

## Fenotipos y endotipos en alergia alimentaria

### Phenotypes and endotypes of food allergy

Ana Paula Beltrán Moschione Castro,<sup>1</sup> Maria Belen Bossio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alergóloga e Inmunóloga, Médico Adjunto de la Unidad de Alergia e Inmunología del Instituto del Niño y del Adolescente HCFMUSP.

<sup>2</sup> Inmunóloga clínica, Directora médica en Inmunomed, Chile.

**Recibido:** 01-08-2023

**Aceptado:** 29-10-2023

**Publicado:** 31-12-2023

#### Correspondencia

Ana Paula Beltrán Moschione Castro  
todoasma@gmail.com

**DOI:** 10.29262/ram.v70i4.1331

#### ORCID

Ana Paula Beltrán Moschione Castro

**0000-0001-6175-1551**

Maria Belen Bossio

**0000-0001-7156-2367**

#### Resumen

La alergia alimentaria es un evento frecuente, especialmente en la población pediátrica, que afecta entre el 3-6% de los niños. Existen diversos desafíos en el cuidado de los pacientes con alergia alimentaria, pero ciertamente la diversidad de los síntomas y el desenlace de la enfermedad son aspectos importantes en el tratamiento de los pacientes, en la elaboración de las pautas de cuidado y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. La clasificación en fenotipos permite una mejor comprensión de la evolución de la alergia alimentaria. El endotipo es un subtipo de un fenotipo definido por su característica fisiopatológica. Las características genéticas, epigenéticas y ambientales interfieren en la construcción del fenotipo y sus posibles endotipos. Entender los fenotipos y endotipos de las alergias alimentarias trae consigo dos aspectos fundamentales: 1) la necesidad de entender que el análisis de fenotipos y endotipos en alergia alimentaria permitirá establecer pronósticos y ayudar en la intervención con terapias específicas, y 2) la importancia de comprender la caracterización de los endotipos y fenotipos locales, y la diversidad alimentaria de los diferentes países que conforman América Latina trae consigo un variado menú de alimentos que puede suponer un riesgo de alergia que es necesario estudiar.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Fenotipo; Endotipo; Fisiopatología; Riesgo de alergia alimentaria.

#### Abstract

Food allergy is a common event, especially in the pediatric population, affecting between 3-6% of children. There are various challenges in the care of patients with food allergy, but certainly the diversity of symptoms and the outcome of the disease are important aspects in the treatment of patients, in the development of care guidelines and in the knowledge of the Natural history of disease. The classification into phenotypes allows a better understanding of the evolution of food allergy. The endotype is a subtype of a phenotype defined by its pathophysiological characteristic. Genetic, epigenetic, and environmental characteristics interfere with the construction of the phenotype and its possible endotypes. Understanding the phenotypes and endotypes of food allergies brings with it two fundamental aspects: 1) the need to understand that the analysis of phenotypes and endotypes in food allergies will allow establishing prognoses and helping in intervention with specific therapies, and 2) the importance of understanding The characterization of local endotypes and phenotypes, and the dietary diversity of the different countries that make up Latin America brings with it a varied menu of foods that may pose a risk of allergy that needs to be studied.

**Key words:** Food allergy; Phenotype; Endotype; Pathophysiology; Risk of food allergy.

La alergia alimentaria es un evento frecuente, especialmente en la población pediátrica, que afecta entre el 3-6% de los niños.<sup>1</sup> Existen diversos desafíos en el cuidado de los pacientes con alergia alimentaria, pero ciertamente la diversidad de los síntomas y el desenlace de la enfermedad son aspectos importantes en el tratamiento de los pacientes, en la elaboración de las pautas de cuidado y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad.<sup>1</sup> Estamos acostumbrados a clasificar las alergias alimentarias según el mecanismo fisiopatológico, pero la clasificación en fenotipos permite una mejor comprensión de la evolución de la alergia alimentaria.<sup>1</sup> Es un concepto en construcción que incluye, principalmente, a las alergias mediadas por IgE, pero se ha discutido un poco más en la alergia alimentaria desencadenada por otros mecanismos fisiopatológicos. Para Sampson y Baker, un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de una enfermedad sin implicación en el mecanismo responsa-

