

## Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study.

Koplin JJ et al. *JACI* 2010; 126: 807-813

Questo è il primo studio di popolazione su larga scala, che indaga le possibili relazioni esistenti tra epoca di introduzione dell'uovo e lo sviluppo di allergia all'uovo.

Stringendo le conclusioni in una frase, i dati ottenuti sembrano dimostrare che il *rischio minore di sviluppare allergia all'uovo si ha nei bambini che lo introducono cotto tra i 4 e i 6 mesi di vita*. Lo studio ha alcuni punti di forza (campione numeroso, aggiustamento per fattori confondenti come la predisposizione familiare, valutazione allergologica completa) ma vi sono alcuni aspetti discutibili, soprattutto nell'interpretazione dei risultati. Sicuramente i dati ottenuti sono applicabili alla popolazione australiana (cittadina) ma la loro "estensione" a tutti i bambini va fatta con estrema cautela. Gli autori non hanno studiato i meccanismi immunologici sottostanti, ma si sentono confortati dai risultati che sembrano essere in linea con la nuova teoria della "finestra immunologica" in cui l'introduzione dei cibi è protettiva contro le allergie alimentari. A scampo di equivoci, comunque, gli autori concludono però che SE tali dati venissero confermati (da ulteriori studi, suppongo), un cambiamento nelle linee guida per lo svezzamento potrebbe ridurre la prevalenza dell'allergia all'uovo.

### Introduzione

Il gruppo della Allen presenta il primo studio di popolazione sugli effetti di una introduzione precoce dell'uovo (cotto) sulla prevalenza di reazioni allergiche a tale alimento.

Dal 1990 si è assistito (per lo meno nel Regno Unito, negli USA e in Australia) ad un incremento marcato delle reazioni avverse ad alimenti (AA, allergia alimentare), in particolare nella fascia d'età tra 0 e 4 anni. Non sembrerebbero ancora ben note le cause di tale aumento, anche se negli ultimi anni si sta facendo strada l'ipotesi che una introduzione tardiva degli alimenti possa contribuire ad un aumento della prevalenza di queste allergie. Lo studio si focalizza sull'uovo, come alimento principale di AA IgE mediata in età pediatrica. E' pur vero che tale AA nella maggior parte dei casi si risolve da sola, ma spesso è fattore di rischio per altre condizioni atopiche (rinite, asma) e comorbidità per altre AA (arachidi e frutta a guscio).

**Scopo dello studio** è determinare se esiste una associazione dell'allergia all'uovo (confermata, a 12 mesi) con la durata dell'allattamento al seno e con l'età di introduzione dell'uovo e degli altri alimenti.

### Materiali e metodi

Lo studio è di popolazione, in singolo centro, cross-sectional.

I bambini esaminati appartengono al gruppo di studio denominato "**HealthNut**" [Osborne NJ et al. *Clin Exp Allergy* 2010;(40) 1516-1522] che si proponeva di valutare la prevalenza dell'AA e di identificare fattori di rischio ambientali *modificabili* per l'AA. Questo studio ha arruolato bambini con età tra 11 e 15 mesi, reclutati in occasione della vaccinazione prevista a 12 mesi circa. Lo studio non era pubblicizzato in modo da non creare bias di selezione. Sono stati scelti i bambini di 12 mesi perché verosimilmente la maggior parte dei Bb di quest'età non hanno ancora introdotto l'arachide nella dieta. Vi sono dati, poi, che riportano una scarsa attendibilità dei prick test prima dei 6 mesi di vita. Inoltre è stata sfruttata, come occasione di reclutamento, la seduta di vaccinazione a 12 mesi, prevista per tutti i bambini. Gli autori riportano che circa il 50% dei bambini affrisce ai servizi di vaccinazione e l'altro 50% viene vaccinato dai medici/pediatri di famiglia.

All'inizio dello studio le linee guide nazionali suggerivano di avviare lo svezzamento non prima dei 6 mesi e di introdurre l'uovo non prima dei 10 mesi di età.

### Protocollo

All'arruolamento veniva chiesto ai genitori di compilare un questionario relativo a: età di introduzione dell'uovo e dei suoi derivati, durata dell'allattamento al seno, età allo svezzamento e fattori confondenti (vedi più sotto). Nei 15-20 minuti di osservazione obbligatoria dopo la vaccinazione, un'infermiera effettuava dei prick test ai bambini (istamina, controllo negativo, albume, arachide, sesamo, latte vaccino o shell-fish \*\*\*).

