

Journal of

Investigational Allergology and Clinical Immunology

ISSN 1018-9068

Volume 26, Supplement 1, 2016



Official Organ of Spanish Society
of Allergology and Clinical Immunology

www.jiaci.org

PONENCIAS Y COMUNICACIONES

XXX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Donostia / San Sebastián, 19-22 de Octubre de 2016



Sesión Especial IV

Estudio AFRUSEN: alergia a frutos secos en la infancia

Estudio epidemiológico de alergia a frutos secos en niños (AFRUSEN)

Alvarado Izquierdo MI¹, Rodríguez del Rio P², Carrillo Díaz T³, Alemán Arroabarren E⁴, Garriga Baraut T⁵, Ibáñez Sandín MD¹; En representación de los investigadores participantes del estudio AFRUSEN y del Comité de Alergia Infantil de la SEIC. Promocionado por la Fundación SEIC

¹Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres

²Hospital Niño Jesús, Madrid

³Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Gran Canaria

⁴Complejo Universitario de Pamplona, Navarra

⁵Hospital Vall d Hebrón, Barcelona

Introducción

Los frutos secos son alimentos causantes de reacciones alérgicas graves y una de las causas más frecuentes de anafilaxia y son la tercera causa de alergia a alimentos (18,8%), después de leche y huevo en menores de 14 años (1). La prevalencia de sensibilizaciones es variable entre 0,06% y 5,9% según el país implicado y el consumo de los diferentes frutos secos, 0,2-1,6% cacahuete, avellana 1,7%, nuez 0,8%, almendra 0,1% y sésamo 0,1% (2,3). Existen factores favorecedores de estas reacciones como el procesamiento del fruto seco: las reacciones son mayores cuando el alimento se consume tostado; la exposición cutánea previa, ser alérgico a la mostaza y el tratamiento con tacrolimus y tener una mutación en el gen de la filagrina (3). El fruto seco que más frecuentemente provoca alergia depende del consumo, su preparación y de la palinología de la zona. En los países anglosajones el cacahuete es el fruto seco más implicado, sin embargo en Europa es la avellana (4). En España se ha señalado como más frecuentes la nuez (5,6), la almendra (7) o la avellana (8).

La prevalencia ha aumentado en los últimos años. La alergia al cacahuete se ha multiplicado por tres y más del 80% de los pacientes con alergia al cacahuete están sensibilizados al menos a un fruto seco de cáscara, aunque la reactividad clínica en población anglosajona es solo del 34% (9).

Una de las características de los frutos secos son las reacciones intensas e inmediatas que pueden provocar incluso la muerte (10), debido a la potencia elevada de sus alérgenos y su estabilidad frente al calor y los procesos digestivos (11). La exposición accidental es común y se suelen reproducir los síntomas de la primera reacción. La sensibilización a estos alimentos parece ser precoz, generalmente es persistente y aproximadamente un 10-20% de los niños consiguen la tolerancia, sobre todo en aquellos con valores de IgE <5 KU/L (12). Durante el seguimiento se observa con frecuencia la aparición de nuevas reacciones clínicas con otros frutos secos (13).

Se ha apuntado la influencia genética en el caso de esta sensibilización, puesto que estos pacientes suelen asociar otras enfermedades alérgicas (14, 15). Varios estudios encuentran alergia a frutos secos y asociación con asma, eccema, rinitis y alergia a otros frutos secos (16). Además la historia familiar de atopia, la alergia al huevo y padecer eccema atópico son importantes predictores de alergia al cacahuete (17).

La expresividad clínica varía según la procedencia geográfica, en España los pacientes alérgicos al cacahuete están principalmente sensibilizados a LTP, los procedentes de Suecia a proteínas relacionadas con el abedul Bet v 1 y en Estados Unidos a proteínas de depósito o almacenamiento (18).

Los alérgicos a frutos secos presentan sensibilización a otros alimentos de origen vegetal. La reactividad cruzada

no siempre significa reactividad clínica, por lo que hay que determinar claramente los frutos secos que provocan alergia, para decidir la dieta de exclusión que debe realizar el paciente. En muchas ocasiones el diagnóstico definitivo implica la realización de pruebas de exposición controlada. El diagnóstico molecular con el empleo de componentes alergénicos ha facilitado el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes que presentan un patrón de reactividad cruzada.

