

DOCUMENTO DE POSICIÓN

Alergia a las proteínas de huevo

A. Martorell Aragonés* (coordinador), **J. Boné Calvo****, **M. C. García Ara*****,
S. Nevot Falcó**** y **A. M. Plaza Martín*******

**Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología
Pediátrica**

* Sección de Alergia. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario. Valencia. ** Sección de Alergia. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. *** Servicio de Alergia. Hospital Infantil La Paz. Madrid. **** Sección de Alergia. Servicio de Pediatría. Hospital General. Manresa (Barcelona). ***** Sección de Alergia e Inmunología Clínica. Unidad Integrada Hospital Clínic-Hospital San Juan de Dios. Esplugues (Barcelona).

CONCEPTO

Siguiendo la clasificación propuesta por la EAACI (1), la alergia al huevo es una reacción adversa, de mecanismo patogénico inmunológico, como consecuencia de la ingestión de huevo.

Aunque son posibles otros mecanismos, en la alergia al huevo el único mecanismo patogénico bien conocido en la actualidad es el de hipersensibilidad inmediata, tipo I, mediado por IgE.

El consumo de huevos de aves (en nuestro medio, de gallina), constituye una fuente importante de proteínas y está integrado como uno de los alimentos básicos en la dieta humana desde el primer año de vida.

Su alto contenido proteico, su introducción en el primer año de vida y su amplio consumo, hacen que el huevo sea el alimento que, en nuestro país, con más frecuencia produce alergia en el niño pequeño (2).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El huevo es la causa más frecuente de alergia alimentaria en niños (2-4).

Suele aparecer antes de los 2 años de vida y desaparece en los primeros 6 años en un 55 % de los casos (5).

No se han publicado estudios sobre la incidencia de la alergia al huevo y los datos sobre la prevalencia son muy dispares, en relación con los diferentes tipos de población estudiada.

En Europa se han realizado estudios de prevalencia de alergia al huevo con resultados muy variables que van desde el 8 % en un estudio de Kjellman (6) al 58 % entre niños alérgicos a la leche de vaca (7). No se han publicado estudios de prevalencia de alergia al huevo en la población general.

En España en un estudio observacional (8), con 4.000 pacientes que acudían a la consulta del alergólogo, la alergia a huevo fue la causa del 16 % de los casos 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. 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 alergia a la leche y los frutos secos ocupa el primer puesto de las alergias alimentarias en este grupo de edad. La mayoría de las sensibilizaciones 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. El 37 % de los alérgicos al huevo presentaban patología respiratoria asociada por inhalantes.

En un grupo de 355 niños diagnosticados de alergia alimentaria en nuestro país (2) la prevalencia de alergia a las proteínas del huevo fue del 20,1 %, similar a la observada en el citado estudio (8). El

56,5 % de los pacientes iniciaron la sintomatología entre los 6 y 12 meses de vida y el 97 % de casos en los primeros 2 años. Sólo un 16 % de los niños con alergia al huevo tenían alergia además a otros alimentos (3 o más).

FACTORES CONDICIONANTES Y FAVORECEDORES DE LA SENSIBILIZACIÓN

El desarrollo de alergia alimentaria depende de la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, especialmente de la exposición a proteínas alimentarias.

Predisposición genética

Es conocida la importancia de la predisposición genética para el desarrollo de enfermedades alérgicas. El 60-70 % de los atópicos tiene una historia familiar positiva. El riesgo de padecer en el futuro una enfermedad atópica se incrementa no sólo con el antecedente familiar, sino que depende también del número de familiares afectados, siendo mayor si lo son ambos progenitores (9).

La presencia de IgE específica a huevo constituye el marcador más precoz de atopia (10).

Naturaleza del antígeno

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

La ovoalbúmina (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 glucoproteína termoestable que constituye el 10 % de las proteínas de la clara, su peso molecular es de 28 kDa, contiene 186 aminoácidos y es el alérgeno más potente (11). El uso de extractos comerciales de ovoalbúmina contaminados con ovomucoide ha llevado a sobrestimar la ovoalbúmina como alérgeno principal de la clara de huevo (12).

La 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 14,3 kDa 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 bactericidas (13).

Además de éstas se han identificado otras proteínas, algunas con carácter antigénico: ovomucina, ovoflavoproteína, avidina, ovoinhibidor, etc. Las proteínas de la yema también pueden ser alérgicas (apoviteleninas, fosvitinas, livetinas).

En el *síndrome ave-huevo*, que presentan un grupo de pacientes sensibilizados al huevo a través de proteínas de origen aviar (plumas, excrementos y suero de aves), predomina la sensibilización a la yema. El alérgeno responsable de esta reactividad cruzada es una alfa-livetina (14). Este patrón de sensibilización es poco frecuente en niños (15). Los pacientes afectados del síndrome ave-huevo tienen mayor frecuencia de síntomas digestivos y respiratorios tras la ingesta de huevo que los afectados de alergia a proteínas de huevo aisladas (12).

Existe reacción cruzada entre proteínas de la clara y de la yema, y entre huevos de diversas aves (gallina, pavo, pato, gaviota) (16).

Con frecuencia, en los pacientes alérgicos a la clara, las pruebas cutáneas muestran sensibilización a la carne de pollo, aunque su ingestión sea bien tolerada. La relevancia clínica de la reacción cruzada entre huevo y carne de pollo es menor del 5 %.

Se ha identificado un epítipo de célula T específico para la ovoalbúmina en pacientes alérgicos al huevo (17). 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.

Transmisión de antígenos a través de la leche materna

Igual que ocurre con la leche, la sensibilización a la clara del huevo se produce precozmente, incluso en niños que reciben sólo lactancia materna. Es probable que la sensibilización tenga lugar por el paso de pequeñas dosis de antígeno a través de la leche materna. Los lactantes sensibilizados al huevo por esta vía pueden reaccionar tras su primera introducción en la dieta (18).

