

Natural history of child food allergies – Analyzing the time factor

Istoria naturală a alergii lor alimentare la copil – analizând factorul timp

Mirela Ionela Stocklosa¹, Raluca Maria Vlad^{2,3}, Coriolan Ulmeanu^{2,3}

¹Spitalul Clinic „Ion Cantacuzino”, București, România

²Clinica Pediatrie 3, Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, România

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

ABSTRACT

Food allergy is a hot topic, considering the rise in incidence the allergic disease exhibits in children. Nevertheless, the recent medical literature does not cover the natural history and evolution particularities of this disease. The first atopic diseases are food allergies and atopic dermatitis, followed by asthma and allergic rhinitis. The most frequent food allergies are cow's milk protein, egg, wheat, soy, peanut and fish. The severity of symptoms on the onset of cow's milk protein allergy is predictive for a negative impact on length of the disease. Egg allergy is a predictive factor for asthma. Peanut and fish allergies may be persistent into adulthood. Food allergy is polymorphic, the diagnosis takes time and the course of the disease is different for different allergens and clinical forms.

Keywords: food allergy, tolerance

REZUMAT

Alergia alimentară este un subiect de mare actualitate în contextul creșterii semnificative a incidenței bolilor alergice la copil. În literatura ultimilor ani lipsesc însă date recente despre istoria naturală și particularitățile de evoluție. Primele manifestări ale atopiei sunt alergiile alimentare și dermatita atopică, urmând astmul bronșic și rinita alergică. Cele mai frecvente alergii alimentare sunt la proteinele laptelui de vacă, ou, grâu, soia, alune și pește. Severitatea simptomelor la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă este considerată factor de prognostic negativ pentru durata bolii. Alergia alimentară la ou reprezintă un factor predictiv pentru dezvoltarea astmului bronșic. Alergiile alimentare la alune și la pește sunt forme de alergie persistentă în perioada de adult. Alergia alimentară este o patologie polimorfă, diagnosticul este de durată și evoluția variabilă în timp în funcție de alergenul incriminat și forma de manifestare a bolii.

Cuvinte cheie: alergie alimentară, toleranță

INTRODUCERE

Alergia alimentară debutează cel mai frecvent în copilărie. Primele manifestări ale atopiei sunt alergiile alimentare și dermatita atopică, urmând, odată cu creșterea în vârstă, să fie înlocuite de astmul bronșic și rinita alergică („marșul alergic”) (1,2). Astfel, un copil cu teren atopic este candidat pentru una sau mai multe afecțiuni alergice.

Evoluția naturală a alergiilor alimentare nu este bine cunoscută deoarece rezultatele studiilor actuale sunt diferite (în funcție de designul studiului). Majoritatea alergiilor alimentare sunt dobândite în primii doi ani de viață (3). Cele mai frecvente aler-

gii alimentare sunt la proteinele laptelui de vacă, ou, grâu, soia, alune și pește. În general, alergia la proteinele laptelui de vacă, ou, grâu și soia dispar odată cu înaintarea în vârstă. Totuși, alergia alimentară la alune, pește și crustacee tinde să persiste toată viața (4).

Alergia la proteinele din laptele de vacă

Alergia la proteinele din laptele de vacă este, de obicei, prima manifestare a marșului alergic (5). Simptomele acestei alergii sunt observate frecvent din primele două luni de viață (6-8).

Intervalul de timp până la dobândirea toleranței imunologice este variabil. În primele studii de co-

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Raluca Maria Vlad

E-mail: ralu_neagoe@yahoo.com

Article History:

Received: 18 May 2019

Accepted: 2 June 2019

hortă, alergiile la proteinele din laptele de vacă durează în medie 1 an (9). Într-un studiu realizat în Italia, în care s-a folosit testul de provocare dublu-orb-placebo controlat pentru diagnosticul alergiei la proteinele din laptele de vacă, durata medie a acestei afecțiuni a fost de 23 de luni (10). În studiile mai recente, se observă că doar în 80% dintre cazuri se obține o toleranță imunologică la proteinele din laptele de vacă la vârsta de 3-4 ani (10-12).

Evoluția alergiei la proteinele din laptele de vacă a fost studiată în funcție de tipul reacției clinice la debut (imediată sau tardivă), cât și din punct de vedere al influenței mecanismului fiziopatologic (IgE mediat sau non IgE mediat). Astfel, într-un studiu finlandez, s-a observat că, în cazul copiilor cu reacții întârziate, alergiile alimentare s-au remis mai devreme decât în cazul celor cu reacții imediate (64%, 92% și 96% față de 31%, 53% și 63% la 2, 3 și 4 ani) (13). Copiii cu alergii alimentare non-IgE mediate au obținut toleranță imunologică mai devreme decât cei cu alergii IgE mediate, la o vârstă medie de 5 ani (13-15). În cadrul studiului EuroPrevall, copiii cu alergii la proteinele din laptele de vacă non-IgE mediate au dobândit toleranță imunologică după 1 an (16).

