

# Fisiopatología de la alergia alimentaria

## Physiopathology of food allergies

Marylín Valentín-Rostan,<sup>1</sup> Dory Mora-Bogado<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra, Alergóloga e Inmunóloga; Profesora de Alergia pediátrica, Facultad de Medicina Uruguay; Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI), Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Alergóloga e Inmunóloga, Médica del Área de Alergología, Hospital Central-IPS, Asunción, Paraguay.

**Recibido:** 01-08-2023

**Aceptado:** 29-10-2023

**Publicado:** 31-12-2023

### Correspondencia

Marylín Valentín Rostan  
dramarilynvalentin@gmail.com

**DOI:** 10.29262/ram.v70i4.1309

### ORCID

Marylín Valentín Rostan  
**0000-0002-0782-9386**  
Dory Mora Bogado  
**0000-0002-4914-4473**

### Resumen

La alergia alimentaria es una reacción adversa a ciertos los alimentos que han demostrado "mecanismos inmunológicos"; por lo tanto, este término abarca tanto las alergias alimentarias mediadas o no por la inmunoglobulina E (IgE). El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas o no por IgE se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento. La inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (genes FOXP3) y epigenéticos condicionados por el medio ambiente (dieta, microbiota y sus productos). Puesto que el microbioma intestinal normalmente puede promover la tolerancia oral, la evidencia actual sugiere que las perturbaciones del microbioma pueden correlacionarse, o incluso predisponer, con la alergia alimentaria. Comprender el mecanismo patógeno subyacente a las alergias alimentarias mediadas por IgE permite implementar las medidas destinadas a restaurar la tolerancia clínica e inmunológica. El conocimiento de los mecanismos de la alergia alimentaria mejorará la perspectiva de los pacientes con alergias alimentarias inmediatas más graves y la anafilaxia, además de quienes tienen enfermedades concomitantes (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y los EGEID).

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Mecanismos inmunológicos; Alergia mediada por IgE, Alergia no mediada por IgE; Células T; Microbioma; Dermatitis atópica; Esofagitis eosinofílica.

### Abstract

Food allergy is an adverse reaction to certain foods that have demonstrated "immunological mechanisms"; therefore, this term covers both food allergies mediated or not by immunoglobulin E (IgE). The common pathophysiological mechanism among forms of allergy to foods mediated or not by IgE is found in the failure of clinical and immunological tolerance towards that food. The induction and maintenance of immunological tolerance depends on the active generation of regulatory T cells specific for food antigens. This process is influenced by genetic factors (FOXP3 genes) and epigenetic factors conditioned by the environment (diet, microbiota, and their products). Since the intestinal microbiome can normally promote oral tolerance, current evidence suggests that perturbations of the microbiome may correlate, or even predispose, with food allergy. Understanding the pathogenic mechanism underlying IgE-mediated food allergies allows the implementation of measures aimed at restoring clinical and immunological tolerance. Knowledge of the mechanisms of food allergy will improve the outlook for patients with more severe immediate food allergies and anaphylaxis, as well as those who have comorbidities (atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis and EGEIDs).

**Key words:** Food allergy; Immunological mechanisms; IgE-mediated allergy, Non-IgE-mediated allergy; T cells; Microbiome; Atopic dermatitis; Eosinophilic esophagitis.

La alergia alimentaria es una reacción adversa a ciertos alimentos que han demostrado "mecanismos inmunológicos"; por lo tanto, este término abarca tanto las alergias alimentarias mediadas o no por IgE.<sup>1</sup>