ASPECTOS CLÍNICOS

La hipersensibilidad al huevo puede presentarse con todos los tipos de manifestaciones clínicas de la reacción mediada por IgE (19):

1. *Reacciones cutáneas:*
 - Eritema.
 - Urticaria.
 - Angioedema.
2. *Reacciones generalizadas:*
 - Anafilaxia.
3. *Reacciones gastrointestinales:*
 - Dolor abdominal.
 - Náuseas.
 - Vómitos.
 - Diarrea.
4. *Reacciones respiratorias:*
 - Rinoconjuntivitis.
 - Edema laríngeo.
 - Asma.

Es conocido que existen factores moduladores de la respuesta clínica en la alergia inmediata a alimentos (18), unos son dependientes del alérgeno, como la cantidad ingerida, y otros dependientes del individuo, como es la tasa de IgE específica, la capacidad de liberación de mediadores o la sensibilidad de los órganos de choque a los mediadores liberados. De ahí que la clínica de alergia al huevo pueda presentarse con una sintomatología variable.

En la mayoría de los casos la clínica se inicia tras la primera toma de clara de huevo, siendo frecuente que hayan tolerado previamente la yema cocida. Los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos de la ingesta, casi siempre antes de transcurrida 1 h.

Cuadros clínicos

Los cuadros dermatológicos agudos y los cuadros gastrointestinales forman la gran mayoría de las reacciones clínicas patológicas tras la ingesta de huevo (4).

Las manifestaciones dermatológicas agudas consisten en eritema, urticaria y angioedema en clara relación con la ingesta de huevo. El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, pocos minutos después de la ingesta. Caffarelli et al (18) observaron que el 93 % de las pruebas de provocación positivas a huevo lo fueron de forma inmediata, a pesar de que el niño no hubiese ingerido huevo previamente. Este inicio fue en los primeros 20 min después de la ingesta de huevo y en el 53 % de los niños, aparecieron síntomas cutáneos, en este orden de frecuencia: prurito, eritema, urticaria y angioedema. El huevo, como otros alimentos, no suele estar implicado en la urticaria crónica (20).

Se ha encontrado que un 40 % de los pacientes con dermatitis atópica está sensibilizado a algún alimento (21). Lever et al (22) han demostrado una disminución significativa tanto en el área de piel afecta-

da como en la puntuación de síntomas en los niños que hacían dieta exenta de huevo, en comparación con los controles que no hicieron dieta.

También se han referido pacientes con *síndrome de alergia oral* causado por hipersensibilidad a huevo (23, 24).

Las manifestaciones gastrointestinales agudas se desarrollan habitualmente entre pocos minutos y 2 h de la ingesta del alimento. Consisten en náuseas, dolor abdominal, vómitos y/o diarrea (4). Dependiendo del mecanismo inmunológico implicado, los síntomas de la hipersensibilidad gastrointestinal, aun siendo muy similares, varían en el tiempo de inicio, la gravedad y la persistencia.

Los síntomas respiratorios aislados son raros, casi siempre ocurren acompañando a síntomas cutáneos o digestivos. En individuos muy susceptibles se han notificado reacciones asmáticas por inhalación de vapor u olor del huevo durante la cocción. Los síntomas respiratorios tras la ingesta de huevo son más frecuentes en pacientes con sensibilización a proteínas aviares (*síndrome ave-huevo*) (15, 25).

La alergia alimentaria es la causa más frecuente de las reacciones generalizadas de anafilaxia vistas en los departamentos de urgencias hospitalarias, representando una tercera parte de los casos (26, 27), aunque no hay datos específicos en relación con la hipersensibilidad al huevo. Se han publicado casos de anafilaxia tras la ingesta de pequeñas cantidades de huevo crudo, en pacientes que con anterioridad habían tolerado el huevo cocido (28). En las reacciones generalizadas de anafilaxia, además de los síntomas cutáneos, respiratorios y gastrointestinales, se asocian síntomas cardiovasculares, como hipotensión, colapso vascular y disritmias cardíacas. Los factores que se asocian a reacciones graves incluyen asma concomitante, historia de reacciones previas graves y demora en iniciar la terapéutica correcta. Hasta la actualidad no conocemos ningún caso de anafilaxia inducida por ejercicio tras la ingesta de huevo.

Algunos pacientes que toleran la ingesta de huevo, el contacto con el mismo les causa urticaria. Recientemente se ha observado que estos pacientes tienen IgE que reconoce epítopos de la clara, que son inestables a la acción de las enzimas digestivas (29).

DIAGNÓSTICO

La historia clínica orienta acerca de la sospecha de reacción con huevo y de su posible mecanismo. En las reacciones mediadas por IgE, las pruebas cutáneas (*prick-test*) y la determinación de IgE sérica (por diversos métodos: RAST, CAP, fluorimétricos,

etc.), demuestran la presencia de anticuerpos IgE específicos, pero es la prueba de provocación la que confirma la reactividad clínica actual.

Historia clínica y exploración física

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada que debe recoger la edad de la primera reacción con huevo, tiempo que llevaba tomándolo, la cantidad y preparación culinaria que ha motivado la reacción, la sintomatología presentada, el tiempo de latencia entre la ingesta del alimento y la aparición de los síntomas, la repetición de la reacción, el tratamiento requerido y el tiempo de su resolución así como la fecha de la última reacción. Se recogerán los antecedentes familiares y personales de atopia con especial interés en la presencia o no de dermatitis atópica.

La anamnesis debe completarse con una exploración física minuciosa en la que se prestará especial atención a la presencia de lesiones cutáneas de eczema o sequedad.

Pruebas cutáneas

La técnica de puntura (*prick-test*) es la prueba de elección para demostrar la sensibilización a alimentos. En general es altamente reproducible y si se utilizan extractos de calidad es un excelente medio para confirmar la alergia mediada por IgE. El *prick* debe realizarse con la técnica apropiada (30) considerándose positiva la pápula ≥ 3 mm sobre el control negativo. Siempre se usarán los correspondientes controles de positividad (histamina a 10 mg/ml) y de negatividad (solución glicerosalina).

