

## **A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg**

Clark A, Islam S, King Y et al. *Clinical and Experimental Allergy* 2011; 41, 706–712

### **Popolazione studiata**

Lo studio longitudinale è stato condotto presso la Clinical Research Facility at the Cambridge Biomedical Research Campus tra il 2004 e il 2010. I bambini che avevano una storia di tipica reazione di ipersensibilità di tipo I per le uova e/o un diametro medio dello skin prick test  $\geq 3$  mm (estratto intero di uovo ALK-Abello, Horsholm, Denmark), e/o livelli di IgE specifiche in circolo  $\geq 0.35$  kU/L (ImmunoCap FEIA, Phadia, Uppsala, Sweden) al momento della diagnosi sono stati invitati a partecipare allo studio. Sono stati arruolati anche soggetti che non avevano assunto in precedenza proteine dell'uovo se avevano un challenge positivo per uovo o un prick test positivo o presenza di IgE specifiche per uovo in circolo al momento dei TPO.

### **Tests di provocazione orale**

TPO in aperto sono stati eseguiti sia con uovo ben cotto in dolce da forno (cottura a temperatura di 180°C per 20 minuti), sia con uovo non cotto. La quantità di uovo ben cotto è stata progressivamente aumentata, ad intervalli di 10 minuti, in 5 dosi (0.4 g, 0.8 g, 1.5 g, 3 g, 6 g fino ad una dose cumulativa di circa 1.0 g di proteine). La quantità di uovo crudo era pari a 0.5 g, 1 g, 2 g, 6 g, 12 g fino ad una dose cumulativa di circa 2.6 g di proteine. I soggetti sono stati osservati per circa 2 ore. Il TPO era terminato o quando tutte le dosi erano tollerate o se si verificavano reazioni oggettive (es sviluppo di 2 o più casi di eritema, orticaria distante dalla bocca o angioedema, rinocongiuntivite, wheeze, dolori addominali con modifiche comportamentali o vomito, comparsi entro 2 ore). I sintomi soggettivi non sono stati presi in considerazione. I soggetti erano considerati tolleranti se essi non accusavano alcuna reazione alla dose piena e se non erano riportate reazioni ad una susseguente reintroduzione a casa. Se un soggetto tollerava uova ben cotte in precedenza, era poi sottoposto ad un challenge con uovo crudo in un giorno separato. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a TPO con uovo ben cotto inizialmente, se il test era negativo, erano sottoposti a TPO con uovo crudo. Le reazioni lievi sono state trattate con antistaminici, sintomi lievi a carico delle vie aeree sono stati trattati con salbutamolo nebulizzato, mentre l'adrenalina è stata utilizzata in caso di gravi reazioni.

### **Follow-up longitudinale**

I partecipanti sono stati seguiti con un follow up longitudinale e sono stati sottoposti a TPO annuale con uova, esecuzione dello SPT e dosaggio delle IgE specifiche per uova. I soggetti che hanno reagito alle uova ben cotte o a quelle crude hanno ripetuto i TPO ogni 12 mesi per la stessa forma di uovo. Una piena o parziale risoluzione era riportata se il soggetto non accusava reazioni a uova crude o ben cotte rispettivamente. I partecipanti che tolleravano le uova ben cotte al challenge erano incoraggiati ad introdurre uova ben cotte nella loro dieta. I partecipanti che al TPO tolleravano uova non cotte alla loro prima visita non erano più sottoposti a TPO.

### **Risultati**

Sono stati condotti 181 challenge per uovo di gallina (77 con uovo ben cotto in 58 bambini e 104 per uovo non cotto in 74 bambini). Sono stati studiati 95 bambini: di essi, 42 (44%) sono stati sottoposti ad un unico TPO, 33 (35%) a 2, 12 (13%) a 3, cinque a 4 e 3 a 5.

