

Alergia a las proteínas del huevo en edad pediátrica

RESUMEN

La prevalencia de alergia alimentaria se incrementó en los últimos años: afecta de 15 a 20% de la población infantil; específicamente, la alergia al huevo afecta de 0.5 a 2% de población pediátrica. La mayor parte de las reacciones alérgicas al huevo son tipo I; es decir, son mediadas por anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra proteínas contenidas en este alimento. Se ha identificado cinco alérgenos mayores: ovomucoide (Gal d1), ovoalbúmina (Gal d2), ovotransferrina (Gal d3), lisozima (Gal d4) y albúmina (Gal d5). La mayor concentración de proteínas alergénicas están en la clara del huevo (Gal d1-4), mientras que en la yema de huevo sólo encontramos una (Gal d5). La proteína ovomucoide, que contiene la clara, es resistente al calor y a las enzimas digestivas; se considera la proteína con mayor poder alergénico y la ovoalbúmina es la proteína más abundante. El diagnóstico clínico requiere una detallada anamnesis. Por lo general, se realiza cualquiera de las pruebas (cutáneas o IgE específica) como primera opción. Las pruebas cutáneas son una prueba rápida y útil para determinar la existencia de anticuerpos IgE específicos al huevo. La IgE específica al huevo puede medirse cuantitativamente mediante estudios estandarizados de IgE *in vitro*. En conjunto con una buena historia clínica, se utilizan para apoyar el diagnóstico clínico. El reto oral estandarizado, doble ciego, controlado con placebo, aún es el patrón de referencia para el diagnóstico de alergia alimentaria. La identificación y eliminación en la dieta de la proteína de huevo responsable de las reacciones alérgicas es el tratamiento primario y el único validado contra la alergia a este alimento, pero se necesitan más estudios para establecer los protocolos para cada alérgeno específico del huevo, antes de que la inmunoterapia oral se convierta en una práctica rutinaria.

Palabras clave: alergia al huevo, inmunoterapia oral, alergia alimentaria.

Allergy to egg proteins in children

ABSTRACT

Food allergy prevalence has increased during the last years, affecting 15-20% of children, in this case, egg allergy affects from 0.5-2.5%. Most of the egg allergic reactions are type I or IgE mediated antibodies against egg proteins. Five major proteins have been identified: ovomucoid (Gal d1), ovalbumin (Gal d2), ovotransferrin (Gal d3), lysozyme (Gal d4) and albumin (Gal d5). Ovomucoid protein, which is found in the egg white, is heat resistant and enzyme resistant. This protein is the most allergenic and the most common in egg composition. Clinical

Marco Antonio Góngora-Meléndez¹
Armando Magaña-Cobos²
Juan Manuel Montiel-Herrera³
Cinthya Lorena Pantoja-Minguela¹
Mario Luis Pineda-Maldonado⁴
Eduardo Enrique Piñeyro-Beltrán⁵

¹ Departamento de Alergología Pediátrica, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México.

² Hospital Ángeles, Torreón, Coahuila, México.

³ The American British Cowdray Medical Center I.A.P., Santa Fe, Distrito Federal, México.

⁴ Hospital General de Zona 11, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.

⁵ Clínica de Medicina Familiar y Centro de Cirugía Simplificada Dr. Pedro Bárcena H, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, San Luis Potosí, SLP, México.

Recibido: 15 de enero 2015

Aceptado: 7 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Góngora Meléndez
marcogongora@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Góngora-Meléndez MA, Magaña-Cobos A, Montiel-Herrera JM, Pantoja-Minguela CL y col. Alergia a las proteínas del huevo en edad pediátrica. Revista Alergia México 2015;62:234-250.

diagnosis requires a detailed questionnaire. Skin prick test or IgE specific diagnosis are made as first choice. Skin prick tests are quick and useful to determine the presence of IgE specific antibodies to egg. Specific IgE for egg can be measured using standardized IgE studies *in vitro*, making a quantitative measure. Traditionally with the clinical history a diagnosis can be made. Standardized oral double blinded-placebo controlled challenge continues to be the gold standard for food allergy diagnosis. The identification and elimination of egg proteins from the diet is the primary treatment and the only one validated to this food, but there are more studies needed to establish protocols for each specific egg allergen before the oral immunotherapy becomes a routine practice.

Key words: egg allergy, oral immunotherapy, food allergy.

ANTECEDENTES

Padecer una “alergia alimentaria” es una frase que escuchamos con frecuencia en nuestra práctica clínica diaria y, con base en esta sospecha diagnóstica, muchos pacientes y padres de familia deciden realizar una dieta con restricción de algún alimento. Se ha sugerido que 20 a 30% de la población general refiere que sus hijos o ellos mismos padecen alguna alergia alimentaria. No obstante, al realizar el estudio adecuado de los pacientes, lo anterior es demostrable en 6 a 8% en niños menores de cinco años y en 3 a 4% de la población general.^{1,2}

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa a la ingestión de algún alimento o proteínas de los alimentos, mediada por mecanismos inmunológicos y reproducible por medio de un reto doble ciego, controlado con placebo. Es importante reconocer la diferencia entre alergia alimentaria e intolerancia alimentaria o reacción adversa a alimentos, mismas que no tienen fondo u origen inmunológico; en este grupo de diagnósticos diferenciales está la aversión o fobia hacia algún alimento, anomalías anatómicas o funcionales gastrointestinales e intoxicación alimentaria o infecciones.

Prevalencia

La alergia a alimentos se incrementó en los últimos años, al afectar de 15 a 20% de la población infantil, respecto a la alergia al huevo, ésta afecta a 0.5-2% de la población pediátrica.^{3,4} Estudios realizados en Australia demostraron que incluso 9% de la población padece alguna reacción ante el consumo o contacto con huevo crudo.⁵⁻⁹

En países en vías de desarrollo se considera al huevo una de las causas principales de alergia alimentaria; sin embargo, se requieren más estudios epidemiológicos, porque las características culturales y sociales del consumo de este alimento varían en cada país y no se cuenta con datos específicos para estas regiones.³

El principal factor de riesgo de padecer una alergia alimentaria es el antecedente de enfermedades atópicas en la familia, como rinitis alérgica, asma alérgica o dermatitis atópica, lo que aumenta el riesgo de acuerdo con el número de familiares afectados por estos padecimientos.