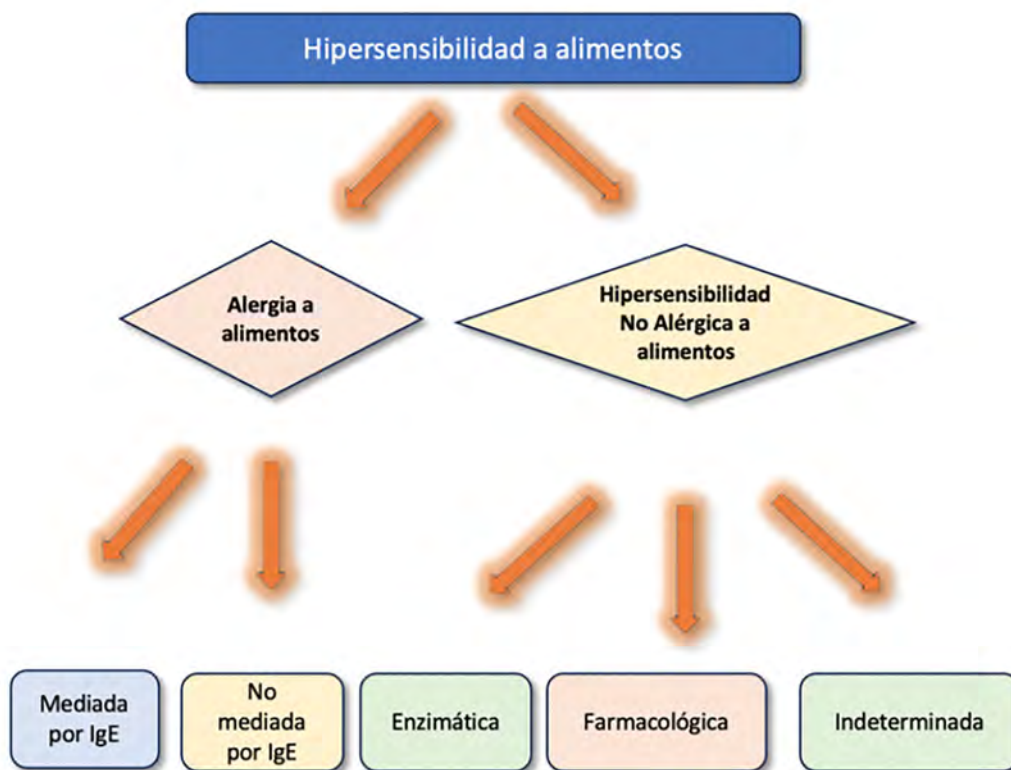
En las últimas décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la alergia a los alimentos, lo que ha promovido distintas iniciativas para uniformar criterios y definiciones. La nomenclatura fue propuesta en 2001 por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, y revisada en 2003 por el Comité de Revisión de Nomenclaturas de la Organización Mundial de Alergia y establece que cualquier reacción adversa a alimentos se defina como hipersensibilidad a alimentos.<sup>2</sup> **Figura 1**

El mecanismo fisiopatológico común entre las formas de alergia a alimentos mediadas o no por IgE se encuentra en la falla de la tolerancia clínica e inmunológica hacia ese alimento.<sup>3</sup>

La inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunológica depende de la generación activa de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios. Este proceso está influenciado por factores genéticos (genes FOXP3) y epigenéticos condicionados por el medio ambiente (dieta, microbiota y sus productos).<sup>3</sup>

La respuesta predeterminada a los antígenos alimentarios suele ser de tolerancia inmunitaria, que está mediada por la presentación de antígeno por células dendríticas CD103+ (DC) en el aparato gastrointestinal, CD dérmicas CD11b+ y células de Langerhans en la piel.<sup>4</sup>

La sensibilización a los alimentos puede ocurrir a través del conducto gastrointestinal, la piel y, con menor frecuencia, la vía respiratoria. La inducción de tolerancia ocurre por linfocitos T reguladores específicos para antígenos alimentarios y estos, a su vez, están influidos por el microbioma del paciente.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Modificada de Macías Iglesias, E. M. Alergia a alimentos. *Pediatra Integral* 2008; XXII (2): 87-93.

En pacientes con alergia alimentaria, la inducción de linfocitos T reguladores se reemplaza por la creación de linfocitos Th2 específicos, que promueven el cambio de isotipo a IgE y la expansión de células efectoras.<sup>6</sup>

Este cambio se origina por la producción de IL-33, que a su vez induce la expresión de OX40 y promueve la respuesta Th2.<sup>5</sup>