### **Caratteristiche cliniche dei partecipanti**

L'età di insorgenza di allergia all'uovo (definita come prima clinica reazione a uovo) è di 12 mesi, mediana (IQR-interquartile range-8-13 mesi). Non vi era alcuna differenza significativa nel periodo di insorgenza dell'allergia tra i soggetti sottoposti a TPO per uovo crudo o ben cotto. L'età media al momento dell'arruolamento era di 55 mesi (IQR 32-87 mesi). La durata media della allergia all'uovo (prima reazione segnalata fino all'arruolamento) è di 52 mesi (IQR 31-77 mesi). L'uovo che aveva provocato l'iniziale reazione era ben cotto (tipicamente torta o biscotti) in cinque (5%), leggermente cotto (in genere uova strapazzate) in 58 (61%) e crudo (Maionese ad esempio) in nove (9%). Cinque soggetti (5%) hanno reagito per contatto cutaneo solo a uovo crudo e 15 (16%) non hanno mai consapevolmente mangiato o reagito ad un uovo ma la diagnosi è stata posta in base ai tests allergometrici e al TPO. I sintomi riportati nella fase prestudio erano: reazioni cutanee in 57 (60%), gastrointestinali in 20 (21%), respiratori in 11 (12%). Sette bambini hanno accusato anafilassi, di questi cinque hanno reagito ad uovo poco cotto, uno all'ingestione di uovo crudo e uno all'ingestione di uovo a cottura non nota. L'adrenalina è stata utilizzata in cinque

soggetti, antistaminici solo in 17, broncodilatatori per via inalatoria in due e corticosteroidi per via orale in uno.

I TPO con uovo sono stati eseguiti ad una età mediana di 55 mesi (16–288 mesi) per l'uovo ben cotto e all'età mediana di 66 mesi (17–184 mesi) per l'uovo crudo. I TPO erano positivi in 28/77 (37%) in caso di somministrazione di uovo ben cotto e in 61/104 (59%) in caso di somministrazione di uova crude. In 40 soggetti il TPO iniziale è stato eseguito con uovo crudo per una storia di tolleranza all'uovo ben cotto (21 di questi TPO erano negativi e 19 erano positivi).

### **Sintomi indotti dal TPO positivo**

In caso di TPO con uovo ben cotto, 3/28 (11%) soggetti reagivano alla prima dose orale (tutti prurito orale). In 23/61 (38%) casi di TPO con uovo crudo si verificava reazione alla prima dose orale (prurito orale in 10, nausea in uno e rash cutaneo in 12)

Table 1a. Symptoms experienced during positive egg challenges (numbers of subjects are shown with percentages in parentheses). Symptoms are shown according to type of egg challenge

Type of egg challenge	Total positive challenges	Cutaneous	Gastrointestinal	Respiratory*	Rhinitis
Well cooked	28	18 (65)	19 (68)	0	11 (39)
Uncooked	61	46 (75)	34 (56)	9 (15)	20 (36)
Total	89	64	53	9	31

\*Excluding rhinitis.

Cutaneous symptoms were recorded if erythema, urticaria or cutaneous angioedema occurred. Gastrointestinal symptoms were recorded if nausea, vomiting or abdominal pain (sufficient to alter behaviour) occurred and respiratory symptoms were recorded if wheezing or cough occurred during challenge.

### **Caratteristiche immunologiche**

La mediana (e l' IQR) dei mm di pomfo allo skin prick test e i livelli di IgE vs il bianco d'uovo (kU/L) al momento del TPO per tutti i partecipanti erano di 4mm (2–5) e 2 kU/L (0.6–6.8), rispettivamente.

### **Risoluzione**

La tolleranza era raggiunta più rapidamente all'uovo ben cotto, rispetto a quello crudo. L'età mediana in cui compariva la tolleranza era di 67 mesi (5.6 anni) per l'uovo ben cotto e di 127 mesi per l'uovo crudo. L'hazard ratio (<http://aac.asm.org/cgi/reprint/48/8/2787>) era pari a 2.23 (95% CI (10.3 aa) 1.6–3.9). Le curve evidenziano che c'è una rapida, precoce acquisizione della tolleranza ad uova ben cotte ed ad uova crude nella maggior parte dei pazienti mentre in una minoranza la velocità di risoluzione è più lenta, esiste una precoce separazione nelle le curve.

In quelli che sono più vecchi e che hanno una risoluzione più lenta c'è una più alta differenza nella pendenza delle curve, per cui il tasso di risoluzione dell'allergia ad uovo crudo è più lento. Nondimeno una risoluzione della patologia continua ad aversi in caso di allergia ad uova ben cotte all'età di 158 mesi (13.2 aa) e per l'uovo non cotto fino ai 182 mesi (15.2 aa).