El inicio de la alergia alimentaria ocurre en la infancia; se sugiere que la causa podría ser la existencia de una barrera intestinal “inma-

dura"; debido a esto, durante muchos años se recomendó el retraso en la introducción de ciertos alimentos, considerados alergénicos en la ablactación; sin embargo, esta medida tuvo escasa repercusión en la prevalencia de la alergia alimentaria.

En la actualidad se insiste en que la introducción de alimentos semisólidos o sólidos debe realizarse entre cuatro y seis meses de edad para generar una adecuada tolerancia inmunológica.⁶

Los alérgenos más comunes en la infancia incluyen: leche, huevo, soya, trigo, cacahuate, nueces, pescado y mariscos. Se considera que la alergia a la leche y al huevo puede ser superada con el paso del tiempo, mientras que el resto tiende a persistir a lo largo de la vida.^{3,4}

La mayor parte de las reacciones alérgicas al huevo son de tipo I; es decir, son mediadas por anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra proteínas contenidas en el huevo.

Se han identificado cinco alérgenos mayores: ovomucoide (Gal d1), ovoalbúmina (Gal d2), ovotransferrina (Gal d3), lisozima (Gal d4) y albúmina (Gal d5). La mayor concentración de proteínas alergénicas está en la clara del huevo (Gal d1-4); mientras que en la yema de huevo sólo encontramos Gal d5.

La proteína ovomucoide, que está en la clara, es resistente al calor y a las enzimas digestivas; se considera la proteína con mayor poder alergénico. La ovoalbúmina es la proteína más abundante (Cuadro 1).⁹⁻¹¹

La alergia al huevo se relaciona con incremento en el riesgo de alergia al cacahuate o algún otro alimento, con padecer dermatitis atópica y con alergias respiratorias, como asma y rinitis alérgica.¹²⁻¹⁵

Cuadro 1. Proteínas alergénicas del huevo

Proteína	Porcentaje
Ovoalbúmina (Gal d 2)	54
Ovotransferrina (Gal d 3)	12
Ovomucoide (Gal d 1)	11
Lisozima (Gal d 4)	3.5
Ovomucina	1.5
Avidina, ovoinhibidor, flavoproteínas y catalasa	18

Con frecuencia, la alergia al huevo remite en la mayoría de los niños a los tres años de edad;³ pero otros autores refieren que esta tolerancia sólo la alcanza 50% de los niños a los 11 años de edad,⁴ y se estima que la población adulta con alergia al huevo es sólo de 0.2%.^{4,5,15-17}

Las alergias alimentarias se clasifican en: mediada por IgE, mixta (IgE/no IgE) y no mediada por IgE (celular o hipersensibilidad tardía o retardada); esta clasificación es la más utilizada en la práctica diaria (Cuadro 2).

Debido a que la mayoría de los pacientes con alergia al huevo se relacionan con respuestas mediadas por IgE, las concentraciones de IgE específica para huevo pueden utilizarse como marcador pronóstico, así como parámetro cuantificable que nos facilita tomar la decisión del momento apropiado para la reintroducción del alimento o realización de un reto alimentario.⁸

La manifestación clínica de las reacciones de alergia alimentaria, mediadas por IgE, incluyen: dermatitis atópica, cólico infantil y reflujo gastroesofágico.

Las reacciones no mediadas por IgE varían ampliamente e incluyen enterocolitis inducida por proteínas, esofagitis eosinofílica y enfermedad celiaca.

Cuadro 2.

Reacción inmediata (inicio de síntomas de 30 minutos a 2 horas) mediada por IgE	Reacciones mixtas (IgE y no IgE)	Reacciones tardías (inicio en horas o días) no mediadas por IgE
Urticaria-angioedema, asma, rinitis, anafilaxia	Dermatitis atópica	Enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos
Síndrome de alergia oral, vómito y diarrea	Esofagitis alérgica, gastritis eosinofílica, alérgica, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Proctitis, proctocolitis, enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, hemosi-derosis pulmonar inducida por alimentos

Tolerancia al huevo y mecanismos de sensibilización

La alergia al huevo es la alergia a alimentos mediada por IgE más común en niños pequeños y se asocia con la edad de ablactación.⁵

Se ha sugerido que el inicio de la ablactación es un factor importante, aunque esta postura se modificó con los años. En el decenio de 1960, la mayoría de los niños se exponía a alimentos sólidos a los cuatro meses de edad. En el decenio de 1970, las guías recomendaban esta introducción después de los cuatro meses de edad.⁶ Para finales del decenio de 1990, la recomendación de los expertos era retrasar la ablactación hasta los seis meses de edad;⁷ esto coincidió con el incremento de la epidemia de alergia a alimentos. A mayor edad en la introducción de huevo en la dieta, mayor riesgo de padecer alergia a éste: 1.6 veces más a los 10 y 12 meses, y 3.4 veces más con su introducción después de los 12 meses de edad. Estos hallazgos persisten, incluso, en pacientes sin factores de riesgo: 3.3 veces a 10-12 meses de edad. A los 4 y 6 meses de edad, la primera exposición a huevo cocinado (hervido, revuelto, frito o cocido en agua [pochado]) reduce el riesgo de alergia, comparada con la primera exposición a huevo en productos horneados (pasteles, panecillos o cualquier producto similar que contenga huevo horneado a más de 180°C por más de 30 minutos). La duración de la alimentación con seno materno y la edad de ablactación no se asocian con alergia al huevo. La introducción de huevo cocinado a los cuatro a

seis meses de edad podría proteger contra alergia a este alimento.⁸ Por ello, la recomendación de retrasar la ablactación (con el efecto de retrasar los alimentos alergénicos) no sólo no tiene efecto protector, sino que puede contribuir de manera activa al incremento de la prevalencia de alergia a alimentos.¹⁸⁻²¹ Los síntomas considerados primera manifestación de alergia a alimentos ocurre, en promedio, a los seis meses de edad, con un periodo de ocurrencia desde el primer mes hasta 24 meses. Los primeros síntomas de alergia a huevo se observan, en promedio, a los 10 meses de edad,^{9,10}

En cuanto a tolerancia al huevo, el pronóstico demuestra que generalmente es bueno y se espera que la alergia se alivie, en la mayoría de los niños, en la edad escolar.²²⁻²⁵ En 881 niños que acudían a un hospital de tercer nivel se reportó que sólo 12% de ellos superó la alergia a huevo a los seis años de edad y 68% la superó a los 16 años de edad.^{4,17}

Entre las evidencias de historia natural de alergia a huevo podemos encontrar cifras de alivio en hasta 47% de los niños, a los dos años de edad.^{9,11}

Los pacientes con alergia a huevo cocinado tienen cinco veces más probabilidades de tener alergia a huevo persistente, comparados con los que pueden tolerar el huevo cocinado.