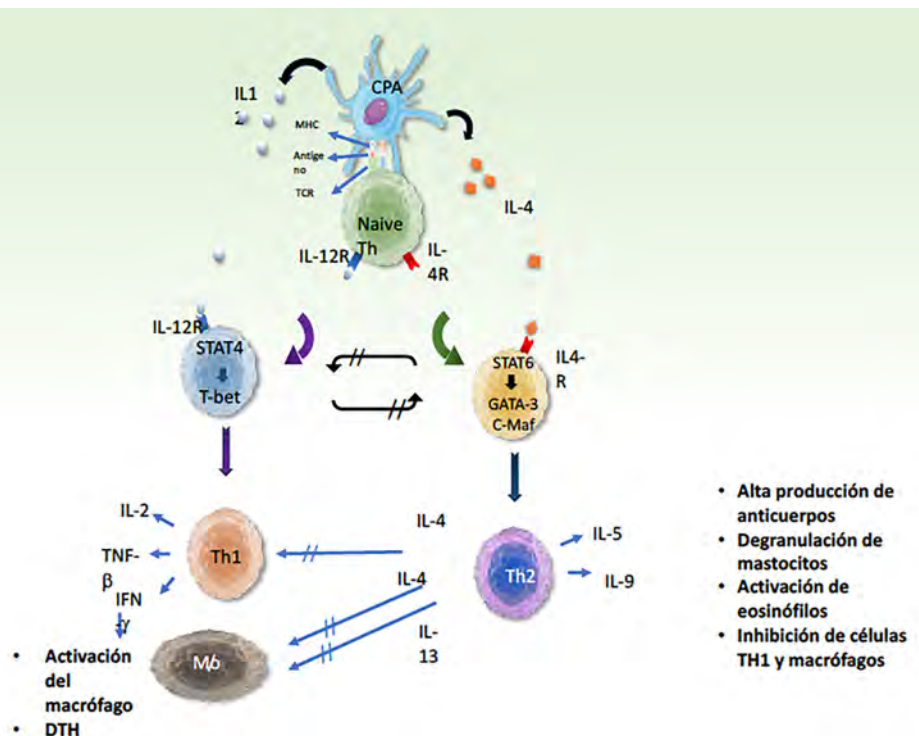
Estas células presentadoras de antígenos atraviesan los ganglios linfáticos mesentéricos y regionales, respectivamente, donde inducen la producción de células Treg. En pacientes con alergia alimentaria es probable que la inducción de células T reguladoras se afecte y reemplace por la generación de células Th2 específicas para antígenos únicos que estimulan el cambio de clase de IgE y la expansión de células efectoras alérgicas.<sup>7</sup> **Figura 2**

En condiciones normales, estas células inducen la acción de células T reguladoras (Treg) a través de la producción de IL-10 por macrófagos o mediante fac-

tores de crecimiento tumoral transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) por células dendríticas. La tolerancia a los antígenos alimentarios se degrada en algunas situaciones; por ejemplo, durante la exposición a ciertos patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) o después del daño epitelial, lo que conduce a la producción de IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico (TSLP).<sup>8</sup>

La IL-33 también puede activar las células innatas linfoides tipo 2 (ILC2), que producen citocinas similares al patrón Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. La IL-4 favorece la síntesis de IgE e inhibe la diferenciación de células T reguladoras; la IL-5 atrae y activa a los eosinófilos, la IL-9 activa a las células cebadas y la IL-13 favorece la producción de moco y el remodelado tisular.<sup>3</sup>

La IgE se enlaza a los receptores en la superficie de los mastocitos. Cuando el paciente está expuesto de nuevo al mismo antígeno alimentario, se une a la IgE específica unida a Fc $\epsilon$ R en la superficie de los mastocitos y células basófilas con la desgranulación de las células que liberan mediadores (histamina), y de esta



**Figura 2.** Talesnik E. G. Food allergy: a view from immunology. Medwave 2006 Sep;6(9);e3530 doi: 105867/medwave.2006.09.3530

forma provoca los síntomas de reacciones alérgicas alimentarias mediadas por IgE.<sup>8</sup> En estas condiciones, la inducción de células Treg se altera y modifica a células Th2 específicas del antígeno que, al producir IL-4, estimulan a las células B para producir IgE y estimular la expansión de mastocitos. La IL-4 también suprime la función tolerógena de Treg y reprograma Treg para producir IL-4 por sí misma, transformándolos de células tolerogénicas a células patogénicas.<sup>9</sup>

Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2; células similares a Th2 sin especificidad antigénica) producen IL-4 e IL-13, bloqueando la función Treg.<sup>8</sup>

La IL-9 se une a los mastocitos (células efectoras en la alergia alimentaria mediada por IgE), liberando los mediadores característicos: triptasa, histamina, carboxipeptidasa, leucotrienos y prostaglandinas, y de esta forma se amplifica la respuesta Th2.<sup>6</sup>