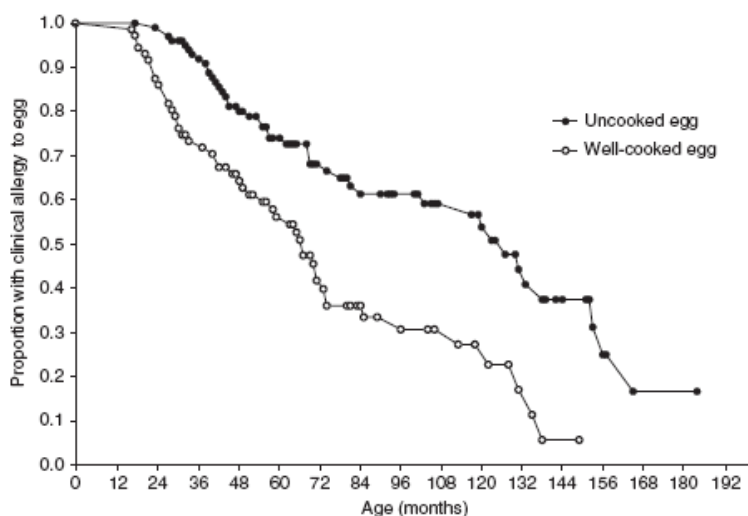


Fig. 1. Cumulative persistence (survival) of allergy to well-cooked and uncooked egg expressed using Kaplan-Meier survival curves. Log-rank test for difference between curves;  $P < 0.0001$ . Median age at acquisition of tolerance is 67 months (5.6 years) for well-cooked and 127 months (10.3 years) for uncooked egg.

Per la reintroduzione a casa delle uova il timing dovrà essere considerato su base individuale. **Essa dovrà essere evitata nelle seguenti circostanze :**

- Bambini con precedenti sintomi di allergia all'uovo che interessano l'apparato respiratorio (tosse, edema della gola con es soffocamento), l'intestino (grave vomito o diarrea) o la circolazione (svenimento, fiacchezza o shock)
- Bambini che hanno reazioni meno gravi ma a tracce dell'alimento
- Bambini che hanno un asma scarsamente controllato

**( Adattato da BSACI -British Society of Allergy and Clinical Immunology- linee guida sulla gestione dell' allergia all'uovo Clark A, Skypala I, Leech S et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. Clin Exp Allergy 2010; 40:1116–29)**

I dati del gruppo studiato, come già riportato in letteratura, mostrano che i bambini che tollerano l'uovo ben cotto possono ancora reagire all'uovo crudo, in alcuni casi sono state riportate anche gravi reazioni (Eigenmann PA. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:587–8).

La velocità con cui l'allergia alle uova non cotte si risolve varia grandemente tra i singoli soggetti per cui il timing e l'approprietezza della reintroduzione vanno valutati caso per caso. Alcuni biomarkers possono essere di aiuto. Recenti studi hanno evidenziato che i livelli assoluti (Savage JH et al J Allergy Clin Immunol 2007; 120:

1413–7) e il tasso di caduta delle IgE vs il bianco d'uovo (Shek LP et al J Allergy Clin Immunol 2004; 114:387–91) possono essere utili nell'identificare i pazienti in cui l'allergia all'uovo si risolve. Bambini con un picco di livelli ematici di IgE  $< 2$  kU/L hanno un tasso di risoluzione più rapido (Savage JH et al J Allergy Clin Immunol 2007; 120:1413–7), inoltre una riduzione nei livelli di IgE sieriche specifiche del 50% in 12 mesi si associa con una probabilità di tolleranza pari a 0.52 (Shek LP et al J Allergy Clin Immunol 2004; 114:387–91, Boyano-Martinez et al. (Boyano-Martinez T et al J Allergy Clin Immunol 2002; 110:304–9) in uno studio prospettico hanno trovato che livelli sierici di IgE di 1.98 kU/L e skin prick test con pomfo di 6 mm possono differenziare i bambini che tollerano precocemente l'uovo crudo vs i late responders.

Di recente sono state misurate le IgE specifiche contro i maggiori allergeni dell'uovo, in particolare vs l'ovomucoide che è termoresistente (Jarvinen KM et al Allergy 2007;62:758–65) hanno dimostrato che IgE vs epitopi sequenziali dell'ovomucoide si trovano più spesso in pazienti con persistente allergia alle uova. Uno studio su 108 soggetti allergici alle uova (età mediana 35 mesi) ha mostrato che bassi livelli di IgE specifiche per il bianco d'uovo e l'ovomucoide si associano a tolleranza per uova ben cotte (Ando H et al J Allergy Clin Immunol 2008; 122:583–8) per cui misurazioni delle IgE specifiche vs ovomucoide possono aiutare a predire la risoluzione dell'allergia alle uova e la selezione di pazienti per l'introduzione a casa di

prodotti con uovo ben cotto: per cui le linee guida per l'introduzione dell'uovo cotto possono essere modificate dai livelli di IgE per gli allergeni della component resolved diagnosis.