Entre los niños que fueron tolerantes a huevo cocinado al año de edad, el alivio de la alergia

fue mayor (61%) en los que consumían frecuentemente alimentos que contenían huevo cocinado (>5 veces al mes), comparados con los que los consumían de manera infrecuente (1-4 veces al mes), con 41% de tolerancia, o los que no los consumían (17%, $p=.03$). Los lactantes que consumían huevo de manera frecuente (>5 veces al mes) tenían tres veces más probabilidades de desarrollar tolerancia a huevo crudo, comparados con los que lo consumían de manera infrecuente o no lo consumían. Algunos autores indican que prácticamente la mitad de las alergias a huevo reportadas al año de edad se alivia a los dos años de edad, por lo que la tolerancia y la frecuencia de ingestión de huevo cocinado fueron predictivas de tolerancia a huevo crudo, mientras que la magnitud del resultado de la prueba cutánea por punción y de IgE sérica específica al año de edad fue predictiva de persistencia de alergia al huevo. En una muestra de la comunidad y no sólo de niños que acuden a hospitales de tercer nivel, se reportó que casi la mitad de la alergia al huevo se alivia a los dos años de edad, lo que se puede explicar por no ser sólo casos severos.¹⁰ Los estudios que muestran tasas más bajas de alivio involucran a niños más grandes, sin considerar a los pequeños, que probablemente tuvieron alivio antes de los dos años de edad.¹¹ Otros estudios previos demostraron que si una alergia se aliviará, lo más probable es que suceda a edades más tempranas.¹²

En una revisión retrospectiva de 881 niños se reportó que sólo 1 a 3% de los pacientes con alergia a huevo se curaron a los dos años de edad y que en 4 a 19% la alergia se alivió a los cuatro años, según la definición de tolerancia (sólo reto oral a alimentos o reto oral a alimentos y concentración de IgE sérica $<6 \text{ kU}_A/\text{L}$). No obstante, se trata de una cohorte reclutada de un centro de tercer nivel, que puede ser más representativo de niños con enfermedad alérgica más severa, debido a que 93% de los pacientes tenía otra alergia alimentaria coexistente, comparado con 26% en el estudio efectuado en la comunidad.¹²

Al comparar los grupos con otras alergias alimentarias, 21% toleró el huevo. También se ha documentado que no existe asociación entre la mutación de filagrina y la resolución de sensibilización a huevo. La tolerancia a huevo cocinado contribuye a la tolerancia a huevo crudo, en especial si éste se come al menos tres porciones al día, comparado con los niños que evitaban consumir huevo. Lo que no queda muy claro es si comer huevo cocinado mejora las probabilidades de alivio de alergia a huevo o si sólo identifica a un subgrupo de niños que son menos alérgicos.

En un estudio de población coreana, el único factor estadísticamente significativo para la tolerancia fue la edad de aparición de los síntomas, que fue a los 36 meses para pacientes con diagnóstico de alergia a huevo antes de los seis meses de edad y 60 meses para los diagnosticados a los seis meses de edad o después. La calificación de la severidad de la dermatitis atópica estuvo cerca de tener significación estadística ($p=0.051$), en la que 50% de los niños desarrollaron tolerancia a los cuatro años de edad.¹³

Entre los mecanismos de sensibilización están los diferentes a la vía oral, que quedan claros porque la mayoría de los pacientes que están sensibilizados antes de los seis meses de edad nunca habían comido huevo y manifestaron los síntomas con la primera ingestión o, bien, por contacto con la piel, lo que sugiere la sensibilización transplacentaria o a través del seno materno.^{14,15}

Manifestaciones clínicas

La alergia al huevo, por lo general, aparece en el transcurso de los dos primeros años de la vida, con media de 10 meses, lo que coincide con la introducción de este alimento.¹⁶ La mayor parte de las reacciones aparece con la primera exposición al huevo, principalmente en niños con dermatitis atópica ya sensibilizados; esta sensibilización puede ocurrir por exposición *in utero*,¹⁶ o por exposición a las proteínas del

huevo a través de la leche materna;¹⁷ el inicio de las manifestaciones clínicas después de los dos años es poco frecuente.¹⁸

Las reacciones alérgicas se relacionan directamente con la edad de introducción del alimento, así como con la manera en la que el huevo está preparado para su consumo: cocido, crudo, hervido, horneado, etcétera.¹⁹ La mayoría de los niños con alergia al huevo (65 a 81%) toleran el huevo en productos que lo contienen horneado, por ejemplo, un *muffin*.²⁰⁻²²

Reacciones mediadas por IgE

Son el tipo de reacción más frecuente en la alergia a huevo y la piel es el órgano más afectado (90%), seguida por las manifestaciones gastrointestinales (60%) y el sistema respiratorio (40%).²³

En la piel, las reacciones van desde prurito, urticaria, angioedema o una mezcla de los mismos e inician en minutos o en un tiempo de dos horas posteriores a la ingestión de huevo. La alergia a huevo es una de las principales causas de anafilaxia.²⁴ Hay estudios que reportan anafilaxia en 7 a 12% de la población.^{25,26} Las reacciones mortales a huevo son poco frecuentes, pero existen reportes de casos.²⁷⁻²⁹

Las manifestaciones en el aparato digestivo principalmente son en el tubo digestivo alto, con vómito, náusea, dolor tipo cólico y reflujo gastroesofágico en las primeras horas posteriores al consumo de huevo. En el aparato respiratorio son menos frecuentes las reacciones a huevo; sin embargo, pueden cursar con rinorrea, sibilancias o disnea.²¹ Se ha reportado hiperemia conjuntival en algunos casos.³⁰

En ocasiones, la única manifestación que podemos observar es el rechazo del alimento al momento de comerlo, lo que atrasa el diagnóstico por años, porque el paciente evita el contacto

con el alimento durante un periodo suficiente para que ya no aparezcan los síntomas.

Reacciones mixtas y no mediadas por IgE

La alergia a huevo por mecanismo no mediado por IgE o por mecanismo mixto es menos frecuente que la mediada por IgE, pero sus características clínicas son muy variables y las principales manifestaciones son: dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica y síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas del alimento.