Los extractos comerciales disponibles suelen ser glicerizados y no están debidamente estandarizados. Algunos están etiquetados en unidades P/V, y otros en mg/ml. Las concentraciones utilizadas también son diferentes. En algunos estudios se han utilizado extractos de huevo entero a concentraciones de 1/10 o 1/20 P/V (31, 32), en otros, extractos comerciales de clara y yema de huevo a concentración de 10 mg/ml (33). Otros autores han utilizado proteínas purificadas de huevo como la ovoalbúmina, ovomucoide, ovotransferrina, lisozima, aunque se comprueba que la purificación no es total y todas ellas pueden tener contaminación de las otras proteínas (12). En un trabajo (34) además de extractos de clara a 10 mg/ml y de yema 1/20 P/V se han utilizado en el *prick* las proteínas purificadas ovoalbúmina y ovomucoide a concentración de 10mg/ml obteniéndose la mayor rentabilidad diagnóstica con la clara de huevo seguida

de la ovoalbúmina. La yema del huevo, se considera en general menos alergénica que la clara pero contiene las livetinas, habiéndose identificado a la alfa-livetina con la seroalbúmina del pollo (35); en los niños es poco frecuente que la yema de lugar a sensibilización (25, 36).

Analizando la validez diagnóstica del *prick* en alergia a huevo, frente a la provocación, en casi todos los trabajos se encuentra que aquél tiene una alta sensibilidad: 73-100 % (18, 32-34, 37) y un alto valor predictivo negativo: 86-91 % (18, 33-38). Su especificidad suele ser mas baja: 53-71 % (18, 32, 33); así como su valor predictivo positivo (VPP): 61 % (18, 39). En estudios con alta prevalencia se han encontrado valores predictivos positivos altos: 85-92 % (33, 34). En alergia a huevo como en general en el diagnóstico de alergia a alimentos, la negatividad de las pruebas cutáneas excluye reactividad clínica en la mayoría de los casos por su alto valor predictivo negativo. Si se utilizan extractos de calidad y a la concentración adecuada, el *prick* es también un buen predictor de alergia a huevo.

Las pruebas cutáneas intradérmicas no suelen usarse por ser menos específicas.

Aunque se tiene la idea de que la piel de los niños por debajo de 2 años no reacciona bien (40) cuando se utilizan extractos adecuados y con la debida concentración, la reactividad es buena (34).

Pruebas *in vitro*

La demostración de anticuerpos IgE específicos en suero, mediante técnica de RAST o CAP, es otro modo de demostrar la presencia de sensibilización. En general la mayoría de los estudios que comparan el RAST con el *prick* coinciden en la menor sensibilidad y mayor especificidad del RAST (37). En un estudio en el que se comparaba el *prick* y el RAST frente a la prueba de provocación se vio que el RAST tenía menor sensibilidad que el *prick*, pero cuando se consideró un valor del RAST de clase 3 o superior, se encontraron sensibilidades semejantes (39). El CAP tiene mayor sensibilidad que el RAST (41) y se considera muy útil para correlacionar presencia de reactividad clínica con niveles más elevados de sensibilización (33, 42). La medida de los niveles de IgE específica mediante CAP permite identificar a una serie de pacientes que tienen una alta probabilidad de experimentar una provocación positiva evitándonos su realización. Se ha encontrado en sensibilizados a huevo y con dermatitis atópica (33) que con valores de CAP a clara iguales o mayores a 6 KU/l la probabilidad de que la prueba de provocación fuera positiva era mayor del 95 % y mayor del 90 % con un

CAP a clara mayor o igual a 2 KU/l. Con valores por debajo de 0,6 KU/l la probabilidad de tolerancia era mayor del 90%. En otro estudio de niños alérgicos a huevo menores de 2 años (34), para un CAP a clara de huevo mayor o igual a 0,35 KU/l el VPP fue del 94%. El punto de corte más bajo encontrado en este estudio podría estar en relación con la edad de los pacientes, media de 16 meses frente a 5,2 años del estudio anterior en el que, además, todos los niños tenían dermatitis atópica lo que podría explicar que hubiesen niveles más altos de IgE.

El *test de liberación de histamina* por los basófilos no se utiliza en la práctica habitual reservándose su uso para fines de investigación. La triptasa, mediador liberado por los mastocitos, aumenta en suero tras la provocación oral, presentando una gran especificidad pero baja sensibilidad, de ahí que no sea una técnica de uso en la práctica clínica habitual.

Prueba de provocación

La prueba de provocación oral controlada es el método para confirmar la relación entre la ingestión del alimento y su reactividad clínica. Sólo en aproximadamente el 50% de los casos de sospecha de alergia a alimentos, se confirma el diagnóstico al realizar la prueba de provocación doble ciego (18, 37-39).

Como en cualquier provocación deben cumplirse unos requisitos, como son el de no estar tomando medicación que inhiba las pruebas cutáneas y encontrarse asintomático. Siempre se llevará a cabo disponiendo de material de resucitación y por personal experimentado en tratar este tipo de reacciones (43).

La provocación oral puede ser: *abierta*, en la que tanto el paciente como el médico encargado de controlarla conocen el alimento administrado, *simple ciego*, en la que el paciente únicamente es el que desconoce el alimento administrado y *doble ciego* en la que tanto el paciente como el médico no conocen el alimento administrado. La provocación *doble ciego controlada con placebo* (44) ha sido considerada el patrón de referencia para el diagnóstico de reacción adversa a alimentos (45). Es requerida en situaciones de investigación, cuando se trate de ver la repercusión del alimento en cuadros crónicos como dermatitis atópica o asma bronquial y en caso de estar implicados múltiples alimentos. También en cuadros donde puede haber gran componente subjetivo. En las provocaciones ciegas el alimento se administra liofilizado en cápsulas o según la edad del niño enmascarado en zumos, batidos o fórmulas infantiles (31). En el caso de provocación controlada con placebo pueden realizarse dos provocaciones diarias una activa y otra con placebo (46) o también

pueden intercalarse el placebo y el alimento en distintos días.