Di recente si è cominciato ad individuare differenti fenotipi di soggetti allergici alle proteine dell'uovo e del latte che sono associati ad una prognosi differente (Sicherer SH et al Annu Rev Med 2009;60:261-77).

### **Editoriale a commento**

#### **Re-defining food allergy phenotypes and management paradigm: is it time for individualized egg allergy management?**

S. A. Leonard and A. Nowak-Wegrzyn. *Clinical & Experimental Allergy*, 2011; 41, 609-611

Dati epidemiologici hanno evidenziato che età del paziente, atopia concomitante ed allergeni coinvolti hanno un ruolo importante nella prognosi (Wood RA *Pediatrics* 2003; 111:1631-7). Circa l'80% dei bambini diventano tolleranti al latte ed alle uova mentre solo il 20% dei bambini diventano tolleranti alle arachidi.

Nei bambini con allergie multiple alimentari molti hanno allergie persistenti dopo i 10 anni (Savage JH et al *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1413-7; Skripak JM et al *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1172-7). Maggiore è la persistenza dell'allergia alimentare, meno verosimilmente il soggetto diventa tollerante. E' notorio attualmente che soggetti che producono IgE vs epitopi conformazionali di ovomucoide (bianco dell'uovo) e caseina (latte di mucca) di solito presentano allergia transitoria mentre quelli che producono IgE vs epitopi sequenziali tendono ad avere un'allergia persistente (Jarvinen KM et al *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:293-7).

Negli studi che hanno confermato la tolleranza a prodotti trattati in forma estensiva con calore (prodotti da forno) tramite test di provocazione orale, circa l'80% dei bambini sono capaci di introdurre nella loro dieta prodotti da forno in modo sicuro (Lemon-Mule H et al *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983; Nowak-Wegrzyn A et al *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342-7).

L'ingestione di prodotti da forno non ha avuto effetti negativi sulla crescita o sulla permeabilità intestinale. L'introduzione di uovo o latte trattati ad alte temperature si associa con una riduzione del diametro del pomfo cutaneo allo skin prick test (SPT) e con un aumento dei livelli di anticorpi specifici IgG4. Nello studio che ha riguardato il latte trattato con calore, c'è stato un aumento transitorio dei linfociti T regolatori CD25+Foxp3+.

Questi dati sono simili a quelli associati con l'immunoterapia orale per alimenti e suggeriscono che uovo e latte trattati con alte temperature, introdotti nella dieta, potrebbero promuovere lo sviluppo di tolleranza alle uova e al latte non trattati con calore (Scurlock AM et al *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:186-93), supportando così l'idea che un più individualizzato approccio alla allergie da uovo e latte è possibile.

Una stretta dieta di eliminazione per latte e uova è complicata da seguire e si associa a rischi di deficienze nutrizionali e ad una cattiva qualità della vita di tutta la famiglia del bambino allergico. La British Society for Allergy and Clinical Immunology

(BSACI) ha recentemente pubblicato delle raccomandazioni per la reintroduzione a casa di uova ben cotte al forno (Clark AT et al *Clin Exp Allergy* 2010; 40:1116-29).

Queste linee guida consigliano una reintroduzione a domicilio di uova ben cotte (per esempio in una torta all'età di 2-3 anni; se l'uovo è ben tollerato si passa alla somministrazione di uova cotte leggermente, es. uova strapazzate), all'età di 3-4

anni in pazienti con una storia di sintomi lievi per una significativa esposizione ad uova, bambini che, peraltro non soffrono di asma attivo. Queste nuove linee guida BSACI sollevano diversi interrogativi senza risposte supportate da prove. Il primo è

come identificare i candidati idonei per la reintroduzione a casa. Possiamo prevedere in modo attendibile la gravità di una reazione? E come possiamo classificare i soggetti in cui non c'è storia di esposizione ma in cui esistono per esempio skin prick tests positivi? Non ci sono criteri universalmente accettati per classificare una allergia alimentare in lieve, moderata e grave. La gravità può essere valutata sulla base dei sintomi e, in tal caso una anafilassi alimenti indotta sembra implicare un aumentato rischio per future reazioni gravi, ma è noto che una anafilassi anche grave, è stata diagnosticata in soggetti che non avevano accusato in precedenza reazioni gravi (Sampson HA et al *N Engl J Med* 1992; 327:380-4; Bock SA et al. *J*

Allergy Clin Immunol 2001; 107:191–3). Nella pratica alcuni allergologi tengono conto, per quantizzare la gravità di una reazione vs alimenti, tanto dei sintomi quanto della quantità di allergene ingerito che è in grado di innescare una reazione.