Dermatitis atópica

Puede manifestarse principalmente en lactantes. En estudios realizados se observó la estrecha relación entre la sensibilización a huevo con la aparición temprana de manifestaciones, así como con la gravedad de los síntomas.³¹ Las características inician típicamente entre las 4 y 48 horas posteriores a la ingestión de huevo y se menciona la participación de mecanismos mediados por células T;³² aunque también se describen lesiones en la piel que sugieren un mecanismo mixto (mediados y no mediados por IgE).³³

Esofagitis eosinofílica

Uno de los alimentos que con mayor frecuencia se relaciona con esofagitis eosinofílica es el huevo; la detección de eosinófilos en el esófago en biopsias realizadas, así como el estudio de pruebas cutáneas y de parche en pacientes con sospecha de este diagnóstico, lo confirman. Se describe un mecanismo de tipo mixto en esta afección;³⁴⁻³⁶ se ha observado alivio clínico con la eliminación de este alimento.

Síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de alimentos

El huevo se considera el culpable de este síndrome;^{37,38} las manifestaciones clínicas inician

con vómito de inicio tardío (dos a tres horas posteriores al consumo del alimento), diarrea y disminución del volumen vascular dos a cuatro horas posteriores a la ingestión de huevo. Existe un reporte de casos de enteropatías inducidas por las proteínas de alimentos en pacientes alimentados al seno materno que son sensibilizados y el detonante es la ingestión de huevo, con síntomas graves que pueden manifestarse como malestar general, palidez e hipotensión, evacuaciones con moco y sangre, lo que causa, incluso, hipogammagobulinemia, con alivio con dieta de eliminación materna de huevo.³⁹

Diagnóstico

Como en todas las alergias alimentarias, el diagnóstico de la alergia al huevo se basa en: historia clínica sugerente, prueba de alergia positiva y la realización subsecuente o no (según las circunstancias) de una prueba diagnóstica de exposición controlada que representa el patrón de referencia para confirmar el diagnóstico.²¹

Historia clínica

El diagnóstico clínico requiere una detallada anamnesis que debe incluir lo siguiente:

Aspectos relacionados con el alimento. Edad al momento de la introducción del huevo entero, así como de la clara y la yema por separado; edad al momento de la primera reacción, específicamente si implicó al huevo entero o no, o si fue una reacción de primera exposición al huevo, o si se había consumido huevo en alguna otra ocasión. Los síntomas usualmente se manifiestan con el huevo entero. No es poco común observar una primera tolerancia a la yema separada de la clara y casi siempre cocida. La tolerancia o intolerancia a las diferentes presentaciones de consumo (cocido, crudo, tortilla francesa, semicrudo, etcétera), junto con la evaluación de la tolerancia subsiguiente

después de que las manifestaciones clínicas ameritaron la consulta.

Los síntomas son causados generalmente por la ingestión oral de huevo o por su existencia en otros alimentos, en la forma de alérgeno oculto, pero también se puede producir por el contacto directo o indirecto de la piel con el huevo (besos, caricias, juegos y partículas volátiles de huevo batido); estos aspectos siempre deben considerarse.

Aspectos relacionados con los síntomas. Es necesaria la descripción precisa de los síntomas y la latencia entre la ingestión del alimento y la aparición de los síntomas. En este contexto, el inicio inmediato de los síntomas o su aparición en no más de 60 minutos después de la ingestión es sugerente de una alergia mediada por IgE.

Tratamiento requerido y tiempo de resolución: estos aspectos son indirectamente indicativos de la gravedad de la afección. La persistencia de los síntomas por más de 12 horas o la subsiguiente exacerbación debe llevar a sospechar otra enfermedad.

Número de episodios y su descripción: muchos episodios relacionados claramente con la ingestión de huevo representan una evidencia diagnóstica fuerte, así como el tiempo transcurrido desde el último síntoma experimentado por el paciente; estudios señalan que los síntomas recientes son sugerentes de alergia actual, mientras que la reevaluación está indicada si los últimos síntomas aparecieron hace mucho tiempo.

En la niñez, el diagnóstico de alergia al huevo debe reevaluarse de acuerdo con una base regular, al tener en cuenta que la sensibilización, en muchos casos, es temporal.

Aspectos relacionados con el paciente: las pruebas cutáneas o la determinación en suero de la

IgE muchas veces detectan sensibilización al huevo en pacientes con alergia a otros alimentos o en pacientes con dermatitis atópica, aun antes de que lo ingiera por primera vez. En esos casos, se asumirá sensibilización, no alergia, siempre y cuando no se observen síntomas.^{40,41}

Se deben recolectar los siguientes datos: antecedente familiar de atopia, alergia a otros alimentos, asma o silbantes, dermatitis atópica.

Reacciones mediadas por IgE

El antecedente de una reacción inmediata consistente con los síntomas alérgicos típicos, apoyada en la evidencia de anticuerpos IgE específicos, establece el diagnóstico. Por lo general, se realiza cualquiera de las pruebas (cutáneas o IgE específica) al inicio.

Las pruebas cutáneas son una prueba rápida y útil para determinar la existencia de anticuerpos IgE específicos a huevo. En conjunto con una buena historia clínica se utilizan para apoyar en el diagnóstico clínico los niveles de corte para la prueba cutánea con un tamaño de roncha de 3 mm o mayor que la solución salina como control negativo.⁴² Se han propuesto puntos de corte más altos, que se asocian con mayor especificidad y valores predictivos positivos, aunque en niños menores de dos años de edad las ronchas más pequeñas en la prueba cutánea son más propensas a ser predictivas de alergia al huevo que en niños mayores.⁴³ Se ha reportado que un tamaño de roncha de 5 mm o mayor proporciona un valor predictivo positivo del 100% en niños menores de dos años de edad, mientras que en niños mayores, un tamaño de roncha de 7 mm tiene un valor predictivo positivo del 100% (Cuadro 3).^{44,45} Se presume que los niños con resultados de pruebas mayores a estos puntos de corte son clínicamente reactivos y el reto oral debe evitarse en estos casos. Debido al alto valor predictivo negativo (91% para pruebas cutáneas <3 mm),⁴²

una prueba cutánea negativa puede ser de ayuda para descartar alergia al huevo. Las pruebas cutáneas tienen baja especificidad; sin embargo, una prueba positiva aislada en ausencia de sospecha clínica puede no indicar alergia clínica.