En niños menores de 2 años puede realizarse la provocación abierta por el tipo de manifestaciones fácilmente objetivables y por el escaso componente subjetivo dada la edad de los pacientes. Se realizará estando el paciente en ayunas y de una manera gradual, comenzando por una cantidad de alimento inferior a la que produjo síntomas y doblándola progresivamente hasta que se alcance una cantidad equivalente a media clara de huevo como dosis única o cuando aparezcan síntomas (34). En las reacciones inmediatas el intervalo de administración del alimento puede ser de 15 a 90 min (46). Pero si la reacción referida es más tardía, se prolongará el intervalo. Debe observarse al paciente durante 2 h tras la provocación, en caso de hayan tenido lugar reacciones inmediatas. La provocación se considerará positiva cuando aparezcan síntomas objetivos (cutáneos, gastrointestinales o respiratorios) en un período de 2 h. No se valorarán los síntomas subjetivos como dolor abdominal, náuseas o prurito. En ese caso debe pasarse a la realización de la provocación doble ciego.

Mediante prueba de provocación se ha visto que el huevo cocido es menos alergénico que el crudo (11). En algunos estudios se ha utilizado huevo entero en la provocación (32). En otros se ha llevado a cabo la provocación abierta comenzando por clara cocida y si resultaba negativa se pasaba a la clara cruda (34). En función de la sintomatología inicial presentada puede modificarse la cantidad e intervalo de administración del huevo.

Contraindicaciones de la provocación son los cuadros graves de anafilaxia y/o edema de glotis. La provocación no sería necesaria en niños menores de 2 años con síntomas inmediatos, cutáneos, digestivos y/o respiratorios, que hubieran ocurrido en las 2 primeras horas después de haber ingerido huevo, en los que además las pruebas cutáneas con clara de huevo sean positivas, así como el CAP para clara de huevo mayor o igual a 0,35 KU/l, aunque sí estaría indicada si el *prick* y el CAP fueran los dos negativos o discordantes (34) (fig. 1).

Dieta de eliminación-provocación

Debe realizarse en pacientes con síntomas crónicos como dermatitis atópica, gastrointestinales tardíos o asma, tratando de ver el papel que puede jugar la sensibilización a huevo en el determinismo del cuadro. Se empezará por eliminar el huevo de la dieta, durante 2 semanas. Si no hay mejoría en este tiempo, es poco probable que el huevo sea el causante de la

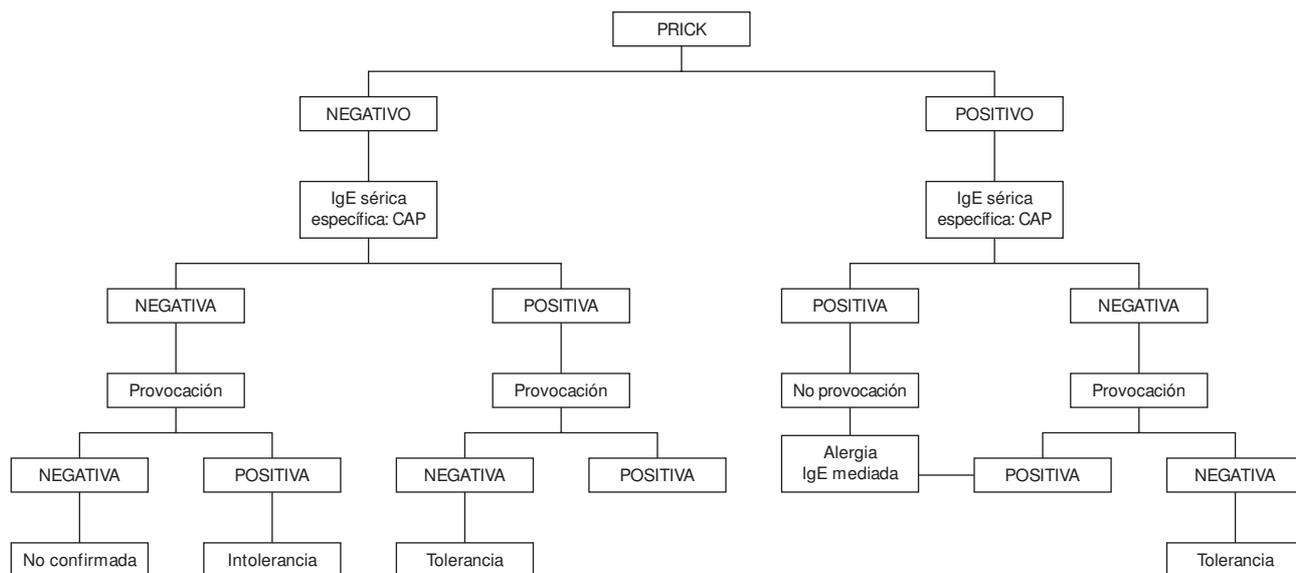


Figura 1.—Algoritmo diagnóstico de alergia a huevo: síntomas inmediatos.

sintomatología. En el caso de que se observe mejoría, seguidamente se realizará una provocación abierta. Si es negativa se excluye el diagnóstico de alergia al huevo. Si es positiva debería confirmarse con una provocación a doble ciego (fig. 2).

SEGUIMIENTO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En la evolución natural de la alergia alimentaria, al período de sensibilización clínica le sigue otro de sensibilización asintomática, hasta alcanzar la tolerancia total con la desaparición de anticuerpos IgE específicos (47). El período de sensibilización clínica depende entre otros factores, del alimento implicado.

No todos los alérgicos al huevo alcanzan la tolerancia con el tiempo. En algunos casos la sensibilización tiende a persistir durante años y cuanto más tiempo se mantiene el período sintomático, menor es la probabilidad de que en el futuro lleguen a tolerarlo (48, 49).

Los estudios publicados acerca de la evolución natural de la alergia al huevo indican que sólo el 24 % de los pacientes perdieron la reactividad clínica después de 1-2 años de dieta de exclusión (49), entre 32 y 44 % a los 3 años (49-51) y tras un período de seguimiento medio de 4 años alcanzaron la tolerancia (con una edad media de 6 años) el 55 %, siendo un índice de mal pronóstico la persistencia de la reactividad clínica a los 9 años de edad (48).