ble. El endotipo es un subtipo de un fenotipo definido por su característica fisiopatológica. Las características genéticas, epigenéticas y ambientales interfieren en la construcción del fenotipo y sus posibles endotipos.<sup>2</sup> Una revisión francesa recopila los elementos necesarios y destaca qué aspectos son fundamentales para el establecimiento de los fenotipos y sus endotipos en la alergia alimentaria (**Cuadro 1**).<sup>3</sup> En la construcción de una guía latinoamericana es importante validar si las características de la alergia alimentaria, en los países latinoamericanos, son adecuadas para los fenotipos propuestos o si es necesario describir las manifestaciones más comunes en esta población.

### Fenotipos de las reacciones mediadas por IgE

La clasificación por fenotipos en las alergias alimentarias mediadas por IgE se basa en las características clínicas y de laboratorio:<sup>3</sup>

**Cuadro 1. Características propuestas para la construcción de fenotipos y endotipos de alergia alimentaria**

Sospecha de alergia alimentaria	Medida por alergia IgE confirmada	Alérgenos alimentarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuente de alérgenos: animal o vegetal</li> <li>• Tolerantes o reactivos (huevo, leche) a los alimentos procesados</li> <li>• Vía de exposición: ingestión inhalación</li> <li>• Alergia única o alergia múltiple</li> </ul>
		Antecedentes de alergia alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio temprano o tardío (SPF)</li> <li>• Reacción leve (síndrome oral) o reacciones graves (anafilaxia)</li> </ul>
		Progresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistente o tolerante</li> </ul>
		Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis</li> </ul>
		Características demográficas y condiciones de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Género, raza, etnia</li> <li>• Inmunodeficiencia</li> <li>• Trasplante de hígado</li> </ul>
	Componentes moleculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leche: caseína</li> <li>• Huevo: ovoalbúmina; ovomucoide</li> <li>• Pescado: parvalbúmina</li> <li>• Pan alérgenos</li> <li>• Reactividad cruzada</li> <li>• Cosensibilización</li> <li>• Nuevo alérgeno</li> </ul>	
	Sensibilización sin manifestación clínica	Pruebas positivas sin manifestaciones clínicas	
	Alergia alimentaria no mediada por IgE	Tipo de alergia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis atópica: riesgo de sensibilización</li> <li>• Esofagitis eosinofílica: tratamiento basado en dietas de exclusión</li> <li>• Proctocolitis: tolerancia al final del primer año de vida FPIES</li> </ul>
		HLA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DQ2+ y DQ8+ en pacientes con enfermedad celíaca</li> </ul>
		Exposición a alérgenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto: dermatitis de contacto ingestión</li> </ul>

SPF: Síndrome de polen fruta. Adaptado de Deschildre<sup>3</sup> et al. y Baker & Sampson<sup>2</sup>