Altri considerano segno di gravità il ricorso all'adrenalina, ma questo dato non è attendibile in quanto l'uso di farmaci specifici e di adrenalina in particolare, dipende se la terapia è eseguita dai genitori o dal medico curante, dalla sua disponibilità, dall'interpretazione dei segni e dei sintomi. La gravità di una reazione dipende da molteplici fattori tra cui la quantità di allergene ingerito, la preparazione del cibo, la presenza di una malattia acuta, di una patologia cronica, dal consumo di alcol, di farmaci anti-acidi, dall'esercizio fisico. Si potrebbe ricorrere anche alla quantizzazione delle IgE specifiche ma è necessario sapere che tali livelli non sono comparabili tra gli alimenti e sono utili solo per una previsione di probabilità che un individuo reagisca se l'alimento viene ingerito, ma non prevedono la comparsa di reazione né il tipo di sintomo che si può manifestare (Sampson HA et al J Allergy Clin Immunol 2001; 107:891–6. Clark et al. (Clin Exp All 2011;41:706-12) hanno condotto uno studio longitudinale su 95 bambini affetti da allergia alle uova. Gli autori interpretano i loro risultati come supporto a quanto affermato dalle linee guida. I bambini sono stati in grado di tollerare uova ben cotte (pan di Spagna cotto al forno a 180°C per 20 min) ad una età media di 5,6 anni (range 2-13,2 anni) e l'uovo non cotto a 10,3 anni (range 2-15,2 anni), confermando così l'osservazione che la tolleranza all'uovo ben cotto precede lo sviluppo di tolleranza alle uova non cotte. La coorte aveva una mediana di insorgenza di allergia a 12 mesi (IQR 8-13 mesi), una bassa incidenza di precedente anafilassi all'uovo(7%), bassi livelli di IgE specifiche per uovo (mediana 2 kU / L; IQR 0.6–6.80 kU/L), e diametro del pomfo cutaneo da piccolo a moderato (mediana 4mm; IQR 2–5mm). Queste caratteristiche verosimilmente costituiscono un bias in quanto è stata selezionata una popolazione con soggetti affetti da allergia lieve alle uova. In una coorte di bambini con allergia all'uovo presumibilmente più grave, è stato difficile prevedere in base alla storia o le prove se essi avrebbero tollerato uovo in prodotti da forno. Inoltre il 19% dei soggetti reattivi all'uovo ben cotto (muffin) e il 23% di tolleranti per l'uovo ben cotto ma reattivi all'uovo poco cotto (toast alla francese) accusavano anafilassi lieve trattata con adrenalina intramuscolare. Ciò contrasta con la nozione che la tolleranza di prodotti con uovo ben cotto predice in misura attendibile reazioni più lievi a uovo poco cotto ed evidenzia inoltre le differenze nella gestione dell'anafilassi lieve tra i vari allergologi. Ci sono prove che l'aggiunta di uovo ben cotto in prodotti da forno alla dieta dei bambini allergici può essere provata con il vantaggio ulteriore di un netto miglioramento della qualità della vita e dello stato di nutrizione. Alcune ricerche sostengono che l'aggiunta di uova ben cotte può accorciare i tempi di risoluzione di allergia alle uova. I pazienti, però, devono essere accuratamente selezionati. Le recenti linee guida per l'allergia alimentare dell' NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) non hanno consigliato di introdurre le uova ben cotte nella gestione dell'allergia alle uova (Boyce J et al J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (6 Suppl.):S1–58). Nondimeno lo studio di Clark et al fornisce una preziosa analisi individualizzante e semplificante la gestione dei bambini con allergia all'uovo lieve. Tuttavia, non sembrano essere pienamente definiti i fenotipi e i marcatori affidabili di una allergia all'uovo di lieve entità, per cui essi non hanno convalidato la sicurezza di introduzione a casa di uovo ben cotto /in prodotti da forno