En el lactante se ha demostrado la posibilidad de sensibilización al huevo antes de su introducción en la dieta (52) lo que puede haber ocurrido intraútero o

más probablemente tras el nacimiento, por la exposición a las proteínas del huevo que pasan a la leche de la madre. Los lactantes sensibilizados al huevo por esta vía pueden reaccionar tras su primera introducción en la dieta (53). En una serie de 21 niños de 5 meses a 3 años con pruebas cutáneas y/o IgE sérica específica positivas a las proteínas del huevo (todos alimentados inicialmente con lactancia materna exclusiva), en 13 (61 %) fueron positivas las pruebas de provocación doble ciego frente a placebo, efectuadas con huevo (18), siendo con esta prueba de provocación, la primera vez que ingerían huevo. Además, el pronóstico de estos niños parece ser peor, como indica un estudio publicado sobre su evolución a largo plazo, en el que sólo el 24 % habían desarrollado tolerancia a la edad de 14 años (54).

Incluso en los casos en que haya habido una reacción anafiláctica puede esperarse que con la edad se reduzca progresivamente la gravedad y el alimento pueda ser finalmente tolerado (55). En la actualidad no existe ningún parámetro clínico ni serológico suficientemente sensible y específico que permita conocer el momento en que se instaura la tolerancia, aunque hay datos que pueden orientar en este sentido:

1. La reacción clínica multisistémica con angioedema y síntomas respiratorios es índice de mal pronóstico para alcanzar la tolerancia (50).
2. Las pruebas cutáneas pueden persistir positivas en el 50 % de los niños tolerantes (48), pero su negatividad es un buen indicador de tolerancia (50).

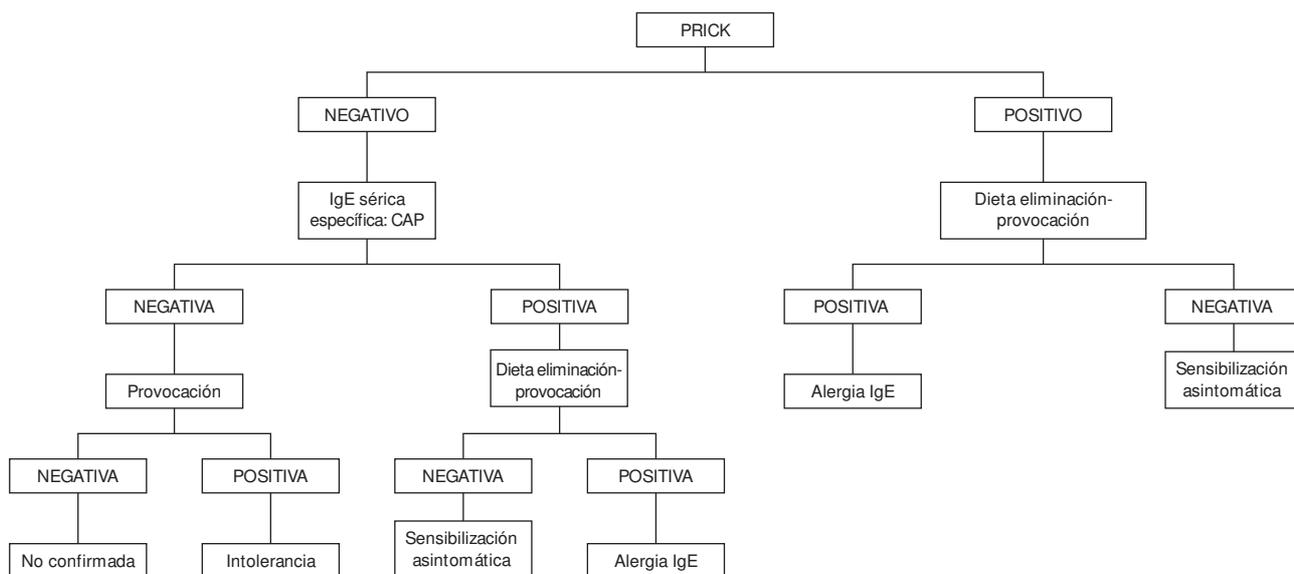


Figura 2.—Algoritmo diagnóstico de alergia a huevo: dermatitis atópica y/o síntomas gastrointestinales tardíos.

3. Es posible que al inicio del estudio, los valores séricos de IgE específica, sobre todo frente a ovo-mucoide, tengan un valor pronóstico puesto que los pacientes que se vuelven tolerantes, al principio del proceso presentan niveles séricos de IgE significativamente más bajos que los niños con sensibilización clínica persistente (12, 33, 51).

4. A lo largo de la evolución, si la IgE específica es superior a RAST-clase 2, casi con toda seguridad la prueba de provocación será positiva (48). Sampson et al, en los pacientes alérgicos al huevo con clínica de dermatitis atópica, recomiendan esperar a una caída de los valores séricos de IgE específica a valores de 2 KU/l para realizar la reprovocación (33). En los pacientes sin dermatitis atópica los valores de IgE específica superiores a 1,20 KU/l indican una alta probabilidad de resultado positivo en la prueba de provocación (56).

Sobre la base de los datos actuales recomendamos repetir cada año las pruebas cutáneas e IgE específica frente a las proteínas del huevo, así como realizar una prueba de provocación para comprobar la adquisición de tolerancia en los casos en que se hayan negativizado las pruebas cutáneas o que la IgE específica sea menor de 2 KU/l, en pacientes con clínica de dermatitis atópica, o menor de 1,20 KU/l en pacientes sin dermatitis atópica.

Los cuadros graves de anafilaxia, aunque no son una contraindicación absoluta, obligan a reevaluar con más precaución el intervalo desde el primer episodio, valorando las pruebas cutáneas y las variaciones de los valores de IgE específica.

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, sugiriendo diversos estudios que la reactividad inmunológica al huevo puede ser en la actualidad el principal y más precoz marcador serológico de riesgo de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y del desarrollo de enfermedad alérgica respiratoria (10, 57, 58). A esta edad, la combinación de una historia familiar positiva (antecedentes de enfermedad atópica en al menos un familiar de primer grado) e IgE específica a clara de huevo mayor de 2 KU/l, es un marcador de futura sensibilización a alérgenos inhalantes con una alta especificidad (99 %) y valor predictivo positivo (78 %) (59). Si la sensibilización es persistente (más de 1 año) existe un riesgo elevado de desarrollo de asma (67 %) y rinitis (50 %) a los 5 años de edad (60).