1. *Fenotipo clásico*: dentro de este ingresan los pacientes con manifestaciones típicas mediadas por IgE. Se reconocen cinco endotipos:<sup>1</sup> persistente, transitorio, inducido por el ejercicio dependiente de alimentos, dependiente de aspirina o antiinflamatorios no esteroides, y alergia dependiente de alcohol.
2. El endotipo persistente se refiere a los pacientes que no superan sus alergias a lo largo del tiempo. Un ejemplo de esto<sup>4</sup> es la alergia al cacahuete, frutos secos y mariscos. Generalmente se relaciona con la síntesis de anticuerpos dirigidos en contra de antígenos lineales. En el endotipo transitorio se encuentran los pacientes que pierden reactividad progresivamente, por ejemplo<sup>5</sup> a la leche o el huevo. Este endotipo se asocia con antígenos conformacionales; por lo tanto, la mayoría tiene tolerancia a estos alimentos sometidos a altas temperaturas.<sup>6</sup>
3. El resto de los endotipos que conforman el fenotipo clásico son influenciados por la exposición a cofactores que estimulan una reacción alérgica, cuando su exposición sucede en proximidad con la ingestión de alérgenos alimentarios.<sup>2</sup> Estos incluyen: ejercicio o actividad física, consumo de antiinflamatorios y alcohol.
4. *Fenotipo intermitente y de reactividad cruzada*: dentro de este fenotipo no existen claros endotipos.<sup>2</sup> Incluye pacientes con sensibilización a otros alimentos que presentan proteínas homólogas compartidas. Un ejemplo clásico es la proteína de la leche de vaca, que muestra homología con la mayor parte de los alérgenos de la leche de otros mamíferos. Es importante resaltar que la homología proteica no siempre conduce a una reacción clínica, es decir, puede haber reactividad de laboratorio sin manifestación clínica. Si consideramos la proteína de la leche de vaca y las proteínas de la carne, puede haber una reactividad de laboratorio del 10%, pero esto no necesariamente se refleja en la reactividad clínica.<sup>7,8</sup>
5. *Sensibilización por aerosoles*: en estos pacientes existe sensibilización a través de pólenes o proteínas alimentarias por aerosoles. Está compuesto por dos endotipos:<sup>2</sup> los que muestran reacción local (síndrome de alergia oral) y los que manifiestan síntomas sistémicos. La sensibilización a componentes con proteína de transferencia de lípidos (LTP) puede ayudar a definir cada uno de los endotipos. La IgE específica para LTP aumenta el riesgo de reacciones sistémicas.<sup>8,9</sup>
6. *Síndrome Alfa Gal*: Este fenotipo es una reacción mediada por IgE que se desencadena por la sensibilización a través de picaduras de garrapata *Amblyomma americanum*,<sup>8</sup> generando síntomas (urticaria, angioedema o anafilaxia) luego del consumo de carne de res, cerdo o cordero. Estos pacientes se encuentran sensibilizados a Alfa Gal, un carbohidrato que se encuentra en cetuximab.<sup>10</sup>
7. Si bien es una reacción mediada por IgE, se considera dentro de un fenotipo diferente,<sup>2</sup> porque está dirigido en contra de un carbohidrato (a diferencia de la mayor parte de las reacciones dirigidas a glicoproteínas) y generalmente inician con síntomas en las 3 y 6 horas posteriores al consumo del alimento en cuestión.
8. *Fenotipo sensibilizado no reactivo*: incluye pacientes con al menos una prueba positiva de IgE específica e historia clínica de consumo del alimento en cuestión sin síntomas, o que han superado una prueba de reto oral con resultado negativo.<sup>2</sup>

## CONCLUSIÓN

Entender los fenotipos y endotipos de las alergias alimentarias trae consigo dos aspectos fundamentales:

La necesidad de entender que el análisis de fenotipos y endotipos en alergia alimentaria permitirá establecer pronósticos y ayudar en la intervención con terapias específicas. Por ejemplo, los pacientes alérgicos a la proteína del huevo que aceptan alimentos procesados a alta temperatura (muffins o pasteles) pueden continuar sin desensibilizarse. Además, los pacientes con alergia a la leche y altas concentraciones de caseína es probable que manifiesten la alergia de manera más persistente, por lo que está indicada la inmunoterapia.

La importancia de comprender la caracterización de los endotipos y fenotipos locales, y la diversidad alimentaria de los diferentes países que conforman

América Latina trae consigo un variado menú de alimentos que puede suponer un riesgo de alergia que es necesario estudiar.

## REFERENCIAS

1. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3): 594-602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
2. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma* 2018; 120 (3): 245-253. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.027.
3. Deschildren A, Lejeune S, Cap M, Flammarion S, et al. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47 (9): 1125-1137. doi: 10.1111/cea.12984.
4. Baker MG, Sampson HA. Phenotypes and endotypes of food allergy: A path to better understanding the pathogenesis and prognosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120 (3): 245-253. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.027.
5. Savage J, Sicherer S. The natural history of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 4: 196-203.
6. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 5: 717-728.
7. Leonard MD, Caubet JC, et al. Baked Milk and Egg Containing Diet in the Management of Milk and Egg Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125-131.
8. Cox AL, Eigenmann PA. Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 82-99. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.030.
9. Barni S, Caimmi C, et al. Phenotypes and Endotypes of Peach Allergy: What Is New? *Nutrients* 2022; 14: 998. <https://doi.org/10.3390/nu14050998>
10. Chung C, Mirakhur B, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactosa-a-1,3-Galactosa. *N Eng J Medi* 2008; 358: 1109-1117.