La IgE específica a huevo puede medirse cuantitativamente con estudios estandarizados de IgE *in vitro*. Existe una correlación positiva entre las concentraciones incrementadas de IgE específica a la clara de huevo y la probabilidad de reactividad clínica al huevo. Se propuso un intervalo de puntos de corte predictivos para el diagnóstico de alergia al huevo. Los estudios que utilizan ImmunoCap (Phadia, Uppsala, Suecia) muestran que concentraciones de IgE de 7 kUA/L al huevo tienen 95% de valor predictivo positivo para reactividad clínica al huevo en niños mayores de dos años de edad; en niños de dos años de edad y menores, una concentración de 2 kUA/L tiene valor predictivo positivo de 95%.⁴⁶⁻⁴⁸ Hay una relación demostrable entre las concentraciones séricas de IgE y el resultado del reto; entre los diferentes centros existe poco acuerdo para los niveles de los puntos de corte identificados (Cuadro 4). Esto puede deberse a los diferentes criterios de inclusión, grado de significación, método de reto, criterios de resultados, edad de los pacientes, prevalencia de la alergia al huevo y dermatitis atópica en los estudios.

Estas variables deben tomarse en cuenta cuando se interpretan los puntos de corte para las diferentes poblaciones de pacientes. Similar a la prueba cutánea, la medición de IgE al huevo en ausencia de antecedente de ingestión de huevo está descartada debido a que la prueba tiene poca sensibilidad y valor predictivo negativo bajo. Las concentraciones de IgE al huevo indetectables (<0.35 kUA/L) no excluyen la reactividad clínica al huevo.^{42,48,49}

Se sugiere que la cuantificación de los anticuerpos del ovomucoide (OVM) puede ser útil para

Cuadro 3. Puntos de decisión diagnóstica para pruebas cutáneas al huevo (diámetro de roncha)

Referencia	Año	Grupo de edad (años)	Número de pacientes	VPP	Diámetro (mm)
Sampson y Ho ⁷⁰	1997	Niños y adolescentes	100	85	≥ 3
Sporik y colaboradores ⁴⁵	2000	< 2	39	100	≥ 5
		> 2	82		≥ 7
Boyano-Martínez y colaboradores ¹⁶	2001	< 2	81	93	≥ 3
Hill y colaboradores ⁴⁴	2004	< 2	90	100	≥ 5
		> 2	555		≥ 7
Verstege y colaboradores ⁴³	2005	Todos los niños (intervalo 0.3-14.5)	160	95	≥ 13
		< 1	26		≥ 11.2
		> 1	134		≥ 13.2

VPP: valor predictivo positivo.

Cuadro 4. Puntos de decisión diagnóstica para concentraciones de IgE específica al huevo

Referencia	Año	Grupo de edad (años)	Pacientes expuestos	VPP	IgE al huevo (kUA/L)
Sampson y Ho ⁷⁰	1997	Niños y adolescentes	126	95	6
Boyano-Martínez y colaboradores ¹⁶	2001	0-2	94	94	>0.35
Roehr y colaboradores ⁴⁸	2001	2 meses-11.2	42	100	17.5
Osterballe y Bindslev-Jensen ⁷¹	2003	0.5-4.9	56	95	1.5
Celik-Bilgil y colaboradores ⁷²	2005	Todos los niños (intervalo 0.1-16.1)	227	95	12.6
		≤ 1	41		10.9
		> 1	186		13.2
Komata y colaboradores ⁷³	2007	Todos los niños (intervalo 0.2-14.6)	764	95	25.5
		≤ 1	N/A		13
		1-2	N/A		23
		> 2	N/A		30
Benhamou y colaboradores ⁷⁴	2008	Mediana 47 meses	51	100	7

VPP: valor predictivo positivo.

guiar al médico a decidir realizar un reto oral alimentario. Existen datos que sugieren que la concentración de anticuerpos IgE al ovomucoide mayores de 11 kUA/L (punto de decisión positiva) indica un riesgo alto de reacción al huevo cocido (así como al huevo menos calentado o poco cocido).⁴⁹ Una concentración aproximadamente menor de 1 kUA/L (punto de decisión negativa) sugiere que existe un riesgo bajo de reacción al huevo cocido, incluso en los pa-

cientes que podrían reaccionar al huevo menos calentado o poco cocido.

Aunque estas pruebas indican una probabilidad de reactividad clínica al huevo, no son capaces de predecir la gravedad de las reacciones alérgicas que pueden ocurrir en cada sujeto o la historia natural de la alergia; sin embargo, la tasa de disminución de las concentraciones de IgE específica con el tiempo es un indicador

pronóstico para el desarrollo de tolerancia (Cuadro 5).¹⁶ El reto oral estandarizado, oral doble ciego, controlado con placebo, aún es el patrón de referencia para el diagnóstico de la alergia alimentaria. Se requiere un reto oral alimentario supervisado por el médico si la historia o las pruebas de IgE resultan no ser claramente indicativas de alergia. El reto oral alimentario siempre debe realizarlo un médico y personal de salud bien capacitados, con equipo de emergencia disponible. El alimento debe administrarse de manera gradual, con incrementos de la dosis, debido a que puede causar síntomas inmediatos potencialmente graves.

Asma

El diagnóstico, cuando se sospecha asma ocupacional causada por alergia al huevo, que es mediada por IgE, incluye pruebas cutáneas, pruebas de función pulmonar y, posiblemente, retos de provocación bronquial.

Trastornos mixtos (mediados por IgE y no IgE)

Las pruebas cutáneas y la IgE específica son útiles para detectar sensibilización mediada por IgE, pero no proveen información concerniente a los mecanismos alérgicos no mediados por IgE. En caso de trastornos mixtos mediados por IgE, que incluyen la dermatitis atópica o las alteraciones gastrointestinales alérgicas, los resultados deben correlacionarse con el panorama clínico y, cuando sea necesario, confirmar con reto positivo. Las

Cuadro 5. Probabilidad de desarrollar tolerancia al huevo, basada en el decremento de las concentraciones de IgE específica en más de 12 meses¹⁶

Disminución de IgE en más de 12 meses (%)	Probabilidad de desarrollar tolerancia
50	0.52
75	0.65
90	0.78
99	0.95

pruebas de atopia con parches con clara y yema de huevo pueden proveer información adicional en estos casos.³⁷

Diagnóstico diferencial

Los síntomas gastrointestinales, como vómito y diarrea, que aparecen después de la ingestión de huevo no cocido, pueden ser causados por envenenamiento alimentario, igual que en la infección con *Salmonella* o *Campylobacter*, más que una alergia. Es poco probable que en las reacciones alérgicas los síntomas sean retardados y ocurran 8 a 72 horas después de la exposición. Las alergias alimentarias diferentes a huevo deben considerarse en el diagnóstico diferencial, en especial si la reacción ocurre a alimentos que contienen múltiples ingredientes.