TRATAMIENTO

Tratamiento etiológico: dieta estricta de eliminación

Una vez establecido el diagnóstico de hipersensibilidad a las proteínas de huevo, el tratamiento a adoptar es la instauración de una dieta estricta de eliminación del mismo (61, 62) Las dietas de eliminación deben ser correctamente supervisadas, para evitar los derivados del huevo y posibles contaminaciones con estas proteínas. Debe prestarse atención a ciertas proteínas que se utilizan como aditivos en

Tabla I
Alimentos que contienen huevo

Dulces, merengues, helados, batidos, turrone, flanes, cremas, caramelos, golosinas...
Productos de pastelería y bollería: bizcochos, magdalenas, galletas, pasteles
Hojaldres, empanadas, empanadillas
Salsas (mayonesa), gelatinas
Algunos cereales de desayuno
Pasta al huevo, rebozados, empanados
Fiambres, embutidos, salchichas, patés
Algunos cafés con crema sobrenadante (capuccino)
Como componente de otros alimentos, puede estar etiquetado como: lecitina (a no ser que sea de soja), lisozima, albúmina, coagulante, emulsificante, globulina, livetina, ovoalbúmina, ovomucina, ovomucoide, ovovitelina, vitelina, E-161b (luteína, pigmento amarillo)

los alimentos, y que pueden desencadenar síntomas al pasar inadvertidos. La lisozima del huevo se utiliza en algunos fármacos y en numerosos alimentos como agente bactericida, para prevenir el desarrollo de bacterias anaerobias del tipo del *Clostridium tyrobutyricum* (13).

No suele existir reactividad clínica cruzada entre el huevo y la carne de pollo (63), por lo que no es necesario evitar esta fuente proteica en la mayoría de los casos. En los alérgicos a plumas habrá que comprobar la tolerancia al huevo y, recíprocamente, los alérgicos al huevo tendrán que tener precaución con la exposición a los Ag aviarios (15, 25, 64, 65).

Alimentos que contienen huevo

Los principales alimentos que contienen huevo figuran en el listado de la tabla I. Es necesario leer detenidamente los etiquetados de los productos.

La lisozima y otras proteínas de huevo pueden estar presentes también en algunos fármacos (fundamentalmente supositorios, gotas nasales, algunos preparados anestésicos, etc.), por lo que siempre hay que asegurarse de los excipientes y otros componentes incluidos en estos preparados.

Tratamiento farmacológico sintomático

Si se produjera una ingestión accidental de huevo, causando una reacción anafiláctica, estará indicada la administración de adrenalina por vía parenteral, precisando con frecuencia dosis repetidas. La vía de ad-

ministración recomendada es la intramuscular por ser de absorción más rápida (66). Se debe completar el tratamiento con la administración de antihistamínicos y corticosteroides. Cuando estén afectadas las vías aéreas altas (angioedema laríngeo u orofaríngeo) puede añadirse la adrenalina por vía inhalatoria. Si se presenta sintomatología asmática o tos espasmódica se administrarán beta-adrenérgicos inhalados. Tras un cuadro de anafilaxia aguda el niño debe quedarse en observación durante 24 h (61).

Los niños con historia de reacciones anafilácticas deberían disponer de adrenalina autoinyectable en su domicilio y en el colegio (67).

En las manifestaciones cutáneas (urticaria y/o angioedema) puede ser suficiente la administración de antihistamínicos por vía oral.

Tratamiento farmacológico preventivo

También se han utilizado fármacos como preventivos (cromoglicato disódico, ketotifeno, cetirizina...), pero con resultados desiguales y con ninguno de ellos se consiguió mejorar los que se obtienen con la supresión de la ingesta de huevo (61, 68, 69).

Inmunoterapia

Se ha intentado de forma experimental con otros alimentos (70-73), pero los resultados no han sido muy alentadores. No existe experiencia de inmunoterapia con huevo de forma parenteral, y tan sólo hemos encontrado un trabajo de hiposensibilización oral obteniendo resultados satisfactorios (74).

Vacunas que pueden contener proteínas de huevo: ¿qué hacer?

Desde siempre ha existido gran controversia con el tema de las vacunas ante la posibilidad de que puedan contener pequeñas cantidades de proteínas de huevo debido a su forma de elaboración. Las vacunas actuales que potencialmente pueden llevar derivados de huevo son las de la rubéola, sarampión, parotiditis, triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis), gripe y fiebre amarilla (tabla II). Anteriormente también la antitífica y antirrábica (75). Las reacciones anafilácticas a los componentes de las vacunas son raras. Incluso a veces es difícil diferenciar entre una reacción por antígenos vacunales, por alguno de los componentes de la vacuna (neomicina, sorbitol y, fundamentalmente, la gelatina) o una reacción concomitante (76-83).

Vacuna triple vírica

La vacuna triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) que se obtiene mediante cultivo en tejido de fibroblastos de embrión de pollo, no contiene cantidades significativas de proteínas de huevo (84, 85). Los niños con alergia al huevo, incluso los altamente sensibilizados, tienen un riesgo muy bajo de presentar reacciones anafilácticas con estas vacunas (86-89), aunque también se han descrito (90, 91). Las pruebas cutáneas con preparaciones diluidas de la vacuna no parecen ser predictivas de una posible reacción alérgica tras su administración (85, 92-94). El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría, en 1997, propone la administración rutinaria de la vacuna sin pruebas cutáneas previas (95), recomendando que a estos pacientes se les observe por un período de 90 min tras la vacunación y con un equipo adecuado para el tratamiento de la anafilaxia (84).

En un trabajo realizado en 140 niños con hipersensibilidad a huevo (85), el 97,5% de los mismos toleró la vacuna triple vírica (con un 95% de confianza) sin ninguna reacción importante, y las pruebas cutáneas no ayudaron a predecir las reacciones adversas. En otra serie de 410 niños con igual hipersensibilidad al huevo, ninguno presentó reacciones adversas importantes que precisaran medicación (92). En otro estudio con 26 niños, que tenían el antecedente de reacción anafiláctica previa tras ingesta de huevo, se comprobó que no tuvieron ninguna reacción adversa tras la vacunación (86).