Se han encontrado asociaciones con otros frutos secos y con pólenes. La mejor estudiada es la asociación de alergia a avellana y polen de abedul, y con otras sustancias de origen vegetal.

Existe abundante bibliografía de alergia a frutos secos, sobre todo a cacahuete en población anglosajona, pero hay muy pocos datos sobre la alergia a frutos secos en población infantil en España. Se tiene la percepción que en los últimos años ha aumentado mucho la frecuencia de la alergia a frutos secos en niños y que incluso en muchos casos es el primer alimento que les produce alergia. Este estudio multicéntrico nos ha permitido conocer las características clínicas de esta alergia, así como la influencia de las diferentes áreas geográficas en los perfiles de sensibilización.

Objetivos

Objetivos primarios

- Conocer los frutos secos que con más frecuencia producen alergia en los niños españoles.
- Conocer la edad de comienzo de este tipo de alergia.
- Definir las características clínicas de estas reacciones.

Objetivos secundarios

- Estudiar perfiles de sensibilización a alérgenos de frutos secos en estos pacientes.
- Estudiar perfiles de sensibilización a pólenes en los pacientes alérgicos a frutos secos.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo y multicéntrico.

Pacientes

- Pacientes de toda España que refirieron por primera vez una reacción compatible con alergia mediada por IgE a frutos secos mediante exposición por cualquier ruta, fueran nuevos o de revisión por otro motivo.
- Edad: 0-14 años.

Criterios de inclusión

- Pacientes que consultaron por un primer episodio de alergia a frutos secos.
- Con edades comprendidas entre 0 y 14 años.
- Con sensibilización inmediata por IgE, bien mediante prueba cutánea en prick positiva (>3 mm de diámetro) y/o prick-prick y/o detección de IgE sérica >0,35 KU/L a algún o algunos de los frutos secos estudiados: cacahuete, almendra, avellana, castaña, pistacho, anacardo, piñón,

- nuez de nogal, pipa de girasol, pipa de calabaza, sésamo.
- Que firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 14 años.
- Pacientes con dermatitis atópica grave, urticaria crónica, dermografismo cutáneo grave o cualquier otra patología grave que limitaba la realización de pruebas diagnósticas y la evaluación de los resultados de las mismas.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento.

Metodología diagnóstica

Día de inclusión en el estudio:

- Se realizó un cuaderno de recogida de datos de la historia clínica realizada en consulta. Se empleó una base de datos on line, que permitió la inclusión centralizada de los datos.
- Prueba cutánea en prick: a los frutos secos mencionados, pólenes de árboles (*O. europea*, *P. acerifolia*, *B. verrucosa*, *C. arizonica*), pólenes de gramíneas (*Phleum*), pólenes de malezas (*S. kali*, *P. judaica*, *A. vulgaris*) y de los panalérgenos (LTP y Profilina), ALK-Abelló.
- Pruebas cutáneas en prick-prick: se realizaron si no se disponía de extracto comercial del fruto seco implicado en la reacción alérgica o cuando la historia clínica era compatible y el prick con el extracto comercial del fruto seco implicado era negativo.
- Se realizará extracción sanguínea de 10 ml de sangre en niños de 5 o más años y de 5 cc para los menores de 5 años para estudio inmunológico *in vitro* (CAP, ISAC).

Estudio In vitro

Microarrays ISAC (Thermofisher) e IgE específica a frutos secos y alérgenos que no estaban incluidos en el ISAC (CAP, Phadia).

Prueba de exposición oral controlada

Se realizó provocación abierta a los pacientes incluidos en nuestro estudio que cumplieron todos los criterios de inclusión y las condiciones para realizar la provocación y que no tenían ningún criterio de exclusión. La exposición controlada no se realizó si el paciente había presentado reacciones graves (anafilaxia) o repetidas o inequívocas o reacciones por contactos accidentales con el fruto seco al que el paciente era alérgico.

Se realizó la prueba de exposición oral controlada con el alimento implicado si:

- La relación causa-efecto no era inequívoca.
- Los síntomas de la reacción no eran claros ni objetivables.
- Si el fruto seco implicado no estaba bien identificado.

Diagnóstico definitivo

Se estableció el diagnóstico definitivo de alergia a un fruto seco determinado:

- Si la historia clínica era inequívoca y tenía prueba cutánea y/o sIgE positiva.