De acuerdo con las observaciones de que el microbioma intestinal normalmente puede promover la tolerancia oral, la evidencia actual sugiere que las perturbaciones del microbioma pueden correlacionarse, o incluso predisponer, con la alergia alimentaria.<sup>10</sup>

El reconocimiento de la importante función del microbioma intestinal en la modulación del asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria culminó con la publicación del informe de consenso PRACTALL 2017 de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, que resume la comprensión actual, las lagunas de conocimiento existentes y las estrategias futuras para aprovechar los efectos inmunomoduladores potencialmente beneficiosos del microbioma que intervienen en la evolución de la enfermedad alérgica.<sup>11</sup>

A pesar de la investigación en curso, se sabe poco acerca de los mecanismos inmunopatológicos subyacentes a las alergias alimentarias no mediadas por IgE. Aunque la IgE no parece tener participación importante en la esofagitis eosinofílica, representa una forma de alergia alimentaria impulsada por el Th2 con altas concentraciones de IL-5, IL-13 e IL-9, y mayor produc-

ción de eosinófilos, mastocitos de la mucosa y células T CD4+ en el tejido esofágico.<sup>8</sup>

Aunque está bien establecido que la esofagitis eosinofílica es una enfermedad relacionada con citoquinas tipo 2, siguen descubriéndose nuevos mecanismos inmunológicos innatos y adaptativos que subyacen a la enfermedad.<sup>12</sup>

En pacientes con enteropatía secundaria a proteínas, existe evidencia que apoya la participación de linfocitos T CD8+ específicos y que el incremento del interferón (INF) gamma se asocia con daño de las vellosidades intestinales, por lo que la activación de los linfocitos T provocaría la liberación de citocinas proinflamatorias (INF-gamma y factor de necrosis tumoral alfa), con subsecuente daño epitelial y aumento de la permeabilidad.

En el caso del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, una de las manifestaciones más graves de la alergia alimentaria es la falta de respuesta humoral y aumento de triptasa e IL-8, por lo que se sugiere la participación de mastocitos y neutrófilos, y otras células de la inmunidad innata (monocitos, células NK y eosinófilo).<sup>5</sup>

## CONCLUSIÓN

Comprender el mecanismo patógeno subyacente a las alergias alimentarias mediadas por IgE permite implementar las medidas destinadas a restaurar la tolerancia clínica e inmunológica.<sup>7</sup>

El conocimiento de los mecanismos de la alergia alimentaria mejorará la perspectiva de los pacientes con alergias alimentarias inmediatas más graves y la anafilaxia, además de quienes padecen enfermedades concomitantes (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y los EGEID).<sup>13</sup>

## REFERENCIAS

1. Muraro A, Werfel T, et al. Pautas de alergia alimentaria y anafilaxia de la EAACI: diagnóstico y manejo de la alergia alimentaria. *Alergia* 2014; 69 (8): 1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014.

2. Macías-Iglesias EM. Alergia a alimentos. *Pediatra Integral* 2018; 22 (2): 87-93.
3. Ortega-Martell JA, Huerta-Hernandez RE. Diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Asthma Immunol* 2020; 29 (1): 31-36.
4. Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity* 2017; 18; 47 (1): 32-50. doi: 10.1016/j.immuni.2017.07.004.
5. Pimentel-Hayashi JA, Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ. Food allergy, key points for clinical practice. *Rev Alerg Mex* 2020; 67 (3): 245-267.
6. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, et al. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (5): 369-74. doi: 10.1007/s12098-017-2535-6.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 41-58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
8. arni S, Liccioli G, Sarti L, Giovannini M, et al. Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Medicina* (Kaunas) 2020; 56 (3): 111. doi: 10.3390/medicina56030111.
9. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in human diseases. *Growth Fact* 2015; 33 (2): 92-101. doi: 10.3109/08977194.2015.1010645.
10. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (4): 984-97. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004.
11. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72 (7): 1006-1021. doi: 10.1111/all.13132.
12. Caldwell JM, Paul M, Rothenberg ME. New immunologic mechanisms in eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 114-121.
13. Fiocchi A, Risso D, et al. Food labeling issues for severe food allergic patients. *World Allergy Organ J* 2021; 14 (10): 100598. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100598.