\*\*\* *Ai primi 2000 bambini era stato fatto il prick per shell-fish, sostituito poi dal latte vaccino. Gli autori giustificano tale scelta per ottenere un dato sulla prevalenza dell'AA agli shell-fish.*

Tutti i bambini con prick test positivi all'albume (considerato se > 1 mm rispetto al controllo negativo) venivano poi inviati per il follow-up al Melbourne's Royal Children's Hospital nelle successive 4-8 settimane per effettuare un test di provocazione (TPO) con l'uovo. Gli altri bambini (con prick negativi) non effettuavano altre indagini, considerandoli verosimilmente non allergici (di tipo IgE mediato). Il TPO veniva effettuato con albume crudo, a dosi crescenti fino a somministrare tutto l'albume di un uovo di 60 gr. Il TPO veniva considerato positivo se vi era almeno uno dei seguenti: 3 concomitanti orticarie (non da contatto) di durata di almeno 5 minuti; vomito severo persistente; angioedema periorbitario; anafilassi (coinvolgimento cardiaco o respiratorio) entro un'ora dall'ultima dose del TPO. Per indagare eventuali reazioni ritardate i genitori venivano contattati da un'infermiera il giorno successivo al TPO. I bambini che tolleravano un uovo intero crudo dovevano poi continuare ad assumere, al domicilio, 1 uovo crudo al giorno per 7 giorni e completare un questionario su eventuali sintomi. Venivano considerati **allergici all'uovo** (e quindi non sottoposti al TPO) i bambini che avevano presentato delle suggestive reazioni allergiche all'uovo (riportate dai genitori) nel mese prima del TPO, con prick positivo e in dieta di esclusione al momento della valutazione.

### Valutazioni

Essendo stata notata una correlazione non-lineare ( $p=0.03$ ) tra la prevalenza di allergia all'uovo e la sua introduzione nella dieta, gli autori hanno categorizzato quest'ultima in fasce d'età: **4-6 mesi, 7-9 mesi, 10-12 mesi e oltre 12 mesi**. Inoltre i bambini sono stati divisi in 2 gruppi in base alla forma alimentare di introduzione: uovo **cotto** (bollito, strapazzato, fritto) oppure uovo "**panificato**" (torte o biscotti contenenti uovo).

La durata dell'allattamento è stata divisa in fasce d'età: **< 1 mese, 3-4 mesi, 4-6 mesi, 7-9 mesi, 10-12 mesi e > 12 mesi**.

L'inizio dello svezzamento è stato diviso in intervalli: **< 4 mesi, 4 mesi, 5 mesi, 6 mesi e > 6 mesi**.

Sono stati considerati *fattori confondenti principali*: reazioni allergiche ad alimenti riportate dai genitori, eczema, familiarità per allergopatie; altri *minori* erano: consumo materno di uova, fumo materno durante la gravidanza, fumatori in famiglia, presenza di fratelli, regione d'origine dei genitori e introito economico familiare.

Per l'analisi statistica è stato usato un modello di regressione multi-variato, separato per i 3 diversi scopi (allattamento al seno, inizio svezzamento, introduzione uovo), riportando i dati come odds ratio (OR) e con intervallo di confidenza al 95%. Ogni analisi è stata aggiustata per i fattori confondenti principali.

Il comitato etico dello Stato di Vittoria ha approvato lo studio.

### **Risultati**

Dei 3552 bambini eleggibili, il 73% ha partecipato allo studio. Dei 448 con prick test positivi, il 76% (340/448) hanno eseguito il TPO.

In totale a 231 bambini (8.9%) è stata diagnostica l'allergia all'uovo.

*Epoca introduzione uovo/allergia uovo (table II)*

Se l'uovo viene introdotto tra i 4-6 mesi vi è un rischio più basso di sviluppare allergia all'uovo rispetto a introduzioni più tardive, soprattutto dopo i 10 mesi di età. Tale dato è confermato anche dopo l'aggiustamento per i fattori "confondenti".

*Durata allattamento al seno + avvio svezzamento/allergia uovo (table II)*

Dopo aggiustamento per i fattori "confondenti", non si dimostra alcuna correlazione tra la durata dell'allattamento al seno e l'avvio dello svezzamento con l'allergia all'uovo.