- Si la clínica era dudosa o el fruto seco implicado era dudoso pero tenía prueba cutánea y/o sIgE positiva y una prueba de exposición controlada positiva.

Resultados

Médicos participantes

Un total de 32 médicos se ofrecieron a participar, de éstos solo un 31,3% (10) incluyeron al menos 10 sujetos, y un 37,5% no incluyó ninguno. El periodo de inclusión fue de 20 meses en total.

Pacientes participantes

En el momento del análisis de la base de datos se habían registrado 239 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 5 años (\pm SD 3,6), 57,4% (N=138) varones y la mayoría eran de origen caucásico (94,7%). Los antecedentes personales de los pacientes incluían dermatitis atópica (47,7%, 114), rinitis (42,3%, 101), sibilancias (38,5%, 92), alergia a otros alimentos (28%, 67) y alergia a fármacos (1,7%, 4). Entre los 67 pacientes con alergia a otros alimentos, el más frecuente era huevo (38,8%), seguido de pescado (13,4%), marisco (11,39%), leche (11,9%), legumbres (4,5%) y vegetales (1,5%)

Fruto seco implicado

Los frutos secos indicados como desencadenantes de la reacción índice fueron los siguientes: nuez (35%, 84 pacientes), cacahuete (29%, 68), anacardo (11%, 25), avellana (9%, 22), pistacho (5%, 12), almendra (6%, 13), pipa de girasol (2%, 5), piñón (1%, 3), semilla de calabaza y sésamo con un único caso cada uno, y otros frutos secos (2%, 5). Respecto al fruto seco implicado, el 32% de los pacientes lo había tolerado previamente, un 20% ya había tenido reacciones previas con el mismo y un 48% desconocía su tolerancia. El fruto seco desencadenante de síntomas se encontraba en su forma natural en el 60%, frito en el 20,2%, cocido en el 8,5% y en otras formas en el 11,3%.

Reacción índice

La ruta de exposición al fruto seco fue en el 89,5% por vía oral, en el 10% por exposición cutánea y en el 0,5% por inhalación. El síntoma más frecuente fue el síndrome de alergia oral (52,8%), seguido por síntomas cutáneos (urticaria 49,5%, angioedema 49,5% y eritema 27,1%). Los síntomas digestivos fueron los segundos en frecuencia, con vómitos en el 28,9% de los casos, 10,5% tuvieron dolor abdominal, 9% náuseas, 4,3% disfagia y 1,5% espasmos abdominales. Los síntomas respiratorios fueron los terceros en frecuencia: asma en el 18,6% de toda la población, rinitis en el 12,4% y disfonía en el 7,6%. Con menor frecuencia aparecieron síntomas de sensación de cuerpo extraño faríngeo (11,4%), conjuntivitis (10%), taquicardia (1,4%). Los síntomas más graves como hipotensión, desorientación, letargia y mareo sucedieron en una sola ocasión (0,5%), en pacientes distintos.

Los síntomas se produjeron en el 58,5% de los sujetos en los primeros 5 minutos tras el contacto, en el 19,7% entre 5-20

minutos, en el 6,3% entre los 20 minutos y las 2 horas y más de 2 horas o desconocido, en el resto de las reacciones. Los síntomas se resolvieron a los 30-60 minutos de su inicio en el 33%, en 1 a 2 horas en el 49,4% y tardaron más de 2 horas en resolverse en el 17,6% de las reacciones. Un 22,9% (48) de los pacientes sufrieron un único síntoma en las reacciones, el resto 2 o más manifestaciones juntas. El 31,7% de las reacciones fueron exclusivamente sistémicas, el 31,3% fueron de afectación local y sistémica y el resto únicamente locales. El tratamiento se realizó en el 55% de los pacientes en urgencias, y el resto fueron controladas en domicilio, con un 70% de los pacientes precisando algún tipo de medicación para su control. Se administró adrenalina en el 13% de los pacientes tratados.

Estudio de sensibilizaciones

En el estudio de sensibilización a frutos secos (índice y total de frutos secos y alérgenos), la media de frutos secos reconocidos mediante prueba intraepidérmica (SPT) fue de 2 (rango 0-10). Por orden de relevancia, los frutos secos para los que se presentaron SPT positivo con mayor frecuencia fueron: nuez, cacahuete, avellana, pistacho, anacardo, almendra, pipa de girasol, piñón, sésamo, semilla de calabaza. Un 20% de la población reconoció la LTP del melocotón (nPru p 3) en SPT y un 7,1% la profilina de palmera (nPho a 2). Desafortunadamente, en el momento de la redacción de este reporte no se disponen de los datos de IgE específica sérica.

