteína (epítopo) que es reconocida por la IgE específica. La betalactoglobulina ha sido siempre reconocida como la mayor proteína alergénica de la leche de vaca, aunque es la sensibilización frente a la caseína la que siempre se ha relacionado con un peor pronóstico. Este es el principal alergeno encontrado en niños mayores con alergia a PLV, y los no tolerantes presentan valores más elevados de IgE específica para la caseína que los tolerantes<sup>13-16</sup>.

La estructura primaria de las PLV es bien conocida, así como parte de su estructura tridimensional. Se conocen las secuencias de aminoácidos (aa) en las que tiene lugar la unión con la fracción variable de un anticuerpo, produciéndose una interacción antígeno-anticuerpo altamente específica (epítopo secuencial), en general termoestable y que, en ocasiones, se encuentra encubierta por la propia estructura tridimensional de la proteína. Conocemos también los epítopos conformacionales producidos por la “unión espacial” de una serie de aminoácidos a consecuencia del plegamiento de la proteína. Estos epítopos conformacionales suelen ser termolábiles y, por procesos de calentamiento, pueden romperse, dejando al descubierto otros epítopos lineales. La presencia de IgE ante epítopos lineales en contraposición a conformacionales es un predictor de persistencia de la alergia a PLV y a otros alimentos<sup>17,18</sup>. El conocimiento de estos epítopos inmunodominantes (reconocidos al menos en el 50% de los pacientes con alergia a PLV) llevará a un mejor conocimiento de los mecanismos responsables de la sensibilización, lo que será crucial para el desarrollo de futuros tratamientos<sup>19</sup>.

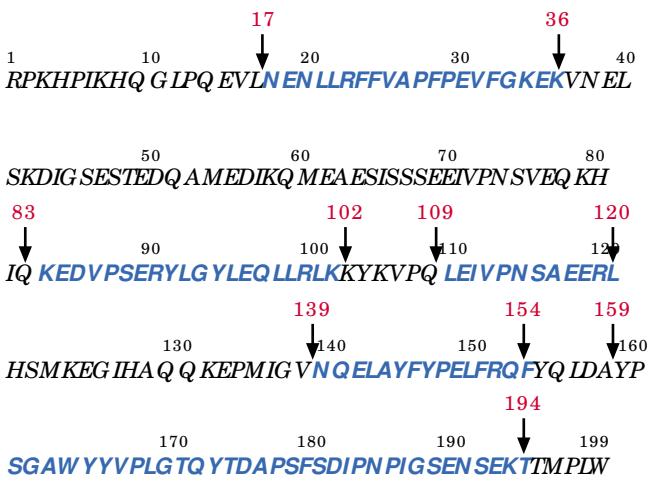
**Tabla 1.** Proteínas de la leche de vaca

	Concentración (%)	Concentración (g/l)	kDa
Suero (20%)	Betalactoglobulina (10%)	3,4	18,3
	Alfalactoalbúmina (5%)	1-1,5	14,2
	Imunoglobulinas (3%)	0,6-1,0	150
	Seroalbúmina bovina (1%)	0,1-0,4	66,3
Caseína (80%)	alfa <sub>s1</sub> -caseína (32%)	12-15	23,6
	alfa <sub>s2</sub> -caseína (10%)	3-4	25,2
	betacaseína (28%)	9-11	24
	kappacaseína (10%)	3-4	19

## Caseínas

La caseína, como se expone en la tabla 1, está compuesta por 4 diferentes proteínas, siendo el mayor alergeno responsable de la alergia a PLV. Conocemos ya los epítopos dominantes de las cadenas beta, kappa y alfa<sup>19,20</sup>. La cadena de caseína alfa<sub>s1</sub>, la proteína más abundante en la leche de vaca, está formada por una única cadena de 199 aminoácidos que presenta una mínima estructura terciaria. Por medio de la técnica de péptidos sintéticos solapantes, Chatchatee et al<sup>17</sup> han identificado 6 determinantes antigenicos mayores (aa17-36, aa83-102, aa109-120, aa139-154, aa159-174 y aa173-194) y 3 menores (aa39-48, aa69-78 y aa123-132) (fig. 1). Comparando estos epítopos en 2 poblaciones, una de ellas formada por niños mayores (media de 12 años) no tolerantes a la leche frente a otra en la que se incluían niños menores de 3 años (media de edad de 2 años) con capacidad potencial para ser tolerantes, comprobó que las secuencias aa69-78 y aa173-194 eran reconocidas por las IgE del grupo de niños mayores, alérgicos a PLV, pero no por ninguno del grupo de edad más temprana. Con sueros del grupo primero de pacientes (no tolerantes), obtenido en edades menores de 3 años, se comprobó que también reconocían, ya a esas tempranas edades, a estos epítopos, por lo que no podía deberse a un efecto dependiente de la edad, ya que el grupo de niños mayores reconocía un número mayor de epítopos distintos que el grupo de niños pequeños. Recientemente se han identificado otros epítopos, no sólo en la cadena alfa<sub>s1</sub>, sino en la alfa<sub>s2</sub> y en la kappa, que pueden usarse como predictores de persistencia de la alergia<sup>21</sup>.