Reactividad cruzada

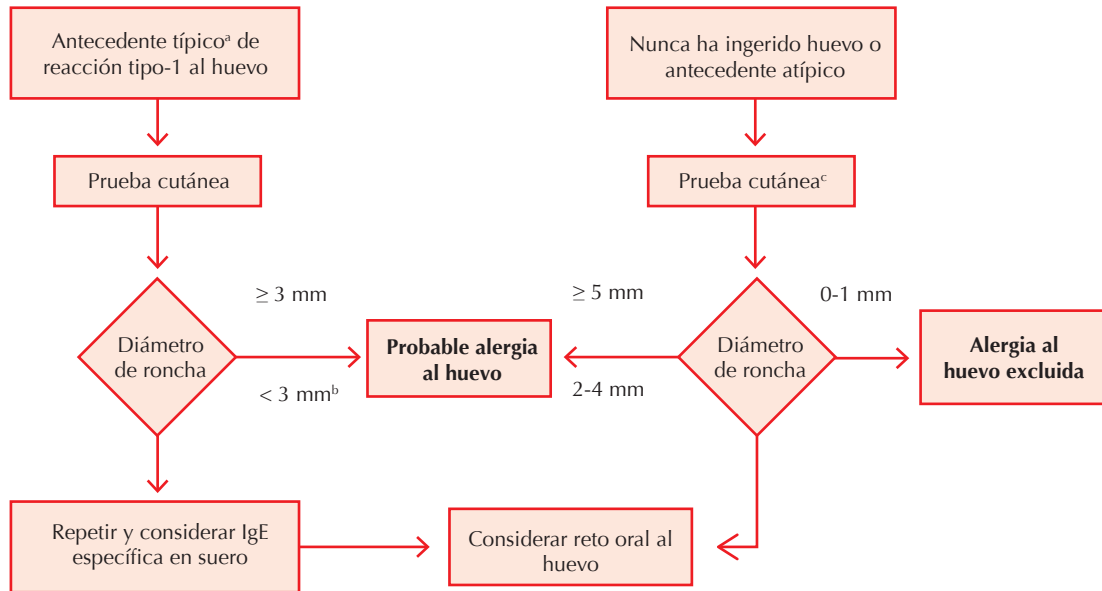
Se ha reportado reactividad cruzada clínica y serológica con otros huevos de aves (pavo, pato, ganso, gaviota y codorniz).^{50,51} Una minoría de pacientes con alergia al huevo también son reactivos a la carne de pollo. La albúmina sérica del pollo (Gal d 5) es la responsable de esta reactividad cruzada.⁵²

Pruebas no recomendadas para el diagnóstico de alergia alimentaria

Las pruebas intradérmicas y las pruebas de IgG e IgG4 no se recomiendan para la evaluación de alergia al huevo o a otro alimento (Figura 1).⁵³

Tratamiento

La identificación y la eliminación en la dieta de la proteína de huevo responsable de las reacciones alérgicas es el tratamiento primario y el único validado contra la alergia a este alimento.⁵⁴



^a Un antecedente típico es el rápido inicio de los síntomas; por ejemplo, urticaria, angioedema, vómito, dolor abdominal, dificultad para respirar o falta de aliento. La prueba cutánea siempre debe dar diámetros superiores a los del control negativo.
^b La alergia clínica puede encontrarse en los niños pequeños, con diámetro de roncha de 2 mm, especialmente si hay un brote asociado.
^c No se recomienda como prueba de detección de alergia al huevo.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de alergia al huevo.

Sin embargo, no es fácil evitar de manera total el contacto con los alérgenos de huevo, por lo que es necesario el trabajo en conjunto con un nutriólogo para llevar una dieta de eliminación adecuada, sobre todo cuando el paciente es alérgico a múltiples alimentos.^{55,56}

El huevo servido en una forma fácil de reconocer es fácil de evitar, pero existen diferentes tipos de alimentos industrializados con derivados de huevo, por lo que es importante leer la etiqueta del producto a consumir en caso de que contenga los siguientes ingredientes: albúmina, clara o yema de huevo, globulina, livetina, mayonesa, merengue, ovoalbúmina, ovomucina, ovomu-

coide, ovovitellina, Simplese® (se usa como sustituto de grasa y está hecho a base de huevo) y E 161b (luteína, pigmento amarillo). Una dieta libre de huevo puede ser muy difícil de mantener, a menos que la comida sea completamente elaborada en casa, a base de alimentos frescos.

Lactancia materna

La proteína de huevo es detectable en la leche materna; asimismo, la dermatitis atópica de niños alimentados con leche materna puede disminuir con la eliminación del huevo de la dieta materna, por lo que está contraindicado suspender la lactancia materna.^{57,58}

Proveer plan de tratamiento de urgencia

Toda familia con niños alérgicos al huevo debe tener un plan de manejo apropiado, con una dosis de antihistamínico disponible y durante una reacción leve, esto puede ser suficiente. Sólo los niños que tienen una reacción alérgica grave con evidencia de daño de la vía aérea (sibilancias, cambios en la voz, estridor laríngeo) o hipotensión deben ser provistos con adrenalina autoinyectable y ser referidos, al menos una vez al año, con un alergólogo pediatra. Los pacientes con alergia al huevo y asma que requieren tratamiento preventivo con esteroides inhalados también deben considerarse para ser capacitados en la administración de adrenalina autoinyectada. La familia debe recibir capacitación para la administración de medicamentos de urgencia, así como los cuidadores y maestros a cargo en las escuelas.⁵⁹

Alivio de la alergia al huevo

Según diferentes artículos, la historia natural de la enfermedad parece ser la adquisición de tolerancia para alérgenos alimentarios, entre éstos, las proteínas de huevo en la edad escolar.⁵⁹⁻⁶¹ Sin embargo, en años recientes, esta tolerancia parece alcanzarse más tardíamente.⁶⁰ En un estudio británico que incluyó más de 850 niños, se menciona que 4% desarrolló tolerancia a los cuatro años de edad, 12% a los seis años, 37% a los 10 años y 68% a los 16 años de edad. En este mismo estudio se describe que los pacientes con IgE específica mayor de 50 kU/L al final de las pruebas se catalogan como improbables a que desarrollen tolerancia en la edad escolar.⁶¹ En este artículo se menciona que la población referida es altamente atópica, por lo que es necesario realizar estudios en población mexicana. Un interés reciente por medir la IgE específica a los alérgenos principales del huevo, particularmente ovomucoide, que es resistente a la degradación por calor, demostró que la sensibilización contra epítopes secuenciales de ovomucoide es más

frecuente en pacientes con alergia persistente que en sujetos con alergia a huevo ya aliviada.