În cazul copiilor cu alergii alimentare care asociază simptome respiratorii, durata afecțiunii alergice este mai îndelungată (10).

O preocupare deosebită a studiilor a fost aceea de a identifica factori de prognostic pentru evoluția alergiei la proteinele din laptele de vacă. Istoricul familial pozitiv pentru boli alergice (astm bronșic, rinită alergică, dermatită atopică) reprezintă un factor de prognostic pentru o evoluție de durată a afecțiunii alergice (17). De fapt, numai prezența astmului bronșic, rinitei alergice sau dermatitei atopice în antecedentele heredo-colaterale reprezintă un factor de prognostic mult mai important decât prezența alergiei alimentare în antecedentele familiale (18). Existența în familie a mai mult de doi membri cu alergii a fost puternic predictivă pentru dezvoltarea alergiei alimentare la copil (18).

Severitatea simptomelor la debutul alergiei la proteinele din laptele de vacă este considerată factor de prognostic negativ pentru durata bolii (5,10). Asocierea simptomelor respiratorii la debutul alergiei cu simptome cutanate și/sau digestive este considerată factor de risc pentru persistența îndelungată și rezoluția mai lentă a alergiei la proteinele din laptele de vacă (10,19).

Diametrul reacției cutanate crescut la testele prick cu lapte proaspăt a fost semnificativ corelată cu eșecul dobândirii toleranței imunologice (10). Toți pacienții cu alergii la proteinele din laptele de vacă

și teste cutanate prick negative la vârsta de 1 an au dezvoltat toleranță imunologică la aceste proteine până la vârsta de 3 ani.

Scăderea titrurilor anticorpilor IgE specifici sunt factori de prognostic pentru dezvoltarea toleranței imunologice (13,19). O scădere cu 99% a anticorpilor IgE anti-proteină din laptele de vacă mai mult de 12 luni se corelează cu o probabilitate de 94% de dobândire a toleranței imunologice la proteinele din laptele de vacă (19). Subtipurile de anticorpi IgE anti-proteina laptelui de vacă au fost studiate. Prezența anticorpilor anticazeină au fost asociați cu formele persistente de alergii la proteinele din laptele de vacă (10,20).

În studiul său, Wood a arătat că 70% dintre pacienții cu IgE anti-proteină lapte vacă pozitiv dar <2kUA/l au dobândit toleranță imunologică față de 23% dintre pacienți cu IgE anti-proteină lapte vacă >10 kUA/l (21).

Sensibilizările simultane decelate prin teste cutanate sau teste serologice, în special la carnea de vacă, ouă, grâu și soia, sunt factori de prognostic negativ pentru alergiile la proteinele din laptele de vacă (10).

Alergia la ou

În studiile realizate în Suedia (22) și Spania (23) s-a evidențiat că majoritatea copiilor cu alergii la ou devin toleranți la o vârstă fragedă. Aproximativ 66% dintre copiii incluși în studiu au devenit toleranți la ou la vârsta de 7 ani.

În studiile din SUA, proporția cazurilor de rezoluție a alergiei alimentare la ou a fost mult mai mică: 26% au dobândit toleranță imună la vârsta de 6 ani, iar la 10 ani doar 53% dintre copii nu mai prezentau această alergii (24). Factori de prognostic pentru persistența alergiei alimentare la ou evidențiați în acest studiu sunt reprezentați de titrurile inițiale crescute ale anticorpilor IgE specifici, prezența unei alte boli atopice și existența mai multor alergii alimentare.

Severitatea simptomatologiei inițiale nu se corelează cu evoluția bolii (25). Totuși, existența manifestărilor respiratorii în cadrul alergiei alimentare la ou se corelează mai frecvent cu formele persistente (23,26).

Există o asociere între rezultatele testelor cutanate prick, titrurile anticorpilor IgE specifici și evoluția clinică a alergiei. Reducerea titrurilor anticorpilor IgE specifici reprezintă un marker de evoluție favorabilă (4). În studiul lui Boyano-Martinez, copiii care își redobândeau toleranță imună la ou prezentau diametrul papulei la testul cutanat prick < 6 mm (23).

Alergia alimentară la ou reprezintă un factor predictiv pentru dezvoltarea astmului bronșic, a altor alergii alimentare și a sensibilizărilor respiratorii ulterioare (27,28). 46% dintre copiii sensibilizați la ou vor fi sensibilizați la mușeșii până la vârsta de 3 ani. 40% dintre aceștia vor dezvolta astm bronșic până la vârsta de 5 ani. La adulți, astmul bronșic este de 10 ori mai frecvent la cei care au avut teste cutanate pozitive la ou, lapte sau amândouă la 3 luni, 6 luni sau 2 ani, comparativ cu cei fără sensibilizări dovedite prin teste cutanate sau serologice.