La posibilidad de disponer, de forma accesible, de una determinación de IgE específica que permita identificar en los primeros meses de la vida, cuando comienza la alergia a PLV, a estos pacientes sensibilizados frente a la secuencia aa69-78 y aa173-194, predictores de larga evolución y mal pronóstico de su alergia alimentaria, nos permitirá poder adoptar en el futuro otras medidas de tratamiento, como la inmunoterapia con alimentos<sup>19,21,22</sup> e, incluso, en pacientes muy seleccionados y



**Figura 1.** Secuencia de aminoácidos (199) de alfa<sub>s1</sub>-caseína y representación de epítopos mayores IgE. En negrita se señalan los epítopos mayores IgE comprendidos entre los aminoácidos 17-36, 83-102, 109-120, 139-154, 159-174 y 173-194.

controlados, la utilización de técnicas de desensibilización<sup>23</sup>. No podemos olvidar que la persistencia de la sensibilización alimentaria se ha relacionado con la posterior aparición de enfermedad reactiva de la vía aérea<sup>24</sup>, por lo que la identificación temprana de estos pacientes es importante para poder adoptar las medidas terapéuticas preventivas que puedan modificar la historia natural de este grupo de enfermedades.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. ● Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
2. Host A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in Danish infant during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
3. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
4. Vila L, Beyer K, Järvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1599-606.
5. Host A, Halken SA, Jacobsen HP, Eastmann A, Mortensen S, Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S490.
6. ● Sampson HA. Food allergy. Part 2. Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
7. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy clinical outcome. *J Pediatr* 1990;116:862-7.
8. Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in North-West England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364-70.
9. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.
10. Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *An Allergy Asthma Immunol* 2001;87:461-4.
11. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
12. ●● Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragón A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol* 1998;26:171-94.
13. Noorgard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1992;47:503-9.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentration in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:507-12.
15. Docena GH, Fernández R, Chiro FG, Fossati CA. Identification of casein as major allergenic and antigenic protein in cow's milk. *Allergy* 1996;51:412-6.
16. Tabar AI, Álvarez MJ, Echegaray SAS, García BE, Olaguibel JM. Anaphylaxis from cow's milk casein. *Allergy* 1996;51:343-5.
17. ●● Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on α1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
18. Cooke SK, Sampson HA. Allergenic properties of ovomucoid in man. *J Immunol* 1997;159:2026-32.
19. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta and kappa casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1256-62.
20. Bufo A. Significance on IgE-binding epitopes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:219-21.
21. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson H. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:293-7.
22. Wild LG, Lehrer SB. Immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Rep* 2001;1:46-51.
23. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatol Gastroenterol* 1998;45:52-8.
24. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann L. Long-lasting sensitisation to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-7.

## Bibliografía recomendada

Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.

Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.

En este trabajo, publicado en dos partes, se realiza una revisión y puesta al día de todos los aspectos de la alergia alimentaria, con especial énfasis en la clínica, no sólo de los procesos mediados por IgE, sino también de los que no se encuentran mediados por la IgE, de más difícil evaluación, así como de los criterios diagnósticos y terapéuticos.

Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragón A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol* 1998;26:71-94.

Position Paper sobre reacciones adversas a proteínas de leche de vaca elaborado por un Grupo de Expertos de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP) diferenciando la alergia a las proteínas de leche de vaca de la intolerancia a éstas. Consenso eminentemente práctico y condiso con un importante capítulo dedicado a los diferentes tratamientos sustitutivos.

Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *An Allergy Asthma Immunol* 2001;87:461-4.

Este artículo proporciona datos interesantes sobre el importante impacto de la alergia alimentaria en la calidad de vida de las familias con niños afectados por esta enfermedad, con significativa alteración de la apreciación sobre el estado general de salud, impacto emocional y alteración de las actividades familiares.

Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutrition Rev* 1998;56:S5-18.

Revisión sobre el desarrollo del sistema inmunitario en el aparato digestivo y sobre los diversos factores que pueden ejercer influencia sobre la inmunidad en mucosas, así como sobre la inducción de tolerancia oral, factor clave en la superación de la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on α1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.

Utilizando técnicas de péptidos solapantes encuentran varios epítitos en la cadena alfa-caseína que pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes que presentarán una alergia a proteínas de leche de vaca más prolongada, abriendo el camino al desarrollo de técnicas más precisas para su diagnóstico y, posteriormente, para un futuro tratamiento etiológico (inmunoterapia).