Se comercializa actualmente una vacuna triple vírica cultivada en células diploides humanas (tabla III), y aún siendo remota la posibilidad de reacción anafiláctica, pensamos que existiendo esta alternativa de vacuna preparada sin huevo, debe ser la opción a emplear en estos niños.

Vacuna de la gripe

La vacuna de la gripe (influenza) se prepara en embrión de pollo, objetivándose que tras el proceso comercial, estas vacunas contienen pequeñas cantidades (1 a 7 μ g/ml) de proteína de huevo. El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría recientemente recomendaba (95) que los pacientes con reacciones anafilácticas o reacciones muy graves tras ingesta de huevo no deben recibir este tipo de vacuna, hasta no haber sido testados previamente mediante pruebas cutáneas con un preparado diluido de la vacuna. Si las pruebas realizadas son positivas, la vacuna no debe ser administrada. En aquellas situa-

Tabla II

Vacunas que contienen proteínas de huevo

Vacuna	Nombre comercial
Gripe	Evagrip® Imuvac® Inflexal Berna® Mutagrip® Anti Gripal Poli Leti® Antigripal Pasteur® Fluarix®
Triple vírica	MSD triple SARM/RUB/PAROT®
Sarampión	Antisarampión Llorente®
Parotiditis	Antiparotiditis MSD®
Fiebre amarilla	Stamaril®

ciones clínicas en que sea necesaria y si las pruebas son negativas, la vacuna puede ser administrada bajo control médico. De todas formas, estos niños no deberían recibir generalmente la vacuna contra la gripe a causa del riesgo de reacción, y dada la probabilidad de que tengan que ser vacunados cada año.

Vacuna de la fiebre amarilla

La vacuna para la fiebre amarilla se prepara también en embrión de pollo. En todos los pacientes que vayan a vacunarse de la fiebre amarilla se debe realizar una anamnesis sobre la existencia de reacciones adversas con dosis previas de ésta u otras vacunas, y si son alérgicos al huevo.

Se recomienda que se lleven a cabo previamente las pruebas cutáneas con la vacuna de la fiebre amarilla sólo en aquellos pacientes con historia de síntomas anafilácticos sistémicos tras la ingesta de huevo (84, 96, 97). Si es necesaria la inmunización, se administran en múltiples dosis graduales de la vacuna, de forma cuidadosa en un centro médico y por personal experimentado en el tratamiento de la anafilaxia (84, 92, 95).

Tabla III

Vacunas que no contienen proteínas de huevo

Vacuna	Nombre comercial
Triple vírica	Triviraten®

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas pueden ir dirigidas a evitar la sensibilización y desarrollo de la enfermedad alérgica o a evitar las manifestaciones de la enfermedad, una vez que el individuo se ha sensibilizado.

Las medidas preventivas para evitar la sensibilización antes del nacimiento con dietas restrictivas en las madres gestantes no son recomendables ni parecen ofrecer ninguna garantía (67, 98). Más aún, si no fueran perfectamente controladas por un especialista en nutrición, pueden ser peligrosas por el riesgo de una posible desnutrición del feto y de la madre.

No parecen estar justificadas las dietas restrictivas de huevo en madres que lactan a sus hijos, salvo en aquellos casos considerados de alto riesgo y con familias muy motivadas (67, 99-101).

En los niños de alto riesgo, la realización de una prueba cutánea al huevo previa a su introducción en la dieta, puede ser predictiva y prevenir una reacción adversa al huevo (18).

En todo caso, independientemente de la sensibilización alimentaria que pueda presentar el niño, conviene mantener una serie de medidas preventivas generales ambientales frente a posibles factores irritantes o sensibilizantes (102).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brujinzell-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food (Position paper). *Allergy* 1995; 50: 623-35.
2. 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: 39-43.
3. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin D. Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-8.
4. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 717-28.
5. García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, Díaz JM, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996; 24(suppl 19): 31-5.
6. Food allergy. European Allergy White Paper. Braine-l'Alleud: The UCB Institute of Allergy, 1997; 28-30.
7. Bishop JM, Hill J, Hosking S. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr* 1990; 116: 862-7.
8. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abello SA (editores). *Alergológica: Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Capítulo 8: Alergia a alimentos*. NILO Industria gráfica. Madrid, 1995.
9. Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; 49: 400-7.
10. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-9.
11. Urisu A, Ando H, Morita Y, Wada E, Yasaki T, Yamada K, Komada K, Torii S, Goto M, Wakamatsu T. Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 171-6.
12. 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.
13. Frémont S, Kanny G, Nicolas JP, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997; 52: 224-8.
14. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, et al. Egg yolk alfa-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932-42.
15. Añibarro B, García-Ara MC, Ojeda JA. Bird-egg syndrome in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 628-30.
16. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white, VI: occurrence of proteins cross-reacting with allergens in hen's egg white as studied in egg white from turkey, duck, goose, seagull and in hen egg yolk, and hen and chicken sera and flesh. *Allergy* 1983; 38: 399-412.
17. 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.
18. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Stapane I, Rossi C. Relationship between oral challenges with previously uningested egg and egg-specific IgE antibodies and skin prick tests in infants with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1215-20.
19. Sampson HA. Immediate reactions to foods in infants and children. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science, 1997; 169-182.
20. Volonakis M, Katsarou-Katsari, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 469-79.
21. Eingenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BD, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: e8.
22. Lever R, McDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-9.
23. Escribano MM, Serrano P, Muñoz-Bellido FJ, de la Calle A, Conde J. Oral allergy syndrome to bird meat associated with egg intolerance. *Allergy* 1998; 53: 903-4.
24. Liccardi G, D'Amato G. Oral allergy syndrome in a subject with a highly relevant monosensitization to egg. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 931-2.
25. 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.
26. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 16-23.
27. Pumphrey RSH, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1364-70.
28. Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 587-8.
29. Yamada K, Urisu A, Kakami H, Koyama R, Tokuda R, Wada E, Kondo Y, Ando H, Morita Y, Torii S. IgE-binding activity to enzyme-digested ovomucoid distinguishes between patients with contact urticaria to egg with and without overt symptoms on ingestion. *Allergy* 2000; 55: 565-9.
30. Dreborg S. Skin test in the diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Suppl 8): 38-43.