Se analizó la sensibilización a pólenes entre los pacientes. La positividad para gramíneas fue la más frecuente (27,6%), seguida de olivo (19%), cupressus (11,9%), platanus (10,9%) y por debajo del 10% artemisa, ambrosía, abedul y parietaria.

Provocaciones orales con fruto seco implicado

Se realizaron 13 provocaciones orales controladas para aclarar el diagnóstico de los pacientes incluidos. De éstas, 7 (53,8%) pacientes fueron positivas. Los síntomas fueron sistémicos en el 42,9% y solo se precisó una dosis de adrenalina.

Diagnóstico de los sujetos a estudio

De los 184 sujetos con el estudio completo en el momento de la valoración de resultados, el 95,6% (176) de los pacientes fueron diagnosticados de alergia al fruto seco implicado en la reacción, y en el 4,4% (8) se descartó la alergia. Entre los alérgicos, el diagnóstico se realizó mediante historia clínica y demostración de sensibilización en el 93,75%, y mediante prueba de exposición oral positiva en el resto.

Conclusiones

Únicamente el 31% de los investigadores cumplieron con el compromiso de incluir al menos 10 sujetos en el estudio. Entre los 239 pacientes incluidos, la nuez (35%) y el cacahuete (29%) fueron los frutos secos que con mayor frecuencia produjeron alergia. La mayoría de las reacciones (60%) se produjeron en los primeros 20 minutos tras el contacto con el fruto seco y los síntomas fueron moderados o graves en el 60%, mientras que

solo el 9% de todos los pacientes recibieron adrenalina. Solo se descartó el diagnóstico de alergia al fruto seco implicado en el 4% de los pacientes incluidos. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados mediante historia clínica compatible y detección de IgE específica al fruto seco.

Agradecimientos

Este estudio ha sido becado por la Fundación SEAIC. Agradecemos a laboratorios Thermofisher su colaboración para el análisis de los datos *in vitro* y en la creación de la base de datos, y a laboratorios ALK-abelló por facilitarnos los extractos de frutos secos para la realización de las pruebas cutáneas, y por supuesto a todos los investigadores que han participado en este proyecto.

Bibliografía

1. Garde J, Ibañez M. Alergia en menores de 14 años en Alergológica 2005, factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. SEAIC, Schering-Plough, Luzán 5 SA. Ediciones, Madrid.
2. Venter C, Hasan Arshad S. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2011; 58: 327-349.
3. Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts *Br J Nutr*. 2006 Nov;96 Suppl 2:S95-102.
4. Schafer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl, Wessner D, Heinrich J, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy*. 2001; 56: 1172-1179.
5. Alvarado MI, Perez M. Study of food allergy on Spanish population. *Allergol et Immunopathol*. 2006; 34 (5): 185-93.
6. Amat P, Sañosa J, Lluch M, Malet A, García PA. Dried fruit hypersensitivity and its correlation with pollen Allergy. *Allergol Immunopathol*. 1990, 18: 27-34.
7. Hernández J, García Sellés FJ, Pagán JA, Negro JM. Hipersensibilidad a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol*. 1985; 13:197-211.
8. 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.
9. Maloney J, Rudeengren M, Ahlstedt S, Bock S, Sampson H. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 145-51.
10. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near – fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6): 380-384.
11. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gardermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 10(5):326-35.
12. Fleischer DM, MK Conover-Walker, EC Matsui, RA Wood. The natural history of peanut and tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:1087-1093.
13. Overton RL, Robertson CM, Bird G, Sullivan PB. A clinical study of nut Allergy. *A ambul Child Health*. 1998; 4: 289- 294.
14. Houriane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case control study. *British Med J*. 1998; 316: 1271-1275.
15. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut Allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 53-56.
16. Emmett SE, Angus FJ, Fry JS, Lee PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy*. 1999; 54: 380-5.
17. Ewan P. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ*. 1996; 312: 1074-1078.
18. Vereda A, Ahlstedt, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, Van Magnus Wickman J, van Hage M, Sampson HA. Peanut allergy: clinical and immunological differences among patients from three different geographical regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3): 603-7.