Alergia la alune

Alergia alimentară la alune este o formă de alergie persistentă deoarece nu se ameliorează odată cu trecerea la viața de adult. Studiile din SUA au evidențiat că doar 20% dintre copii redobândesc toleranța imună la alune (29-33). Totodată, în cazul acestei alergii, există un risc de aproximativ 4% de recurență a afecțiunii după remisia inițială (32).

Alergia la grâu

Alergia alimentară la grâu este o formă de alergie care se remite odată cu creșterea. Aproximativ 65% dintre copiii cu această alergie își redobândesc toleranța imună la vârsta de 12 ani. O mică proporție vor prezenta această alergie și în perioada de adolescență (34).

Alergia la soia

Copiii care au alergie la proteinele din laptele de vacă pot avea alergie și la soia în proporție de

8-14% dintre cazuri (35). Într-un studiu retrospectiv, toleranța la soia s-a obținut în proporție de 50% la vârsta de 7 ani și 69% la vârsta de 10 ani (36).

Alergia la pește și crustacee

Această formă de alergie alimentară persistă pe tot parcursul vieții (37), recomandându-se dieta de excludere strictă, inclusiv evitarea contactului cu pielea sau căile respiratorii (38).

În diverse studii s-a demonstrat existența unei reacții încrucișate între crustacee și praful de casă, ceea ce este important în managementul acestor alergii (39,40).

CONCLUZII

Alergia alimentară este un subiect de mare actualitate în contextul creșterii semnificative a incidenței bolilor alergice la copil. Literatura ultimilor ani se axează însă în principal pe metode moderne de diagnostic și tratament, lipsind date recente despre istoria naturală și particularitățile de evoluție. Este vorba despre o patologie polimorfă, diagnosticul este de durată și persistența simptomatologiei variabilă în timp în funcție de alergenul incriminat și forma de manifestare a bolii. Cu puține excepții, toleranța este dobândită în primii ani de viață în procente importante.

BIBLIOGRAFIE

1. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U- Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 108, 709-14
2. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U- Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2004, 113, 925-31
3. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics*, 2003, 111, 1631-7
4. Sampson HA- Update on food allergy. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2004, 113, 805-19
5. World Allergy Organisation (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *WAO Journal* 2010
6. De Boissieu D, Mantarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: A possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1997; 86, 1042-1046
7. Jarvinen K-M, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge via human milk evokes immune responses in suckling infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 135, 506-512
8. Jarvinen K-M, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breastfed infants. *Clinical and Experimental Allergy*, 2001, 31, 978-987
9. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:1-136
10. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2008; 101, 166-173
11. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: Immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23, 124-131
12. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34, 866-870
13. Vanto T, Helpila S, Juntunen-Backman K et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004; 144, 218-222
14. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 3; 23-28
15. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005. 116; 869-875

16. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children- EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015; 70, 963-72
17. Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28; 817-823
18. Koplin J, Allen K, Gurrin L.C, Peters R.L, Lowe A.J, Tang, M, Dharmage S, HealthNuts Study Team. The impact of family history allergy on risk of food allergy: a population-based study on infants. *Int J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 5364-5377
19. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114; 387-391
20. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120; 1172-1177
21. Wood RA, Sicherer S, Vickery B, Jones S, Liu A, Fleischer D, Henning A, Mayer L, Burks W, Grishin A, Sampson H. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131, 805-812
22. Hattevig G, Kjellmann B, Bjorksten B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987; 17, 571-578
23. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-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; 10; 304-309
24. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120; 1413-1417
25. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawloski NA. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92, 217-24
26. 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
27. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11, 162-7
28. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108, 720-5
29. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107, 367-74
30. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000; 137, 749-55
31. Green TD, LaBelle VS, Steele PH, Kim EH, Lee LA, Mankad VS. Clinical characteristics of peanut-allergic children: recent changes. *Pediatrics* 2007; 120, 1304-10
32. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114, 1195-201
33. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: Extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120, 717-9
34. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102, 410-5
35. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Harden K, Noone S, Martin D, Leung S, Wilson G. Soy allergy in infant and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134, 614-22
36. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125, 683-6
37. Sicherer SH, Munoz-Furlong, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114, 159-65
38. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Cur Opin. Allergy Clin Immunol* 2003; 3, 211-5
39. Pajno GB, Morabito L, Barberio G. Allergy to house dust mite and snails: A model of cross-reaction between food and inhalant allergens with a clinical impact. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18, 163-4
40. Azofra J, Lombardero M. Limpet anaphylaxis: Cross-reactivity between limpet and house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 2003; 58, 146-9.