31. Sampson HA. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 718-26.
32. Nøgaard A, Bindslev-Jense C. Egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1992; 47: 503-9.
33. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
34. Boyano MT, García Ara MC, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, Ojeda JA. Alergia a huevo. III Validación de los test diagnósticos. *Allergol Immunopathol* 1999; 27: 115.
35. 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.
36. Mandallaz MM, de Weck AL, Dahinden CA. Bird-egg syndrome. Cross-reactivity between bird antigens and egg-yolk livetins in IgE mediated hypersensitivity. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 143-50.
37. Roger A, Pena M, Botey J, Eserverri JL, Marin A. The prick test and specific IgE (RAST and MAST-CLA) compared with the oral challenge test with milk, eggs and nuts. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 178-181.
38. 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.
39. Sampson HA, Albergo MD. Comparison of results of skin tests, RAST, ad double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clinical Immunology* 1984; 74: 26-33.
40. Menardo J, Bousquet J, Rodiere M. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 74: 646-51.
41. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP System: A new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1039-43.
42. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica G, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 580-7
43. Personell and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. Position statement. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 271-3.
44. Bock SA, Sampson HA, Atkins FJ, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-97.
45. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: The importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988; 60: 262-9.
46. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 473-480.
47. Moneret-Vautrin DA, Grilliat JP. *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*. Paris: Masson; 1983; 91-107.
48. García MC, Boyano T, Martín M, Martín E, Díaz JM, Ojeda JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996; 24 (Suppl 1): 31-5.
49. Sampson HA, Sacnlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
50. Ford RP, Taylor b. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982; 57: 649-52.
51. Boyano MT, Martín M, Pascual C, Ojeda JA. Alergia a alimentos en el niño. II. Factores pronóstico y evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr* 1987; 26: 241-5
52. Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J* 1985; 291: 932-5.
53. Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child* 1983; 58: 253-6.
54. Cantani A, Ragno V, Businco L. Natural history of IgE-mediated food allergy in fully breast-fed babies. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 2: 131-4.
55. Bock AS. Natural history of severe reactions to foods in young children. *J Pediatr* 1985; 107: 676-80.
56. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz JM, Martin M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994; 15: 73-6.
57. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987; 17: 571-8.
58. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996; 128: 834-40.
59. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-7.
60. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I, MAS Study Group. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 61-7.
61. Smith LJ, Muñoz-Furlong A. The management of food allergy. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science; 1997; 431-44.
62. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-9.
63. Liccardi G, Szépfalusi Z, Noschese P, Nentwich I, D'Amato M, D'Amato G. Allergy to chicken meat without sensitization to egg proteins: A case report. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 577-9.
64. Maat-Bleeker F, Van Dijk AG, Berrens L. Allergy to egg yolk possibly induced by sensitization to bird serum antigens. *Ann Allergy* 1985; 54: 245-8.
65. Szépfalusi Z, Ebner C, Pandjaitan R, Orlicek F, Scheiner O, Boltz-Nitulescu G, Kraft D, Ebner H. Egg yolk α -livetins (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 932-42.
66. Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 33-7.
67. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Voutrin D, Wütrich B. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
68. Shaikh WA. Cetiricline: effective treatment for food (egg) allergy. *Allergy* 1996; 51: 275-6.
69. Paganelli R, Scala E, Di Gioacchino M, Bellioni B, Stefanini GF. Prophylaxis and treatment of food allergy with disodium cromoglycate. En: Wütrich B, Ortolani C, eds. *Highlights in Food Allergy*. Monogr Allergy. Basel: Karger; 1996; 246-52.
70. Ansótegui IJ, Errigo E, Bellegrandi S, Paganelli R. Treatment of food allergy with low-dose vaccination. En: Wütrich B, Ortolani C, eds. *Highlights in Food Allergy*. Monogr Allergy. Basel: Karger, 1996; 241-5.

71. Casimir G, Cuvelier Ph, Allard S, Duchateau J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 103-5.
72. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-62.
73. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung DY. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51.
74. Patriarca C, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984; 12: 275-81.
75. Miller JR, Orgel HA, Meltzer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 568-73.
76. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 563-65.
77. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1058-61.
78. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T, Inouye S. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 263-4.
79. Sakaguchi M, Yoshida T, Asahi T, Aoki T, Miyatani Y, Inouye S. Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 720-1.
80. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, Furukawa H, Kimura K, Chiba S, Saito S, Sugawara N, Kurimoto F, Sakaguchi M, Inouye S. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 130-4.
81. Kelso JM. The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 200-2.
82. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
83. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867-72.
84. Nicklas RA et al. Avian based vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (supl): S491-2.
85. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120: 878-81.
86. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-6.
87. Tounian P, Delacourt C, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Vaccinations des enfants allergiques à l'œuf par un vaccin préparé sur œuf. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50: 191-5.
88. Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, Milita O, Businco L. Safety of measles immunisation in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet* 1990; 335: 739.
89. Kemp A, Van Aspersen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child* 1990; 144: 33-5.
90. Puvvada L, Silverman B, Basset C, Chiamonte LT. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993; 91: 835-6.
91. Baxter DN. Measles immunization in children with history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14: 131-4.
92. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtiger SB, Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-8.
93. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994; 309: 223-5.
94. Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's view point. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 899-904.
95. Peters G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th de. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics Publications: 1997; 32-3.
96. Mosimann B, Stoll B, Francillon C, Pécoud A. Yellow fever vaccine and egg allergy [letter] *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1064.
97. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 698-701.
98. Kjellman NIM, Björkstén B. Natural history and prevention of food hypersensitivity. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge: Blackwell Science, 1997; 445-60.
99. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Björkstén B, Kjellman NIM. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32.
100. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation: Effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89: 735-9.
101. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 13-19.
102. Kulig M, Bergman R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first six years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1173-9.