Reintroducción

La velocidad a la que la alergia al huevo se alivia puede variar ampliamente en cada paciente, así que el momento apropiado para la reintroducción del alimento debe considerarse en cada caso particular. La reintroducción no debe realizarse en seis meses después de una reacción alérgica. En niños con síntomas leves (o sólo cutáneos) en exposiciones significativas que no desencadenen asma se puede reintroducir el consumo de huevo bien cocido a la edad de dos a tres años. Si esto es bien tolerado, la reintroducción de huevo levemente cocido (por ejemplo, revuelto) puede considerarse a la edad de tres a cuatro años. Si hubo una reacción en esta etapa, la dieta previa tolerada debe continuarse durante seis meses más. No debe indicarse la reintroducción del huevo en casa si hubo síntomas gastrointestinales, respiratorios o cardiovasculares graves durante la reacción previa, y debe realizarse únicamente bajo supervisión médica estricta.^{62,63}

En el caso de síntomas de alergia grave o persistentes al huevo, los niños deben tener un seguimiento más estrecho, con recordatorio de eliminación en la dieta, y reforzar la capacitación con la administración de medicamentos en los cuidadores. Una conducta razonable sería realizar una prueba cutánea o concentración de IgE específica después de un año para decidir realizar un reto en el consultorio o en el hospital, si la medida de la roncha o el valor de IgE específica al huevo disminuyen 50%; aunque puede haber ciertas excepciones, si el niño en algún reto accidental no tuvo manifestaciones graves.^{63,64}

Vacunas

En la actualidad, algunas vacunas se realizan en tejido alantoideo o fibroblastos de embrión de pollo,

como la vacuna de la fiebre amarilla, influenza y triple viral o MMR (sarampión, rubéola y paperas). Estas vacunas debe evaluarlas individualmente el médico para su aplicación en dosis graduadas, sobre todo en casos de anafilaxia al huevo.^{63,64}

Muchos protocolos se han utilizado para una vacunación segura en pacientes con antecedente de reacciones de hipersensibilidad grave al huevo. El protocolo de dos dosis, la primera con 1/10 de la dosis, seguida de 9/10 de la dosis a los 30 minutos, se ha tolerado sin ninguna reacción adversa. En casos seleccionados, y sólo bajo la supervisión de un alergólogo, se realiza un reto de múltiples dosis graduadas en pacientes con reacciones de riesgo alto.⁶³

Tratamiento coadyuvante

En la actualidad se buscan nuevas alternativas terapéuticas, mismas que están en fase experimental.

Biológicos

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE. Además de disminuir la IgE libre, los anticuerpos anti-IgE también disminuyen la expresión del receptor de alta afinidad FcεRI en las células cebadas y los basófilos, lo que resulta en disminución de la activación y liberación de histamina y otros mediadores de inflamación.⁶³

Anticuerpo monoclonal anti-interleucina (IL)-5 (mepolizumab)

Los trastornos gastrointestinales asociados con eosinófilos, como la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica, son un espectro de enfermedades inflamatorias cada vez más reconocido de fisiopatología mixta, con mecanismos mediados y no por la IgE. Dado que la IL-5 es un importante activador y regulador de los eosinófilos, el mepolizumab se administró en el tratamiento de trastornos gastrointestina-

les asociados con eosinófilos. Algunos estudios piloto de pacientes con esofagitis eosinofílica o gastroenteritis eosinofílica con mepolizumab resultaron en disminución de la eosinofilia periférica y la eosinofilia tisular, pero con alivio mínimo de los síntomas. Se necesitan ensayos controlados y aleatorizados más grandes para aclarar aún más la eficacia y la seguridad de este tratamiento en pacientes con trastornos gastrointestinales asociados con eosinófilos.⁶⁵

Inmunoterapia específica al alérgeno

Los mecanismos por los que la inmunoterapia específica tiene sus efectos pueden incluir la modulación de las células efectoras inmunitarias, como células T, células B, eosinófilos, basófilos y células cebadas, la generación de células T reguladoras específicas al alérgeno, aumento significativo en la IgG4 específica al alérgeno y también IgG1 e IgA, así como disminución de la IgE. La administración subcutánea de alérgenos convencionales es sumamente eficaz para el tratamiento de enfermedades alérgicas, principalmente de origen no alimentario. Debido a un efecto secundario grave poco frecuente de anafilaxia y la necesidad de inyecciones subcutáneas repetidas durante varios años, existen varios intentos de superar estas limitaciones, como la búsqueda de nuevas rutas de tratamiento, como la inmunoterapia oral o sublingual, y la modificación de alérgenos para eliminar los epítomos de unión de la IgE. Como la inmunoterapia específica es un tratamiento bien establecido contra algunas enfermedades alérgicas, se realizaron varios ensayos clínicos y estudios de modelos animales para investigar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica convencional y la modificada en las alergias alimentarias mediadas por IgE.⁶⁴

Inmunoterapia oral. En lugar de una inyección, el extracto alérgico se ingiere de manera inmediata y esto ofrece un enfoque terapéutico,

en teoría, más cómodo y seguro que la inmunoterapia subcutánea; la inmunoterapia oral para los alimentos es actualmente una de las inmunoterapias investigadas con más frecuencia para el tratamiento de alergias alimentarias mediadas por IgE.^{65,66}