**TABLE II.** Association between infant dietary factors and egg allergy at 1 year of age

Variable	No.*	Egg allergy (%)	Unadjusted		Adjusted	
			OR (95% CI)	P value, trend	OR (95% CI)	P value, trend
Age at introduction of egg (mo)†						
4-6	485	5.6	1.0	<.001	1.0	<.001
7-9	933	7.8	1.4 (0.9-2.3)		1.3 (0.8-2.1)	
10-12	730	10.1	1.9 (1.2-3.0)		1.6 (1.0-2.6)	
>12	98	27.6	6.5 (3.6-11.6)		3.4 (1.8-6.5)	
Age at introduction of solids (mo)‡						
<4	69	4.4	1.0	.70	1.0	.16
4	354	9.0	2.2 (0.7-7.4)		1.7 (0.5-6.0)	
5	636	8.8	2.1 (0.6-7.0)		1.2 (0.4-4.3)	
6	996	9.4	2.3 (0.7-7.4)		1.2 (0.4-4.2)	
>6	106	5.7	1.3 (0.3-5.5)		0.7 (0.2-3.0)	
Duration of breast-feeding (mo)§						
<1	293	5.5	1.0	.005	1.0	.088
1-3	311	7.7	1.4 (0.8-2.8)		1.1 (0.5-2.2)	
4-6	328	10.4	2.0 (1.1-3.7)		1.1 (0.6-2.3)	
7-9	285	10.9	2.1 (1.1-4.0)		0.9 (0.5-1.9)	
10-12	312	11.5	2.3 (1.2-4.2)		0.9 (0.4-1.8)	
>12	655	11.0	2.1 (1.2-3.7)		0.7 (0.4-1.4)	

Bambini con familiarità per allergia alimentare o storia personale di eczema o reazioni avverse ad alimenti mostravano un rischio più alto se l'uovo veniva introdotto tardivamente fino a 4.5 volte se introdotto dopo i 12 mesi (table III).

**TABLE III.** Relationship between timing of introduction of egg and egg allergy stratified by low-risk versus high-risk infants as defined by the presence of a positive family or personal history of food allergy, a personal history of eczema in infants, or both

Age introduced to egg (mo)	Low-allergy-risk infants*				High-allergy-risk infants†			
	No.	Allergic (%)	OR(95% CI)	P value, trend	No.	Allergic (%)	OR (95% CI)	P value, trend
4-6	289	1.4	1.0	.022	206	12.6	1.0	<.001
7-9	514	2.9	2.1 (0.7-6.5)		438	13.7	1.1 (0.7-1.8)	
10-12	404	4.5	3.3 (1.1-9.9)		341	17.3	1.4 (0.9-2.4)	
>12	30	0.0	ND		69	39.1	4.5 (2.4-8.4)	

*Tipo e epoca della prima introduzione dell'uovo e allergia all'uovo (table IV)*

Gli autori riportano letteralmente che, dopo aver stratificato per tipo di cottura, l'aumento dell'età di introduzione è associata ad aumento del rischio di sviluppare allergia all'uovo se quest'ultimo è cotto, ma non se è panificato. Anche dopo aver aggiustato i dati per i fattori confondenti i dati non cambiano. Aggiungono poi che il rischio minore si osserva per i bambini che introducono l'uovo cotto tra i 4-6 mesi, anche più di quelli che lo prendono "panificato" e quindi questo dato fa perdere "peso" ai precedenti studi che sembravano dimostrare un vantaggio "immunologico" dell'uovo panificato per acquisire la tolleranza all'uovo (Konstantinou et al. JACI 2008; 122: 414). Solo l'uovo cotto, quindi, sembra essere protettivo.

**TABLE IV.** Type and timing of egg introduction and relationship with egg allergy

Variable	No.	Allergic (%)	Unadjusted		Adjusted*	
			OR (95% CI)	P value, trend	OR (95% CI)	P value, trend
Cooked egg given first†						
4-6 mo	162	1.9	1.0	.002	1.0	.003
7-9 mo	459	7.6	4.4 (1.3-14.4)		4.4 (1.3-15.1)	
10-12 mo	394	10.2	6.0 (1.8-19.6)		5.9 (1.7-19.9)	
Baked egg given first‡						
4-6 mo	321	7.2	1.0	.22	1.0	.63
7-9 mo	468	7.9	1.1 (0.6-1.9)		1.0 (0.5-1.7)	
10-12 mo	325	9.9	1.4 (0.8-2.5)		1.1 (0.6-2.1)	

## Conclusioni

Questo è il primo studio di popolazione su larga scala che esamina la relazione tra l'avvio dello svezzamento e il successivo sviluppo di AA. Il rischio minore di sviluppare allergia all'uovo è stato osservato nei bambini che hanno introdotto l'uovo per la prima volta tra 4-6 mesi e in forma "cotta". In contrasto, l'età di introduzione dei solidi o la durata dell'allattamento non sembrano avere alcun peso, per lo meno dopo un aggiustamento dei dati per i fattori confondenti maggiori (familiarità, eczema, precedenti reazioni allergiche riportate dai genitori).

Gli autori concludono dicendo che i dati da loro ottenuti suggeriscono "fortemente" che introdurre l'uovo cotto tra i 4 e i 6 mesi di vita potrebbe proteggere dall'allergia all'uovo e che invece l'introduzione dopo i 10-12 mesi potrebbe esacerbarla. Se tale osservazione venisse confermata, un cambiamento nelle linee guida potrebbe determinare una diminuzione della prevalenza dell'allergia all'uovo.

*francescasaretta@yahoo.it*