Siete pacientes con antecedentes de alergia al huevo se sometieron a un protocolo de inmunoterapia oral al huevo de 24 meses, con fases de inducción, consolidación y mantenimiento. Las concentraciones de IgG específica al huevo aumentaron de manera significativa, mientras que las concentraciones de IgE específica al huevo no cambiaron de manera significativa. Tres de los siete pacientes toleraron ingestiones accidentales de huevo durante el tratamiento. Al final del estudio, todos los pacientes toleraron de manera significativa más proteína de huevo que en el inicio del estudio. En un ensayo clínico abierto de inmunoterapia oral al huevo, las dosis diarias de huevo se aumentaron de manera gradual, de acuerdo con las concentraciones de IgE específica a la clara de huevo. Seis pacientes que completaron todo el protocolo desarrollaron tolerancia clínica al huevo. El diámetro medio del habón en las pruebas cutáneas a la clara de huevo disminuyó de 10 a 2.5 mm durante la inmunoterapia oral ($p=0.03$). En comparación con los datos de referencia, las concentraciones de IgE específica a la clara de huevo disminuyeron de manera significativa y las concentraciones de IgG4 correspondientes aumentaron durante el estudio.⁶⁶

Aunque se observaron reacciones adversas durante el tratamiento, la mayor parte de éstas fueron leves y curables; la inmunoterapia oral parece ser segura y eficaz para el tratamiento de alergias alimentarias. Se realizaron esquemas acelerados (desensibilización) con buenos resultados y desarrollo de tolerancia al huevo en días, en lugar de meses.⁶⁷ No obstante, se necesitan más estudios para establecer los protocolos para cada alérgeno específico del huevo, antes de

que la inmunoterapia oral se convierta en una práctica rutinaria.⁶⁶

Inmunoterapia con alérgenos modificados. La cuestión más apremiante en la inmunoterapia son las reacciones inmediatas derivadas de la interacción entre la IgE y los alérgenos. Aunque la alteración de las vías de administración para los alérgenos, como se discutió, puede aumentar de manera significativa el cumplimiento y la seguridad de la inmunoterapia, todavía suceden reacciones adversas graves, como anafilaxia. La modificación de los epítomos de unión a la IgE en los alérgenos puede interferir con la unión de la IgE a los alérgenos y reducir el riesgo de reacciones alérgicas durante la inmunoterapia.⁶⁷

Mediante el uso de tecnología recombinante los alérgenos alimentarios de huevo podrían reproducirse y los epítomos de unión a la IgE de esas proteínas recombinantes podrían modificarse de manera adicional; por ejemplo, por mutagénesis dirigida al sitio podría reducirse la alergenidad, que sería otro objetivo terapéutico. Los enfoques anteriores como tratamiento de alergias a los alimentos se evaluaron en numerosos estudios en animales y los resultados preliminares de la mayor parte de los estudios son alentadores. En el futuro se deben realizar más ensayos clínicos en humanos para investigar la posibilidad de aplicación clínica de estas estrategias de tratamiento contra las alergias alimentarias.^{68,69}

REFERENCIAS

1. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688.
2. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-456.
3. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-309.

4. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-1417.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-349.
6. Challacombe DN. The incidence of coeliac disease and early weaning. *Arch Dis Child* 1983;58:326.
7. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009;64:1407-1416.
8. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-813.
9. Krogulska A, Bialek J, Wąsowska-Królikowska K. Tolerance to heated cow's milk and egg in children with allergy to this food. *Post Dermatol Alergol* 2011;XXVIII:277-284.
10. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, HealthNuts study, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:485-491.
11. Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, et al. Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1575-1584.
12. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, et al. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706-12.
13. Kim J, Chung Y, Han Y, Ahn K, Lee SI. The natural history and prognostic factors of egg allergy in Korean infants with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:107-114.
14. Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1855-1861.
15. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35:173-178.
16. Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Muñoz FM, et al. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-1469.
17. Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. Effect of maternal egg consumption on breast milk ovalbumin concentration. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1186-1191.
18. Alonso Lebrero E, Fernández Moya L, Somoza Álvarez ML. Alergia a leche y huevo en niños. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:96-115.
19. Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, Food Allergy Committee of SEICAP, et al. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein. Madrid: *Allergol Immunopathol* 2013;41:320-336.
20. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.
21. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, Vassilopoulou E, et al. Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-415.
22. Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, Primeau MN, Singer S. Tolerance to cooked egg in an egg allergic population. *Allergy* 2006;61:900-901.
23. Ford RP, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child* 1982;57:649-652.
24. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-819.
25. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children—a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440-1445.
26. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-442.
27. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236-239.
28. Ramesh S. Food allergy overview in children. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:217-230.
29. Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Egg allergy: are all childhood food allergies the same? *J Paediatr Child Health* 2007;43:214-218.
30. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1-58.
31. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, EPAAC Study Group, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-168.
32. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-824.
33. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-728.
34. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-1206.
35. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-368.

36. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-941.
37. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1386-1388.
38. Hsu P, Mehr S. Egg: a frequent trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:241-242.
39. Kondo M, Fukao T, Omoya K, Kawamoto N, et al. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month-old boy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:63-66.
40. 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;95:1215-1220.
41. de Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:113-117.
42. Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515-1519.
43. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-1226.
44. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-441.
45. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-1546.
46. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
47. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:144-149.
48. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-553.
49. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-588.
50. 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.
51. Alessandri C, Calvani M Jr, Rosengart L, Madella C. Anaphylaxis to quail egg. *Allergy* 2005;60:128-129.
52. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A, de las Heras M, et al. Chicken serum albumin (Gal d 5*) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001;56:754-762.
53. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter Update-2013. *J Allergy Clin Immunol* 2013.
54. Allen CW, Kemp AS, Campbell DE. Dietary advice, dietary adherence and the acquisition of tolerance in egg-allergic children: a 5-yr follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:213-218.
55. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159-167.
56. Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, Hourihane JO, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy* 2014;69:845-853.
57. Kemp AS. Egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:696-702.
58. Kemp AS, Allen CW, Campbell DE. Parental perceptions in egg allergy: does egg challenge make a difference? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:648-653.
59. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
60. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
61. Clark AT, Skypala I, Leech SC, Ewan PW, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116-1129.
62. Hu W, Katelaris CH, Kemp AS. Recurrent egg allergy in adulthood. *Allergy* 2007;62:709.
63. Yang YH, Chiang BL. Novel approaches to food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46:250-257.
64. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
65. García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, Galindo PA, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1289-1296.
66. Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, et al. Baked egg food challenges-clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1189-1195.
67. Tosca MA, Pistorio A, Accogli A, Silvestri M, et al. Egg allergy: the relevance of molecular-based allergy diagnostics. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1094-1095.

68. Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-455.
69. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:244-250.
70. 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;100:444-451.
71. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196-201.
72. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-273.
73. Komata T, Söderström L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1272-1274.
74. Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:173-179.